# Факторы, влияющие на летальный исход, у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Алексей Николаевич Сумин<sup>1\*</sup>, Мария Александровна Косова<sup>2</sup>, Юлия Александровна Медведева<sup>2</sup>, Анна Викторовна Щеглова<sup>1</sup>, Ольга Игоревна Райх<sup>1</sup>, Сергей Анатольевич Макаров<sup>2</sup>, Галина Владимировна Артамонова<sup>1</sup>, Леонид Семенович Барбараш<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Россия, 650000, Кемерово, Сосновый б-р, 6
- <sup>2</sup> Кемеровский кардиологический диспансер Россия, 650000, Кемерово, Сосновый б-р, 6

**Цель.** Изучить факторы риска, ассоциированные с летальным исходом у пациентов, страдающих облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, на этапе амбулаторного наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включены 467 пациентов (381 мужчина и 86 женщин; медиана возраста 63 года [59;70]) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей >50%. Пациенты обследовались в рамках проводимого регистра на базе Кемеровского Кардиологического центра с 2009 по 2013 гг.; обследование включало динамическое наблюдение ангиохирурга и кардиолога, исследование инструментальных и лабораторных показателей. За 3 года наблюдения было отмечено 42 летальных исхода (8,99% от общего числа наблюдений), в том числе 28 (65%) – вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты были разделены на две группы – с летальным исходом (9%) и без него (91%).

Результаты. Летальный исход был ассоциирован с мужским полом (83%), установленной инвалидностью (69,8%), статусом пенсионера (85,5%), более высокой частотой ранее диагностированного инфаркта миокарда (38,5%), стенокардии (66,6%) и острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки (19%). Также у пациентов с летальным исходом чаще выявлялись поражения двух (86%) и трех бассейнов (36%), и значимые поражения коронарного бассейна (74%), для них был характерен более длительный стаж курения (17,9 лет) и артериальной гипертензии (14,5 лет). Выжившим пациентам чаще выполнялись реконструктивные оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей (26,5%).

Заключение. Факторами, ассоциированными с летальным исходом у пациентов, страдающих облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, были: наличие стенокардии [отношение шансов (ОШ) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,43, p=0,041], стаж курения (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,8-3,24; p=0,023), длительность гиперхолестеринемии (ОШ 2,01; 95% ДИ 0,35-4,12; p=0,012) и перемежающейся хромоты (ОШ 2,01; 95% ДИ 0,35-4,12; p=0,041), наличие стенозов коронарных артерий  $\geq$ 50% (ОШ 3,21; 95% ДИ 2,02-6,14; p=0,031), поражение атеросклерозом двух и более артериальных бассейнов  $\geq$ 50% (ОШ 3,43; 95% ДИ 3,46-5,52; p=0,004), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ОШ 2,12; 95% ДИ 0,75-6,02; p=0,043) и нарушения мозгового кровообращения (ОШ 2,23; 95% ДИ 2,05-4,21; p=0,021). Для повышения эффективности вторичной профилактики у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей целесообразно использовать новые организационные подходы на амбулаторном этапе их лечения.

Ключевые слова: облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, атеросклероз, прогноз.

**Для цитирования:** Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.А., Щеглова А.В., Райх О.И., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С. Факторы, влияющие на летальный исход, у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):746-755. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-746-755

### Factors Influencing on the Mortality in Patients with Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries

Alexey N. Sumin<sup>1</sup>\*, Maria A. Kosova<sup>2</sup>, Julia D. Medvedeva<sup>2</sup>, Anna V. Shcheglova<sup>1</sup>, Olga I. Rajh<sup>1</sup>, Sergey A. Makarov<sup>2</sup>, Galina V. Artamonova<sup>1</sup>, Leonid S. Barbarash<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
- Sosnoviy bulvar, 6, Kemerovo, 650002 Russia
- <sup>2</sup> Kemerovo Cardiology Dispensary

Sosnoviy bulvar, 6, Kemerovo, 650002 Russia

**Aim.** To study the risk factors associated with the fatal outcome in patients with obliterating diseases of the lower extremities arteries at the stage of outpatient observation.

Material and methods. The study included 467 patients (381 men and 86 women, the median age – 63 years [59;70]) with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries >50%. Patients were examined in the framework of the current registry on the basis of the Kemerovo Cardiology Center for the period from 2009 to 2013. The examination included the dynamic observation of an angiosurgeon and a cardiologist, the determination of instrumental and laboratory indicators. During 3 years of follow-up, 42 deaths were registered (8.99% of the total number of patients), including 28 (65%) ones due to cardiovascular diseases. Patients were divided into two groups – with a fatal outcome (9%) and without it (91%).

**Results.** The lethal outcome was associated with the male gender (83%), disability (69.8%), retirement status (85.5%), higher incidence of previously diagnosed myocardial infarction (38.5%), angina pectoris (66.6%), stroke or transient ischemic attack (19%). Lesions of two (86%) and three arterial basins (36%) and significant coronary bed lesions (74%) were more frequent in patients with lethal outcome, they were characterized by a longer smoking experience (17.9 years) and hypertension (14.5 years). Surviving patients were more likely to undergo reconstructive surgeries on lower limb arteries (26.5%).

**Conclusion.** Factors associated with death in patients with obliterating diseases of the lower extremities arteries were angina pectoris [odds ratio (OR) 1.14, 95% confidence interval (CI) 1.04-1.43; p=0.041), smoking experience (OR 1.28, 95% CI 1, 8-3,24; p=0,023), the duration of hypercholesterolemia (OR 2.01, 95% CI 0.35-4.12; p=0.041), presence of coronary ar-

### Factors of Mortality in Atherosclerosis of Lower Limbs arteries Факторы летального исхода при атеросклерозе артерий нижних конечностей

tery stenosis  $\geq$ 50% (OR 3.21, 95% CI 2.02-6.14; p=0.031), atherosclerosis of two or more arterial basins  $\geq$ 50% (OR 3.43, 95% CI 3.46-5.52; p=0.004), the presence of a history of myocardial infarction (OR 2.12, 95% CI 0.75-6.02; p=0.043), and stroke (OR 2.23, 95% CI 2.05-4.21; p=0.021). To improve the effectiveness of secondary prevention in these patients it is advisable to use new organizational approaches at the outpatient stage of their management.

**Keywords:** obliterating arterial diseases of lower limbs, atherosclerosis, prognosis.

**For citation:** Sumin A.N., Kosova M.A., Medvedeva J.D., Shcheglova A.V., Rajh O.I., Makarov S.A., Artamonova G.V., Barbarash L.S. Factors Influencing on the Mortality in Patients with Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):746-755. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-746-755

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): sumian@cardio.kem.ru

Received / Поступила: 26.06.2017 Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей распространен в старших возрастных группах и выявляется примерно у 20% среди лиц старше 60 лет, и у 50% – старше 85 лет. Большинство пациентов не имеют симптомов, только около 35% имеют симптомы перемежающейся хромоты или критической ишемии конечности [1]. В развитых странах в связи с постарением населения следует ожидать увеличения распространенности облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ОЗАНК). По сравнению с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями ОЗАНК ассоциированы с наибольшим снижением качества жизни [2] и наибольшими затратами на лечение [3,4]. При атеросклерозе с манифестацией в любом сосудистом отделе выявляются поражения и в других сосудистых бассейнах вследствие системного характера процесса [5,6], так, с возрастом чаще выявляются и бессимптомные изменения ЭКГ [7]. Однако именно при ОЗАНК такие поражения выявляются максимально часто. Среди больных со снижением лоды-0.9 жечно-плечевого индекса менее гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий встречаются в 50% случаев, каротидных - в 30% случаев, а при наличии критической ишемией нижних конечностей – в 90 % и 60 %, соответственно [8]. Однако именно больные ОЗАНК заметно реже получают оптимальную медикаментозную терапию по сравнению с пациентами с другими локализациями атеросклероза [9]. Наличие атеросклероза артерий нижних конечностей является важным неблагоприятным прогностическим фактором проявления коронарной патологии: у больных с перемежающейся хромотой по сравнению с обычной популяцией риск инфаркта миокарда повышен от 20 до 60%, а риск смерти от коронарной патологии – от 2 до 6 раз [10]. Тем не менее, сведения о течении заболевания у больных ОЗАНК базируются преимущественно на публикациях 90-х годов прошлого века [11]. В последние годы с появлением новых эндоваскулярных методов лечения, подходов к медикаментозной терапии и кор-

рекции факторов риска у больных с периферическим атеросклерозом ситуация изменилась[12,13], поэтому вновь возродился интерес как к оценке риска прогрессирования патологии сосудов нижних конечностей, так и к течению другой сердечно-сосудистой патологии у больных ОЗАНК [14]. Это послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования, целью которого было изучение факторов, ассоциированных с развитием летальных исходов у пациентов с ОЗАНК.

### Материал и методы

В исследование были включены 467 пациентов [381 (81,6%) мужчина и 86 (8,4%) женщин; медиана возраста 63 (59;70) года] с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Помимо динамического наблюдения ангиохирурга пациенты дополнительно были осмотрены и обследованы кардиологом в рамках регистра на базе клиники Кемеровского кардиологического центра с 2009 по 2013 гг. Диагноз периферического атеросклероза устанавливался при наличии симптомов перемежающейся хромоты, реконструктивных операций на артериях нижних конечностей в анамнезе, а также данных ультразвукового исследования. Пациенты наблюдались в течение 3-х лет, за которые было отмечено 42 летальных исхода (9,0% от общего числа наблюдений), в том числе, 28 (65%) – вследствие сердечнососудистых заболеваний (рис. 1). Для последующего анализа все пациенты были разделены на две группы - неблагоприятного (n=42) и благоприятного (n=425) прогноза.

Группы были сопоставлены между собой по клиническим, анамнестическим, лабораторным и инструментальным показателям на момент включения в исследование. Оценивали клинико-анамнестические данные, включающие наличие артериальной гипертензии, инфарктов миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, клинической картины стенокардии, сахарного диабета, хрониче-

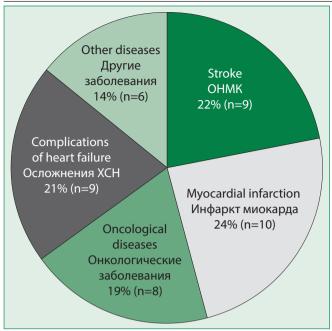


Figure 1. Structure of causes of death Рисунок 1. Структура причин смерти ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; XCH - хроническая сердечная недостаточность

ской сердечной недостаточности, реваскуляризации миокарда в анамнезе, операции на некоронарных артериальных бассейнах в анамнезе.

В анализе крови, взятом натощак, оценивались следующие показатели: уровень гемоглобина, глюкоза, креатинин, общий холестерин и его фракции (липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности) с последующим расчетом индекса атерогенности.

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭхоКГ; аппарат «Aloka 5500»), при этом изучались конечно-диастолический и конечно-систолический размеры, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка, размеры полости левого предсердия, правых камер сердца, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Верификация атеросклеротического поражения каротидного бассейна осуществлялась с применением цветного дуплексного сканирования (ЦДС), также у всех пациентов оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они

представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75-го процентилей). Для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни и  $\chi^2$  (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ, а также анализ выживаемости по Коксу. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Уровень критической значимости (р) был принят равным 0,05.

### Результаты

Общая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1. При отсутствии статистически значимых различий в антропометрических данных (массе тела, росте, индексе массы тела) обращает на себя внимание то, что, несмотря на ожидаемое преобладание в обеих группах мужчин, гендерный состав групп имел значимые различия. Среди пациентов с летальным исходом было статистически значимо больше больных с установленной инвалидностью, а также больше пенсионеров. Также на грани статистической значимости (р=0,051) находилась разница в возрасте. Стоит отметить, что группе пациентов с летальным исходом была свойственна также более длительная гиперхолестеринемия, но это различие только приближалось к статистической значимости (p=0,064).

С точки зрения клинической картины периферического атеросклероза существенных различий отмечено не было: частота выявления болей в нижних конечностях при ходьбе и в покое, дистанция безболевой ходьбы, доля пациентов с отеками и наличием хронической ишемии нижних конечностей была одинакова в обеих группах. Несколько большая доля среди пациентов с летальным исходом перемежающейся хромоты и несколько более длительный ее стаж не достигали статистической значимости (p=0,077 и p=0,061, соответственно).

Значительные различия были получены при сравнении анамнеза ишемической болезни сердца: у пациентов с летальным исходом были статистически значимо выше частота ранее диагностированного инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА), стенокардии. Столь же суще-

Table 1. General characteristics of patients with obliterating diseases of lower limb arteries in the study groups
Таблица 1. Общая характеристика пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в изучаемых группах

Параметр	Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	р	
Общая характеристика				
Возраст, лет	65,6 (62;70)	62,9 (59;67)	0,051	
Мужчины, n (%)	35 (83)	346 (80,9)	0,043	
Женщины, n (%)	7 (17)	79 (19,1)	0,031	
Житель села/города, n (%)	2 (1,6) / 40 (98,4)	5 (1,7) / 418 (98,3)	0,321	
Пенсионер/работающий, n (%)	36 (85,5) / 6 (14,5)	338(79,6) / 87 (18,5)	0,045	
Наличие инвалидности, n (%)	29 (69,8)	261 (61,3)	0,033	
Индекс массы тела, кг/м2	26,6 (23,5; 29,4)	26,8 (24; 29,5)	0,422	
Длительность гиперхолестеринемии, лет	16,5 (12;22)	14,5 (10;20)	0,064	
Жалобы				
Боли в нижних конечностях при ходьбе, n (%)	39 (93,6)	384 (90,4)	0,132	
Через сколько метров возникает боль, м	348,7 (100; 500)	349,9 (100; 500)	0.221	
Боли в нижних конечностях в покое, n (%)	5 (12,9)	58 (13,6)	0,311	
Отеки, пастозность нижних конечностей, n (%)	7 (17,3)	75 (17,6)	0,412	
Перемежающаяся хромота, n (%)	26 (61,6)	259 (60,9)	0,077	
Длительность перемежающейся хромоты, лет	6,2 (2,6; 9,2)	5,8 (2; 9,)	0,061	
ХИНК I ст, n (%)	12 (28,6)	133 (31,2)	0,133	
XVHK IIA ct, n (%)	15 (35,7)	161 (37,9)	0,081	
ХИНК IIБ ст, n (%)	8 (19,1)	53 (12,4)	0,044	
ХИНК III ст, n (%)	2 (4,8)	2 (0,5)	0,072	
КИНК IV ст, n (%)	1 (2,3)	3 (0,7)	0,055	
Эдышка, n (%)	23 (55)	234 (55)	0,421	
одолеми, г. (ж) - оловокружение, п (%)	13 (31)	125 (29)	0,311	
Приступы потери сознания, n (%)	1 (2,4)	9 (2)	0,522	
Слабость в конечностях, n (%)	18 (43)	214 (50)	0,065	
Нарушение походки, координации, п (%)	7 (17)	83 (19,5)	0,121	
Анамнез:	7 (17)	03 (13,3)	0,121	
Инфаркт миокарда, n (%)	17 (38,5)	146 (34,4)	0,021	
Инсульт, п (%)	8 (19)	62 (14,6)	0,021	
Наличие стенокардии, n (%)	28 (66,6)	235 (55,4)	0,004	
100				
Коронарные стенозы >50%, n (%)	31 (74)	153 (36)	0,001	
ΜΦΑ, n (%)	36 (86)	207 (49)	0,003	
Окклюзия сонных артерий, n (%)	15 (36)	114 (27)	0,001	
KMM, MM	1,3 (1,2; 1,4)	1,1 (1,1;1,2)	0,061	
Стенокардия I ФК, n (%)	2 (3,9)	28 (5,9)	0,059	
Стенокардия II ФК, n (%)	16 (38,8)	178 (37,8)	0,211	
Стенокардия III ФК, n (%)	9 (8,8)	32 (6,8)	0,032	
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (90,1)	383 (90,2)	0,972	
Давность АГ, лет	14,5 (10;20)	12,3 (8,2;18,5)	0,044	
Нарушение ритма и проводимости, n (%)	12 (28,9)	116 (27,3)	0,521	
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (4,8)	26 (6,2)	0,322	
Хронические заболевания легких, n (%)	5 (12,2)	54 (12,7)	0,641	
Курение, п (%)	20 (48,2)	202 (47,6)	0,545	
Сурение в прошлом, п (%)	12 (28,6)	99 (23,4)	0,053	
Стаж курения, лет	17,9 (13;23)	13,9 (9;18)	0,041	
Сахарный диабет, n (%)	7 (16,7)	61 (14,4)	0,731	
Ожирение, n (%)	13 (30,9)	135 (31,8)	0,211	

Table 1. General characteristics of patients with obliterating diseases of lower limb arteries in the study groups (continuation) Таблица 1. Общая характеристика пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в изучаемых группах (продолжение)

Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	р
9 (21,4)	100 (23,5)	0,118
10 (24)	99 (23)	0,311
3 (7,3)	39 (9,1)	0,244
5 (12)	112 (26,5)	0,041
3 (7,1)	67 (13)	0,048
2 (4,8)	39 (9,2)	0,032
1 (2,4)	3 (0,7)	0,412
0	3 (0,7)	0,131
еросклероз; КИМ – комплекс интима-медиа; ФК	<ul><li>4 – функциональный класс; АГ – артериальная гиг</li></ul>	пертензия; ЧТ
	9 (21,4) 10 (24) 3 (7,3) 5 (12) 3 (7,1) 2 (4,8) 1 (2,4) 0	9 (21,4) 100 (23,5) 10 (24) 99 (23) 3 (7,3) 39 (9,1) 5 (12) 112 (26,5) 3 (7,1) 67 (13) 2 (4,8) 39 (9,2) 1 (2,4) 3 (0,7)

ственные различия получены и при исследовании локализации стенозов: значимые поражения коронарного бассейна чаще выявлялись у пациентов с летальным исходом (p=0,001). Также у пациентов с летальным исходом чаще встречались значимые атеросклеротические поражения двух и более бассейнов, и трех бассейнов. Также у пациентов с летальным исходом отмечалось более длительное протекание гипертензии. В то же время не было выявлено существенных различий в функциональном классе установленной стенокардии, наличии АГ, хронической болезни почек, нарушений ритма и проводимости, хронических заболеваний легких, сахарного диабета и ожирения. При отсутствии значимых различий в частоте встречаемости курения (р=0,545) стаж курения у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше (табл. 1).

Обращает на себя внимание более высокая частота выполнения реконструктивных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей в группе выживших пациентов, в том числе как протезирования, так и шунтирования. При этом различий в частоте выполнения оперативных вмешательств на коронарных и сонных артериях, симпатэктомии или ампутации не было.

При анализе результатов ЦДС медиана толщины КИМ была выше в группе пациентов с летальным исходом, однако уровня статистической значимости это различие не достигало (p=0,061).

При сравнении результатов биохимического исследования крови (табл. 2) значимых различий не было выявлено; при оценке липидограммы отмечался несколько более высокий уровень у пациентов с летальным исходом общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также более низкий уровень липопротеидов высокой плотности, однако различия

в этих параметрах не достигали статистической значимости.

Медикаментозное лечение среди пациентов разных групп не различалось (табл. 3), они одинаково часто получали препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и статины (p>0,05).

При проведения однофакторного регрессионного анализа с летальным исходом были ассоциированы следующие показатели (табл. 4): мужской пол, возраст, наличие стенокардии, нарушений ритма и проводимости, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, ОНМК или ТИА в анамнезе, наличие стенозов коронарных артерий более 50%, более 2-х бассейнов со стенозами более 50%, возраст, индекс атерогенности, длительность перемежающейся хромоты, АГ, гиперхолестеринемии в анамнезе, стаж курения. При проведении многофакторного анализа сохраняли свою значимость наличие ИМ, ОНМК или ТИА в анамнезе, длительность перемежающейся хромоты, АГ, снижение фракции выброса левого желукдочка, наличие стенозов коронарных артерий более 50%, более 2-х бассейнов со стенозами более 50%.

При многофакторном регрессионном анализе по Коксу (табл. 5) были определены следующие независимые прогностические факторы (в порядке убывания значимости признака): мультифокальный атеросклероз (p=0,001), длительность перемежающейся хромоты (p=0,022), ИМ в анамнезе (p=0,031).

## Обсуждение

При трехлетнем наблюдении больных ОЗАНК общая смертность составила 9,0%, преобладающими причинами (в 2/3 случаев) были кардиоцеребральные (ИМ, инсульт, ХСН). Среди независимых факто-

Table 2. Laboratory parameters in the study groups of patients with obliterating diseases of arteries of lower extremities Таблица 2. Лабораторные показатели в изучаемых группах больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Параметр	Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	P	
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,6)	5,5 (5; 6,3)	0,111	
- Креатинин, ммоль/л	92 (81; 104)	90 (79; 104)	0,313	
Мочевина, ммоль/л	6,2 (5,3; 7,4)	6,1 (5,2; 7,3)	0,241	
- Билирубин общий, ммоль/л	17 (12,8; 24,7)	17 (12,9; 24,8)	0,344	
Калий,ммоль/л	4,7 (4,5; 5,0)	4,6 (4,4; 4,9)	0,311	
Натрий, ммоль/л	140 (137; 144)	140 (139; 143)	0,452	
Аспартатаминотрансфераза, ммоль/л	25 (20; 30)	26 (21; 30)	0,322	
- Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	25 (18; 36,7)	25 (18; 36,8)	0,665	
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,9; 7,1)	4,9 (4,3; 6,3)	0,061	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,9; 4,2)	3,1 (2,6; 3,9)	0,075	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,4 (0,3; 1,0)	0,9 (0,83; 1,1)	0,059	
Триглицериды, ммоль/л	1,8 (1,4; 2,4)	1,7 (1,3; 2,3)	0,421	
	4,7 (3,9; 5,8)	4,2 (3; 5,3)	0,087	
ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности				

Table 3. Drug therapy during primary examination in the study groups of patients with obliterating diseases of lower limb arteries

Таблица 3. Медикаментозная терапия при первичном обследовании в изучаемых группах больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Параметр	Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	р	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	38 (91,6)	406 (95,6)	0,161	
Клопидогрел, n (%)	1(2,3)	11(2,5)	0,312	
Бета-адреноблокатор, n (%)	21 (49,2)	221 (52,2)	0,211	
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (10)	44 (10,4)	0,344	
Ингибиторы АПФ, n (%)	8 (18)	76 (18)	0,331	
Статины, n (%)	4 (10,2)	45 (10,7)	0,422	

ров с летальными исходами были ассоциированы показатели тяжести кардиоцеребральной патологии, наличие мультифокального атеросклероза и длительность симптомов хронической ишемии нижних конечностей.

Следует отметить, что в зарубежных исследованиях ранних лет отмечаются более высокие цифры смертности у данной категории больных. В мета-анализе исследований 1990-2015 гг. с включением 57322 больных с симптомами периферического атеросклероза было показано, что 5-летняя смертность составила 27%, а в группе сравнения — 13% [14]. В относительно недавнем исследовании REACH 4-летняя смертность среди больных ОЗАНК была несколько меньше, и составила от 17,3% до 19,7% [15]. В то же время в опубликованном в 2017 г. исследовании отмечено, что среди больных, включенных в программу

профилактики согласно Европейским рекомендациям при наличии периферического атеросклероза 5-летняя выживаемость составила 84,7% (95% ДИ 82,1-87,3%) против 93,3% (95% ДИ 91,5-95,2%) в контроле (p<0,001) [16], т.е. цифры, сходные с настоящим исследованием. Возможно, именно использованная в настоящем исследовании модель амбулаторного наблюдения (с активным участием кардиолога) [17] позволила достигнуть такого низкого уровня смертности.

В исследованиях разных лет причины летальных исходов при амбулаторном наблюдении больных ОЗАНК имеют существенную вариабельность. В недавней работе Blinc A. и соавт. [16] доля кардиоваскулярных смертей и смертей от других причин у пациентов с периферическим атеросклерозом не различалась (6,9 против 8,4%; p=0,14), хотя можно от-

Table 4. Factors associated with fatal outcome in patients with obliterating diseases of lower limb arteries according to logistic regression analysis

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с летальным исходом у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей по данным логистического регрессионного анализа

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	р
Однофакторный а	нализ	
Пол	1,14 (1,04-1,43)	0,041
Возраст	1,19 (1,80-3,24)	0,023
Нарушение ритма и проводимости	1,26 (1,21-1,48)	0,012
Индекс атерогенности	1,27 (1,50-3,24)	0,011
Перемежающаяся хромота	1,28 (1,21-1,48)	0,002
Наличие стенокардии	1,29 (1,25-1,54)	0,049
Длительность гиперхолестеринемии	1,38 (1,24-1,49)	0,043
Стаж курения	1,41 (1,44-1,59)	0,021
Длительность артериальная гипертензия	2,01 (0,35-4,12)	0,023
Длительность перемежающейся хромоты	2,12 (0,75-6,02)	0,012
Фракция выброса левого желудочка	2,19 (0,95-0,99)	0,022
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,24 (2,02-4,18)	0,011
Инсульт, ТИА в анамнезе	2,27 (2,04-4,20)	0,043
Коронарные стенозы >50%	3,21 (2,02-6,14)	0,011
МФА поражение 2-х и более бассейнов>50%	3,33 (3,36-5,42)	0,033
Многофакторный а	нализ	
Модель 1, независимо от пола, возра	ста, р<0,001 для модели	
Инсульт, ТИА в анамнезе	2,23 (2,05-4,21)	0,021
Фракция выброса левого желудочка	2,19 (1,95-2,09)	0,022
Коронарные стенозы >50%	3,21 (2,02-6,14)	0,031
МФА (50% поражение 2-х и более бассейнов)	3,43 (3,46-5,52)	0,004
Модель 2, независимо от пола, возраста, коронарных стенозов >50%, МФА	лоражение 2-х и более бассейнов >50% p<0,001 д	пя модели
Длительность перемежающейся хромоты	2,01 (0,35-4,12)	0,041
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,12 (0,75-6,02)	0,043
ТИА — транзиторная ишемическая атака; МФА — мультифокальный атеросклероз, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал		

Table 5. Prognostic significance of parameters associated with fatal outcome in multivariate Cox regression analysis Таблица 6. Прогностическая значимость параметров, ассоциированных с летальным исходом при многофакторном регрессионном анализе по Коксу

Параметр	β	Stand. error	t-value	<b>Exponent</b> β	Wald. Statist.	р
Пол	-0,2	0,2	-1	0,8	1	0,321
Коронарные стенозы >50%	0,5	0,7	0,7	0,43	0,67	0,073
Длительность гиперхолестеринемии	0,8	0,5	1,7	1,65	0,5	0,043
Стаж курения	0,5	0,4	1,2	2,1	2,75	0,051
Возраст	2,4	1,1	-2,2	1,6	1,3	0,072
Фракция выброса левого желудочка	-1,7	0,8	2,6	1,2	4,6	0,074
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,65	0,7	2,8	0,2	4,7	0,031
Длительность перемежающейся хромоты	1,95	0,8	3,35	7,05	7,7	0,022
МФА поражение 2-х и более бассейнов>50%	2,6	0,7	3,14	13,3	11,24	0,001

метить, что кардиоваскулярные смерти встречались реже. В мета-анализе показано, что у больных с симптомами ОЗАНК летальные исходы от кардиоваскулярных причин составили примерно половину от общего числа смертей (13% и 27%, соответственно). В то же время прогрессирование облитерирующего поражения артерий нижних конечностей отмечалось у 21% больных [14], и авторами работы высказывалось мнение, что роль такого прогрессирования недооценивается у данной категории больных. Следует отметить, что в регистре REACH доля кардиоваскулярных смертей составила около 64% [15] при 4-х-летнем наблюдении, что вполне сопоставимо с нашими данными. Пожалуй, в отечественных условиях стоит ориентироваться на общепринятую точку зрения, что для больбольшей ОЗАНК следует В степени концентрироваться на риске инфаркта миокарда или инсульта и в меньшей степени – на состояние конечности [8,18].

При анализе факторов, ассоциированных с летальными исходами у больных ОЗАНК, обращает на себя внимание преобладающее влияние на этот параметр наличия других сердечно-сосудистых заболеваний (различные проявления ИБС, наличие инсульта в анамнезе). Это вполне согласуется с результатами исследования REACH, в котором показано, что наличие мультифокального атеросклероза у больных с наличием атеротромбоза хотя бы одного сосудистого бассейна повышало риск развития последующих сердечно-сосудистых событий в 1,99 раза (95% ДИ 1,78-2,24; р<0,001) при 4-х летнем наблюдении [19].

На первый взгляд, неожиданным в настоящей работе оказалось отсутствие влияния получаемой терапии на прогноз больных ОЗАНК, что расходится с данными литературы [11,20]. Действительно, показано, что прием статинов у данной категории пациентов не только снижает число таких осложнений как кардиоваскулярная смерть, нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (р=0,01), но и общую смертность (p=0.014). Также отмечено снижение общего числа осложнений со стороны пораженных конечностей по сравнению с пациентами, принимавших статины (р=0,0013) [15]. Тем не менее, при обзоре публикаций нет четких данных о возможности статинов снижать число ампутаций или частоту рестенозов после проведения реваскуляризаций [21]. Прием больными ОЗАНК ацетилсалициловой кислоты, статинов, ингибиторов АПФ и отказ от курения позволил снизить у них число кардиоваскулярных осложнений [относительный риск (ОР) 0,64; р=0,009], число осложнений со стороны конечности (ампутация, тромболизис или хирургическая реваскуляризация; OP 0,55; p=0,005) и смертность (OP 0,56; р=0,003) [22]. Соответственно, современные рекомендации по лечению данной категории больных включают необходимость обязательного приема статинов, дезагрегантов и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ATII [10]. На самом деле, противоречие с нашими данными только кажущееся, ведь медикаментозная терапия оценивалась только на момент включения пациента в исследование, а в дальнейшем наблюдение кардиолога позволяло оптимизировать медикаментозную терапию [17], что проявлялось, в том числе, низкими цифрами общей смертности среди наших пациентов. Однако в реальной клинической практике до сих пор у больных ОЗАНК данная медикаментозная терапия используется недостаточно [9]. Например, сочетанное применение статинов и антиагрегантов по данным национального регистра в Швеции было использовано у 65% больных с симптомами перемежающейся хромоты и у 45% больных с критической ишемией конечности, и существенно не изменилось в последние 5 лет [23].

Поскольку именно кардиоцеребральные заболевания являлись преобладающей причиной смерти среди больных ОЗАНК в настоящем исследовании, то это подчеркивает необходимость их целенаправленного дообследования для выявления соответствующей патологии. В качестве примера можно привести стратегию с рутинным проведением коронароангиографии перед реконструктивными вмешательствами на артериях нижних конечностей. Такая диагностическая тактика способствовала улучшению непосредственных и отдаленных результатов открытых операций [24,25], в настоящее время изучается эффективность данного подхода перед эндоваскулярными вмешательствами на артериях нижних конечностей [26]. Кроме того, помимо оптимальной медикаментозной терапии, улучшению качества жизни и прогноза больных ОЗАНК способствуют регулярные физические тренировки [27,28]. За рубежом данная категория больных наблюдается обычно у ангиолога, в российских – у общего хирурга. Понятно, что специалисту такого профиля трудно полноценно осуществить данный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, поэтому целесообразно диспансерное наблюдение за табольными проводить врачами других специальностей, например, кардиологами, что осуществлено в Кемеровском кардиологическом центре [17].

### Заключение

При наблюдении больных облитерирующими заблеваниями артерий нижних конечностей в течение 3-х лет летальные исходы развились в 9,0% случаев, преобладающими причинами смертельных исходов были инфаркт миокарда, инсульт и декомпенсация ХСН (в 65% случаев). При исходном обследовании в группе с неблагоприятным прогнозом было большее количество пациентов мужского пола, они были старше, более высокая доля пенсионеров и пациентов с установленной инвалидностью. При сходной клинической картине для пациентов с летальным исходом было характерно более длительное протекание таких хронических состояний, как артериальная гипертензия и перемежающаяся хромота, более частое наличие в анамнезе ИМ и ОНМК, больший стаж курения, более низкая частота выполнения реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей при более высокой частоте выявления значимого атеросклероза коронарных артерий и мультифокального

поражения. Независимыми факторами, ассоциированными с общей смертностью больных ОЗАНК, были снижение ФВ левого желудочка, наличие инфаркта миокарда, инсульта в анамнезе, мультифокального атеросклероза, число пораженных коронарных артерий. Это подчеркивает необходимость целенаправленного обследования и наблюдения больных ОЗАНК у кардиологов и неврологов.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

# References / Литература

- Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D., et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg. 2007;45(6):1185e91. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.004
- Wu A., Coresh J., Selvin E., et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease and Quality of Life Among Older Individuals in the Community. J Am Heart Assoc. 2017;6(1):pii e004519. doi: 10.1161/ JAHA.116.004519.
- Smolderen K.G., Wang K., de Pouvourville G., et al. Two-year vascular hospitalization rates and associated costs in patients at risk of atherothrombosis in France and Germany: highest burden for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012;43(2):198-207. doi: 10.1016/ j.ejvs.2011.09.016.
- Ademi Z., Liew D., Gorelik A., et al.; REACH Registry investigators. Predictors of health care use among
  patients with or at high risk of atherothrombotic disease: two-year follow-up data. Int J Cardiol.
  2014;175(1):72-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.230.
- 5. Barbarash L.S., Sumin A.N., Bezdenezhnykh A.V., et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyh Zabolevanij. 2013;3:4-11. (In Russ.) [Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В., и др. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний. 2013;3:4-11].
- 6. Sumin A.N., Kukhareva I.N., Kolmykova J.A., et al. Factors associated with a pathologic ankle-brachial index in patients with stroke: gender differences. Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyh Zabolevanij. 2016;2:66-74. (In Russ) [Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Колмыкова Ю.А. и др. Факторы, ассоциированные с патологическим лодыжечно-плечевым индексом у пациентов с инсультом: гендерные особенности. Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний. 2016;2:66-74].
- 7. Muromtseva G.A., Deev A.D., Konstantinov V.V., et al. The Prevalence of Electrocardiographic Indicators among Men and Women of Older Ages in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;6:711-7. (In Russ.) [Муромцева Г.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;6:711-7]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717
- Gallino A., Aboyans V., Diehm C., et al.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. Eur Heart J. 2014;35(17):1112-9.
- Montminy M.L., Gauvin V., Turcotte S. et al. Factors Influencing the Prescription of Cardiovascular Preventive Therapies in Patients with Peripheral Arterial Disease. PLoS One. 2016;11(2):e0148069. doi: 10.1371/journal.pone.0148069.
- National recommendations for carrying patients with diseases of lower limb arteries. Angiologija i Sosudistaja Hirurgija. 2013;19(suppl 2):1-74. (In Russ.) [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2013;19(приложение 2):1-74].
- 11. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treat. Eur Heart J. 2011;32(22):2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211.
- 12. Butina E.K., Bochkareva E.V. The Value of Subclinical Carotid Atherosclerosis for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Review of the Main International Studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;5:558-66. (In Russ.) [Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;5:558-66]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566
- Tvorogova T.V., Bulgakova E.S., Shukurov F.B., etal. Endovascular Treatment of Carotid Atherosclerosis: Concerns and Perspectives. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 2017;1:80-7. (In Russ.) [Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б. и др. Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;1:80-7]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87

- 14. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than H: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51(3):395-403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022.
- Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and longterm adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. Eur Heart J. 2014;35(41):2864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080.
- Blinc A., Kozak M., Šabovi M., et al. Survival and event-free survival of patients with peripheral arterial disease undergoing prevention of cardiovascular disease. Int Angiol. 2017;36(3):216-27. doi: 10.23736/S0392-9590.16.03731-7.
- 17. Lonchakova I.Yu., Makarov S.A., Artamonova G.B., Barbarash L.S. Organizational aspects of managing patients with atherosclerosis obliterans of lower-limb vessels at an ambulatory stage. Angiologija I Sosudistaja Hirurgija. 2015;3:38-42. (In Russ.) [Лончакова И.Ю., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С. Организационные аспекты лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на амбулаторном этапе. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2015;3:38-42].
- Diehm C., Kareem S., Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. Vasa 2004;33(4):183e9. doi: 10.1024/0301-1526.33.4.183
- Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010;304(12):1350-7. doi: 10.1001/jama.2010.1322.
- Ultee K.H., Hoeks S.E., GonHalves F.B., et al. Peripheral artery disease patients may benefit more from aggressive secondary prevention than aneurysm patients to improve survival. Atherosclerosis. 2016;252:147-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.900.
- Harris S.K., Roos M.G., Landry G.J. Statin use in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2016;64(6):1881-8. doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.094.
- Armstrong E.J., Chen D.C., Westin G.G., et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. J Am Heart Assoc. 2014;3(2):e000697. doi: 10.1161/JAHA.113.000697.
- Sigvant B., Kragsterman B., Falkenberg M., et al. Contemporary cardiovascular risk and secondary preventive drug treatment patterns in peripheral artery disease patients undergoing revascularization. J Vasc Surg. 2016;64(4):1009-17.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.429.
- 24. Monaco M., Stassano P., Di Tommaso L., et al. Systematic Strategy of Prophylactic Coronary Angiography Improves Long-Term Outcome After Major Vascular Surgery in Medium- to High-Risk Patients. A Prospective, Randomized Study. JACC. 2009;54:989-96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.041.
- 25. Barbarash L.S., Sumin A.N., Evdokimov D.O., et al. Role of coronary angiography in decseasing cardiac complications rate during vascular operations. Angiologija I Sosudistaja Hirurgija. 2012;18(4):33-41. (In Russ.) [Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Евдокимов Д.О. и др. Роль клинической оценки и коронароангиографии в снижении числа кардиальных осложнений при сосудистых операциях промежуточного и высокого риска. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2012;18(4):33-411.
- Chen I.C., Lee C.H., Chao T.H., et al. Impact of routine coronary catheterization in low extremity artery disease undergoing percutaneous transluminal angioplasty: study protocol for a multi-center randomized controlled trial. Trials. 2016;17(1):112. doi: 10.1186/s13063-016-1237-0.
- 27. Mazari F.A., Khan J.A., Samuel N., et al. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. Br J Surg. 2017;104(1):76-83. doi: 10.1002/bjs.10324.
- Dopheide J.F., Rubrech J., Trumpp A., et al. Supervised exercise training in peripheral arterial disease increases vascular shear stress and profunda femoral artery diameter. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(2):178-91. doi: 10.1177/2047487316665231.

About the Authors:

**Alexey N. Sumin** – MD, PhD, Head of Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Maria A. Kosova** – MD, Cardiologist, Kemerovo Cardiology Dispensary **Julia D. Medvedeva** – MD, Cardiovascular Surgeon, Kemerovo Cardiology Dispensary

**Anna V. Shcheglova** – MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Blood Circulation Pathology, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Olga I. Rajh** – MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Blood Circulation Pathology, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Sergey A. Makarov** – MD, PhD, Chief Physician, Kemerovo Cardiology Dispensary

**Galina V. Artamonova** – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease

**Leonid S. Barbarash** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease

Информация об авторах:

Сумин Алексей Николаевич — д.м.н, зав. отделом мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Косова Мария Александровна — врач-кардиолог, Кемеровский кардиологический диспансер

Медведева Юлия Александровна — врач-сердечно-сосудистый хирург, Кемеровский кардиологический диспансер Щеглова Анна Викторовна — к.м.н., м.н.с., лаборатория патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Райх Ольга Игоревна — к.м.н., м.н.с., лаборатория патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Макаров Сергей Анатольевич** — д.м.н., главный врач, Кемеровский кардиологический диспансер

**Артамонова Галина Владимировна** — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний **Барбараш Леонид Семенович** — д.м.н., профессор, академик РАН, гл.н.с., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний