

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА



УДК 616-008.46(517)

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).86-91](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).86-91)

РОЛЬ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Д.И.Маханов*, В.Р.Вебер, К.Р.Карibaев*

THE ROLE OF ANALYSIS OF INDICES OF AUTONOMIC REGULATION IN PREDICTING THE OUTCOME OF SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME

D.I.Makhanov*, V.R.Veber, K.R.Karibaev*

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kafpdo@mail.ru***Центральная клиническая больница, Алматы, Республика Казахстан*

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязей показателей вегетативной регуляции гемодинамики с частотой осложнений и неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома у оперированных больных. Проведено комплексное обследование 169 больных ИБС, поступивших с диагнозом «острый коронарный синдром» в течение первых 2 часов после развития продолжительного ишемического болевого синдрома или его эквивалента. Критерии включения больных в исследование: возраст от 40 до 75 полных лет; наличие диагноза «острый коронарный синдром» при поступлении; проведение коронарографии в срок до 2 часов. Диагноз ИБС и ее клинические формы верифицировались на основании современных методов обследования, включавших в себя общеклинические данные, ЭКГ, ЭхоКГ в В-режиме, коронарографию. Для осуществления коронарографии использован аппарат Siemens Artis Zee с размером детектора 30×40 см. Обследование проводилось в сроки от 1 до 12 часов от момента начала болевого синдрома, ассоциированного с генезом текущего ОКС. В контрольную группу для получения сравнительных показателей вегетативной регуляции включены 50 человек в возрасте от 40 до 70 лет, клинически здоровых, без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Полученные данные определяют выраженную неоднородность обследованной группы пациентов в отношении показателей состояния ВНС. В нашем исследовании установлено сохранение типовой характеристики вегетативной регуляции у большинства пациентов и в среднем по выделенным подгруппам после проведения оперативного вмешательства. Данные проспективного анализа также свидетельствуют о сохранении негативного воздействия выраженных нарушений данной регуляторной системы на состояние сердечно-сосудистой системы и связанные с ним исходы. Наиболее неблагоприятным в отношении всех исходов оказалось наличие выраженной парасимпатической реакции. Она реализовывалась в большой частоте развития острых форм ИБС, в том числе на фоне (или сопряженных) с опасными для жизни нарушениями сердечного ритма.

Ключевые слова: показатели вегетативной регуляции, острый коронарный синдром, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Маханов Д.И., Вебер В.Р., Карibaев К.Р. Роль анализа показателей вегетативной регуляции в прогнозировании исхода хирургического лечения острого коронарного синдрома // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №1(126). С.86-91. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).86-91](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).86-91)

The aim of this study was to determine the relationship between the indices of autonomic regulation of hemodynamics with the frequency of complications and unfavorable outcomes of acute coronary syndrome in operated patients. A comprehensive examination of 169 patients with ischemic heart disease (IHD) admitted with a diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) within the first 2 hours after the development of prolonged ischemic pain syndrome or its equivalent was carried out. Criteria for the inclusion of patients in the study were the following: age from 40 to 75 full years; the presence of a diagnosis of ACS upon admission; coronary angiography within 2 hours. The diagnosis of IHD and its clinical forms were verified on the basis of modern examination methods, which included general clinical data, ECG, B-mode EchoCG, and coronary angiography. For coronary angiography, a Siemens Artis Zee apparatus with a detector size of 30x40 cm was used. The examination was carried out in the period from 1 to 12 hours from the moment of the onset of pain syndrome associated with the genesis of the current ACS. The control group to obtain comparative indices of autonomic regulation included 50 people aged 40 to 70 years, clinically healthy, without a history of cardiovascular disease. The data obtained determine the pronounced heterogeneity of the examined group of patients in relation to the indicators of the state of the autonomic nervous system (ANS). In our study, it was established that the typical characteristics of autonomic regulation are preserved in most patients and on average for the selected subgroups after surgery. Prospective analysis data also indicate the persistence of the negative impact of pronounced violations of this regulatory system on the state of the cardiovascular system and related outcomes. The most unfavorable

in relation to all outcomes was the presence of a pronounced parasympathetic reaction. It was realized in a high frequency of development of acute forms of IHD, including against the background (or associated) with life-threatening cardiac arrhythmias.

Keywords: *indices of autonomic regulation, acute coronary syndrome, cardiovascular system*

For citation: *Makhanov D.I., Veber V.R., Karibaev K.R. The role of analysis of indices of autonomic regulation in predicting the outcome of surgical treatment of acute coronary syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №1(126). P.86-91. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).86-91](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).86-91)*

Несмотря на развитие кардиологической службы и общей врачебной практики, в условиях высоко-специализированной медицинской помощи зачастую оказываются лица с острыми формами ИБС, в том числе с впервые установленным диагнозом ИБС, ранее не подвергавшиеся адекватному клиническому наблюдению врачей-специалистов [1].

Проведенное по показаниям инвазивное лечение существенно изменяет картину заболевания и прогноз [2]. Однако оно лишь опосредованно влияет на системные патогенетические механизмы, к числу которых относится нервная, эндотелиальная и гуморальная регуляция сердечно-сосудистой системы [3-5].

Поэтому адекватная оценка нарушений со стороны вышеуказанных механизмов, в первую очередь вегетативной регуляции, может представлять интерес в плане прогнозирования течения заболевания [6,7].

Практически неизученными остаются аспекты влияния системных механизмов, оцениваемых при инвазивных вмешательствах на коронарных артериях в динамике периоперационного периода, на течение раннего и отдаленного периода реабилитации и исходы заболевания.

Цель исследования — определение взаимосвязей показателей вегетативной регуляции гемодинамики с частотой осложнений и неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома у оперированных больных.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 169 больных ИБС, поступивших с диагнозом «острый коронарный синдром» в течение первых 2 часов после развития продолжительного ишемического болевого синдрома или его эквивалента.

Критерии включения больных в исследование: возраст от 40 до 75 полных лет; наличие диагноза «острый коронарный синдром» (ОКС) при поступлении; проведение коронарографии в срок до 2 часов; наличие информированного согласия пациента на проведение инвазивных вмешательств, проведение дополнительных обследований и использование полученных результатов в рамках научного исследования.

Критериями исключения больных из исследования послужили: возраст младше 40 и старше 75 лет; наличие на момент первичного обследования мерцательной аритмии и трепетания предсердий; неконтролируемо высокое АД при поступлении; недостаточность кровообращения III ФК и выше; сахарный диабет в стадии декомпенсации; ожирение III-IV ст.; наличие системных заболеваний соединительной ткани и болезней крови; наличие в анамнезе нарушений цереб-

рального кровообращения, повлекших развитие выраженных сенсомоторных нарушений, препятствующих проведению адекватного обследования; психические заболевания; острые инфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний внутренних органов.

Диагноз ИБС и ее клинические формы верифицировались на основании современных методов обследования, включавших в себя общеклинические данные, ЭКГ, ЭхоКГ в В-режиме, коронарографию. Для осуществления коронарографии использован аппарат Siemens Artis Zee с размером детектора 30×40 см. Обследование проводилось в сроки от 1 до 12 часов от момента начала болевого синдрома, ассоциированного с генезом текущего ОКС.

В контрольную группу для получения сравнительных показателей вегетативной регуляции включены 50 человек в возрасте от 40 до 70 лет, клинически здоровых, без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе.

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы использовалась методика вариационной интервалометрии, предлагаемая Р.М.Баевским в модификации В.Р.Вебера и соавт. Для определения текущего статуса и прогнозирования был выделен интегральный фактор взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС — индекс напряжения (ИН), в том числе при проведении холодной пробы.

В качестве результатов оценивалось развитие осложнений в процессе выполнения экстренной коронарографии и оперативных вмешательств на коронарных сосудах в период ОКС, а также исходы лечения с проспективным анализом от 4,5 до 6 лет (средняя продолжительность наблюдения 5,2±0,4 года).

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского), группировку данных по задаваемым критериям.

При анализе клинических данных использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных — парного критерия Стьюдента. Ограничения использования параметрических методов включали анализ распределения по критерию Колмогорова—Смирнова, а также критерий равенства дисперсий [8].

При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использованы непараметрические методы анализа: в независимых выборках — по критерию Манна—Уитни, в динамике наблюдения — по критерию Вилкоксона.

В ходе анализа наличие возможности применения параметрического критерия статистической значимости исключало дальнейшее использование непараметрических критериев.

Оценка связи качественных признаков по величине инерции и оценка значимости этой связи осуществлялась путем расчета коэффициента корреляции по Спирмену.

В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В табл.1 представлены данные о величине ИН у обследованных пациентов и контрольной группы.

Таблица 1
Сравнительная характеристика уровня ИН в общей группе больных и контрольной группе

Срок анализа	Группа						P
	больные ОКС, n = 169			контрольная, n = 50			
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Покой	310	270	355	65	55	90	<0,001
При холодо- вой пробе	605	545	670	320	280	365	0,003
Период вос- становления	275	220	330	85	60	105	0,004

При анализе интегрированного показателя состояния ВНС было выявлено значимое превышение в основной группе над контролем. Величины медианы ИН имели наибольшие различия в состоянии покоя (почти в 5 раз выше в группе больных ОКС), далее, при проведении холодовой пробы уровень таковых снизился за счет относительного уменьшения вегетативной реактивности в группе больных. В период восстановления превышение ИН в группе обследованных пациентов вновь увеличилось.

При анализе показателей ВНС была определена явная неоднородность обследованных больных. В результате, исходя из показателя ИН, все они были распределены на 3 подгруппы: выраженного превышения тонуса и реактивности симпатического отдела ВНС (условно — выраженной симпатикотонии), умеренных нарушений вегетативных показателей и отсутствие такового в отношении исследованной контрольной группы (подгруппа умеренных из-

менений) и/или наличие парасимпатикотонии в исходе и сниженной (в большинстве случаев) вегетативной реактивности (подгруппа парасимпатикотонии) (рис. 1 и 2).

При этом почти половина пациентов вошла в подгруппу умеренных нарушений, а наименьшей по численности оказалась подгруппа парасимпатикотонии, составившая 16%.

Значимые различия между выделенными подгруппами выраженной симпатикотонии и умеренных нарушений по уровню ИН были определены только в период восстановления ($p=0,035$). Напротив, средние значения ИН в подгруппе парасимпатикотонии были значимо ниже, чем в обеих других, во все периоды обследования при проведении пробы ($p < 0,001$).



Рис.1. Численное распределение больных в зависимости от направленности и степени изменений вариационной интервалограммы

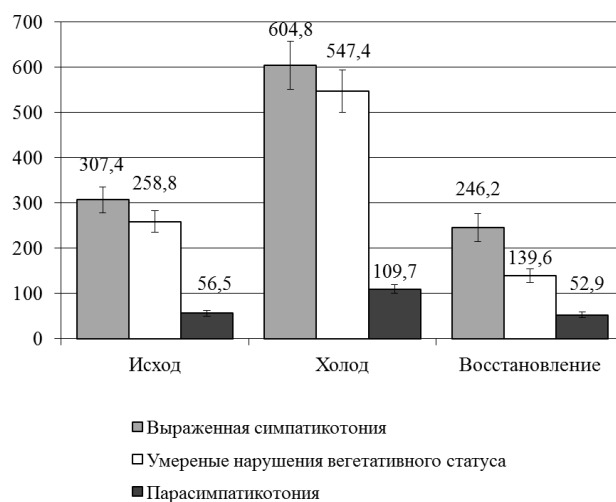


Рис.2. Показатели ИН в выделенных подгруппах больных ОКС при первичном обследовании

Далее повторное определение показателей вегетативной регуляции было проведено через 5 суток после поступления и проведения оперативного вмешательства (рис.3).

Общие характеристики показателей вариационной интервалограммы в подгруппах сохранялись. Особенно четко это характеризовало пациентов с парасимпатикотонией, у которых все исследованные

показатели были значимо ниже, чем в остальных двух подгруппах, причем разброс значений оказался весьма умеренным, что подтверждает определенность выявленного синдрома. Напротив, различия между пациентами с выраженной и умеренной симпатикотонией были минимальными и достигали уровня значимости только при проведении холодовой пробы, но не в покое и не в период восстановления ($p = 0,047$).

Были проанализированы отдаленные результаты лечения больных в зависимости от показателей функционального состояния ВНС.

Проспективное наблюдение за всеми больными проводилось в сроки от 3 до 7 лет (медиана наблюдения — 4,5 года, средняя продолжительность — $4,4 \pm 0,3$ года). Конечной точкой наблюдения считалось повторное развитие острого коронарного синдрома или летальный исход, причем в последнем случае были выделены больные, смерть которых непосредственно связана с ИБС.



Рис. 3. Средние значения показателя ИН через 5 суток в зависимости от исходного распределения по функциональному статусу ВНС

За этот период зарегистрированы 50 случаев повторного развития ОКС (33,1%), в том числе 20 — инфаркта миокарда (11,8%).

Результаты распределения этих случаев в зависимости от выделенных по состоянию регуляторных систем и факторов подгрупп представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота повторного развития ОКС в течение проспективного наблюдения в зависимости от состояния ВНС

Больные ОКС	Показатели	
	Число случаев	В том числе ИМ
Подгруппа выраженной симпатикотонии, $n = 67$	25(37,3%)	8(11,9%)
Подгруппа умеренных изменений, $n = 75$	10(13,3%)	6(8,0%)
Подгруппа парасимпатикотонии, $n = 27$	15(55,6%)	6(22,2%)

В подгруппе пациентов с наличием резких нарушений вегетативной регуляции, зарегистрированных при первичном обследовании, наблюдалось превышение частоты повторных случаев острых нарушений коронарного кровообращения. Так, у больных с выраженной симпатикотонией частота повторных ОКС за период проспективного наблюдения составила 37,3%, а с парасимпатикотонией — 55,6%, что было соответственно в 2,8 раза и в 4,2 раза выше, чем при наличии умеренных изменений вариационной интервалограммы.

При этом частота развития инфаркта миокарда среди данных случаев различалась в меньшей мере. Так, в подгруппе выраженной симпатикотонии превышение над подгруппой больных с умеренными нарушениями составило 1,5 раза, а при наличии парасимпатикотонии — в 2,5 раза.

Роль ИМ в структуре повторного ОКС при наличии исходной парасимпатикотонии, однако, оказалась меньшей, чем при умеренных нарушениях (40% и 60% соответственно).

Аналогично была проанализирована динамика развития хронической сердечной недостаточности после эпизода ОКС. Безотносительно к исходному наличию или функциональному классу ХСН (кроме III ФК, являвшегося критерием исключения больных из исследования) учитывали лишь степень повышения последнего (табл. 3).

Таблица 3

Частота развития и степень ХСН после эпизодов острой коронарной недостаточности в зависимости от состояния ВНС

Больные ОКС	Наличие/ динамика		
	Отсутствует / без изменений	ФК + 1	ФК + 2
Подгруппа выраженной симпатикотонии, $n = 67$	47 (70,1%)	18 (26,9%)	2 (3,0%)
Подгруппа умеренных изменений, $n = 75$	56 (74,7%)	16 (21,3%)	3 (4,0%)
Подгруппа парасимпатикотонии, $n = 27$	16 (59,3%)	6 (22,2%)	5 (18,5%)

В большем числе случаев развитие или прогрессирование ХСН наблюдалось у пациентов подгруппы, характеризовавшейся парасимпатикотонией. Всего было зарегистрировано 11 случаев из 27 (40,7%) в сравнении с 29,9% в подгруппе выраженной симпатикотонии и 25,3% — отсутствия или умеренных изменений вегетативной регуляции гемодинамики.

При анализе показателей летальности в зависимости от подгрупп по состоянию вегетативной регуляции были получены данные, представленные в табл. 4.

Таблица 4

Показатели летальности при проспективном наблюдении у больных с ОКС в зависимости от состояния ВНС в исходном периоде

Больные ОКС	Число случаев
Подгруппа выраженной симпатикотонии, $n = 67$	6(9,0%)
Подгруппа умеренных изменений, $n = 75$	4(5,3%)
Подгруппа парасимпатикотонии, $n = 27$	4(14,8%)

Наиболее высокая летальность среди больных подгрупп, выделенных в зависимости от состояния вегетативной регуляции, наблюдалась при наличии парасимпатикотонии при ОКС, послужившем основанием для включения пациентов в исследование. Этот показатель в 1,7 раза превосходил полученный в подгруппе выраженной симпатикотонии и более чем в 3 раза — в подгруппе умеренных изменений вегетативной регуляции.

При этом следует обратить внимание и на сроки развития зарегистрированных осложнений и летальных исходов. В подгруппе умеренных изменений в течение первого года наблюдалось только 2 случая ОКС (2,7%), в том числе один — инфаркта миокарда (1,3%), без летальных исходов. В срок от 1 до 3 лет соответствующие показатели составили 3 (4,0%), 2 (2,7%) и 1 (1,3%), и, наконец, в период наблюдения более 3 лет — 5 (6,7%), 3 (4,0%) и 3 (4,0%).

В подгруппе выраженной симпатикотонии в течение одного года были определены 8 случаев ОКС (11,9%), один инфаркт миокарда и один летальный исход, связанный с ИБС (1,5%). В период наблюдения 1-3 года после первичного обследования и вмешательства определены 9 случаев ОКС (13,4%), в том числе 4 инфаркта миокарда (6,0%) с 2 летальными исходами (3,0%). В срок более 3 лет были выявлены остальные случаи осложнений — 8 эпизодов ОКС (11,9%), 3 инфаркта (4,5%) и 3 случая летального исхода, в том числе 2 — от острого нарушения сердечного ритма.

У пациентов из подгруппы парасимпатикотонии в ходе проспективного наблюдения повторные острые нарушения коронарного кровообращения были зарегистрированы чаще в ранние сроки от момента первичной госпитализации. До одного года диагностированы 6 случаев ОКС (22,2%), 2 инфаркта миокарда (7,4%) и один случай внезапной смерти (3,7%). Во второй срок наблюдения (до 3 лет) было 7 случаев ОКС (25,9%), 3 из них — с развитием крупноочагового инфаркта миокарда (11,1%), 2 пациента умерли (7,4%).

В целом результаты анализа свидетельствуют о наличии существенных особенностей течения и результатов отдаленного послеоперационного периода при проведении операции на коронарных артериях в период ОКС.

Заключение

Хирургическое лечение коронарного атеросклероза как при хронических, так и при острых формах ИБС в настоящее время считается основным подходом, обеспечивающим надежные результаты в плане улучшения прогноза и качества жизни больных [9,10]. Ежегодно в Республике Казахстан проводится большое количество вмешательств на коронарных артериях, чаще — при развитии острого коронарного синдрома. Накоплен значительный объем сведений, позволяющих судить об эффективности вмешательств в различных клинических ситуациях.

В ряде случаев развитие острого коронарного синдрома происходит при наличии меньшей, чем обычно, степени сужения сосуда атеросклеротической бляшкой, в том числе с отсутствием полного прекращения кровотока по крупным ветвям коронарных артерий. Можно предположить либо быстрый спонтанный тромболизис, либо наличие синдрома, который до сих пор является спорным, — спазма коронарных артерий с временным прекращением кровотока вплоть до развития глубокой ишемии и некроза миокарда [11,12].

При этом допущении оперативное вмешательство может быть малоэффективным, хотя проводится согласно существующим стандартам. Ранние исходы ОКС при этом оказываются различными и мало связанными с осуществлением вмешательства, его типом, сроками и т.д. Ведущими могут быть патогенетические механизмы, не связанные напрямую с наличием и повреждением атеросклеротической бляшки [13].

В проведенном исследовании выполнен анализ одного из таких механизмов — состояния вегетативной регуляции гемодинамики, напрямую связанного также с воздействием на тонус коронарных артерий.

Полученные данные определяют выраженную неоднородность обследованной группы пациентов в отношении показателей состояния ВНС. Этот результат ранее был определен множеством авторов [14-16], однако в нашем исследовании установлено вдобавок сохранение типовой характеристики вегетативной регуляции у большинства пациентов и в среднем по выделенным подгруппам после проведения оперативного вмешательства.

Данные проспективного анализа также свидетельствуют о сохранении негативного воздействия выраженных нарушений указанной регуляторной системы на состояние сердечно-сосудистой системы и связанные с ним исходы. Наиболее неблагоприятным в отношении всех исходов оказалось наличие выраженной парасимпатической реакции. Она реализовывалась в большой частоте развития острых форм ИБС, в том числе на фоне (или сопряженных) с опасными для жизни нарушениями сердечного ритма.

1. Bhatt D.L. Percutaneous coronary intervention in 2018 // JAMA. 2018. Vol.319(20). P.2127-2128. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.5281>
2. Al-Hijji M., El Sabbagh A., Holmes D.R. Revascularization for left main and multivessel coronary artery disease: current

- status and future prospects after the EXCEL and NOBLE trials // *Korean Circ J.* 2018. Vol.48 (6). P.447-462. DOI: <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0078>
3. Lymperopoulos A., Cora N., Maning J. et al. Signaling and function of cardiac autonomic nervous system receptors: Insights from the GPCR signalling universe // *FEBS J.* 2021. Vol.288(8). P.2645-2659. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.15771>
 4. Gunawardena T., Merinopoulos I., Wickramarachchi U. et al. Endothelial dysfunction and coronary vasoreactivity - a review of the history, physiology, diagnostic techniques, and clinical relevance // *Curr Cardiol Rev.* 2021. Vol.17(1). P.85-100. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573403X16666200618161942>
 5. Lerner Y., Hanout W., Ben-Uliel S.F. et al. Natriuretic peptides as the basis of peptide drug discovery for cardiovascular diseases // *Curr Top Med Chem.* 2020. Vol.20(32). P.2904-2921. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026620666201013154326>
 6. Antezano E.S., Hong M. Sudden cardiac death // *J Intensive Care Med.* 2003. Vol.18 (6). P.313-329. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066603258140>
 7. Лиман Т.А., Виноградов В.Ф., Алексеев Д.В. и др. Психовегетативные и соматические взаимосвязи у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. Т.10(7). С.105-109.
 8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
 9. Thiele H. Akutes Koronarsyndrom // *Herz.* 2014. Vol.39(6). P.667. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4135-9>
 10. Takase S., Yokoyama H. Coronary artery bypass surgery in acute coronary syndrome // *Kyobu Geka.* 2015. Vol.68(8). P.603-609.
 11. Waterbury T.M., Tarantini G., Vogel B. et al. Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes // *Nat Rev Cardiol.* 2020. Vol.17 (4). P.229-241. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0273-3>
 12. Rossello X., Lobo-Gonzalez M., Ibanez B. Pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019. Vol.8(5). P.443-456. DOI: <https://doi.org/10.1177/2048872619845283>
 13. Allahwala U.K., De Silva K., Bhindi R. Utilizing coronary physiology to guide acute coronary syndrome management: are we there yet? // *Future Cardiol.* 2019. Vol.15(5). P.323-327. DOI: <https://doi.org/10.2217/fca-2019-0026>
 14. Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сердечно-сосудистые рефлекторные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания // *Кардиология.* 2004. Т.44(3). С.37-47.
 15. Freet C.S., Stoner J.F., Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia // *Auton. Neurosci.* 2013. Vol.174(1-2). P.8-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.12.005>
 16. Bauer A., Barthel P., Schneider R. et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in postinfarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk) // *Eur. Heart J.* 2009. Vol.30(5). P.576-583. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn540>
- References**
1. Bhatt DL. Percutaneous Coronary Intervention in 2018. *JAMA*, 2018, vol. 319(20), pp. 2127-2128. doi: 10.1001/jama.2018.5281
 2. Al-Hijji M., El Sabbagh A., Holmes D.R. Revascularization for Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Current Status and Future Prospects after the EXCEL and NOBLE Trials. *Korean Circ J.*, 2018 vol. 48(6), pp. 447-462. doi: 10.4070/kcj.2018.0078
 3. Lymperopoulos A, Cora N, Maning J, Brill AR, Sizova A. Signaling and function of cardiac autonomic nervous system receptors: Insights from the GPCR signalling universe. *FEBS J.*, 2021, vol. 288(8), pp. 2645-2659. doi: 10.1111/febs.15771
 4. Gunawardena T, Merinopoulos I, Wickramarachchi U, Vassiliou V, Eccleshall S. Endothelial Dysfunction and Coronary Vasoreactivity – A Review of the History, Physiology, Diagnostic Techniques, and Clinical Relevance. *Curr Cardiol Rev.*, 2021, vol. 17(1), pp. 85-100. doi: 10.2174/1573403X16666200618161942
 5. Lerner Y, Hanout W, Ben-Uliel SF, Gani S, Leshem MP, Qvit N. Natriuretic Peptides as the Basis of Peptide Drug Discovery for Cardiovascular Diseases. *Curr Top Med Chem.*, 2020, vol. 20(32), pp. 2904-2921. doi: 10.2174/1568026620666201013154326
 6. Antezano ES, Hong M. Sudden cardiac death. *J Intensive Care Med.*, 2003, vol. 18(6), pp. 313-329. doi: 10.1177/0885066603258140
 7. Liman T.A., Vinogradov V.F., Alekseev D.V., Kachalova A.S., Razygraev R.A. Psikhovegetativnyye i somaticheskiye vzaimosvyazi u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Psychovegetative and somatic relationships in patients with coronary heart disease]. *Kardiovas-kulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011, vol. 10(7), pp. 105-109.
 8. Glantz S. Biomedical Statistics. Translated by Moscow, Practice Publ., 1999. 459 p. (In Russ).
 9. Thiele H. Acute coronary syndrome. *Herz*, 2014, vol. 39(6), 667 p. doi: 10.1007/s00059-014-4135-9
 10. Takase S, Yokoyama H. Coronary Artery Bypass Surgery in Acute Coronary Syndrome. *Kyobu Geka*, 2015, vol. 68(8), pp. 603-609.
 11. Waterbury T.M., Tarantini G., Vogel B. et al. Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*, 2020, vol. 17(4), pp. 229-241. doi: 10.1038/s41569-019-0273-3
 12. Rossello X., Lobo-Gonzalez M., Ibanez B. Pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2019, vol. 8(5), pp. 443-456. doi: 10.1177/2048872619845283
 13. Allahwala U.K., De Silva K., Bhindi R. Utilizing coronary physiology to guide acute coronary syndrome management: are we there yet? *Future Cardiol.* 2019 Sep;15(5):323-327. doi: 10.2217/fca-2019-0026.
 14. Abramkin D.V. Yavelov I.S., Gratsiansky N.A. Ser-dechno-sosudistyye reflektornyye testy posle nedavno perenesennogo infarkta miokarda: svyaz' s prognozom zaboлевaniya [Cardiovascular reflex tests after recent myocardial infarction: relationship with disease prognosis]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2004, vol. 44(3), pp. 37-47.
 15. Freet C.S. Stoner J.F., Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia. *Auton. Neurosci.* 2013, vol. 174(12), pp. 8-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.12.005>
 16. Bauer A., Barthel P., Schneider R. et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in postinfarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur. Heart J.*, 2009, vol. 30(5), pp. 576-583. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn540>