

На правах рукописи

Стяжкина Юлия Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА И
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ**

3.1.20 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Федоровна

Официальные оппоненты:

Чулков Василий Сергеевич - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого».

Загидуллин Науфаль Шамилевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Тюменский кардиологический научный центр).

Защита состоится «___» 2026 г. в 10:00 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.074.02, созданного при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета <http://www.usma.ru/>, а также на сайте ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации: vak.mnogobranchnaya.gov.ru

Автореферат разослан «___» 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного
совета д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре причин стойкой утраты трудоспособности и смертности, в том числе среди лиц трудоспособного возраста [Л.А. Бокерия, 2016]. В современной кардиохирургии аортокоронарное шунтирование (АКШ) признано одним из наиболее эффективных методов лечения многососудистого поражения коронарного русла, позволяющим достоверно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, улучшить течение заболевания и повысить качество жизни пациентов [Л.А. Бокерия, 2016, Chida Y, 2009, Babes E.E., 2022]. Однако, эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что при коррекции коронарной недостаточности у пациентов с ИБС, течение восстановительного периода может быть различным [Лубинская Е.И., 2012, Blokzijl F., 2021, Crepaldi M., 2025, Bernt Jørgensen S. M., 2024]. Разнообразные факторы способны замедлить процесс реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ [Bradshaw P. J., 2005; Mehrdad R., 2016; Butt J. H., 2018; Sellier P., 2003]. Внедрение в клиническую практику ультразвуковых методов исследования открыло широкие возможности для изучения процесса структурно-функциональной перестройки камер сердца при различных сердечно сосудистых заболеваниях (ССЗ), в том числе при ИБС. При этом практически не изученным остается вопрос о прогностической значимости показателей ремоделирования левых камер сердца в оценке риска тяжести течения и развитии различных осложнений на амбулаторном этапе реабилитации у пациентов с данной патологией.

В настоящее время является актуальным поиск и изучение биологических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые могут быть полезным инструментом контроля за эффективностью проводимых мероприятий, прогнозом ее клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска у пациентов с ССЗ [Драпкина О.М., 2011, 2015]. В ряде работ, появившихся в последние годы, показано, что избыточная экспрессия биомаркеров сердечно сосудистой недостаточности сопряжена с повышенным риском ее прогрессирования и высокой смертностью, а также обладает большей диагностической информативностью, чем классические факторы риска у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [Chow S. L., 2017; Bošnjak I., 2023; Sarzani R., 2022; Zaborska B., 2023]. Имеются сведения, что независимым маркером выживаемости больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями признан секрецирующийся желудочками сердца в ответ на перегрузку объемом натрийуретический пептид типа В (BNP) и его предшественник NT-proBNP [Björklund E., 2006; Mega J. L., 2004]. Также имеются сведения о наличии взаимосвязи уровня NT-proBNP с жесткостью миокарда левого желудочка, которая определяет диастолическую дисфункцию, не зависящую от объемной перегрузки [Tschöpe C., 2005]. При этом несмотря на потенциальную важность этого параметра, до сих вопрос остается не решенным вопрос: может ли данный показатель

выступать в качестве маркера позволяющего с высокой точностью предсказать отдаленный прогноз течения восстановительного периода, и быть использованным для персонализированной диагностики рисков развития осложнений у пациентов с ИБС после АКШ на амбулаторном этапе.

В последние годы опубликовано значительное количество клинических исследований, посвященных роли биомаркера фиброза - галектина-3 в патогенезе и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний [de Boer R. A., 2010; Daniels L. B., 2014; Gandhi P. U., 2015; Parker D. M., 2020; Święcki P., 2020; Sharma U. C., 2004; Calvier L., 2013; Gullestad L., 2012, Cheng Z., 2022]. Известно, что галектин-3 воздействует на иммунную систему, потенцируя воспалительные и фибротические процессы, является маркером и медиатором процессов роста и пролиферации клеток [De Boer R. A., 2010; Liu F., 2002]. Весьма важным является то, что данный белок стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза в последующем за счет повышения активности коллагена и активации ростового фактора β [Sharma U. C., 2004; Henderson N. C., 2006]. Возможно, эти процессы играют существенную роль в патогенезе диастолической дисфункции [Cheng Z., 2022; Zaborska B., 2023]. Однако по-прежнему носит дискуссионный характер вопрос о возможном использовании галектина-3 для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Драпкина О.М., 2011, 2015]. В связи с этим на наш взгляд, является актуальным изучение прогностической значимости этого показателя в качестве маркера неблагоприятного течения восстановительного периода у пациентов с ИБС, перенесших операцию АКШ, и риска развития осложнений, возможно, имеющих фатальное значение. Важным, но малоизученным аспектом является вклад психологических факторов в восстановление трудоспособности пациентов после АКШ. Известно, что эмоциональные расстройства (тревога, депрессия) ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при ИБС [Roest A. M., 2010; Celano C. M., 2016; Hernández-Palazón J., 2018], однако их взаимосвязь с темпами восстановления после АКШ специально не исследовалась. Таким образом, несмотря на длительную историю изучения проблемы эффективности реабилитации у пациентов с ИБС, перенесших АКШ, до сих пор отсутствует единое мнение о факторах, способных замедлить процесс восстановления данной категории больных. Вместе с тем знание и выделение факторов, способных повлиять на течение реабилитации, имеет важное клиническое значение, так как позволяет спрогнозировать неблагоприятное течение восстановительного периода, а своевременная диагностика этого процесса при соответствующей терапии может положительно сказаться на течении заболевания и снизить риск развития осложнений. Таким образом, актуальной задачей является выявление предикторов неблагоприятного течения восстановительного периода после АКШ, что позволит улучшить стратификацию риска и оптимизировать персонализированную реабилитацию пациентов.

Цель исследования

Установить прогностическую значимость особенностей ремоделирования левых камер сердца, NT-proBNP, галектина-3 и психологического состояния в

оценке риска затяжного течения реабилитации и обосновать персонализированный подход к профилактике осложнений в зависимости от клинических вариантов течения восстановительного периода у пациентов с ИБС после АКШ.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую значимость особенностей ремоделирования левых камер сердца в прогнозировании затяжного течения амбулаторного этапа реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

2. Изучить патогенетическую роль и прогностическую значимость повышенной экспрессии NT-proBNP и галектина-3 в стратификации риска затяжного течения амбулаторного этапа реабилитации у пациентов ИБС после АКШ.

3. Исследовать показатели реактивной и личностной тревожности, как стрессогенного фактора риска затяжного течения восстановительного периода на амбулаторном этапе реабилитации у пациентов с ИБС после АКШ.

4. Выделить основные предикторы и их сочетания, определяющие затяжное течение реабилитационного периода у пациентов с ИБС после АКШ.

5. Разработать персонализированную модель риска прогрессирования ХСН у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ с затяжным течением восстановительного периода на амбулаторном этапе.

Научная новизна исследования

Впервые на основании детального комплексного обследования пациентов с ИБС после АКШ рассмотрены аспекты клинических вопросов персонализированной диагностики течения реабилитации на амбулаторном этапе у данной категории больных.

Получены новые научные данные об основных особенностях ремоделирования левых камер сердца, как маркера риска неблагоприятного течения реабилитации на амбулаторном этапе у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

Впервые на основе инновационных исследований рассмотрены аспекты прогностической значимости повышенной экспрессии NT–proBNP и галектина-3 в стратификации риска дезадаптивного ремоделирования и затяжного течения реабилитации на амбулаторном этапе у пациентов ИБС после АКШ. Установлено, что высокие значения NT-proBNP сопряженные с экспрессией уровня галектина-3, ассоциируются с повышением жесткости стенок левого желудочка, снижением инотропной функции сердца и отражают прогрессирование дисфункции ЛЖ, предопределяют неблагоприятное клиническое течение восстановительного периода после перенесенного АКШ.

Приоритетными являются результаты, свидетельствующие о наличии патогенетической взаимосвязи между ремоделированием левых камер, неконвенционными маркерами NT-proBNP, галектином-3, психологическим состоянием и скоростью восстановительного периода у пациентов с ИБС после

АКШ, что позволяет использовать указанные показатели в качестве прогностических маркеров неблагоприятного течения реабилитации у данной категории больных.

В результате проведенного анализа моделей множественной регрессии, определены основные факторы риска с высоким информативным прогностическим потенциалом прогрессирования сердечной недостаточности и затяжного течения реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ. Установлено, что прогрессирование ХСН и, следовательно, затяжное течение восстановительного периода у пациентов, перенесших АКШ зависит в большей степени от наличия повышенной массы тела, возраста, АГ, ПИКС в анамнезе и индекса курильщика, что обосновывает необходимость их учета при проведении реабилитационных мероприятий и последующего динамического и диспансерного наблюдения.

В проведенной работе впервые показано, что комплексное клинико-инструментальное обследование больных с ИБС после АКШ с использованием методов математического моделирования позволяет выделить пациентов еще в первый месяц наблюдения с высоким и низким риском затяжного течения реабилитации и обосновать персонализированный подход к ведению пациентов с различными клиническими вариантами течения восстановительного периода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патогенетических особенностях течения реабилитационного периода у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ. Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования пациентов с ИБС после АКШ с одновременной оценкой показателей ремоделирования камер сердца, NT-proBNP, сывороточных уровней галектина-3 и психологического статуса в первый месяц после перенесенного АКШ позволяющего объективно оценить функциональное состояние указанной категории больных на начальном этапе амбулаторной реабилитации.

Предложено правило прогнозирования темпов восстановления трудоспособности у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ, основанное на комплексном анализе анамнестических, клинических и психологических данных, которое позволяет дифференцировать пациентов по длительности восстановительного периода после реваскуляризации миокарда и прогнозировать риск затяжного течения реабилитации на амбулаторном этапе.

Предложенная прогностическая модель индивидуального риска прогрессирования ХСН в течение года у пациентов с предполагаемым затяжным течением восстановительного периода после АКШ позволяет оптимизировать процесс послеоперационного наблюдения, индивидуализировать реабилитационные программы и своевременно корректировать лечебно-диагностические мероприятия у данной категории больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Предикторами неблагоприятного течения реабилитации на амбулаторном этапе у пациентов с ИБС перенесших АКШ являются дезадаптивное ремоделирование левых камер сердца вследствие повышенной экспрессии медиаторов внутрисердечной гемодинамики неконвенционных биомаркеров NT-proBNP и галектина-3 играющих ключевую роль в прогрессировании миокардиальной недостаточности, а также инициации фиброза миокарда.

2. Высокая степень ситуативной и личностной тревожности у пациентов с ИБС перенесших АКШ является независимым фактором, негативно влияющим на течение восстановительного периода на амбулаторном этапе реабилитации.

3. Определены пороговые значения гемодинамических маркеров сывороточных уровней NT-proBNP, галектина и ситуативной тревожности, являющиеся наиболее информативными в прогнозировании развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и затяжного течения реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

4. При проведении анализа моделей множественной регрессии, определены основные факторы риска с высоким информативным прогностическим потенциалом прогрессирования сердечной недостаточности и затяжного течения реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

5. На основании дискриминантного анализа разработана модель стратификации риска затяжного течения восстановительного периода у пациентов с ИБС после АКШ и обоснован персонализированный подход к тактике ведения пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию, позволяющий оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия.

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя состоит в проведении всех основных этапов исследования, обзора и анализа отечественной и зарубежной литературы, разработке дизайна исследования, непосредственном клиническом обследовании, лечении и наблюдении пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, внедрении результатов в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику терапевтов, кардиологов ГАУЗ СО «ГКБ № 14» г. Екатеринбурга, используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработанные калькуляторы, позволяющие оценить темпы восстановления трудоспособности пациентов с ИБС и вероятность прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов в течение года после АКШ, могут быть использованы врачами общей практики, терапевтами,

кардиологами, реабилитологами для выделения групп риска по раннему развитию осложнений после реваскуляризации и проведению превентивных мероприятий.

Апробация результатов исследования

Материалы работы обсуждены на VI съезде терапевтов УФО (г. Екатеринбург, 2022 г.), IV Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого (г. Казань, 2023 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2024 г.), XX национальном конгрессе терапевтов памяти Мартынова А.И. (г. Москва, 2025 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 206 источников, из них 57 работ отечественных авторов и 149 зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицами, 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе, кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (зав. кафедрой профессор И.Ф. Гришина.), Областного специализированного центра медицинской реабилитации «Озеро Чусовское» (КРЦ) (главный врач, д.м.н. В.Б. Аретинский), ГАУЗ СО «ГКБ № 14» г. Екатеринбурга (главный врач В.Н. Кухаркин).

Проведено проспективное когортное исследование продолжительностью с 2020 по 2024 гг. В исследование было включено 120 мужчины трудоспособного возраста (средний возраст $54,9 \pm 3,7$ лет) с установленным диагнозом ИБС после перенесенной операции АКШ с использованием аппарата искусственного кровообращения (Таблица 1). В исследование не вошли пациенты, страдающие рефрактерной АГ ($САД > 180$ мм рт. ст., $ДАД > 110$ мм рт. ст.), дисритмиями, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, инфекционными и онкологическими заболеваниями, психическими расстройствами.

Клинико-диагностическое исследование проводилось при поступлении в КРЦ, через 1 и 4 месяца после выполнения АКШ. Через 4 месяца наблюдения на основании длительности восстановительного периода после АКШ, все доступные для анализа пациенты ($n=100$) были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 58 пациентов в возрасте $53,48 \pm 4,63$ лет, приступивших к работе через 4 месяца после АКШ. Вторую группу составили 42 пациента в возрасте $53,1 \pm 7,53$ лет, которым потребовалось продление реабилитационных мероприятий более 4

месяцев после АКШ. Включенные в исследование пациенты клинических групп получали медикаментозную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям, были сопоставимы по получаемой терапии и процессу кардиореабилитации в соответствии с функциональным состоянием пациента.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с быстрым и затяжным восстановлением после АКШ при поступлении в КРЦ

Показатель	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=42)	χ^2	P
Возраст, лет	53,5±4,6	53,1±7,53	—	0,172*
ИМТ, кг/м ²	27,4 (25,6÷28,3)	26,2 (25,2÷28)	—	0,321*
ИК, пачка/лет	30 (15÷40)	25 (5÷35)	—	0,610*
АГ, n (%)	44 (75,9)	36 (85,7)	1,478	0,225
СД, 2 типа n (%)	4 (6,9)	3 (7,1)	0,002	0,962
ХБП, n (%)	8 (13,7)	4 (9,5)	0,420	0,517
Длительность ИБС, годы	3 (1,0÷4,0)	3 (1,75÷4,0)	—	0,764*
ПИКС, n (%)	44 (75,9)	34 (81)	0,368	0,718
Послеоперационные осложнения				
Анемия, n (%)	26 (44,8%)	28 (66,7%)	4,67	0,051
Гидроперикард, n (%)	0	2 (4,8%)	2,81	0,094
Гидроторакс, n (%)	34 (58,6%)	28 (66,7%)	0,67	0,414
Количество шунтов				
1 шунт, n (%)	12 (20,7%)	6 (14,3%)	3,155	0,206
2 шунта, n (%)	18 (31%)	10 (23,8%)		
3 и > шунта, n (%)	28 (48,3%)	26 (61,9%)		
Социальное положение				
Рабочий, чел	30 (51,7%)	36 (85,7%)	11,1	0,001
Служащий, чел	28 (48,3%)	6 (14,3%)		

Примечание: *- приведены значения р для U-критерия Манна-Уитни. Приведены значения χ^2 для критерия Пирсона.

В контрольную группу вошли 50 добровольцев, в возрасте 52,4±3,8 лет, не имеющих хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную гемодинамику сопоставимых по возрасту ($p=0,783$, $p=0,352$) и ИМТ ($p=0,121$, $p=0,437$) с пациентами клинических групп.

Методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось углубленное ЭХО КГ исследование левых отделов сердца на ультразвуковом диагностическом аппарате «Vivid 3» (фирма GE, США). Использовался датчик с частотой 3,75 МГц по методике рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (2006, 2009, 2015 г.), в соответствии с рекомендациями Американской ассоциацией

эхокардиографии (ASE) а также по рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕАЕ) [M. R. Lang, 2015, S. F. Nagueh, 2016].

К структурно-геометрическим показателям относились следующие: конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), см; конечно-sistолический размер левого желудочка (КСР), см; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), см; толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), см; относительная толщина стенки левого желудочка ($OTC = (TMJ\bar{P} \text{диаст} + TZSLJ\bar{J} \text{диаст}) / KDR \text{ ЛЖ}$); индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП); индекс сферичности ЛЖ (ИСЛЖ) был определен как отношение КДО и сферического объема ЛЖ, рассчитанного по формуле $4/3\pi \cdot D^3/2$; масса миокарда левого желудочка ММЛЖ=0,8*(1,04*[(КДР+ТЗСд+ТМЖПд)3(КДР)*3])+0,6 грамм. Выполнялось индексирование показателей к значениям площади поверхности тела [Du Bois D., 1989 г]. При определении типов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенные В.П. Ивановым и М.К. Рыбаковой [Денисюк В.И., 2001]: при $IMMLJ \leq 115 \text{ г/м}^2$ и $OTC \leq 0,42$ - нормальный тип геометрии ЛЖ; при $OTC > 0,42$ - концентрическое ремоделирование ЛЖ, при $IMMLJ > 115 \text{ г/м}^2$ и $OTC > 0,42$ концентрический тип гипертрофия ЛЖ, если значение $OTC \leq 0,42$ – эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ. Систолическую функцию левого желудочка оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (ИКДО), мл/м²; конечно-sistолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (ИКСО), мл/м²; фракция выброса ЛЖ в sistолу (ФВ), рассчитываемая по Симпсону, %; конечно-sistолический миокардиальный стресс (КСМС), дин/см², который рассчитывался по формуле $KCMC = \{0,98 * (0,334 * KCP * CAD) / 3SLJ_{sist} * (1 + TZSLJ_{sist} / KCP) - 2\} * 10$ [R.Devereux, 1986]; интегральный sistолический индекс ремоделирования (ИСИР): ИСИР = ФВ/ ИС ЛЖдиаст. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась по трансмитральному кровотоку в режиме импульсного допплера из апикальной четырехкамерной позиции. Регистрировались следующие параметры: пикивая скорость раннего диастолического наполнения (E, см/с), пикивая скорость позднего диастолического наполнения (A, см/с), отношение пикивой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пикивой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E/A), ед., DT время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ мс., е'- скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в fazu раннего диастолического наполнения, см/с, конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД), мм.рт.ст. рассчитывали по уравнению Th. Stork и соавторов. КДД = 1,06+15,15*интеграл A/интеграл E; показатель конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ (КДНС) оценивался по формуле Лапласа КДНС=КДД×КДР/4×ТЗСЛЖ.

Комплекс лабораторных исследований включал определение уровней галектина-3, NT-proBNP в сыворотке крови методом ИФА при поступлении в КРИЦ, через 1 и 4 месяца после перенесенного АКШ. Уровень галектина-3 в плазме крови пациентов определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа Cloud-Clone Corp., США, чувствительность теста 0,054 нг/мл. Уровни NT-proBNP в

плазме крови пациентов определялись с помощью набора для иммуноферментного анализа Guangzhou Wondfo Biotech, Китай, чувствительность 5,0 пг/мл.

С целью определения уровня тревожности всем пациентам предлагалось пройти тест по «Шкале оценки реактивной (сituативной) и личностной тревожности», разработанный Ч.Д. Спилбергером и адаптированный Ю.Л. Ханиным дважды – через 1 и 4 месяца после АКШ.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ выполнен в программе IBM SPSS v.26. Нормальность распределения проверяли критерием Колмогорова-Смирнова ($p>0,05$). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M\pm SD$ при нормальном распределении и в виде медианы, 25 и 75 процентиля Me ($25\%÷75\%$) — при ненормальном. Сравнение групп проводили с использованием критерия Манна-Уитни (непараметрические данные), t-критерия Стьюдента (параметрические данные) и критерия χ^2 Пирсона (качественные показатели). Внутригрупповую динамику оценивали критерием Вилкоксона. Изменения типов ремоделирования и диастолической дисфункции анализировали с помощью критерия Макнемара-Боукера. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену (сила связи оценена по Чеддоку). Для оценки влияния факторов на вариабельность параметров ЭХО КГ и тревожности применяли множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности проводили с помощью пошагового дискриминантного анализа. Риск прогрессирования ХСН оценивали методом логистической регрессии с расчетом β -коэффициента, стандартной ошибки, p-значения, отношение шансов (ОШ/OR) и 95% доверительного интервала (ДИ) для каждого предиктора. Для моделей определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp), их качество оценивали ROC-анализом с расчетом AUC. Пороговые значения (cut-off) устанавливали по индексу Юдена ($J = Se + Sp - 1$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структурно-функциональные особенности левых камер сердца у пациентов с ИБС, перенесших АКШ

Анализ морфофункционального состояния левых камер сердца у пациентов с ИБС с быстрым и затяжным периодами восстановления после АКШ при поступлении в КРЦ показал (Таблица 2), что структурно-функциональные параметры у пациентов клинических групп в сравнении с контролем характеризовались нарушением эксцентризитета левых камер сердца, в виде изменения показателей ИСЛП и ИСЛЖ ($p=0,01$), ростом ИММЛЖ ($p=0,01$), ИКДО ($p=0,01$) и КСМС ($p=0,01$) на фоне явного снижения ФВ и ИСИР ($p=0,01$ соответственно), что свидетельствовало как о нарушении геометрии левых камер сердца, так и контракtilной функции миокарда ЛЖ в исследуемых группах.

При анализе показателей диастолической функции в изучаемых клинических группах имели место признаки снижения эластичности и повышения жесткости стенок ЛЖ, на что указывал рост значений раннего диастолического расслабления

DT ($p=0,01$) и КДД ($p=0,01$), в сравнении с контролем, при этом в большей степени у пациентов с затяжным течением реабилитации ($p=0,01$).

Таблица 2. Анализ ЭХО КГ показателей у пациентов с ИБС после АКШ при поступлении в КРЦ

Показатели	КГ N=50 (1)	1 группа N=58 (2)	2 группа N= 42 (3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
ИСЛП	0,61 (0,56÷0,65)	0,75 (0,72÷0,78)	0,83 (0,8÷0,85)	0,01	0,01	0,01
ИСЛЖ	0,44 (0,4÷0,47)	0,67 (0,61÷0,74)	0,73 (0,67÷0,83)	0,01	0,01	0,01
ИММЛЖ	73,16 (63,8÷85,9)	115,0 (113,56÷152,5)	133,5 (117,25÷146,23)	0,01	0,01	0,28
ИКДО	48,2 (42,35÷52,9)	66,32 (61,52÷71,64)	77,6 (75,13÷82,53)	0,01	0,01	0,01
ФВ	60 (56÷67)	52 (49÷56)	45 (44÷47)	0,01	0,01	0,01
КСМС	71,25 (61,4÷82,8)	113,13 (95,31÷134,8)	147,8 (138,3÷167,3)	0,01	0,01	0,01
ИСИР	136,5 (119,6÷170,4)	79,08 (67,77÷87,79)	62,1 (53,44÷70,28)	0,01	0,01	0,01
DT	185 (170,5÷207,5)	223 (179÷234)	228 (183÷234)	0,04	0,03	0,04
КДД	8,94 (8,79÷9,42)	12,65 (12,27÷12,88)	14,39 (14,09÷14,54)	0,01	0,01	0,01

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). Приведены значения р для U-критерия Манна-Уитни.

Сравнительный анализ динамики ЭХО КГ показателей после АКШ (Таблица 3) показал, что у пациентов 1-ой группы через 4 месяца после операции наблюдалась положительная динамика в виде тенденции к восстановлению физиологической эллипсоидной формы левых камер сердца в виде уменьшения значений ИСЛП и ИСЛЖ ($p=0,01$). Во 2-ой группе, напротив, сохранялись признаки нарушения эксцентризитета левых камер сердца, прогрессирующее увеличение ММЛЖ ($p=0,01$), с формированием преимущественно гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ (Рисунок 1).

Таблица 3. ЭХО КГ показатели пациентов с ИБС в различные периоды реабилитации после АКШ

Показатели	1 группа, N=58		2 группа, N= 42		P 1-2	P 3-4
	1 месяц (1)	4 месяца (2)	1 месяц (3)	4 месяца (4)		
ИСЛП	0,73 (0,7÷0,7)	0,67 (0,63÷0,7)	0,83 (0,79÷0,9)	0,81 (0,79÷0,8)	0,01	0,02
ИСЛЖ	0,65 (0,58÷0,7)	0,61 (0,57÷0,7)	0,73 (0,64÷0,8)	0,69 (0,61÷0,8)	0,01	0,28

Продолжение таблицы 3

ИММЛ Ж	113,5 (109,0÷140,0)	112,8 (106,0÷136,0)	136,5 (116,8÷145,9)	137,96 (116,8÷145,9)	0,01	0,01
ИКДО	66,35 (59,12÷71,1)	62,55 (57,5÷68,8)	76,1 (71,43÷81,7)	77,6 (72,11÷82,1)	0,01	0,01
ФВ	53 (50÷56)	54 (51÷57)	46 (45÷48)	46 (43÷47)	0,01	0,01
КСМС	101,63 (87,1÷127,5)	93,84 (79,3÷113,5)	148,9 (135,9÷169,3)	153,64 (141,1÷170,1)	0,01	0,03
ИСИР	83,52 (74,2÷96,9)	85,54 (80,7÷94,9)	67,04 (55,51÷72,8)	67,43 (55,18÷75,9)	0,01	0,35
DT	221 (188÷229)	219 (198÷230)	210 (180÷228)	199 (195÷245)	0,23	0,01
КДД	12,04 (11,4÷12,4)	11,67 (11,4÷12,1)	14,39 (14,1÷14,7)	15,9 (15,4÷16,8)	0,01	0,01

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). Приведены значения р для U-критерия Манна-Уитни.

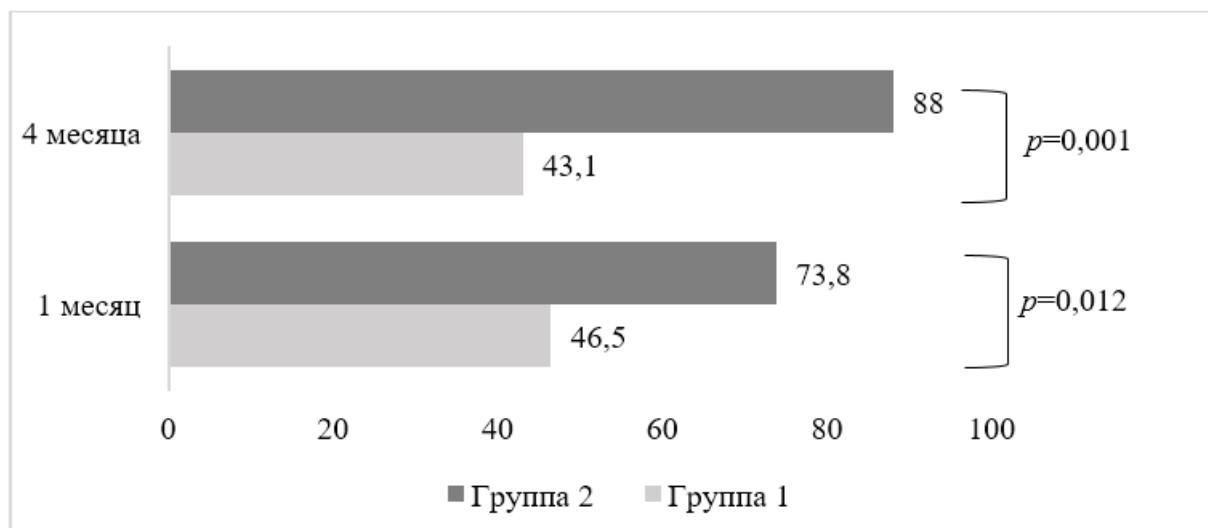


Рисунок 1. Доля гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ через 1 и 4 месяца после АКШ, %

Существенные различия отмечались и в динамике показателей систолической функции ЛЖ. Во 2-ой группе через 4 месяца после АКШ наблюдались признаки прогрессирующей систолической дисфункции: рост ИКДО и КСМС ($p<0,05$) на фоне снижения ФВ ($p=0,01$). Напротив, в 1-ой группе пациентов через 4 месяца была выявлена положительная динамика в виде уменьшения значений ИКДО и прироста ФВ ЛЖ ($p=0,01$).

Кроме того, у пациентов 1-ой группы через 4 месяца наблюдения отмечалась тенденция к снижению доли псевдонормального типа ДД ЛЖ с 31% до 29,3% (n=17) (Рисунок 2). Во 2-ой группе через 4 месяца, напротив, наблюдался значимый рост формирования псевдонормального варианта ДД ЛЖ с 40,5% до 64,3% случаев (n=27, p=0,013).

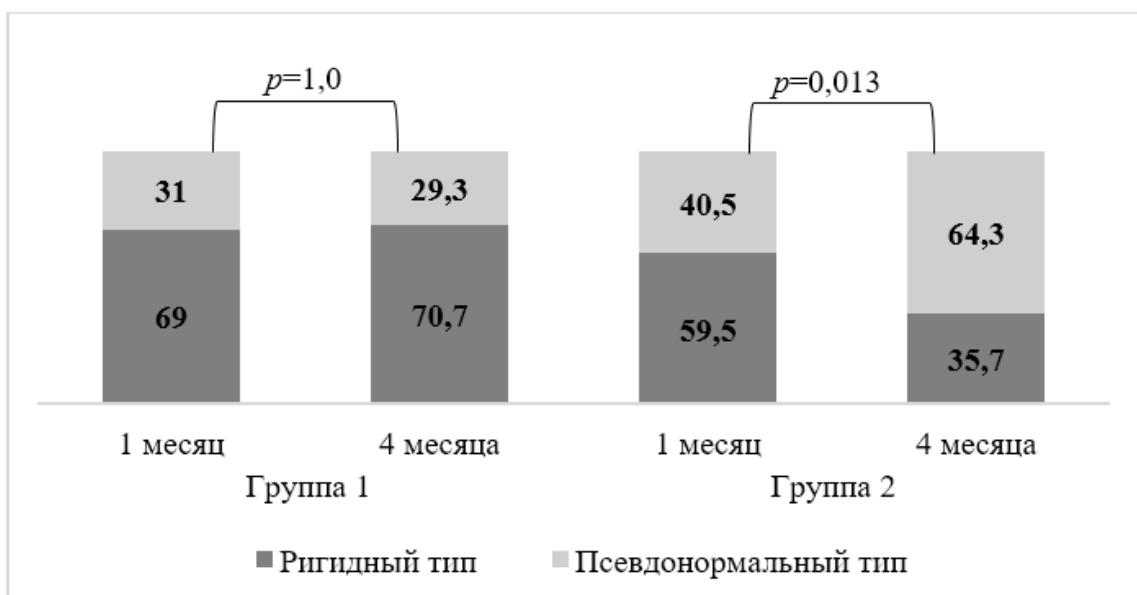


Рисунок 2. Типы ДД ЛЖ у пациентов через 1 и 4 месяца после АКШ %

Установленные различия в динамике ЭХО КГ показателей у пациентов изучаемых групп могут свидетельствовать о том, что уже через месяц после АКШ возможно выделение категорий пациентов с принципиально разными траекториями восстановления функционального состояния. У пациентов с быстрым восстановлением после АКШ ремоделирование в большинстве случаев носило адаптивный характер и было направлено на восстановление сократимости ЛЖ благодаря улучшению перфузии миокарда. У пациентов с затяжным течением восстановления наблюдался срыв адаптационных резервов ЛЖ, снижение его сократимости и переход к дезадаптивному ремоделированию, что возможно обусловлено сохранившейся после прямой реваскуляризации хронической ишемии в зонах гипернированного миокарда ввиду исходно сниженного коронарного резерва, что привело к каскаду ультраструктурных повреждений, апоптозу кардиомиоцитов и прогрессированию интерстициального фиброза. Данное состояние поддерживалось и усугублялось хронической гиперактивацией нейрогуморальных систем (РААС и САС). В результате, возрастающие пред- и постнагрузка стимулировали гипертрофию кардиомиоцитов и продукцию коллагена в межточном веществе, увеличивая потребность миокарда в кислороде. Нарушение механизма Франка-Старлинга, вызванное снижением сократительного резерва, сочеталось с прогрессирующей сферизацией камер сердца, что в соответствии с законом Лапласа, приводило к увеличению напряжения стенок ЛЖ для поддержания УО и ещё больше усугубляло энергетический дефицит, замыкая порочный патогенетический круг.

Анализ уровней маркеров NT-proBNP и галектина-3 в связи с ЭХО КГ параметрами и ремоделированием ЛЖ у пациентов с ИБС после АКШ

Как показал анализ динамики галектина-3 и NT-proBNP у пациентов с ИБС перенесших АКШ в различные периоды амбулаторного этапа реабилитации у пациентов 1-ой группы уровни маркеров в сыворотке крови галектина-3 и NT-proBNP оставались высокими и стабильными на протяжении всего периода реабилитации ($p=0,5$ и $p=0,9$, соответственно). У пациентов 2-ой группы значения галектина-3 и NT-proBNP через 4 месяца после АКШ значимо превышали таковые в группе контроля и в сравнении с пациентами 1-ой группы (Рисунок 3). При этом значения NT-proBNP у пациентов группы затяжного восстановления коррелировали с ростом ИКСО ($r=0,567$, $p=0,01$) и снижением ФВ ($r=-0,563$, $p=0,01$), а также высокой частотой формирования гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ ($r=0,712$, $p=0,01$).

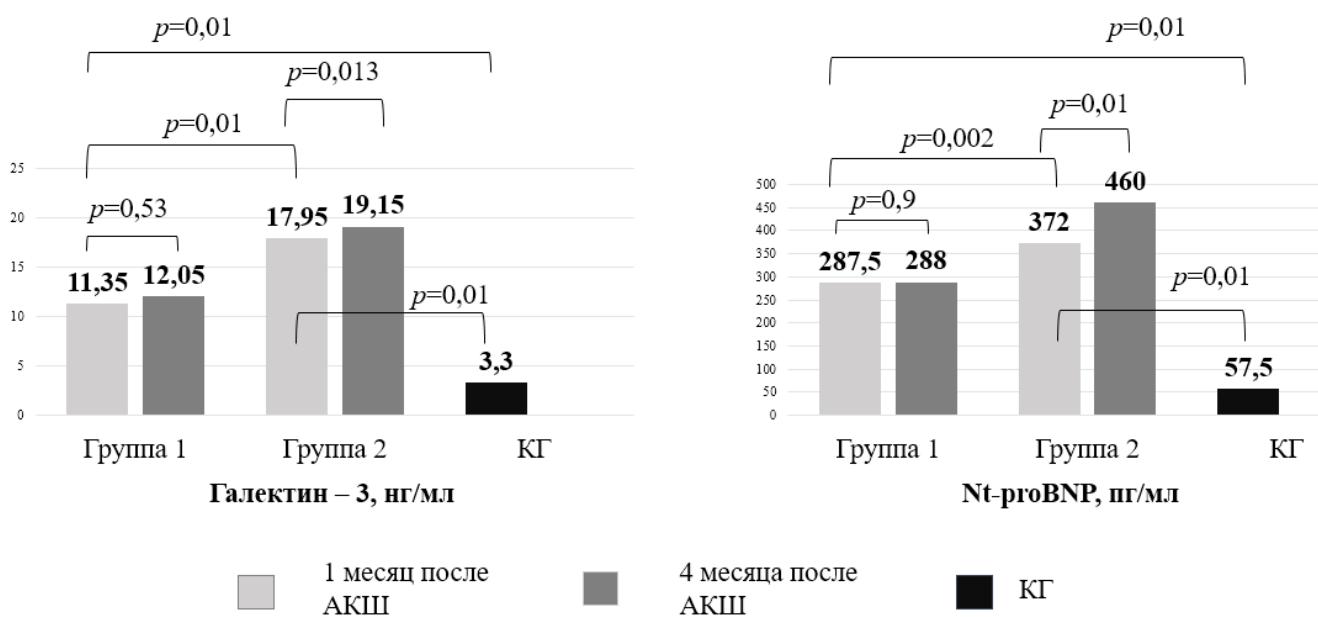


Рисунок 3. Динамика уровней галектина-3 и NT-proBNP у пациентов исследуемых групп, %.

Таким образом, у пациентов с затяжным течением реабилитации стойкое повышение уровней NT-proBNP и галектина-3 через 4 месяца после АКШ может служить лабораторным маркером продолжающегося прогрессирования миокардиальной недостаточности ЛЖ.

Исследование психологических особенностей: показатели реактивной и личностной тревожности у пациентов с ИБС перенесших АКШ

Анализ психологического состояния у пациентов клинических групп показал, что пациенты 2-ой группы после АКШ в отличие от пациентов 1-ой группы имели более высокий уровень как ситуативной (45 (39÷47) против 42 (40÷47), $p=0,01$), так и личностной тревожности (47 (42÷53) против 42 (38÷44), $p=0,01$). Кроме того, у пациентов 2-ой группы были выявлены отрицательные корреляции между уровнем

ситуативной тревожности, УО ($r=-0,533$, $p=0,001$) и ФВ ($r=-0,538$, $p=0,001$), а также положительные между показателем ИКСО ($r=0,511$, $p=0,001$) и уровнем NT-proBNP ($r=0,439$, $p=0,004$), свидетельствующие о значимом вкладе в течение реабилитации после АКШ психологического состояния пациента. Анализ предикторов, определяющих выраженность ситуативной тревожности у пациентов с затяжным течением реабилитации после АКШ, установил, что практически 82% ее вариабельности, определялось совокупным влиянием возраста, наличием АГ, ПИКС и количеством шунтов ($p=0,001$).

Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности и рисков прогрессирования ХСН у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ

В результате проведенного дискриминантного анализа была построена прогностическая модель скорости восстановления функционального состояния пациентов после АКШ (Рисунок 4).

Формула прогноза

$$D = (-3,347 \cdot x_1) + (0,063 \cdot x_2) + (-0,385 \cdot x_3) + (0,409 \cdot x_4) + (-17,411 \cdot x_5) + (-0,663 \cdot x_6) + (0,014 \cdot x_7) + (-3,610 \cdot x_8) + 56,982$$

Обозначение	Предиктор
X1	Социальное положение (1- служащий, 2 – рабочий)
X2	ИММЛЖ, г/м ²
X3	ИКСО, мл/м ²
X4	ФВ, %
X5	ИСЛП, усл.ед.
X6	Галектин-3, нг/мл
X7	NT-pro BNP, пг/мл
X8	КДД, мм.рт.ст.

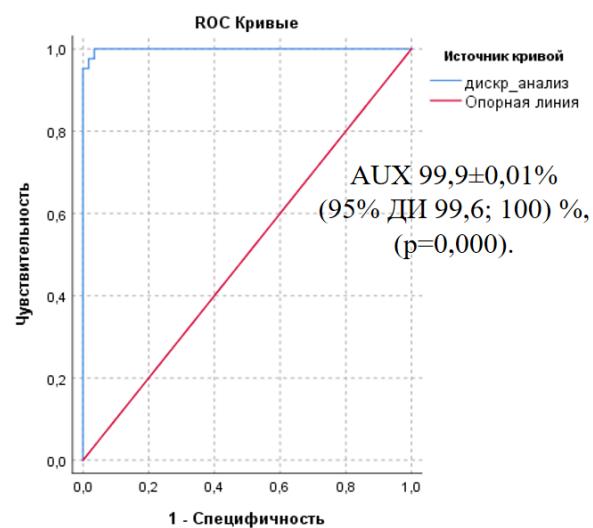


Рисунок 4. Прогностическая модель оценки скорости восстановления трудоспособности после АКШ и данные ROC анализа

При значении дискриминантной функции $D>0$ - прогноз благоприятный, время, необходимое на восстановление трудоспособности менее 4 месяцев, при $D<0$ - прогноз неблагоприятный, что соответствует затяжному восстановлению трудоспособности после АКШ. Разработанный метод позволяет с 96,6 % чувствительностью определить принадлежность анализируемого случая к группе затяжного течения восстановления и с вероятностью 95,2% (специфичность) - отсутствие риска затяжного восстановления.

Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами группы затяжного восстановления после АКШ в течение 1 года показало, что в течение 12 месяцев 31 пациент (73,8%) не восстановил трудовую активность. Установлено, что у этих

пациентов в 82,8% случаях наблюдалось увеличение функционального класса (ФК) ХСН по NYHA на 1 пункт и более ($n=29$), в 8,6 % ($n=3$) развитие нарушений ритма сердца, у 8,6% сохранялись симптомы стенокардии ($n=3$).

На основании имеющихся данных была разработана прогностическая модель течения ХСН с применением пошаговой бинарной логистической регрессии. В качестве исхода были использованы два известных варианта развития заболевания: 1-ХСН не прогрессирует; 2-ХСН прогрессирует (увеличение ФК NYHA ≥ 1 пункт в течение 1 года).

В итоговую модель вошло три предиктора: уровень ситуативной тревожности, концентрация галектина-3 и уровень NT-proBNP ($p=0,016$). Диагностическая чувствительность прогностической модели составила 93,1%. Диагностическая специфичность теста составила 69,2%. Общая точность модели 85,7%. Проведенный ROC- анализ показал хорошее качество модели (AUC 0,902 ($p=0,000$, ДИ 95%: 0,773–1,031).

Для последующего практического применения указанной модели, методом ROC-анализа были определены пороговые значения изучаемых предикторов (ситуативная тревожность $\geq 41,5$ баллов, галектин-3 $\geq 17,95$ нг/мл, NT-proBNP $\geq 387,5$ пг/мл) и проведена стратификация пациентов на две категории риска прогрессирования ХСН (низкий риск ($p <40\%$) и высокий риск ($p \geq 40\%$)) с чувствительностью 100%, специфичностью $\sim 68\%$.

Данные алгоритмы были валидированы методом перекрестной проверки на разных подвыборках наших данных. Внешняя валидация проводилась на независимой когорте пациентов с АКШ на базе ГАУЗ СО «ГКБ № 14» г. Екатеринбурга.

ВЫВОДЫ

1. Установлено важное патогенетическое значение особенностей структурно функциональной перестройки левых камер сердца через месяц после перенесенного АКШ предопределяющих тяжесть течения амбулаторного этапа реабилитации. У пациентов с ИБС и быстрым восстановлением после АКШ, ремоделирование левых камер сердца было направлено на поддержание его контракtilьной и диастолической функций. У пациентов с затяжным течением напротив, регистрировалось снижение сократительной функции левого желудочка, активной релаксации и повышение жесткости стенок ЛЖ.

2. Психологический статус пациентов с затяжным течением реабилитации после АКШ характеризуется повышенным уровнем реактивной и личностной тревожности. Установлено, что 82% вариабельности ситуативной тревожности обусловлено наличием коморбидной патологии (АГ), постинфарктным кардиосклерозом и многососудистым поражением коронарного русла.

3. Экспрессия NT-proBNP в крови $\geq 387,5$ пг/мл, наряду с уровнем сывороточного уровня галектина 3 $\geq 17,95$ нг/мл, ситуативной тревожностью $\geq 41,5$ баллов и признаками дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ИБС после выполнения АКШ, характеризуется прогностически неблагоприятным течением реабилитации, что позволяет через месяц после

оперативного вмешательства выделить группу пациентов с риском затяжного течения восстановления.

4. Разработанная прогностическая модель, основанная на комплексном анализе данных анамнеза, ЭХО КГ параметров, значений биомаркеров NT-proBNP и галектина 3, показателей психологического состояния, позволяет дифференцировать пациентов по длительности восстановительного периода после АКШ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ИБС после перенесенного АКШ для оценки повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является целесообразным в первый месяц после оперативного вмешательства определение в сыворотке крови уровней NT-proBNP, галектина 3, проведение ЭХО КГ исследования и оценки психологического состояния пациента для осуществления эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

2. С целью прогнозирования темпа восстановления трудоспособности у пациентов с ИБС целесообразно в клинической практике использовать следующую формулу: $D = (-3,347*x_1) + (0,063*x_2) + (-0,385*x_3) + (0,409*x_4) + (-17,411*x_5) + (-0,663*x_6) + (0,014*x_7) + (-3,610*x_8) + 56,982,$

где D - это разделяющая функция; x₁ - социальное положение (1- служащий, 2 – рабочий); x₂ – ИММЛЖ, г/м²; x₃ - ИКСО, мл/м²; x₄ – ФВ, %; x₅ – ИСЛП, усл.ед.; x₆ – галектин-3, нг/мл; x₇ – NT-proBNP, пг/мл; x₈ – КДД, мм.рт.ст. При D>0 время, необходимое на восстановление трудоспособности менее 4-х месяцев, при D<0 прогноз неблагоприятный, что соответствует затяжному течению восстановления трудоспособности после АКШ.

3. Пациентам с ИБС и прогнозируемым затяжным восстановлением трудоспособности (значение разделяющей функции (D) меньше нуля) рекомендуется стратифицировать риск прогрессирования ХСН в течение года после АКШ по формуле: $p=1/(1-e^{-z})$, где p – вероятность наступления исхода (прогрессирования ХСН); e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$), Z - показатель степени логистической функции, определяющийся по формуле:

$Z=0,218*\text{ситуативная тревожность}+0,696*\text{галектин-3}+0,008*\text{Nt-proBNP}-25,030$. При $p < 40\%$, пациента следует отнести к категории низкого риска прогрессирования ХСН, при $p \geq 40\%$, в категорию высокого риска прогрессирования ХСН.

4. С учетом высокой реактивной и личностной тревожности больных с ИБС после перенесенного АКШ в комплексном ведении больных на этапе кардиореабилитации целесообразно участие психотерапевта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с типом ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф., [и др.]//**Клинический разбор в общей медицине.** 2023. Т. 4. № 8. С. 68-73.
2. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, с различной длительностью восстановления на амбулаторном этапе реабилитации/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.] //**Терапия.** 2024. Т. 10. № 10 (82). С. 60-70.
3. Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с эхокардиографическими показателями левых камер сердца у пациентов, перенёсших коронарное шунтирование/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.]//**CardioСоматика.** 2024. Т. 15. № 4. С. 278-289.
4. Особенности психологического статуса у пациентов после коронарного шунтирования при разной продолжительности амбулаторного этапа реабилитации/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.] //**Врач.** 2025. Т. 36. № 4. С. 54-59.
5. Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б. Динамика психологического статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования//**Терапия.** 2024. Т. 10. № S6. С. 292.
6. Связь маркеров NT-proBNP и галектина-3 с диастолической дисфункцией у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.] //**Российский кардиологический журнал.** 2024. Т. 29. № S8. С. 154.
7. Связь галектина-3 с диастолической дисфункцией у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Николаенко О.В., [и др.]// В книге: IV Всероссийский конгресс клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого. Сборник тезисов. Казань, 2024. С. 59-60.
8. Взаимосвязь тревожности и систолической дисфункции левого желудочка у пациентов после аортокоронарного шунтирования/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.]//XX Национальный конгресс терапевтов (сборник тезисов). Терапия. 2025; 11(8S): 162c.
9. Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности пациентов с ИБС после перенесенного аортокоронарного шунтирования/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.]// XX Национальный конгресс терапевтов (сборник тезисов). Терапия. 2025; 11(8S): 163c.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
ДД – диастолическая дисфункция
ИК – индекс курильщика
ИМТ – индекс массы тела
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС – симпатоадреналовая система
СД – сахарный диабет
ХБП – хроническая болезнь почек
NYHA - классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

Стяжкина Юлия Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ
ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ**

3.1.20 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению
диссертационного совета 208.102.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 15.01.2026.
Подписано в печать 15.01.2026.
Формат 60x84 1/16. Усл.печ.л. 1,2.
Тираж 55 экз.