

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА В УСЛОВИЯХ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ: АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА ИСХОДЫ

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT PROGRAM FOR ACUTE CORONARY SYNDROME WITH THE TYPE 2-DIABETES IN THE CONDITION OF HYPERVENTILATION: ANALYSIS OF IMPACT TO OUTCOMES

**N. Voronin
S. Kuznetsov
D. Kuznetsov**

Summary. The article presents data from an original study on the implementation and empirical verification of the effectiveness of the developed therapeutic complex aimed at improving the intensive treatment of the nosological association «acute coronary syndrome (as the underlying disease) + type 2 diabetes mellitus (as a background pathology) + hyperventilation syndrome (as a concomitant state)». The author's therapeutic complex is based on a controlled change in auxiliary respiratory oxygenation «downward», provided that basic pharmacotherapy must be supplemented with a balanced combination of antihypoxic drugs and antiaggregant of new generation. A comparative study of two groups of thematic patients was carried out — using the developed complex and using the «traditional approach». The complex key parameters of the outcomes of the underlying disease in patients were studied using clinical assessment of functional classes of angina pectoris and veloergometric assessment of exercise tolerance. When using the developed therapeutic complex in comparison with the «traditional approach», a fundamental improvement in the outcomes of angina pectoris was established, which was confirmed by both the ratio of functional classes and the results of bicycle ergometry. The obtained data of intergroup differences have a high level of statistical significance. This proved the significant actual effectiveness of the developed therapeutic complex. The data presented in the article are distinguished by novelty and practical applicability, which makes it possible to recommend them for further implementation in the practice of the clinic of internal diseases.

Keywords: unstable angina pectoris, diabetes mellitus, hyperventilation syndrome, therapeutic complex, outcomes.

Воронин Никита Игоревич

Директор, врач-кардиолог, ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Тамбов

nikita-tmb@yandex.ru

Кузнецов Сергей Иванович

Д.м.н., профессор, врач-кардиолог, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж

09ksi@mail.ru

Кузнецов Дмитрий Сергеевич

Врач-кардиолог, БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж

medical@tsumtmb.ru

Аннотация. В статье представлены данные оригинального исследования по реализации и эмпирической проверке эффективности разработанного терапевтического комплекса, направленного на улучшение интенсивного лечения нозологической ассоциации «острый коронарный синдром (в качестве основного заболевания) + сахарный диабет второго типа (в качестве фоновой патологии) + гипервентиляционный синдром (в качестве сопутствующего состояния)». Авторский терапевтический комплекс основан на контролируемом изменении вспомогательной респираторной оксигенации «в сторону уменьшения» при условии обязательного дополнения базисной фармакотерапии сбалансированной комбинацией препаратов антигипоксического действия и дезагрегантом нового поколения. Проведено сравнительное исследование двух групп тематических пациентов — с применением разработанного комплекса и с использованием «традиционного подхода». Изучены комплексные ключевые параметры исходов основного заболевания у пациентов — с помощью клинической оценки функциональных классов стенокардии и велоэргометрической оценки толерантности к физической нагрузке. При использовании разработанного терапевтического комплекса по сравнению с «традиционным подходом» установлено принципиальное улучшение исходов стенокардии, что подтверждено как соотношением функциональных классов, так и результатами велоэргометрии. Полученные данные межгрупповых различий имеют высокий уровень статистической значимости. Это доказало значительную фактическую эффективность разработанного терапевтического комплекса. Представленные в статье данные отличает новизна и практическая применимость, что позволяет рекомендовать их к дальнейшему внедрению в практику клиники внутренних болезней.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, сахарный диабет, гипервентиляционный синдром, терапевтический комплекс, исходы.

Введение

Острый коронарный синдром представляет собой наиболее часто встречающийся вариант ишемической болезни сердца (ИБС). Данное заболевание вследствие высокого уровня встречаемости среди популяции, критического характера течения и тяжелых последствий отличает исключительный уровень медикосоциальной значимости [16,17] и оно продолжает представлять за счет этого собой нерешенную до конца проблему [9, 17], многие аспекты которой не исследованы в надлежащей степени. Одним из наиболее важных подобных аспектов является присутствие различных — коморбидных по отношению к ИБС — состояний [13,14], среди которых сахарный диабет второго типа имеет особенно важное патогенетическое и статистическое значение [5]. Известно, что стенокардию на его фоне отличает более тяжелое течение и прогноз [8]. Отдельным и малоизученным до настоящего времени фактором, осложняющим течение самых различных форм соматической патологии, является т.н. «гипервентиляционный синдром» [1, 19], патогенетическое значение которого продолжительное время было недооценено и интерес к которому в последнее время значительно возрастает [2,4,20]. Тем не менее, несмотря на очевидные клинико-патогенетические предпосылки, его значение при остром коронарном синдроме, включая нестабильную стенокардию, также изучено недостаточно [6,18]. Соответственно, работ, посвященных сочетанию всех трех обозначенных патологических состояний, до настоящего времени практически не выполнено. Таким образом, научно-практическая проблема нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа и с сопутствующим гипервентиляционным синдромом в достаточной степени актуальна. Одним из ее наиболее значимых аспектов является разработка и реализация усовершенствованных программ интенсивного лечения, адаптированных для данной трехкомпонентной нозологической ассоциации. При этом интегральным критерием эффективности предлагаемых программ лечения будет являться оценка исходов [11]. Однако, несмотря на очевидную научно-практическую значимость, подобных исследований до настоящего времени не проведено.

Теоретический анализ

Исследования, направленные на изучение острого коронарного синдрома [9], коморбидной по отношению к ней патологии в целом [13,14] и сахарного диабета в частности [5,6], а также гипервентиляционного синдрома [3,4] достаточно продолжительно проводятся как в России [8,12,14], так и за рубежом [18,19,20]. Однако, именно проблема оптимизации лечения острого

коронарного синдрома (далее нестабильной стенокардии) на фоне сахарного диабета второго типа и с сопутствующим гипервентиляционным синдромом практически не изучена, что доказывает низкий уровень ее научной разработанности [1,2,17].

На основе детализированного теоретического анализа выявленной проблемы были сформулированы следующие «рабочие» научные гипотезы — в аспекте исхода основного заболевания:

- ◆ «традиционный подход» к интенсивной терапии в клинической ситуации «острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия) + сахарный диабет второго типа + гипервентиляционный синдром» является относительно низкоэффективным решением этой проблемы, т.к. имеет существенные недостатки;
- ◆ разработанный в составе настоящего исследования терапевтический комплекс, напротив, принципиально улучшает эффективность интенсивного лечения в этой ситуации, т.к. в значительной степени устраняет недостатки «традиционного подхода».

С целью разрешения выявленной проблемы, а также доказательств выдвинутых научных гипотез, запланировано и реализовано настоящее исследование.

Цель исследования

Разработать терапевтический комплекс, направленный на улучшение лечения острого коронарного синдрома (далее нестабильной стенокардии) на фоне сахарного диабета второго типа с сопутствующим гипервентиляционным синдромом, с последующей интегральной оценкой его фактической эффективности на основе анализа исходов.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование 300 пациентов, соответствовавших модели: «ИБС, острый коронарный синдром + сахарный диабет II типа в стадии компенсации + гипервентиляционный синдром». Исходная выборка пациентов была стратифицирована на 2 контрастные группы по 100 человек, различающиеся по признаку используемой программы лечения:

- ◆ группа 1 (контрольная, $n_1 = 100$ чел.) — с применением только базисного лечения в формате т.н. «традиционного подхода»;
- ◆ группа 2 (основная, $n_2 = 100$ чел.) — с применением разработанного терапевтического комплекса помимо базисного лечения.

Базисное лечение включало вспомогательную оксигенацию, инфузионную терапию, применение препаратов нитроглицерина, β_1 -адреноблокаторов, мультимодальную анальгезию (частичные агонисты опиоидных рецепторов + нестероидные противовоспалительные соединения), гепаринотерапию, глюкозо-калиймагний-инсулиновую смесь, и проводилось в полном соответствии с рекомендациями МЗ РФ и Российского кардиологического общества.

Разработанный терапевтический комплекс представил собой практическую реализацию авторской концепции направленной коррекции гипервентиляционного синдрома в виде контролируемого изменения вспомогательной респираторной оксигенации «в сторону уменьшения» (с «целевыми» параметрами: $pO_2 = 44-46$ мм рт. ст., $pCO_2 = 38-40$ мм рт. ст., $St_aO_2 = 94-95\%$) при условии обязательного дополнения базисной фармакотерапии сбалансированной комбинацией препаратов антигипоксического действия (в ее состав были включены милдронат, рибоксин, никотинамид, рибофлавин, янтарная кислота и α -липоевая кислота) [10] и дезагрегантом нового поколения — клопидогрелем [12].

Комплекс использовал принципы патогенетической обоснованности, обеспечения максимальной биодоступности, быстроты начала и интенсивности действия, лекарственного синергизма, устранения гипервентиляции в сочетании с фармакологической профилактикой / коррекцией гипоксических состояний.

Патогенетическая обоснованность разработанного терапевтического комплекса заключалась в том, что: 1) учитывая потенциально негативное воздействие гипервентиляционного синдрома на пациентов с кардиальной патологией применено его устранение за счет контролируемого ограничения вспомогательной респираторной поддержки (при этом уровень оксигенации никогда не снижался относительно нижней границы референтных значений); 2) в свою очередь, учитывая повышенную склонность пациентов с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом к развитию гипоксических состояний и возрастающую потребность тканей в кислороде, с целью профилактики этих явлений в условиях выбранного режима оксигенации был применен сбалансированный мультимодальный комплекс препаратов антигипоксического действия. Максимальная биодоступность, быстрота и интенсивность обеспечивалась за счет преимущественно внутрисосудистого введения препаратов в остром периоде заболевания. Лекарственный синергизм обеспечивался за счет перманентного использования выбранных препаратов с различным механизмом действия, но направленных на поддержа-

ние эффектов друг друга и достижение профилактики развития гипоксии в условиях принудительного устранения гипервентиляционного синдрома.

Собственно устранение гипервентиляции в сочетании с профилактикой / коррекцией гипоксических состояний обеспечивалось за счет контролируемой коррекции респираторной оксигенации «в сторону уменьшения» при одновременном введении сбалансированного комплекса антигипоксантов.

Исследовались следующие показатели исхода основного заболевания:

- ◆ функциональный класс (ФК) стенокардии;
- ◆ уровень толерантности к физической нагрузке.

Параметры исхода оценивались по завершению острого периода нестабильной стенокардии (в большинстве случаев — это 10-е сутки от момента госпитализации).

Были применены следующие методы исследования:

- ◆ клинический: оценка функционального класса (ФК) стенокардии по комплексу признаков;
- ◆ инструментальный: велоэргометрия (ВЭМ);
- ◆ статистический: метод сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот с помощью критерия согласия Пирсона с определением его фактического значения (χ^2), количества степеней свободы (df) и уровня статистической значимости (p); минимальный принятый уровень статистической значимости результатов $p < 0,05$ [7,15,21].

Методика

ВЭМ применялась с целью диагностики скрытой ишемии миокарда, которая может сохраниться в различной степени даже после периода интенсивного лечения острого коронарного синдрома, имеет принципиальное значение для: 1) объективизированной оценки текущего кардиологического статуса пациента, 2) итоговой оценки результативности лечения острого периода стенокардии, 3) планирования различных вариантов продолжения лечения, 4) определения возможностей реабилитации, 5) прогнозирования дальнейшего сердечно-сосудистого риска. Обоснованием выбора метода явилось то, что ВЭМ является одним из наиболее надежных, доступных и доказательных методов в указанном отношении тестом толерантности к физической нагрузке, который назначается пациентам по окончании лечения острого периода ИБС.

В основе метода ВЭМ лежит тот факт, что ишемия миокарда, возникающая при физической нагрузке у лиц, страдающих ИБС, сопровождается характерными из-

менениями на ЭКГ (депрессией или элевацией сегмента ST, изменениями зубцов T, нарушениями сердечной проводимости и / или возбудимости). При реализации этой методики пациент получает нагрузку на велотренажере, которая постепенно повышается. В это же время происходит мониторинг и регистрация ЭКГ, ЧСС и АД. Фиксируется уровень нагрузки, при котором появляются нежелательные явления по регистрируемым параметрам — т.е. критерии к ее прекращению. Данный уровень соответствует действительной толерантности к физической нагрузке.

ВЭМ-тест выполнялся в положении пациента сидя по непрерывно-возрастающей ступенчатой методике со скоростью педалирования 60 оборотов в минуту. Начиная с 25 Вт через каждые 3 минуты нагрузка возрастала на 100% от исходной до достижения субмаксимальной ЧСС, равной 75% от максимальной возрастной ЧСС или до появления критериев прекращения пробы. На каждом этапе нагрузки регистрировалась ЭКГ в 12-ти отведениях, измерялось АД по методу Короткова. За критерии прекращения нагрузки выбраны следующие:

1. горизонтальное или корытообразное смещение сегмента ST на 0,15–0,2 мВ или более в одном или нескольких отведениях по сравнению с ЭКГ, зарегистрированной в покое перед исследованием;
2. горизонтальное смещение сегмента ST вверх на 0,1–0,15 мВ и более по сравнению с исходным в одном или нескольких отведениях;
3. восходящая депрессия сегмента ST более 0,15–0,2 мВ от точки g через 0,08 сек;
4. появление нарушений возбудимости миокарда (пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии, парной желудочковой экстрасистолии);
5. возникновение значительных желудочковых аритмий при умеренной нагрузке (менее 79% от максимальной ЧСС);
6. подъем систолического артериального давления (САД) более 240 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) более 120 мм рт. ст.;
7. достижение субмаксимальной ЧСС;
8. появление стенокардитического болевого синдрома.

Интерпретация результатов прямых оценок показателей:

- ◆ получаемое по официальной классификации значение функционального класса принимает 1 из 4 значений в диапазоне от ФК I до ФК IV, где ФК I — наиболее благоприятный результат, ФК IV — наименее благоприятный;
- ◆ получаемое по результату велоэргометрии (ВЭМ) значение толерантности к физической нагрузке находится в следующей зависимости

от диапазона потребляемой мощности прибора, в котором у пациента появляются ЭКГ-, АД- или клинические проявления стенокардии или сердечной недостаточности: 1) ≤ 25 Вт — низкая, 2) 26–100 Вт — средняя, 3) > 100 Вт — высокая.

Методологической особенностью данного исследования является то, что результаты оценок исходов основного заболевания по ВЭМ и ФК получались синхронизировано.

Основное техническое оснащение: 1) Классификация функциональных классов стенокардии Канадского кардиологического общества (1976), 2) нагрузочный велоэргометрический комплекс «Валента» («NevaTrade», Россия, Санкт-Петербург), велоэргометрический комплекс — стресс-система «КАРДИОТЕХНИКА» («Инкарт», Россия), 3) персональный компьютер с прикладным программным обеспечением StatSoft Statistica 6.0.

О состоятельности выдвинутых в исследовании научных гипотез и эффективности предлагаемых терапевтических подходов свидетельствуют полученные результаты.

Результаты

Результаты исследования формирования функциональных классов стенокардии (ФК). Согласно данным, на этапе выписки из стационара распределения исходов по градациям в группах имели статистически значимые различия: в контрольной группе: ФК I — 7%, ФК II — 37%, ФК III — 56%, в основной группе: ФК I — 34%, ФК II — 35%, ФК III — 31%. При сопоставлении количественных распределений исходов нестабильной стенокардии гипервентиляционным синдромом в группах с применением «традиционного подхода» и разработанного терапевтического комплекса в последнем случае результаты представились значительно более лучшим. Тем не менее, для математической проверки реальной статистической значимости полученных результатов на текущем этапе исследования 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 также явилось применение критерия χ^2 для сравнения наблюдаемой и ожидаемой частот исходов. В результате выявлен высокий уровень статистической значимости различий между наблюдаемыми («традиционный подход») и ожидаемыми («разработанный терапевтический комплекс») частотами исходов нестабильной стенокардии: $\chi^2 = 41,71675$, $df = 2$, $p < 0,000000$. Таким образом, в завершение периода наблюдения статистический анализ выявил наличие ста-

статистически значимых межгрупповых различий показателя исхода нестабильной стенокардии ($p = 0,0000003$, что превышает 99%-й уровень значимости различий).

Очевидно, что группу пациентов с применением «традиционного подхода» в наибольшей степени характеризует третий функциональный класс, второй и первый функциональные классы занимают 2-е и 3-е места соответственно.

Группу пациентов с разработанного терапевтического комплекса в наибольшей степени характеризует второй функциональный класс, при этом первый и третий функциональные классы занимают 2-е и 3-е места соответственно.

Количество пациентов с ФК I повышено по сравнению с таковым в контрольной группе — в 4,86 раза, количество же пациентов с ФК II, напротив, снижено в 1,06 раза, с ФК III — в 1,81 раза.

Анализируя имеющиеся результаты выявленных межгрупповых статистических различий (сравнение «традиционный подход» / «разработанный комплекс»: $\chi^2 = 41,71675$, $df = 2$, $p < 0,000000$), следует установить, что: при нестабильной стенокардии, осложненной сахарным диабетом второго типа и сопутствующим гипервентиляционным синдромом, «замена» традиционного подхода на разработанный терапевтический комплекс в значительной степени улучшает исходы: имеет место принципиальное снижение исходов в виде ФК III, умеренное снижение исходов в виде ФК II и принципиальное повышение в виде ФК I.

Результаты исследования формирования ВЭМ-толерантности к физической нагрузке. Инструментальным подтверждением различий исходов стенокардии в группах с применением «традиционного подхода» и разработанного терапевтического комплекса явились результаты верификации толерантности к физической нагрузке, определяемой с помощью велоэргометрического теста на 10-е сутки наблюдения. На этапе выписки из стационара распределения исходов по градациям в группах имели статистически значимые различия: в контрольной группе: высокая (> 100 Вт) — 9%, средняя (26–100 Вт) — 36%, низкая (< 25 Вт) — 55%, в основной группе: высокая (< 25 Вт) — 32%, средняя (26–100 Вт) — 36%, низкая (> 100 Вт) — 32%. При сопоставлении количественных распределений толерантности к физической нагрузке по градациям в группах с применением «традиционного подхода» и разработанного терапевтического комплекса в последнем случае результаты представились значительно более лучшими. Тем не менее, для математической проверки реальной статистической

значимости полученных результатов на текущем этапе исследования в исследуемых группах было произведено их сравнение с помощью метода ожидаемых и наблюдаемых частот — с целью доказать, отличается ли выборочное распределение градаций толерантности между группами или наблюдаемые колебания случайны. Решением этой задачи, соответственно, явилось применение критерия χ^2 для сравнения наблюдаемой и ожидаемой частот градаций толерантности к нагрузке. Выявлен высокий уровень статистической значимости различий между наблюдаемыми («традиционный подход») и ожидаемыми («разработанный терапевтический комплекс») частотами градаций толерантности к физической нагрузке: $\chi^2 = 33,06250$, $df = 2$, $p = 0,000000$.

Таким образом, в завершение периода наблюдения статистический анализ выявил наличие статистически значимых межгрупповых различий показателя толерантности к физической нагрузке ($p = 0,0000003$, что превышает 99%-й уровень значимости различий). Очевидно, что группу пациентов с применением «традиционного подхода» в наибольшей степени характеризует низкая толерантность (55%), средняя и высокая функциональные классы занимают 2-е (36%) и 3-е (9%) места соответственно. Группу пациентов с разработанного терапевтического комплекса в наибольшей степени характеризует средняя степень толерантности (36%), при этом низкая и высокая «разделяют» 2-е место (по 32% соответственно). В итоге количество пациентов с высокой толерантностью оказывается повышено по сравнению с таковым в контрольной группе в 3,56 раз, количество же пациентов с низкой толерантностью, напротив, снижено в 1,72 раза, количество пациентов со средней толерантностью остается неизменным.

Обсуждение результатов

Таким образом, было установлено, что применение разработанного терапевтического комплекса по сравнению «традиционным подходом»:

- ♦ в значительной степени улучшает исходы стенокардии: доказано принципиальное снижение исходов в виде ФК III (– 25%), умеренное снижение исходов в виде ФК II (– 2%) и принципиальное повышение в виде ФК I (+ 27%) ($\chi^2 = 41,71675$, $df = 2$, $p < 0,000000$);
- ♦ повышает на момент завершения периода наблюдения уровень толерантности к физической нагрузке (изменение относительного количества пациентов — с высокой толерантностью: +23%, со средней толерантностью: без изменений, с низкой толерантностью: –23%) ($\chi^2 = 33,06250$, $df = 2$, $p = 0,000000$).

Заключение

Выдвинутая научная гипотеза о том, что «традиционный подход» к интенсивной терапии в клинической ситуации «нестабильная стенокардия + сахарный диабет второго типа + гипервентиляционный синдром» является низкоэффективным решением этой проблемы, т.к. имеет недостатки, подтверждается тем, что:

- ♦ выявлена низкая эффективность «традиционного подхода», а именно — более негативная картина по распределению исходов заболевания по клиническим функциональным классам и велоэргометрическим уровням толерантности к физической нагрузке.

Выдвинутая научная гипотеза о том, что разработанный в составе настоящего исследования терапевтический комплекс, напротив, принципиально улучшает эффективность интенсивного лечения в этой ситуации, т.к. в значительной степени устраняет недостатки «традиционного подхода», подтверждается тем, что:

- ♦ выявлена высокая эффективность разработанного терапевтического комплекса, а именно — достигнута статистически значимо более

позитивная картина распределения исходов заболевания как по функциональным классам, так и по уровням толерантности к физической нагрузке.

Полученные данные свидетельствуют о статистически подтвержденном позитивном влиянии разработанного терапевтического комплекса на исходы неустойчивой стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа с сопутствующим гипервентиляционным синдромом. При этом статистически подтвержденное положительное влияние разработанного терапевтического комплекса значительно превышает таковое у «традиционного подхода». Это подтверждено дублирующими критериями интегральной оценки исхода — формированием функционального класса стенокардии и уровня толерантности в физической нагрузке — по окончании периода стационарного лечения (при этом результаты оценки исхода по двум альтернативным методикам следует считать однонаправленными). Достигнутые в настоящем исследовании результаты позволяют рекомендовать разработанный терапевтический комплекс к внедрению в практику терапевтического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н. 1991. Гипервентиляционный синдром в клинике внутренних болезней: дис. ... д-ра мед. наук. Рязань. 239 с.
2. Агаджанян Н.А. 2003. Гипокапнические и гиперкапнические состояния. Москва.
3. Борзенко С.Я. 2021. Гипервентиляционный синдром (синдром вегетососудистой дистонии). <http://moi03.ru/node/42> (дата обращения: 01.11.2021).
4. Булавин В.В., Жданько И.М., Кальманов А.С., Ярошенко В.П., Ворона А.А., Ремизов Ю.И., Ратушная Е.Н. 2021. Диагностика и лечение гипервентиляционного синдрома у раненых с травматической болезнью. Военно-медицинский журнал. 342 (5): 79–81.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартьянова И.Р., Мокрышева Н.Г., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилева З.Н., Есян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Скланник И.А., Шестакова Е.А. 2021. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва: 222. ISBN978–5–6043776–5–9. DOI: 10.14341/DM12802.
6. Дезьюб Р. 2020. Синдром гипервентиляции. Справочник MSD: профессиональная версия. <https://www.msmanuals.com/ru> (дата обращения: 07.12.2021).
7. Елисеева И.И. 2021. Статистика. Москва: 572 с. ISBN978–5–534–10130–0.
8. Кокожева М.А., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. 2021. Острый коронарный синдром при сахарном диабете: особенности патогенеза, течения и терапии. Профилактическая медицина. 24 (2): 89–96.
9. Коллет Дж. П., Тизель Х., Барбато Х., Бартэлми Дж., Батт Д.Л., Дендэйл П., Доробанту М., Эдвардсен Д., Фоллигет Т., Гейл К.П., Гилард М., Джобс А., Джуни П., Ламбриноу Э., Льюис Б.С., Мехилли Дж., Мелига Э., Меркелли Б., Мюллер Ч., Роффи М., Руттен Ф.Н., Сиббинг Д., Сионтис Дж.К.М. 2021. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. Российский кардиологический журнал. 26 (3): 125–193.
10. Кузнецова Н.В. 2021. Клиническая фармакология. Москва. 272 с.
11. Линчак Р.М. 2021. Острый коронарный синдром 2021. Современные алгоритмы ведения в остром периоде и после выписки из стационара. Москва. congress-med.ru (дата обращения: 07.12.2021).
12. Мазур Н.А. 2021. Индивидуальный выбор дезагреганта для длительной терапии больных ишемической болезнью сердца: обоснование и реализация. Группа «Ремедиум». <https://remedium.ru/doctor/detail.php?ID=67955> (дата обращения: 07.12.2021).
13. Марченко В.Н. 2018. Коморбидный больной в практике терапевта ИБС и ХОБЛ. 31.10.2018. 78 с.
14. Митьковская Н.П. 2016. Кардиология и коморбидность. «I Международный конгресс кардиологов и терапевтов: 12–13 мая 2016 г». Минск: 173–177.
15. Хасанова Г.Р., Хакимов Н.М., Назарова О.А., Аглиуллина С.Т., Максудова С.Ш. 2017. Клиническая эпидемиология и доказательная медицина. Казань: 80 с.

16. Царик Г.Н. 2021. *Здравоохранение и общественное здоровье*. Москва: 912. ISBN978–5–9704–6044–3.
17. Шляхто Е.В., Струтынский А.В., Костарева А.А., Нифонтов Е.М., Трешкур Т.В., Тихоненко В.М., Мацкеплишвили С.Т., Васюк Ю.А., Крикунов П.В., Школьник Е.Л., Балахонова Т.В., Атьков О.Ю., Рыжкова Д.В., Труфанов Г.Е., Чернявский М.А., Конради А.О., Марцевич, Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В., Явлов И.С., Овчинникова О.А., Арутюнов Г.П., Большакова О.О., Гордеев М.Л., Успенский В.Е., Дземешкевич С.Л., Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н., Гордеев М.Л., Гурщенков А.В., Тюрина Т.В., Лебедев Д.С., Баранова Е.И., Звартау Н.Э., Кулешова Э.В., Панов А.В., Яковлев А.Н., А.Н. Татарский А.Н., Михайлов Е.Н., Ревিশвили А.Ш., Попов С.В., Васичкина Е.С., Кручина Т.К., Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Моисеева О.М., Гудкова А.Я., Демин А.А., Митрофанова Л.Б., Карпов Р.С., Галявич А.С., Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Золотухин И.А., Лебедев И.С., Ситникова М.Ю., Стрюк Р.И., Мравян С.Р., Петрухин В.А., Смоленский А.В., Михайлова А.В., Яковлев А.Н., Смулевич А.Б., Незнанов Н.Г., Козлова С.Н., Андриященко А.В., Недошивин А.О., Концевая А.В., Демченко Е.А. 2021. *Кардиология: национальное руководство*. Москва. 800. ISBN978–5–9704–6092–4.
18. Bausewein C., Farquhar M., Booth S., Gysels M., Higginson I.J. 2007. Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review. *Respiratory Medicine*. 101: 399–410. PMID: 16914301. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.07.003/
19. Da Costa J.M. 1871. On Irritable Heart: a Clinical Study of a Form of Functional Cardiac Disorder and its Consequences. *The American journal of the medical sciences*. 121 (1): 252.
20. Stoeckel M.C., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Stoeckel+MC&author_id=28901555 Esser R.W., Gamer M., Büchel C., von Leupoldt A. 2017. Dyspnea catastrophizing and neural activations during the anticipation and perception of dyspnea. *Psychophysiology*. 55 (2): 1–10. DOI: 10.1111/psyp.13004. PMID: 28901555.
21. World Association of Medical Editors (WAME). 2021. <http://www.wame.org> (дата обращения: 01.11.2021).

© Воронин Никита Игоревич (nikita-tmb@yandex.ru),
Кузнецов Сергей Иванович (09ksi@mail.ru), Кузнецов Дмитрий Сергеевич (medical@tsutmb.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина