На правах рукописи

Размещено на сайте ДГМУ в сети Интернет 24.10.2017г.

ШАМИЛОВА САБИНА ГАДЖИМАГОМЕДОВНА

ЛОКАЛЬНАЯ НАРУЖНАЯ КОНТРПУЛЬСАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Махачкала 2017

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Кудаев Магомед Тагирович**

Официальные оппоненты:

Теблоев Константин Иналович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеросклероза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ.

Защита диссертации состоится 18 января 2018 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д208.025.01 в ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте www.dgmu.ru ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (367000, г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1).

Автореферат разослан « » 2017 года

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **М.Р. Абдуллаев**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной госпитализации в медицинские учреждения среди всех ССЗ (28% случаев) и стойко занимает первое место в структуре смертности от кардиоваскулярной патологии и связанного с ней прогрессирования атеросклеротического поражения кардиоваскулярного русла [Орджоникидзе З.Г. и др., 2008; Дианов М.А., 2013; Сударев А.М., 2013]. Атеросклероз – хроническое, медленно прогрессирующее системное заболевание, вызывающее сужение просвета сосудов, чаще всего поражающее несколько артериальных бассейнов. На первом месте по распространённости поражения стоят коронарные артерии, на втором – церебральные артерии, а на третьем – артерии нижних конечностей [Ослякова А.О. и др., 2010; Couper M. P. et al. 2006]. Наиболее опасным является период обострения ИБС, который обозначается как «Острый коронарный синдром» и включает в себя ИМ и нестабильную стенокардию (НС). Согласно современным представлениям, в основе острого коронарного синдрома (ОКС) чаще лежит нарушение целостности атеросклеротической бляшки в результате апоптоза эндотелия и тромбоз коронарной артерии [Блохин Б.М., 2011].

Современные методы лечения НС включают: медикаментозную терапию (нитраты, β-блокаторы, антагонисты кальция, антикоагулянты, дезагреганты); хирургические методы лечения (ангиопластика, аортокоронарное шунтирование). Эффективность терапевтического и хирургического лечения хорошо известна, но в случаях многососудистого поражения артериального русла, и с наличием сопутсвующей патологии, опасности развития рецидивов в отдаленном периоде, а также высокий хирургический и анестезиологический риск, делают реконструктивную хирургию не всегда возможной [Беленков Ю.Н., 2017]. Наряду с известными способами лечения, в настоящее время ведущее место среди методов патогенетического лечения отводится немедикаментозным методам [Хубутия А.Ш., 2012]. К числу доказавших эффективность методов защиты миокарда относятся такие известные методы как наружная контрпульсация (НКП) и дистанционное ишемическое прекондиционирование (ДИП). С 1998 года метод НКП одобрен Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарств (США, FDA) для лечения стабильной и нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркта

миокарда и кардиогенного шока. Клинический эффект НКП обусловлен запуском различных механизмов: стимуляцией развития коллатералей, улучшением эндотелиальной функции, усилением функции левого желудочка и периферических эффектов [Бузиашвили Ю.И., 2011]. ДИП заключается в повышении устойчивости миокарда к ишемии после создания одного или нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии в анатомически удаленных от сердца органах и тканях (почка, тонкая кишка, нижняя конечность) [Шляхто Е. В., 2008; Шурыгин М. Г., 2013].

На кафедре терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «ДГМУ» применяется инновационный неинвазивный метод защиты миокарда от ишемического повреждения – это метод локальной наружной контрпульсации (ЛНК). ЛНК – это неинвазивный и атравматический способ, с помощью которого можно добиться увеличения перфузионного давления в коронарных артериях за счет увеличения диастолического давления в аорте (по аналогии с НКП), а с другой стороны, пережатие бедренных артерий приводит к кратковременной ишемии нижних конечностей, вызывая эффект ДИП. Методика ЛНК заключается в чередовании компрессии и декомпрессии бедренных артерий и вен с помощью оригинального аппарата для тренировки коллатерального кровообращения (авторское свидетельство на изобретение № 4214269 Рамазанов М.Р., 8.08.88 г.).

Используя накопленный опыт и высокую эффективность методов НКП и ДИП у больных ИБС и учитывая полученные хорошие клинические результаты лечения ИБС с применением ЛНК у больных со стабильной стенокардией II-III ФК [Махмудова Э.Р., 2012], представляется актуальным изучение эффективности этого способа в комбинированном лечении больных нестабильной стенокардией.

Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ. Номер госрегистрации темы диссертации: АААА-А17-117060610059-2.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность метода ЛНК в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией.

Задачи исследования:

1.Оценить безопасность метода ЛНК при лечении больных нестабильной стенокардией и его влияние на клинические и инструментальные проявления больных НС.

2.Изучить влияние ЛНК на морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы у больных нестабильной стенокардией.

3. Определить влияние ЛНК на маркеры воспаления (С-реактивный белок) и показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, оксид азота).

4.Изучить влияние метода ЛНК на качество жизни больных нестабильной стенокардией.

5.Разработать способ комплексного лечения больных нестабильной стенокардией с использованием метода ЛНК.

Научная новизна результатов исследования

●Впервые показана эффективность и безопасность комплексного лечения с использованием метода локальной наружной контрпульсации при нестабильной стенокардии.

●Проведение курса локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией способствует улучшению морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы.

●Включение метода локальной наружной контрпульсации в комплексное лечение нестабильной стенокардии приводит к достоверному уменьшению эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда.

●Метод локальной наружной контрпульсации при лечении нестабильной стенокардии приводит к стабилизации показателей неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции, выражающейся в достоверном повышении уровня сывороточного NO и достоверном снижении уровней сывороточных ЭТ-1 и СРБ.

●Курс локальной наружной контрпульсации при лечении нестабильной стенокардии приводит к улучшению качества жизни, что проявляется повышением физической активности, снижением болевого синдрома и тяжести заболевания.

Практическая значимость результатов исследования

Проведенный анализ полученных результатов показал, что метод ЛНК может применяться в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией.

Использование метода ЛНК как дополнительного способа лечения приводит: к значительному улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ; к более выраженному уменьшению количества и длительности ишемии миокарда.

Преимуществами метода являются неинвазивность, безопасность и простота в использовании, а относительно низкая стоимость разработки

позволяет существенно сократить материальные затраты на стационарное лечение таких больных.

Личное участие автора в получении результатов исследования, изложенных в диссертации. Личный вклад автора в проведении исследования заключается в обследовании, ведении и наблюдении больных до и после проводимого лечения, заполнении медицинской документации, индивидуальных карт обследования тематических пациентов, статистической обработке полученных данных и их анализе, формулировке выводов и практических рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту

● Метод локальной наружной контрпульсации при лечении больных нестабильной стенокардией является безопасным и клинически эффективным.

● Клиническая эффективность локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении нестабильной стенокардии заключается в более выраженном и стойком антиангинальном эффекте и статистически значимом уменьшении эпизодов безболевой ишемии миокарда;

●Локальная наружная контрпульсация наряду со стандартным медикаментозным лечением оказывает положительное влияние на морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы больных нестабильной стенокардией.

●Применение метода локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией приводит к стабилизации патогенетически важных показателей неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции.

●Применение метода локальной наружной контрпульсации при лечении больных нестабильной стенокардией способствует улучшению качества их жизни, что проявляется повышением физической активности и стабилизацией состояния.

Внедрение результатов работы в клиническую практику и учебный процесс. Итоговые материалы исследования внедрены в клиническую практику и используются в работе кардиологического и терапевтического отделений Республиканской клинической больницы - Центра специализированной экстренной медицинской помощи (РКБ-ЦСЭМП) МЗ РД (г. Махачкала), в научной работе и педагогическом процессе на кафедре терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ, о чем имеются акты внедрения.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на: II Всероссийской научно-практической конференции "Инновации в

образовании и медицине" (Махачкала, 2015); XXII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); VIII Республиканской научно-практической конференции "Традиции и современность. Актуальные вопросы внутренней медицины" (Махачкала, 2015); 9-м Международном биологическом форуме – выставке « Росбиотех-2015» (Москва, 2015); Международном конкурсе научно-исследовательских работ "Прозрение науки-2015" (Казань, 2015); XI международной научно-практической конференции Национальной ассоциации ученых (Екатеринбург, 2015); XIX Московском международном салоне изобретений и инновационных технологий « АРХИМЕД -2016» (Москва, 2016); 64-ой научной конференции молодых ученых и студентов «Аспирантские чтения» (Махачкала, 2016); VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Москва, 2016); Всероссийском научно-образовательном форуме «Единство» (UNITAS) (Махачкала, 2017); II Съезде терапевтов - 34 межрегиональной научно-практической конференции (Махачкала, 2017).

Апробация диссертации состоялась 13 июня 2017 года на межкафедральной научной конференции ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ, протокол № 41.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 20 научных работ, из них 2 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ. На разработанную методику получен патент: «Способ лечения нестабильной стенокардии»; № 2015127602/14(0428858) от 14 сентября 2016г. Российская Федерация / КудаевМ.Т., **Шамилова С.Г.**; заяв. 08.07.2015.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 127 страницах, состоит из трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 193 источника, в том числе 65 отечественных и 128 иностранных. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 27 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. В основу анализируемого материала положены результаты лечения 83 больных нестабильной прогрессирующей стенокардией за период с 2012 по 2016 годы в блоке интенсивной терапии кардиологического отделения РКБ № 2 ЦСЭМП г. Махачкала. В I-ю группу вошли 52 пациента, которые получали, наряду со стандартным (медикаментозным) лечением курс

ЛНК, по методике разработанной и внедренной на кафедре терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «ДГМУ» (Махмудова Э.Р., Кудаев М.Т., Османова А.В.,2012), а II-ю группу - 31 пациент, которые получали только стандартное (медикаментозное) лечение. Группы больных НС были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: среднему значению количества приступов стенокардии и принятых доз нитроглицерина в сутки, факторов риска, общей фракции выброса, уровню общего холестерина и липопротеидов в крови (табл.1) .

Таблица 1

Клиническая характеристика больных по группам

	Основная группа, (n=52)	Контрольная группа, (n=31)
Пол, мужчины/женщины	44/8(84,7%/15,3%)	27/4(87,1%/12,9)
Возраст, лет (Me±Q)	58,5±12,8	59,1±11,02
ИМТ, кг/м^2(Me±Q)	26,5±0,5	25,9±1,1
Средняя частота ангинозных приступов за сутки (Me±Q)	4,48±1,33	4,44±0,77
Средняя частота приема нитратов за сутки (Me±Q)	3,61±0,61	3,49±0,75
ИМ в анамнезе	19(36,6%)	10(33,1%)
Артериальная гипертензия	25(48,07%)	16(51,6%)
Сахарный диабет	14(26,9%)	4(12,9%)
Отягощенная наследственность	23(44,2%)	13(41,9%)
ХСН(I, II ФК)	16(31%	9(32,3%)
Эндоваскулярное лечение ИБС	12(25%	7(24,4%)
Общая фракция выброса(%)(Me±Q)	52,67±7,11	51,95±9,74
ОХ, ммоль/л (Me±Q)	5,67±0,18	5,56±0,21

Для сравнительного анализа лабораторных показателей неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции была сформирована III-я группа из 19 практически здоровых лиц без ИБС (средний возраст 46,7±3,1 лет).

Критерии включения больных в исследование: наличие достоверного диагноза нестабильной стенокардии II В класса по классификации Браунвальда (2000); отсутствие противопоказаний для проведения курса ЛНК; подписание пациентом добровольного информированного согласия и высокая готовность следовать предписаниям врача.

Критерии исключения больных из исследования: невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или нарушение его протокола; ранняя постинфарктная стенокардия; ИМ в анамнезе не ранее 6 месяцев назад; тяжёлая патология клапанного аппарата (недостаточность аортального клапана 2степ. и выше); тяжёлая некоррегируемая артериальная гипертония (>180/110 мм рт.ст.); злокачественные аритмии (фибрилляция предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия); ЧСС >135 или <35 ударов в минуту; наличие имплантированного электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора; тяжелая варикозная болезнь, трофические язвы, международное нормализованное отношение (МНО) > 2; геморрагический диатез, терапия непрямыми антикоагулянтами с протромбиновым временем более 15 секунд; аневризма грудного и брюшного отдела аорты; легочная гипертензия; анемия, дыхательная недостаточность, гипертиреоз, тяжелая сердечная недостаточность (3-4 ФК), сахарный диабет в стадии декомпенсации и другие заболевания, которые могли повлиять на течение заболевания; возраст старше 77 лет.

Критерии выхода больных из исследования: отказ от сотрудничества (решение пациента прекратить своё участие в исследовании); появление в процессе исследования критериев исключения.

В качестве базисной терапии все больные НС получали общепринятую медикаментозную терапию статинами, аспирином, гепарином, нитратами, β- адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, при необходимости диуретики, антагонисты кальциевых каналов и сосудистая терапия согласно национальным рекомендациям Российского кардиологического общества, Американского и Европейского обществ кардиологов.

До принятия решения о применении метода ЛНК для дальнейшей тактики лечения, всем пациентам с подозрением на НС проводились общеклинические и лабораторные методы исследования: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи; ЭКГ в покое; эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование в покое; холтеровское мониторирование ЭКГ; рентгенография грудной клетки. На основании результатов проведенных исследований подтверждался диагноз НС и исключались экстракоронарные факторы, которые могли обуславливать нестабильность клинического состояния пациентов. Для быстрого разграничения между ИМ без подъема ST и НС определялся уровень

биомаркеров некроза миокарда, а именно - активность креатинфосфокиназы (КФК) и ее специфичного МВ изофермента (МВ КФК) и уровень сердечных тропонинов Т и I. Повышение уровня активности КФК или МВ – изофермента более чем в два раза выше нормальной концентрации в крови, а также повышение уровня сердечных тропонинов рассматривались как ИМ без подъемов ST, и такие пациенты не отбирались для дальнейшего исследования.

Антиангинальный эффект лечения оценивали по относительному изменению количества приступов стенокардии в сутки и суточной потребности в нитроглицерине, а также по дням стабилизации заболевания, исходя из антиангинального и гипотензивного эффектов лечения; уменьшения признаков исходной недостаточности кровообращения (при ее наличии) и улучшения общего состояния пациента. Непосредственно перед началом и на следующий день после окончания лечения, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ; Эхо-КГ и лабораторные исследования. Сывороточный уровень оксида азота (NO) определяли на наборах реагентов “Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite” компании “R&D Systems, Inc.“, кат. № KGE001. Уровень эндотелина (ЭТ1-21) в сыворотке крови определяли методом ИФА на наборах “Endothelin (1-21) “Biomedica Gruppe”, Austria, кат. № BI-20052. Уровень сывороточного СРБ определяли с использованием наборов “С-реактивный белок, латекс тест”, ООО “Ольвекс Диагностикум“, а также хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST, USA. Для оценки тяжести стенокардии был использован Сиэтловский опросник стенокардии (SAQ - Seattle Angina Questionnaire) состоящий из нескольких шкал - физических ограничений (вопрос 1), недавних изменений выраженности ангинозных болей (вопрос 2), частоты стенокардии (вопросы 3—4), удовлетворенности лечением (вопросы 5—8) и КЖ, обусловленные стенокардией (вопросы 9—11).

Методика проведения ЛНК состояла в следующем: 1) пациента укладывали между вертикальными стойками на основание аппарата; 2) расслабляя и закрепляя винты обеих прижимных пят, их устанавливали на проекции бедренных артерий в паховых областях; 3) производили измерение АД на нижних конечностях. При пережатии манжеты фиксировали показатели сфигмоманометра в момент прекращения пульсации в подколенной ямке. Этот показатель считался ориентиром для оценки степени давления. В последующем создавали цикл компрессии и декомпрессии, который составлял 2 минуты. Курс ЛНК

составлял 40 процедур – по 2 раза в день. Общее количество времени на одну процедуру: 15 минут – пережатие и 15 минут – отдых (длительность лечебного процесса 30 минут) (рис.1). Непосредственно перед процедурой производился осмотр кожных покровов в местах спускания прижимных пят для исключения наличия раздражений, ссадин, кровоподтеков и др., проведение аускультации легких с целью исключения застойных явлений в легких, измерение ЧСС и АД. Далее подключался прикроватный кардиомонитор для измерения сатурации кислорода в крови (SpO_2), ЧСС, АД и оценки сердечного ритма. После завершения процедуры освобождали пациента от электродов кардиомонитора, манжеты для измерения АД, пульсооксиметрического датчика и расслабляли прижимные пяты. Через 10 минут проводилось повторное измерение АД пациента в покое.

Рис. 1. *Процедура ЛНК.*

Методы статистической обработки результатов исследования. Результаты наблюдений вносились в индивидуальные протоколы и в электронные протоколы базы данных. Статистическая обработка материала (описательная статистика, критерий Фишера при определениях различных непараметрических данных, t-критерий Стьюдента при определении различий количественных показателей, критерий Вилкоксона при определении скорости прироста или убыли показателей) проводилась с помощью компьютерного пакета «Statistica 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результатов комплексного лечения больных НС с применением ЛНК основана на изучении влияния этого метода на центральную гемодинамику, клинические проявления болезни, показатели лабораторных исследований, качество жизни пациентов. До начала лечения количество ангинозных приступов в сутки, потребность в нитроглицерине, ЧСС, САД и ДАД статистически значимо не отличались у больных исследуемых групп. В группе

больных, получавших комплексное лечение, отмечена заметная тенденция к снижению количества ангинозных приступов. Так, среднее количество приступов за сутки в основной группе составил 4,48±1,33,и к концу лечения он достоверно уменьшился до 0,44±0,27. В группе контроля исследуемый показатель достоверно уменьшился на 77% - с 4,44±0,77 до 0,99±0,43. Потребность в приеме нитратов в группе с применением ЛНК сократилась с 3,60±0,61 до 0,09±0,04 и в группе стандартного медикаментозного лечения с 3,49±0,75 до 1,05±0,21(достоверность разницы между группами $p<0,05$). Курс ЛНК в комбинации с медикаментозной терапией привел к статистическому снижению САД на 16,5% и ДАД на 11,5 %, а в группе контроля изменилось на 8%, а ДАД на 4,5 % соответственно. ЧСС в основной группе снизилась на 15,5% в покое, а в контрольной группе больных на 8% (достоверность разницы между группами $p<0,05$).

В ходе исследования учитывались дни стабилизации приступов стенокардии. Было выявлено, что количество ангинозных болей в день статистически снижалось к 5,33±3,69 дню госпитализации в группе с использованием ЛНК-терапии по сравнению с исходным ($p<0,05$) и в дальнейшем сохранялось на достигнутом уровне до конца лечения ($p>0,05$). Тогда, как в группе со стандартным медикаментозным лечением достоверное снижение количества ангинозных приступов в день было отмечено к 7,06±0,64 дню, и затем постепенное снижение по окончании курса лечения по сравнению с началом лечения ($p<0,05$). Таким образом, в группе комплексного лечения отмечается не только быстрый, но и более стойкий выраженный антиангинальный эффект.

После проведенного лечения произошло достоверное уменьшение общего количества и общей длительности эпизодов как болевой, так и безболевой ишемии миокарда (БИМ и ББИМ) у пациентов основной группы и контрольной группы, но более выражено ($p<0,001$) в группе с применением метода ЛНК. В исследуемых группах, длительность БИМ также статистически значимо уменьшилась с 23,71±1,41 мин. - при поступлении до 2,49±0,35 мин. - к концу лечения, а в группе сравнения – с 24,14±1,27 до 5,49±0,71 мин.. Длительность ББИМ статистически изменилась - в группе с применением ЛНК – с 18,62±0,73 до 2,13±0,38 мин., а в группе медикаментозного лечения - с 18,76±0,69 до 3,16±0,72 мин. Снижение количества эпизодов БИМ в основной группе и контрольной группе имело следующую картину: с 4,88±0,83 до 0,98±0,21 и 4,57±0,86 до 1,99±0,31 (достоверность различий к концу лечения между группами $p<0,05$). Количество

эпизодов ББИМ достоверно снизилось с 4,56±0,54 до 1,78±0,56 в группе с применением ЛНК, а в группе традиционной терапии количество эпизодов ББИМ не достигло статистической значимости с 5,15±0,51 до 2,58±0,17 (достоверность разницы между группами после лечения - $p<0,05$).

По данным эхокардиографии в основной группе отмечалось статистически выраженное снижение конечно-систолического объема (КСО) на 19%, конечно-диастолического объема (КДО) на 13,2% по сравнению с исходными показателями. Также наблюдалось достоверное увеличение и фракции выброса (ФВ) на 8,5 % в группе с применением курса ЛНК, тогда как в группе стандартного медикаментозного лечения, гемодинамические сдвиги оказались не такими существенными: по группе в целом КДО снизилось на 3%, КСО на 5,5%,, ФВ на 1,8% (достоверность разницы между группами $p<0,05$) (табл.2).

Таблица 2

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей в группах

Показатели		Основная группа, (n=52)	Контрольная группа, (n=31)	p^{1-2}
КДО, мл	*Исходно*	139,5±29,4	147,74±25,85	0,21
	После	125,34±26,75	142,83±23,44	0,00
КСО, мл	*Исходно*	66,71±17,73	70,29±18,31	0,38
	После	54,56±11,21	66,38±15,44	0,00
ФВ %	*Исходно*	52,67±18,47	51,94±9,74	0,39
	После	57,23±5,92	52,58±8,81	0,00

Примечание: p^{1-2} – достоверность разницы между группами.

С целью стратификации риска ОИМ в группах больных НС мы воспользовались наиболее распространённой шкалой TIMI (thrombolysis in myocardial infarction). В соответствии с критериями этой шкалы больные НС были разделены на две подгруппы. В случаях градации баллов от 3 до 4,9 - “группа умеренного риска“ – 44 пациента (30 – из основной и 14 – из контрольной групп). В случаях градации баллов от 0 до 2,9 - “группа низкого риска“ – 39 пациентов (22 – из основной и 17 – из контрольной групп). В табл. 3 представлены исходные уровни маркёров неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в “группе умеренного риска“ по шкале TIMI больных НС. Отметим, что в “группу умеренного риска” вошли пациенты как из основной, так и из контрольной групп. В “группе умеренного риска“ у пациентов, получавших курс ЛНК,

исходный уровень СРБ был достоверно (p<0,01) снижен по сравнению с группой пациентов, не получавших курса ЛНК. Тем не менее, “стартовые позиции” основной и контрольной групп не изменились, поскольку и в той, и в другой группе уровень СРБ более чем в 5 раз превышал аналогичный показатель в группе здоровых лиц.

Таблица 3

Исходные уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в “группе умеренного риска“ по шкале TIMI больных нестабильной стенокардией (M±m)

	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n=14	Группа здоровых лиц, n=19
СРБ, мг/л	5,21±0,11*^{x}	5,33±0,13*	0,64±0,12
ЭТ-1, фмоль/мл	2,61±0,8*	2,61±1,6*	0,67±0,16
NO, мкмоль/л	13,57±5,6*	15,6±5,8*	41,3±14,1

*Примечание: *p<0,001 по сравнению с группой здоровых лиц (t-критерий Стьюдента);* ^{x} *p<0,01 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента).*

Влияние ЛНК на показатели неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в “группе умеренного риска“ представлено в табл.4.

Таблица 4

Уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в “группе умеренного риска“ по шкале TIMI больных нестабильной стенокардией после лечения (M±m).

	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n =14	Группа здоровых лиц, n=19
СРБ, мг/л	3,96±0,16*^{x}	4,61±0,13*	0,64±0,12
ЭТ-1, фмоль/мл	1,81±0,5*^{x}	2,19±1,1*	0,67±0,16
NO, мкмоль/л	19,2±3,4*^{x}	15,8±7,3*	41,3±14,1

*Примечание:*p<0,001 по сравнению с группой здоровых лиц (t-критерий Стьюдента);* ^{x} *p<0,01 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента)*

Видно, что в “группе умеренного риска“ курс ЛНК, во-первых, снижает уровни СРБ и ЭТ-1 и повышает уровень NO в основной группе по сравнению с исходными данными в этой группе и, во-вторых, изменения в основной группе статистически достоверно (p<0,01)

отличаются от аналогичных данных в контрольной группе. Аналогичный анализ проведен и в отношении **“**группы низкого риска“ по шкале TIMI больных НС (табл.5). В основной группе больных НС определяется тенденция к повышению сывороточных уровней ЭТ-1 и NO по сравнению с контрольной группой. Однако эта тенденция не имеет какого-либо патофизиологического значения, поскольку “стартовые позиции” этой группы больных НС перед ЛНК остаются прежними (высокая достоверность различий по сравнению с группой здоровых лиц сохраняется). Влияние ЛНК на показатели неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в “группе низкого риска“ представлено в табл. 6.

Таблица 5

Исходные уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в “группе низкого риска“ по шкале TIMI больных нестабильной стенокардией (M±m).

	Основная группа, n=22	Контрольная группа, n=17	Группа здоровых лиц, n=19
СРБ, мг/л	5,18±0,08*^{x}	5,34±0,15*	0,64±0,12
ЭТ-1, фмоль/мл	3,26±1,8*	2,61±1,3*	0,67±0,16
NO, мкмоль/л	15,23±4,9*	14,46±7,3*	41,3±14,1

*Примечание: *p<0,001 по сравнению с группой здоровых лиц (t-критерий Стьюдента);* ^{x} *p<0,01 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента)*

Таблица 6

Уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в “группе низкого риска“ по шкале TIMI больных нестабильной стенокардией после лечения (M±m)

	Основная группа, n=22	Контрольная группа, n=17	Группа здоровых лиц, n=19
СРБ, мг/л	3,93±0,16*^{x}	4,61±0,15*	0,64±0,12
ЭТ-1, фмоль/мл	1,35±0,4*^{x}	1,81±0,74*	0,67±0,16
NO, мкмоль/л	19,38±4,01*^{x}	15,9±3,2*	41,3±14,1

*Примечание: *p<0,001 по сравнению с группой здоровых лиц (t-критерий Стьюдента);* ^{x} *p<0,05 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента)*

В этой группе больных НС явственно определяется положительный эффект ЛНК, выражающийся в достоверном снижении сывороточных уровней СРБ и ЭТ-1 и в повышении уровня NO в основной группе по сравнению с контрольной группой больных НС.

Следующий этап работы был связан с исследованиями типа “до-после“. В табл. 7 и 8 отражена динамика уровней маркёров неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в основной группе больных НС после курса ЛНК и контрольной группе без ЛНК. Результаты, представленные в этой таблице, свидетельствуют о выраженном положительном эффекте ЛНК на изученные показатели. Видно, что курс ЛНК статистически достоверно (p<0,001) снижает сывороточные уровни СБР и ЭТ-1 у больных НС основной группы и одновременно достоверно повышает уровень NO в сыворотке крови.

Таблица 7

Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в основной группе больных нестабильной стенокардией после курса ЛНК

	Основная группа, n=52 (M±m)	
	“до“	“после“
СРБ, мг/л	5,2±0,09**	3,9±0,15
ЭТ-1, фмоль/мл	2,8±2,1**	1,25±0,54
NO, мкмоль/л	14,3±5,6*	19,3±3,6

*Примечание: *p<0,05, **p<0,001, по сравнению с группой больных “после“ (парный t-критерий Стьюдента)*

Таблица 8

Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в контрольной группе больных нестабильной стенокардией

	Контрольная группа, n=31 (M±m)	
	“до“	“после“
СРБ, мг/л	5,3±0,14*	4,6±0,14
ЭТ-1, фмоль/мл	2,6±1,5	1,98±0,97
NO, мкмоль/л	14,9±5,8	15,8±5,3

*Примечание: *p<0,001, по сравнению с группой больных “после“ (парный t-критерий Стьюдента)*

Таким образом, анализ данных свидетельствует о неоспоримом положительном влиянии курса ЛНК на показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции в общей группе больных НС.

Комплексный анализ эффективности ЛНК при НС включал в себя и результаты корреляционного анализа. При этом достоверная, прямая корреляционная связь слабой силы определялась между уровнем сывороточного ЭТ-1 и частотой ангинозных приступов у больных НС, получивших курс ЛНК по истечении 20 дней (**r**=0,28, P=0,01). Иными словами, снижение уровня вазопрессора ЭТ-1 после курса ЛНК достоверно связано со снижением частоты ангинозных приступов. Достоверная обратная корреляционная связь средней силы в этой же группе больных НС определялась между уровнем сывороточного NO и частотой ангинозных приступов (**r**=-0,32, P=0,003). Повышение уровня вазодилятатора NO в сыворотке крови у больных НС, получивших курс ЛНК достоверно связано с уменьшением частоты ангинозных приступов. На основании результатов межгруппового и внутригруппового анализа влияния ЛНК на показатели эндотелиальной дисфункции и воспаления, а также результатов корреляционного анализа можно заключить, что ЛНК имеет независимое, положительное влияние на такие важные патофизиологические аспекты НС, как состояние сосудистого эндотелия и неспецифическое субклиническое воспаление, что позволяет рекомендовать ЛНК в качестве лечебного воздействия при НС.

Согласно результатам опросника «SAQ» качества жизни больных НС произошли следующие изменения: исходно показатели «физической активности» (ФА) в обоих группах не различались, но по окончании лечения в основной группе динамика ФА более выражена, тогда как в группе контроля показатель ФА изменилась незначительно (на 44 % и 26,7 % соответственно). К концу лечения в обеих группах схожи были показатели «Стабильность стенокардии» (ССт) (p>0,05). Показатель «Тяжесть стенокардии» (ТСт) уменьшился за счет роста данного показателя в группах, (на 37% и 36,2% соответственно). Показатель «Удовлетворенность лечением» в группах после лечения имел тенденцию к улучшению, но характер специфической значимости был характерен группе комплексного лечения (на 44,9% и 22,5% соответственно). Такие же изменения были характерны и для показателя «Восприятие болезни» (достоверность разницы между группами p<0,05). Достоверное значительное улучшение общего значения качества жизни отмечалось у пациентов основной группы с 30,09±1,07% до 60,17±1,23%, тогда как, у пациентов контрольной группы этот показатель улучшился незначительно по сравнению с исходным с

30,75±1,12% до 49,77±1,88% (достоверность различия между группами после лечения p=0,001) (рис. 2).

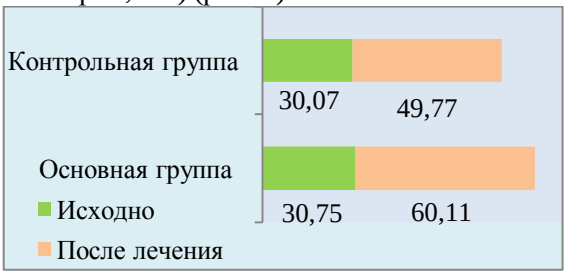

Рис. 2. *Динамика общего значения качества жизни*

Через месяц после лечения нами было обследовано 45 человек из обеих групп, а это 30 человек из группы, получавших наряду с традиционной медикаментозной терапией метод ЛНК, и 15 человек из группы, получавших только стандартное медикаментозное лечение. Следует отметить, что у большинства пациентов основной и контрольной групп в результате лечения было выявлено улучшение самочувствия в виде снижения ангинозных приступов и уменьшения потребности в нитроглицерине. Однако в ходе исследования умер 1 пациент из контрольной группы из-за развития повторного инфаркта миокарда, у 2 больных было зафиксировано развитие осложнений: у 1 - острый инфаркт миокарда, у 1 пациента не удалось стабилизировать артериальное давление на рабочих цифрах. За время наблюдения общее число повторных госпитализаций в основной группе было ниже и составило 4, а в группе контроля - 5 (p=0,4). Отмечена хорошая переносимость метода ЛНК, за время проведения процедур побочных эффектов не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. Метод локальной наружной контрпульсации является клинически эффективным и безопасным методом в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией, так как приводит к более выраженному и стойкому антиангинальному эффекту (снижение приступов стенокардии на 91,2%) и к уменьшению эпизодов безболевой ишемии миокарда на 92%.

2. Метод локальной наружной контрпульсации оказывает положительное влияние на морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы - способствует снижению конечно-диастолическому объема на 11,2%, конечно-систолического объема на 19% и повышению показателя фракции выброса на 8,2%.

3. Комплексное лечение больных нестабильной стенокардией с применением локальной наружной контрпульсации способствует стабилизации показателей эндотелиальной дисфункции и неспецифического субклинического воспаления, выражающейся в повышении уровня сывороточного оксида азота на 74,1% и снижении уровней сывороточных Эндотелина-1 на 55,6% и С-реактивного белка на 25%.

4. Проведение курса локальной наружной контрпульсации приводит к улучшению качества жизни пациентов с нестабильной стенокардией, что проявляется повышением физической активности, стабилизацией стенокардии и снижением тяжести заболевания в группе комплексного лечения ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.Метод локальной наружной контрпульсации может применяться в комплексном лечении пациентов с нестабильной стенокардией, в связи с положительным влиянием на клиническое течение заболевания и морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы.

2.Метод локальной наружной контрпульсации безопасен и эффективен, прост в применении и не требует больших материальных затрат на лечение.

3. Предложенный способ лечения нестабильной стенокардии можно использовать у больных, кому проведение реконструктивных операций противопоказано и при отсутствии положительного эффекта при адекватной медикаментозной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1.Шамилова С.Г. Применение локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией/ С.Г. Шамилова, М.Т. Кудаев, А.В. Османова, Р.К. Гусейнова // Вестник ДГМА, 2016. - №4. - С. 12-16.

2.Шамилова С.Г. Эффективность комплексной терапии с использованием метода локальной наружной контрпульсации у больных нестабильной стенокардией / С.Г. Шамилова С// Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки», 2017. - № 6. - С. 111-117.

3.Шамилова С.Г. Влияние метода локальной наружной контрпульсации на показатели ХМ-ЭКГ больных нестабильной стенокардией / **С.Г. Шамилова**, Кудаев М.Т // Спец. выпуск журнала

«Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2016. - С. 184-185.

4.**Шамилова С.Г.** Применение локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией / **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев// Там же. - С. 185.

5.Шамилова С.Г. Оптимизация медикаментозной терапии нестабильной стенокардии с использованием метода локальной наружной контрпульсации / **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев // "Прозрение науки-2015": Материалы международной конференции. - Казань, 2015. - С. 582-590.

6.Кудаев М.Т. Применение локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией / М.Т. Кудаев, **С.Г. Шамилова** // "Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени": Материалы XI международной научно-практической конференции. - Екатеринбург, 2015. - С. 39-44.

7.Шамилова С.Г. Клиническая эффективность локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией / **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции "Инновации в образовании и медицине". – Махачкала: ИПЦ ДГМУ. 2015. - С. 199-204.

8.Кудаев М.Т. Оценка эффективности метода локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией / М.Т. Кудаев, **С.Г. Шамилова**, А.В. Османова // " Традиции и современность. Актуальные вопросы внутренней медицины": Материалы VIII Республиканской научно-практической конференции. – Махачкала: ИПЦ ДГМУ. 2015. - С. 213-221.

9.Шамилова С.Г. Оптимизация медикаментозной терапии нестабильной стенокардии с использованием метода локальной наружной контрпульсации / **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев // «SCIENCE TIME». – Казань, 2015. № 6 (18). С. 582-589.

10.Шамилова С.Г. Инновационный метод лечения больных нестабильной стенокардией II В класс / **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев, А.В. Османова, Э.Р. Махмудова, А.М. Бейбалаева // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Инновации в образовании и медицине». – Махачкала: ИПЦ ДГМА. 2016. - С. 202-207.

11.Шамилова С.Г. Комбинированная терапия с применением локальной наружной контрпульсации у больных нестабильной стенокардией/ **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев, А.З. Магомедов //

«Актуальные проблемы кардиологии и ревматологии в терапевтической практике»: Материалы республиканской научно-практической конференции. - Махачкала, ИПЦ ДГМУ. 2017. С. 158-162.

12.Шамилова С.Г. Применение локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / **С.Г. Шамилова** // Материалы XXII Российского национального конгресса " Человек и лекарство". - Москва, 2015. - С. 12.

13.Шамилова С.Г. Эффективность метода локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией / **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев, А.В. Османова // Там же., С. 61.

14.Шамилова С.Г. Применение метода Локальной наружной контрпульсаци в комплексном лечении больных нестабильной стенокардии / **С.Г. Шамилова**, М.Т. Кудаев, А.М. Бейбалаева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Москва, 2015. - С. 369.

15.Шамилова С.Г., Кудаев М.Т., Османова А.В. Эхокардиографические параметры у больных нестабильной стенокардией после курса локальной наружной контрпульсации / **С.Г. Шамилова,** М.Т. Кудаев, А.В. Османова // Там же., С. 368-369.

16.Шамилова С.Г. Динамика показателей ХМ-ЭКГ при комплексном лечении больных нестабильной стенокардией II В класса по классификации Браунвальда (2000) / **С.Г. Шамилова,** М.Т. Кудаев, А.М. Бейбалаева, З.Н. Атаева // " Человек и лекарство": Материалы XXIII Российского национального конгресса. – Москва, 2016. - С.12.

17.Кудаев М.Т. Влияние локальной наружной контрпульсации на показатели внутрисердечной гемодинамики / М.Т. Кудаев, **С.Г. Шамилова,** А.З. Магомедов, А.В. Османова // Там же., С.14.

18.Шамилова С.Г. Локальная наружная контрпульсация в комплексном лечении нестабильной стенокардии / **Шамилова С.Г.** // Материалы 65-й Всероссийской юбилейной научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. С. 46-48.

19.Шамилова С.Г. Влияние метода локальной наружной контрпульсации на динамику болевой и безболевой ишемии миокарда у больных нестабильной стенокардией / **С.Г. Шамилова С.Г.**, М.Т. Кудаев, А.В. Османова // " Человек и лекарство": Материалы XXIV Российского национального конгресса. – Москва. 2017. - С.22.

20.Шамилова С.Г., Кудаев М.Т. Оценка влияния комплексного лечения с применением метода локальной наружной контрпульсации на качество жизни больных нестабильной стенокардией/ **С.Г. Шамилова,** М.Т. Кудаев // Там же., С. 22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДГМУ - Дагестанский государственный медицинский университет
ДИП - дистанционное ишемическое прекондиционирование
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
КДО - конечно-диастолический объем
КСО - конечно-систолический объем
ЛНК - локальная наружная контрпульсация
НКП - наружная контрпульсация
НС - нестабильная стенокардия
ОКС - острый коронарный синдром
САД - систолическое артериальное давление
СРБ - С-реактивный белок
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭТ-1 - сывороточный уровень эндотелина (1-21)
NO - сывороточный уровень оксида азот

Под авторской редакцией

Сдано в набор 8.10.17г. Подписано в печать 12.10.17 г.
Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная. Печ. л. 1,5.
Тираж 130. Заказ 93.
Издательско-полиграфический центр ДГМУ
г. Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1.