Размещено на сайте ДГМУ в сети Интернет 24.10.2017г.

Министерство здравоохранения Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Дагестанский государственный медицинский университет»

УДК 616.12 - 009.72 - 071-085

На правах рукописи

Шамилова Сабина Гаджимагомедовна

Локальная наружная контрпульсация в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией

14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Кудаев М. Т.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений
ВВЕДЕНИЕ6
ГЛАВА І. Обзор литературы.
Некоторые возможности немедикаментозных способов в повышении
устойчивости к гипоксии при ишемической болезни сердца
1.1. Наружная контрпульсация: опыт применения, достижения, безопасность и
клиническая эффективность
1.1.1. Механизм действия метода наружной контрпульсации19
1.2. Дистанционное ишемическое (инструментальное)
прекондиционирование
1.2.1. Механизм действия дистанционного прекондиционирования25
1.2.2. Клиническое применение дистанционного ишемического
прекондиционирования
1.3. Метод локальной наружной контрпульсации – способ усиления
коронарного кровообращения и паракоронарного кровообращения, опыт
применения
1.3.1.Технические аспекты метода локальной наружной контрпульсации33
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования
2.1. Клиническая характеристика пациентов
2.1.2. Отбор больных для проведения исследования
2.2. Дизайн исследования
2.3. Методы обследования пациентов
2.3.1. Стандартные общеклинические методы исследования
2.3.2. Оценка морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой
системы
2.3.3. Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей49
2.3.4. Лабораторные методы исследования 50
2.3.5. Оценка качества жизни

2.4. Методика проведения ЛНК	Ĺ
2.5. Статистическая обработка результатов исследования55	
ГЛАВА III. Результаты исследования	
3.1. Оценка и сравнительный анализ клинико-функционального статуса	
пациентов	į
3.2. Оценка клинической эффективности стандартного и комплексного	
лечения больных нестабильной стенокардией5	8
3.3. Динамика морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой	
системы у больных нестабильной стенокардией6	0
3.4. Динамика показателей лабораторных методов исследования	3
3.5. Оценка качества жизни у больных нестабильной стенокардией8	0
3.6. Оценка лечебного эффекта и устойчивости морфофункциональных	
параметров сердечно-сосудистой системы и лабораторных показателей у	
больных нестабильной стенокардией через месяц после	
лечения	4
ЗАКЛЮЧЕНИЕ) 2
ВЫВОДЫ10	5
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ10)6
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ10	7

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АДср - среднее артериальное давление

АКШ - аорто-коронарное шунтирование

ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация

ВБ - восприятие болезни

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДИП - дистанционное ишемическое прекондиционирование

ДП - двойное произведение

ЖЭС - желудочковые экстрасистолы

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ИРП - ишемическое-реперфузионное повреждение

ИП - ишемическое прекондиционирование

КДО - конечно-диастолический объём

КДР - конечно-диастолический размер

КЖ - качество жизни

КСО - конечно-систолический объём

КСР - конечно-систолический размер

ЛЖ - левый желудочек

ЛНК - локальная наружная контрпульсация

ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс

ЛТ - личностная тревога

МЖП - межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МО - минутный объём

НКП - наружная контрпульсация

ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов

ПАД - пульсовое артериальное давление

РТ - реактивная тревожность

САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СИ - сердечный индекс

СН - сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

ССт - стабильность стенокардии

СТ - ситуативная тревога

ТСт - тяжесть стенокардии

ТФН - толерантность к физической нагрузке

УЛ - удовлетворённость лечением

УО - ударный объём

ХМ-ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ФА - физическая активность

ФВ - фракция выброса

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭХОКГ - эхокардиография

ЭТ-1 - эндотелин 1-21

FGF - фактор роста фибробластов

HGF - фактор роста гепатоцитов

N0 - оксид азота

SAQ - Сиэтловский опросник стенокардии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в России, остается высокой на сегодняшний день, и в значительной степени она приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). Различные регистры показывают, что в общей популяции больных с ИБС ежегодная смертность варьирует в пределах 1,2—2,4%; частота фатальных сердечно-сосудистых осложнений — 0,6—1,4%; нефатальные инфаркты миокарда (ИМ) случаются с частотой 0,6—2,7% в год. По данным Росстата в 2011г. в стране с диагнозом ИБС находилось под наблюдением 7 млн. 411 тыс. больных, причем из этого числа с впервые установленным диагнозом было 738 тыс. пациентов, а диагноз ИБС, как причина смерти был указан в 568 тыс. случаях (397,4 на 100 тыс. населения). ИБС является наиболее частой причиной госпитализации в медицинские учреждения среди всех ССЗ (28% случаев) [18,48.49,50].

ИБС стойко занимает первое место в структуре смертности от кардиоваскулярной патологии И связанного с ней прогрессирования атеросклеротического кардиоваскулярного русла [39,51].поражения **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 [27, 40, 94, 100].

Наиболее опасным является период обострения ИБС, который обозначается термином «Острый коронарный синдром» и включает в себя (HC) ИМ. нестабильную стенокардию И Согласно современным представлениям, в основе острого коронарного синдрома (ОКС) чаще лежит нарушение целостности атеросклеротической бляшки в результате апоптоза эндотелия и тромбоз коронарной артерии [17].

Современные методы лечения НС включают в себя: медикаментозную

терапию (нитраты, В-блокаторы, антагонисты кальция, антикоагулянты, дезагреганты) и хирургические методы лечения (ангиопластика, аортокоронарное шунтирование) [7]. Эффективность терапевтического и хирургического лечения хорошо известна, но в случаях многососудистого поражения артериального русла, и с наличием сопутствующей патологии, опасности развития рецидивов в отдаленном периоде, а также высокий хирургический и анестезиологический риск, делают реконструктивную хирургию не всегда возможной [52,22].

Наряду с известными способами лечения, в настоящее время среди методов патогенетического лечения отводится немедикаментозным методам [58]. Идет поиск и внедрение в клиническую практику новых эффективных способов лечения, которые могут улучшить качество жизни и прогноз больных с поражением различных артериальных бассейнов сердца. 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. В основе НКП лежит известный принцип увеличения коронарного кровотока при повышении диастолического давления в аорте. Клинический эффект НКП обусловлен запуском различных механизмов: стимуляцией развития коллатералей, улучшением эндотелиальной функции, усилением функции левого желудочка и периферических эффектов [49, 67].

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) [61]. Экспериментальные данные доказывают, что во время кратковременного ишемического эпизода в конечности происходит

выброс в кровеносное русло таких медиаторов, как аденозин, брадикинин, опиоиды, норадреналин и свободные радикалы. Во время последующей реперфузии медиаторы разносятся по всему организму, в том числе и в сердце. В свою очередь в сердце происходит активация внутриклеточного мессенджера- протеинкиназы С, под действием которой АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, закрытые в норме, открываются. За счет этого происходит укорочение действия Такой потенциалов кардиомиоцитов. эффект имеет энергосберегающее значение, и при возникновении в ближайшее время повторной ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря этому миокард лучше переносит ишемию [63].

Мы предлагаем модифицированный метод обладающий как эффектом НКП, так и эффектом ДИП – метод локальной наружной контрпульсации (ЛНК). ЛНК – 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 c другой стороны, пережатие бедренных артерий приводит кратковременной ишемии нижних конечностей, вызывая эффект ДИП, что ведет к улучшению кровоснабжения миокарда и других органов (мозга, половой Методика ЛНК заключается в печени, почек системы). чередовании компрессии и декомпрессии бедренных артерий и вен с оригинального тренировки помощью аппарата ДЛЯ коллатерального кровообращения (авторское свидетельство на изобретение № 4214269 Рамазанов М.Р., 8.08.88 г.).

ЛНК с положительным эффектом применялся в лечении больных со стабильной стенокардией II-III ФК [23]. Как показало данное исследование, проведенный курс ЛНК у больных привел к достоверному уменьшение количества приступов стенокардии на 27,7%, а после очередного курса на

50,4%, одновременно наблюдалось снижение количества доз принимаемых нитратов на 27,2% и на 50,7% соответственно [22].

Учитывая полученные хорошие клинические результаты лечения ИБС, с применением метода ЛНК у больных со стабильной стенокардией II-III ФК, 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: AAAA-A17-117060610059-2.

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

Задачи исследования:

- 1. Оценить безопасность метода ЛНК в комплексном 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 (СРБ) и показатели эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1, NO).
- 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 больных нестабильной стенокардией с использованием метода локальной наружной контрпульсации.
 - Проведение курса локальной наружной контрпульсации в

комплексном лечении больных нестабильной стенокардией способствует улучшению морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы.

- Включение метода локальной наружной контрпульсации В нестабильной комплексное лечение стенокардии приводит К эпизодов болевой и безболевой ишемии достоверному уменьшению миокарда.
- Метод локальной наружной контрпульсации при лечении нестабильной стенокардии приводит к стабилизации показателей неспецифического субклинического воспаления эндотелиальной И 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.

Внедрение результатов работы в клиническую практику и учебный процесс

Итоговые материалы исследования внедрены в клиническую практику и используются в работе отделений кардиологии и терапии 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 «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, о чем имеются акты внедрения.

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 достоверном 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 дисфунции.
- ► Применение метода локальной наружной контрпульсации при лечении больных нестабильной стенокардией способствует улучшению качества их жизни, что проявляется повышением физической активности и

стабилизацией состояния.

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 и индивидуальных карт обследования тематических пациентов, статистической обработке полученных данных и их анализе, формулировке выводов и практических рекомендаций.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной научной конференции ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ 13 июня 2017 г., (протокол №.41).

Материалы диссертации изложены и обсуждены на:

- II Всероссийской научно-практической конференции "Инновации в образовании и медицине" (Махачкала, 28 мая 2015г.);
- XXII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 6-10 апреля 2015г.);
- Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 22-25 сентября 2015г.);
- VIII Республиканской научно-практической конференции " Традиции и современность. Актуальные вопросы внутренней медицины" (Махачкала, 3 ноября 2015 г.);
- 9-м Международном биологическом форуме выставке « Росбиотех-2015» (Москва, 28-30 октября 2015 г.);
- Международном конкурсе научно-исследовательских работ "Прозрение науки-2015" (Казань, 30июня 2015 г.);
- XI Международной научно-практической конференции Национальной

ассоциации ученых (Екатеринбург, 3-4 июля 2015 г.);

- XIX Московском международном салоне изобретений и инновационных технологий « АРХИМЕД -2016» (Москва, 29 марта 1 апреля 2016 г.);
- 64-ой научной конференции молодых ученых и студентов «Аспирантские чтения» (Махачкала, 26 мая 2016 г.);
- VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Москва, 2016 г.);
- Всероссийском научно-образовательном форуме «Единство» (UNITAS) (Махачкала, 2017);
- II Съезде терапевтов 34 межрегиональной научно-практической конференции (Махачкала, 2017);
- VII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Махачкала, 2017).

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 введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 193 источника, в том числе 65 отечественных и 128 иностранных. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 27 таблицами.

ГЛАВА І. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СПОСОБОВ В ПОВЫШЕНИИ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

1.1. Наружная контрпульсация: опыт применения, достижения, безопасность и клиническая эффективность

Первые научные предпосылки об улучшении коронарной перфузии при увеличении диастолического давления в аорте были высказаны братьями Кантрович и Сорофф в конце 50-х годов прошлого столетия [25].

Впервые Биртвел В. в начале 1960-х годов в своей работе показал улучшение коронарного кровотока у животных, а Сорофф Х. и др. стали первыми называть эффект ретроградного движения крови в аорте термином "контрпульсация" [10,11,31,38].

В 1962 году Маулополос С. для лечения осложненной ИБС на основе контрпульсации был предложен метод вспомогательного кровообращения, который с успехом пользуется и по сей день - внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), эффективность которого заключается в улучшении гемодинамики, коронарного кровотока и уменьшении потребности миокарда в кислороде [11].

Проведенное исследование в 1964 г. по сравнению ВАБК и наружной контрпульсации (НКП) — альтернативы ВАБК у лабораторных животных до и после индукции кардиогенного шока, показало, что по эффективности НКП не уступает ВАБК [11, 19].

В 1965 году в практической медицине в многоцентровом исследовании лечения кардиогенного шока у больных с инфарктом миокарда (ИМ) метод НКП был впервые опробован на 8 пациентах. Было установлено, что выживаемость при применении метода НКП у таких больных была намного выше (на 45%), нежели в группе больных без использования данного метода. В 1968 году ими же было разработано первое устройство с длинными

ригидными цилиндрами, обхватывающими нижние конечности от лодыжек до бедер, с последующим нагнетанием в камеры между цилиндрами воды в диастолу и откачиванием ее в систолу [20, 21].

В 1973 году В исследованиях Банас Дж. др. было продемонстрировано положительное влияние применения НКП у больных стабильной стенокардией III-IV функциональный класс ФК) по Канадской положительная динамика с классификации. У больных отмечалась уменьшением функционального стенокардии I-II класса ДΟ необходимости в проведении медикаментозной терапии. Проведенная коронарография, после нескольких недель лечения показала достоверное повышение васкуляризации у 5 пациентов и недостоверное - у 4 и без изменений - у 2 [32].

Было проведено большое количество исследований, которые подтвердили положительное воздействие НКП у больных ИБС, появляется все больше доказательств эффективности применения НКП у пациентов ИБС как сердечной недостаточностью, так и без нее [4, 28, 29, 50].

В 1992 году Лоусон В. и др. обследовали 18 пациентов с хронической рефрактерной стенокардией, которым проводился 36 часовой курс НКП. До и после лечения, выполнялись тредмил-тест на максимально переносимую нагрузку, а также нагрузочная сцинтиграфия с таллием. У всех больных до курса НКП отмечались преходящие дефекты перфузии. После проведенного лечения у 4 больных сохранялись преходящие дефекты перфузии, а у 11 - их не было и у 3 - отмечалось частичное уменьшение дефектов перфузии. В трех- и пятилетних исследованиях у пациентов, прошедших лечение НКП было показано, что наибольший длительный эффект отмечался у тех больных, у которых сразу после проведения лечения улучшалась перфузия миокарда [133,134, 135].

В начале этого столетия Урано X. и др. в своем исследовании у больных стабильной стенокардией показали улучшение диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ). понижении ишемии миокарда при

проведении сцинтиграфии с радиоактивным 201 Таллием и значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение времени до развития депрессии сегмента ST после 35 часового курса НКП [181].

Масуда Д. и др. в своей работе у 11 больных хронической стабильной стенокардией отметили после курса НКП повышении секреция факторов роста кровеносных сосудов при увеличении напряжения сдвига, с последующим ростом функциональных коллатеральных сосудов. В другом проведенном исследовании у больных стабильной стенокардией, было также продемонстрировано после проведения НКП улучшение перфузии миокарда при позитронно - эмиссионной томографии при нагрузке N-аммиаком [142, 143, 144].

Вернер Д. и др. проследили за динамикой глазного кровотока при применении короткого курса НКП в двух группах: здоровых добровольцах и больных ИБС. Установлено, что скорость кровотока после лечения в глазной артерии у пациентов из группы больных ИБС увеличилась на 11,4%, тогда как в группе здоровых лиц изменений не наблюдалось [43]. Использование НКП у больных с окклюзией центральной артерии сетчатки и ее ветвей привело к мгновенному повышению перфузии в ишемизированных участках сетчатки [185].

Тагучи И. и соавт. в своем исследовании после применения метода НКП отмечали повышение сердечного индекса и предсердного натрийуретического пептида (ANP) [174].

Левенсон Дж. и др. у больных ИБС показали повышение уровня оксида азота до высоких цир во время лечения НКП с сохранением этого значения в течение 3 месяцев и одновременным снижением его после окончания лечения, а также повышение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в плазме и тромбоцитах, снижение сосудистого сопротивления и жесткости сонной артерии [137].

Результаты исследования применения НКП у 23 больных стабильной стенокардией исходно и после проведенного лечения, которым проводилась

стресс-эхокардиография с добутамином — для оценки влияния НКП на динамику локальной сократимости левого желудочка (ЛСЛЖ). Так после курса НКП индекс ЛСЛЖ снизился почти у 43% больных с нормализацией нарушений ЛСЛЖ. У пациентов с нормальной ЛСЛЖ повысилось отношение диастолического/систолического пиков кривой плетизмограммы на 21,7% и у пациентов без нормализации ЛСЛЖ - на 71%. К концу лечения снизился ФК стенокардии с увеличением интервала времени переносимости физических нагрузок [70].

Другое клиническое исследование у 12 больных ИБС также показало благоприятное воздействие НКП. По окончании лечения улучшились показатели нагрузочной пробы и по данным сцинтиграфии снизился стрессиндуцированный дефект перфузии. Исходно и после лечения была выполненна 11 больным позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда с 13N-аммонием наряду со стресс-тестом с дипиридамолом. Данные ПЭТ следующие: увеличение перфузии и коронарного резерва миокарда как в покое, так и при проведении стресс-теста, что говорит об улучшении коронарного кровотока [143].

Говда Р., Кхан И. и Синвал Р. в своих работах показали успешный клинический эффект метода НКП и у больных стенокардией, рефрактерной к медикаментозной терапии [169]. Впервые в 2010 году НКП использовалась при лечении больных стенокардией Принцметала [176].

В пилотном исследовании у 10 больных нестабильной стенокардией и острым ИМ, которым были противопоказаны инвазивные вмешательства также наблюдалась благоприятное воздействие НКП. Курс НКП состоял из 2 -4 часов. К концу лечения у всех пациентов отмечалось уменьшение приступов стенокардии [90]. Другое пилотное исследование по применению НКП с тромболитической терапией, у 12 больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST [7], продемонстрировало положительный эффект почти у 85% больных, выражающийся в снижении или полном исчезновении ангинозных болей и понижении потребности в нитратах.

Крупное исследование, проходившее в 25 институтах по применению метода НКП при лечении больных острым ИМ и левожелудочковой недостаточности (142 в группе с применением НКП и стандартного лечения (в течение 24 часов от начала симптомов: заболевания) и 116 больных в группе контроля), показало: снижение эпизодов ишемии, уменьшение нарастания сердечной недостаточности, снижение развития фибрилляции желудочков, заметное снижение размеров камер сердца, а также надо отметить, что летальность В группе c применением метода, была статистически ниже, чем в группе сравнения [25].

Бонети П. и др. опубликовали результаты наблюдения влияния НКП на коронарный кровоток у пациента с дисфункцией коронарных сосудов при остром коронарном синдроме [81] - в течение трех месяцев после окончания лечения у больного не было рецидивов, что говорит о длительном эффекте НКП.

В исследованиях по изучению воздействия НКП аналогично физическим упражнениям, также снижает периферическое сосудистое сопротивление называемый «тренирующий эффект» [134]. Похожие результаты были продемонстрированы и в более поздних работах с применением ПЭТ и других методов исследования [142, 173].

Ha протяжении последних нескольких десятилетий ЭТОТ метод используется во многих медицинских центрах США, Европы и Азии. С 1998 года в Университете Питтсбургского Медицинского Центра проводится международный регистр пациентов, к настоящему времени в США лечение с помошью НКП прошли более 20000 больных ИБС сердечной недостаточностью. Благодаря полученным результатам исследований Американская ассоциация кардиологов в 2003 рекомендовала НКП как возможную терапию рефрактерной стенокардии по ІІ В классу показаний [113].

Бузиашвили и соавт. в своем исследовании показали, что в группе

пациентов с сердечной недостаточностью (СН), обусловленной ИБС приблизительно в 84% случаев НКП можно эффективно и безопасно использовать в качестве вспомогательного метода в комплексном лечении этой категории пациентов. Оптимизация медикаментозной терапии в сочетании с курсом НКП приводит к уменьшению клинических проявлений стенокардии в сроки до 3 лет, СН - до 1 года с положительной динамикой показателей эхокардиографии (Эхо-КГ), теста 6 минутной ходьбы и шкалы оценки клинического состояния [10, 11].

В России НКП успешно применяется в практической медицине, и зарегистрирован в Реестре новых медицинских технологий Росздравнадзора за номером ФС-2006/152.

В 2008 году Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) НКП рекомендована для лечения больных стабильной стенокардией, и в 2009 году ВНОК рекомендовали НКП как вспомогательный метод лечения больных ХСН ФК ІІ-ІІІ (NYHA), находящихся на оптимальной медикаментозной терапии, в стадии компенсации [30].

Метод НКП и в наши дни у больных ИБС продолжает изучаться специалистами у больных ИБС и в нашей стране и за рубежом [10,11, 38]. Проводятся клинические исследования для расширения показаний к проведению данного метода, выпускаются методические рекомендации по использованию его в практическом здравоохранении [13,19].

На основании полученного клинического опыта, можно сделать вывод, что осложнения, связанные с проведением НКП, незначительны и клинические испытания НКП, как неинвазивного способа лечения пациентов с ИБС, дали основание считать его безопасным и эффективным в применении.

1.1.1.Механизм действия метода НКП

Главным и основным звеном воздействия НКП является повышение коллатерального кровотока при увеличении диастолического давления в аорте, под действием которого происходит активация факторов ангиогенеза и

факторов роста, которые участвуют в регуляции ангио - и артериогенеза (факторы роста фибробластов (FGF-1, FGF-2, FGF-5), фактор роста гепатоцитов (HGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и трансформирующий фактор роста b (TGF-b) [4].

VEGF сосудистый эндотелиальный фактор роста, который представляет собой ангиогенный гликопротеин, увеличивающий сосудистую проницаемость и продуцируемый различными типами клеток, а также является селективным митогеном для эндотелиальных клеток [50, 89]. И VEGF продуцируется эндотелиальными клетками только в состоянии аноксии [108]. Одним из доказательств про-атерогенного и про-ангиогенного действия НКП может явиться увеличение концентрации в крови сосудистых факторов роста в ответ на лечение. Исследование MUST-EECP показало атерогенное и про-ангиогенное воздействие НКП, при котором отмечалось повышение HGF на 26%, FGF на 19% и VEGF на 16% после лечения НКП. В в группе больных с рефрактерной исследовании, но уже стенокардией также установлено повышение уровня VEGF [73]. Отсюда следует, что ангиогенез может активироваться ишемией, а новые капилляры восстанавливают перфузию, хоть и незначительно [68].

Результатом артериогенеза можно считать развитие коллатерального кровообращения при наличии хронической недостаточности коронарного кровообращения. Активация процессов ангиогенеза И улучшение коллатерального кровотока происходит при открытии или расширении уже сформированных коллатералей и формирования новых. Повышение напряжения сдвига является главным импульсом для развития и роста коллатералей и может являться одним из ведущих механизмов, оказывающих влияние НКП на развитие коллатералей у больных ИБС [14, 29, 107].

Усиление ангиогенеза после воздействия НКП была продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании в модели на собаках. Так Ву Ж. и др. отметили улучшение перфузии миокарда и повышение плотности микрососудов в зонах инфаркта в группе

вмешательства по сравнению с группой контроля [189].

Чуть позже Вигерс Дж. и др. предположили, что в формировании периферического сопротивления артериальной системы играют и другие факторы, а это изменения просвета артерий и артериол в результате вазомоторных воздействий и пассивных факторов, соотношения давления внутри и вне сосуда и гидростатического сопротивления потоку из-за наличия давления в венах, а также местная регуляция просвета артерии, связанная со скоростью и вязкостью крови [111]. По закону Паскаля, при пережатии артерии, выше места сдавления увеличивается внутриартериальное давление верхних кровь будет стремиться ИЗ отделов нижние, внутриартериальное давление значительно ниже. А временное повышение внутриартериального давления выше места пережатия сопровождается одновременным увеличением давления в аорте и сонных артериях, приводящее к рефлекторному расширению артерий [43].

воздействие Значительное на кровяное давление оказывает И рефлекторная регуляция. И объясняется это, тем, что при каждом пульсовом повышении давления крови в аорте и сонной артерии во время систолы желудочков, в барорецепторах (артериальных и синокаротидных) возникает короткий залп импульсов, который достигает центральной нервной системы. Если кровяное давление находится в стойко повышенном состоянии, то импульсация становится стойко непрерывной и вызывает рефлекторное понижение возбудимости сосудосуживающего центра, вследствие чего сосуды расширяются и артериальное давление понижается - так называемый « депрессорный рефлекс» [31, 44].

К следующему звену воздействия НКП относят улучшение систолической функции ЛЖ. Биртвелл В. и др. в своем исследовании показали повышение силы сокращения миокарда ЛЖ после курса контрпульсации [78]. Авторы пришли к выводу, что увеличение толерантности к физической нагрузке после проведенной НКП, происходит не только за счёт кардиальных эффектов, счёт снижения периферического НО И за сосудистого

сопротивления и уменьшения прироста частоты сердечных сокращений (ЧСС) при нагрузке [110, 135].

В. М. Хаютин и др. установили, что вазодилатация наступает при увеличении кровотока [32, 60]. Гемодинамические эффекты НКП были продемонстрированы при помощи внутрикоронарного допплера. Было зафиксировано повышение скорости коронарного кровотока при увеличении диастолического и среднего внутрикоронарного давления, а также снижении систолического внутрикоронарного давления [168].

Эффекты НКП схожи с таковыми при ВАБК. Так быстрая компрессия нижних конечностей приводит к увеличению диастолического давления, а быстрая декомпрессия манжет способствует оттоку крови в нижние конечности и приводит к уменьшению систолического давления [29].

Известно, что снижение систолического артериального давления (САД) приводит к понижению:

- сопротивления выброса крови в аорту;
- работы левого желудочка;
- напряжения стенки левого желудочка;
- ⊳ потребности миокарда в кислороде.

Увеличение диастолического давления в аорте (ДАД) в аорте приводит к повышению:

- > коронарного перфузионного давления;
- > коронарного кровотока и доставки кислорода миокарду;
- > коллатеральному кровообращению в миокарде.

НКП усиливая венозный возврат крови, в дальнейшем способствует увеличению сердечного выброса. Эти гемодинамические эффекты приводят к увеличению кровотока в многочисленных сосудистых ложах, включая коронарное кровообращение [86, 112, 144].

Следующим предположением, объясняющим положительное влияние НКП, является улучшение эндотелиальной функции и сосудистой реактивности. НКП способствует увеличению синтеза эндотелием оксида азота (NO) и уменьшению продукции им эндотелина- 1 [95, 97,127]. Так после применения НКП выявлено значимое изменение уровней NO плазмы и Эндотелина-1[60]. У больных ИБС после проведенного курса средняя величина NO поднялась до уровня NO здоровых людей [75]. Показатель оксида азота оставался высоким еще в течение 3-х месяцев после окончания терапии, хотя в дальнейшем снижался [182], а показатель плазменного эндотелина после лечения возвращался к исходному значению [190]. Так Levenson и соавторы продемонстрировали, что после одного часа НКП повышается уровень цГМФ в плазме и тромбоцитах, что в дальнейшем приводит к образованию оксида азота [92]. Кроме того, имеются работы, в которых показано, что оксид азота важен для стимулирующего эффекта VEGF на рост эндотелиальных клеток и их структурную организацию [137].

Положительное влияние НКП на эндотелиальную функцию показано Бонетти П. и др. с помощью неинвазивного метода RH-PAT (reactive hyperemia - peripheral arterial tonometry), путем измерения возникающей реактивной гиперемии в пальце в ответ на процедуру [82].

НКП увеличивая уровень сосудистого касательного напряжения, ингибирует гиперплазию интимы и замедляет атерогенез, нормализует NO - зависимую вазодилатацию [180,191]. Тем самым НКП уменьшает жесткость артерий, что проявляется в улучшении характеристик отраженной волны [153].

Благоприятное действие метода НКП связано также с улучшением реологических свойств крови, а именно, с повышением фибринолитической активности крови [92]. В.А. Люсов и др. доказали, что НКП изменяет реологические свойства крови, которые выражались в уменьшении вязкости крови за счет повышения деформируемости эритроцитов и снижения уровня фибриногена в сыворотке крови [26].

Джакобей Дж. и др. в проведенном исследовании показали открытие коллатералей на 15 минуте контрпульсации, а их максимальное раскрытие к 30 минуте проводимой процедуры, причем этот эффект сохранялся последующие 15 дней. Авторы пришли к выводу, что продолжительность

процедуры должна быть не меньше 30 и не больше 60 минут в сутки [85,168].

В крупномасштабном исследовании IEPR (Internation EECP Patient Registry - регистре пациентов, прошедших курс НКП) у больных ИБС и недостаточностью кровообращения также было показано благоприятное воздействие НКП на сосудистую функцию, как коронарных, так и периферических сосудов. Установлено, что более выраженный эффект был отмечен у больных с ИБС и без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), а у пациентов с ИБС и ХСН эффективность НКП была незначительной [72].

1.2. Дистанционное ишемическое прекондиционирование при ИБС.

Дистанционное прекондиционирование (ДП) — эта разновидность ишемического прекондиционирования (ИП), которая заключается в повышении устойчивости миокарда к ишемии, путем создания одного и нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии в анатомически удаленных от сердца органах и тканях (почки, кишечник, скелетные мышцы) [157, 160, 110, 65].

Согласно современным представлениям прекондиционирование представляет собой неспецифическую адаптационную реакцию миокарда на любое умеренное по силе повреждающее воздействие. Соответственно природе не ишемического воздействия, вызывающего кардиопротективный ответ, онжом выделить фармакологическое, метаболическое прекондиционирование, a также прекондиционирование c помощью физических факторов. Одними из первых описавших феномен ДП были Przyklenk и др. [161] в 1993 году. В экспериментальной модели ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП) у собак было выявлено, что после создания коротких эпизодов окклюзии огибающей артериии уменьшается размер ИМ, развивающийся вследствие острой окклюзии в передней нисходящей артерии. Наличие такого феномена объясняли активацией гормональных медиаторов [160, 166, 156] и вовлечением нервной регуляции [110,115].

Существуют данные о том, что вызванная преходящая ишемия нижней конечности, которая использовалась как стимул дистанционного прекондиционирования, у здоровых добровольцев приводит к защитному влиянию на эндотелий контралатеральной руки [139]. Эффективность дистанционного прекондиционирования при коронарном шунтировании изучали в экспериментальном исследовании на свиньях [122].

Cheung и др. показали, что применение ИП с помощью вызывания преходящей ишемии нижней конечности у детей, переносящих операцию коррекции врожденных пороков сердца, приводит к защите миокарда от ишемического повреждения [116].

Феномен ИП у человека описан с помощью суррогатных моделей ИРП - в таких состояниях, как прединфарктная стенокардия, при выполнении чрескожной ангиопластики коронарных артерий и феномен «разогрева» (повышение ишемического порога при последовательных физических нагрузках, если интервал времени между ними короткий 20-60 минут). Проведенные исследования показали, что создание ИП путем пережатия аорты во время аортокоронарного шунтирования, ведет к снижению выраженности повреждения миокарда [151].

1.2.1. Механизм действия дистанционного ишемического прекондиционирования.

Важнейшим кардиопротективным эффектом ИП является ограничение Установлено, ИΠ размера инфаркта. ЧТО не способно полностью предотвратить развитие ишемического некроза, скорее под действием прекондиционирования происходит лишь замедление формирование инфаркта. Поэтому, прекондиционирование не может полностью заменить реперфузию остающейся миокарда, единственным вмешательством, прекращающим развитие некроза. Тем не менее, прекондиционирование может рассматриваться как важное дополнение к реперфузионной терапии,

поскольку его выполнение позволяет расширить интервал времени между началом ангинозных болей и процедурой реваскуляризации. Помимо значительного инфаркт-лимитирующего эффекта, прекондиционирование способно ослаблять выраженность ишемических и реперфузионных аритмий, эндотелиальной дисфункции, апоптоза и станнирования миокарда [61].

В литературе имеется значительное количество опубликованных работ о данных механизма ИП, который включает в себя триггерный, медиаторный и эффекторный этапы [53].

Триггерный этап начинается, когда после короткого эпизода ишемии, выделяют В кровь определенные вещества-триггеры, которые делятся на две группы: рецептор-зависимые и независимые. К группе относят вещества (опиоиды, норадреналин, брадикинин и др.), инициирующие процесс путем активации специфических рецепторов на мембране кардиомиоцитов, а ко второй – активные формы (АФК), кислорода ионы кальция, оксид азота влияющие др., непосредственно на эндотелий, ионные каналы мембран клеток сердца и сосудов. Передача сигнала OT рецепторов К клеточным мишеням кардиопротекции осуществляется системой медиаторов ферментативной природы, к которым относятся протеинкиназа С, тирозинкиназа, митоген активирующая протеинкиназа, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; фосфатидилинозил-3-киназа [3, 53].

При медиаторном этапе ИП происходит активация белков-эффекторов - митохондриальных и сарколеммальных $K_{AT\Phi}$ -каналов, NO- синтазы. Следствием такой активации является открытие $K_{AT\Phi}$ - каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда, предотвращение чрезмерного образования $A\Phi K$, препятствование открытию специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий, усиление метаболизма жирных кислот [117,124].

Эффекторный этап, как итог всего выше происходящего, включает:

▶ ослабление внутриклеточной, в том числе и внутримитохондриальной, перегрузки ионами Ca²⁺;

- снижение сократительной способности миокарда и потребности в энергии;
- ▶ стимулирование образования необходимого количества АФК и снижение выраженности оксидативного стресса;
- предотвращение отека матрикса митохондрий;
- оптимизацию синтеза ATФ;
- > замедление процесса апоптоза;
- стабилизацию структуры мембран кардиомиоцитов [125,135].

Напley и Daut предположили, что в ослаблении ишемического повреждения под действием ИП, ключевую роль играют поры, которые регулируют проницаемость внутренней мембраны митохондрий. Ингибирование открытия мембран митохондрий может рассматриваться как благоприятное событие, снижающее проявления ишемического повреждения [115].

Очевидно, что непосредственный механизм защиты миокарда при ИП заключается в уменьшении расходования АТФ в ходе продолжительной ишемии. Реперфузия, выполненная на ранних этапах ишемии, приводит к сохранению жизнеспособности миокарда, лежащего в пределах зоны риска. Имеются также сведения об участии в изучаемом эффекте белков теплового шока, СО, ионов хлора, железа и прочих биологически активных веществ, выступающих в роли конечных звеньев прекондиционирования [135].

Ранее считалось, что кардиопротективный эффект ДИП проявляется сразу после создания эпизода ишемии и ослабевает через 1–2 ч. Совсем недавно было установлено, что кадиопротективный эффект возобновляется через 12–24 часа длительностью до 72 часов [144]. Стандартное ИП повышает устойчивость миокарда к последующей, более выраженной ишемии и проявляется бифазным характером кардиопротекции: ранним (длительность кардиопротекции составляет 60–90 минут) и поздним, когда защитное действие возникает через 24 часа после создания эпизода ишемии миокарда и сохраняется в течение 3-х суток [140]. Поздняя фаза ДИП представляется как запоздалый и продолжительный вариант эндогенной

ишемической кардиопротекции. Отсюда следует, что защитный эффект феномена ДИП предполагает возможность его клинического применения у больных ИБС.

1.2.2. Клиническое применение дистанционного ишемического прекондиционирования

ДИП в клинической практике встречается в таких ситуациях, как:

- ▶ прединфарктная стенокардия у больных острым инфарктом миокарда [103,154];
- разаптация к ишемии в ходе баллонной ангиопластики [86,87];
- > явления «прохождение через боль» (walk-throughangina) и «разминка» (warm up) [179];
- ▶ ишемическая адаптация при повторных велоэргометрических пробах [155,187],

В исследовании у больных стабильной стенокардией с безболевой ишемией миокарда с применением серийных нагрузочных проб по аналогии ДИП было выявлено, что у лиц с безболевой ишемией миокарда, «прерывистая» ишемия обладает более выраженным прекондиционирующим эффектом и серийная нагрузочная проба может служить моделью ДИП [54].

ДИП наблюдалось у больных, которым проводилось коронарное шунтирование [41]. В другом исследовании участвовали больные, которым проводилось коронарное шунтирование. Пациенты были разделенны на две группы: группа вмешательства, которым проводилось ДИП включающее три

цикла - 5 мин. ишемия и 5 мин. реперфузия в области левого предплечья после проведения анестезии. В группе с применением ДИП сТпІ АUС составила 266 нг/мл за 72 ч. (95% ДИ 237-298), а в группе сравнения - 321 нг/мл (287-360). Отношение сТпІ АUС в группе вмешательства к группе без применения ДИП - составило 0,83 (95% ДИ 0,70-0,97, p=0,022). Общая смертность в течении полутора лет была ниже в группе с применением ДИП, нежели в группе сравнения (0,27, 95% ДИ 0,08-0,98, p=0,046).

Отсюда следует, что представленные выше литературные источники показывают эффективность ДИП при использовании в комплексном лечении различных форм ИБС.

1.3. Метод ЛНК – способ усиления коронарного и парокоронарного кровообращения, опыт применения

ЛНК – это неинванзивный, модифицированный метод предложенный кафедрой терапией ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета, с использованием оригинального прибора, позволяющего добиться повышения перфузионного давления в коронарных сосудах и улучшения кровоснабжения миокарда и других органов, с помощью чередования компрессии и декомпрессии бедренных артерий и вен [22].

С 1980 года в клинике хирургических болезней №1 Дагестанского государственного медицинского университета разработан и применяется по сей день неинвазивный метод усиления коллатерального кровобращения для лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей и облитерирующим эндоартериитом.

Ранее для стимуляции коллатерального кровобращения в клинике прибегали к ручному способу усиления колллатерального кровообращения, сущность которого заключалась в том, что под паховой связкой большим пальцем руки придавливается пульсирующая бедренная артерия на стороне пораженной конечности. Этим достигалось уменьшение кровотока в

пораженной конечности усиление ищемических проявлений. И Продолжительность давления начиналась с 10 секунд и доводилась до 3 минут. Курс лечения составлял 18-25 дней. Со временем быстрое утомление рук врача и связанные с этим ослабления давления на артерию привели к разработке аппаратного способа лечения. Для этого был создан аппарат для (Рамазанова -Далгата) (патент № 4214269 тренировки коллатералей от8.08.88г.) [43].

Методика проведения сеансов тренировки коллатералей с помощью аппарата схожа с методикой проведения тренировки с помощью рук, но последняя несколько отличается в следующем: каждый сеанс начинается с одновременного передавливания обеих бедренных артерий.

Продолжительность сдавления бедренных артерий первые 9 дней длилась от 30 секунд до 2,5 минут. Время сдавления артерий увеличивалось постепенно. В последующие 9 дней время пережатия обеих артерий составляла от 2 до 4 минут. В исследовании с применением ТКК у 256 больных с облитерирующим атеросклерозом (208 больных), облитерирующим эндаартериитом (48 больных) показало, что на артериограммах нижних конечностей частично восстанавливалась проходимость бедренных, подколенных артерий, образовывалась густая коллатеральная сеть.

 \mathbf{C} помощью аппарата Рамазанова-Далгата И общепринятыми медикаментозными средствами было пролечено 130 больных ИБС [43]. Суть способа заключалась в следующем: с помощью аппарата Рамазанова-Далгата в первые 2-3 дня попеременно передавливались бедренные артерии от 30 секунд до 3 минут в паховых областях [44]. Затем в течение 12-18 дней передавливались одновременно обе бедренные артерии от 30 секунд до 6 минут с переходом на брюшную аорту. Брюшную аорту передавливали над пупком в первые 2-3 дня частично, чтобы сохранялась слабая пульсация на бедренных артериях. Затем в течение 8-12 дней аорта передавливалась полностью на время от 10 секунд до 2-3 минут. Ежедневно больной получал по 4 сеанса лечения. Каждый сеанс включал в себя 4-6 процедур (пережатий).

С каждым сеансом время сдавления равномерно увеличивалось. Курс лечения составлял 20-25 дней, с повтором через 2-6 месяцев. Данная методика носит название «восходящего способа передавливания» по Рамазанову. Из 65 больных ИБС, пролеченных способом Рамазанова-Далгата, после выписки из стационара 53 пациента, 32 из которых продолжали прием антиангинальных препаратов в течение от 0,5 года до 4 лет. При выписке из стационара с результатом «хорошо» выписаны 37, с результатом «удовлетворительно» - 28 пациентов. Результаты лечения в отдаленный период от 0,5 года до 4 лет: «хорошо» - у 12 пациентов, «удовлетворительно» - у 40, умерли 13 пациентов. Результатом «хорошо» считалось общее хорошее состояние больного и полный отказ от приёма антиангинальных препаратов. Результат оценивался «удовлетворительный», когда больные периодически антиангинальные препараты в небольших дозах и не более 2-3 раза в сутки.

В другой группе больных (n=65) ИБС, пролеченных способом Рамазанова — Далгата, после выписки только 17 больных принимали периодически в малых дозах антиангинальные препараты. Повторный курс лечения в стационаре в течение от 6 месяцев до 1,5 лет понадобился 42 больным. В отдаленный период умерли 3 пациента.

С 1993 Гусейнов и соавт. данный способ лечения стали применять у 112 больных с болезнью Пертеса и метод стали называть интенсификация кровообращения. Данные исследования продемонстрировали эффективность ТКК при болезни Пертеса — на 40% дают лучшие результаты, чем стандартное меликаментозное лечение.

Далее из 1109 больных, проходивших лечение по поводу облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на «сексуальную дисфункцию» или импотенцию исследовались 280 человек. Пациентам проводилось лечение ТКК. Было установлено, что вместе с усилением кровообращения в конечностях усиливается кровоток мочеполовых органов таза. У 220 больных полностью ликвидировалась импотенция, у 40 человек частично. Следует отметить, что из 280 больных 65 человек страдали

хроническим простатитом. Все они акцентировали внимание на то, что воспаление предстательной железы после аппаратного лечения сосудов беспокоит значительно меньше. Специальные исследования для доказательства эффективности в лечении простатита не проводились. В проведенном исследовании (2012 г.) по использованию ЛНК у больных ИБС с эректильной дисфункцией изучались такие параметры, как:

- -Международный индекс эректильной дисфункции (МИЭФ);
- -Международная система суммарной оценки заболеваний простаты(IPSS);
- -Шкала оценки возрастного андрогенодефицита (ОСВАД).

По результатам анкетирования до и после лечения ЛНК средний показатель МИЭФ до лечения составлял 11,5 баллов, после -12 баллов. По шкале IPSS произошло снижение показателя на 10,5% (до лечения -19,1 балл, после 17,1 балл), что указывало на улучшение клинической картины. По шкале ОСВАД, также отмечалось снижение показателя на 8,7 % - с 39 до 35,6 баллов, что говорит о положительном клиническом эффекте [2].

Совсем недавно завершено исследование по изучению эффективности комплексного лечения с применением метода ЛНК у больных стабильной стенокардией напряжения III ФК. Методом случайной выборки больные были две группы: 1 группа – медикаментозная терапия с разделены на применением ЛНК, 2 группа – только медикаментозная терапия. В течение недели больные получали ежедневно по одной процедуре, в неделю 5 процедур. Курс лечения был повторен через 3 месяца. Данное исследование в группе с использованием ЛНК произошла более показало, существенная положительная динамика, нежели в группе сравнения. Так, после лечения отмечено достоверное уменьшение частоты стенокардии в основной группе – с $15,7\pm3,5$ до $10,3\pm2,8$ в неделю (в группе контроля $-15,2\pm2,1$ до $13,17\pm3,5$); количество принимаемого нитроглицерина в основной группе снизилось с $20,2\pm1,8$ до $16,3\pm1,5$ таблеток в неделю (в группе контроля – с $21,2\pm2,6$ до $19,05\pm1,4$ таблеток в неделю) [43].

В следующем исследовании с участием 70 пациентов с XCH, ИБС, обусловленной рефрактерной К традиционной была продемонстрирована клиническая эффективность метода ЛНК. В основной группе у всех пациентов после курса лечения отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического АД (соответственно на 14% и 5%), уменьшение средней ЧСС на 11%. Снижение ЧСС коррелировало со снижением минутного объема и сердечного индекса. У всех исследуемых повысилось качество жизни по всем составляющим: снижение уровня тревожности в среднем на 11%, повышение самооценки состояния на 7%, по субъективной оценке клинического состояния отмечено значительное улучшение у 29% больных и улучшение у 8%.

Большинство пациентов отметили улучшение самочувствия при достоверном (p<0,001) повышении показателей качества, при этом положительная динамика была отмечена независимо от выраженности сердечной недостаточности и степени нарушения сократительной функции левого желудочка [44].

Используя накопленный опыт и высокую эффективность методов НКП и ДИП у больных ИБС, а также положительные результаты исследований эффективности аналога метода ЛНК при лечении больных стенокардией напряжения является актуальным изучение применения метода ЛНК и представляет научно-практический интерес оценка его эффективности при лечении больных нестабильной стенокардией.

1.3.1. Технические аспекты ЛНК

Прибор ЛНК (рис. 1, 2) состоит из <u>основания</u> (1), на котором установлены две одинаковые вертикально расположенные <u>круглые стойки</u>(2), вокруг которых перемещаются <u>крестовины</u> (3), закрепленные на стойке в нужном положении <u>винтом</u> (4), а через просвет поперечной оси крестовины проходит <u>поперечная</u> <u>стойка</u> (5), движущаяся свободно вокруг стойки. Поперечная стойка крепится в нужном положении меньшим по

диаметру <u>винтом</u> (7). У медиальных концов поперечных стоек прикреплены <u>цилиндрические втулки</u> (6), а к пружине подсоединен <u>шток</u> (8) с <u>прижимной пятой</u> (9) с мягкой резиновой <u>подушкой</u> (10). К верхнему концу штока через специальный паз также закреплен <u>эксцентрик</u> (11) с <u>рукояткой(12)</u>. Устройство изготовлено из легкого сплава металла, а основание аппарата – из дерева, стойки и рукоятка - цилиндрические полые (рис. 1,2).

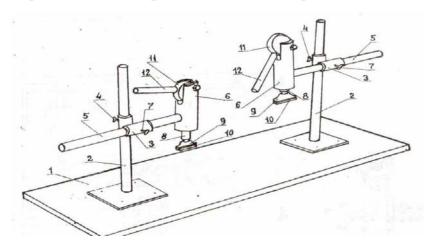


Рис. 1. Схема аппарата для проведения ЛНК [44, 45].



Рис.2. Аппарат для проведения ЛНК.

На основании проводимых мировых исследований по НКП, ДИП и исследованиям по ЛНК можно отобразить следующие показания и противопоказания к применению авторского метода

Показания к применению ЛНК:

- ▶ невозможность выполнения реваскуляризации миокарда в связи с диффузным поражением коронарных артерий, поражением дистального русла или наличием мелких, нешунтабельных коронарных артерий;
- рецидив стенокардии после хирургического лечения ИБС и отсутствие возможности повторной реваскуляризации;
- ⊳ подготовка больного к оперативному лечению ИБС;
- профилактика рестенозов после эндоваскулярного лечения коронарных артерий;
- ⊳ отказ больного от оперативного лечения ИБС;
- высокий риск осложнений хирургического лечения ИБС;
- > острый коронарный синдром;
- ХСН в стадии компенсации. По данным ЭХО-КГ фракция выброса более
 30%;
- > заболевания периферических артерий;
- > эректильная дисфункция сосудистого генеза у мужчин.

Противопоказания к применению ЛНК:

- ▶ Недавно проведённая (1-2 недели назад) катетеризация сердца, с целью исключения возможности кровотечения из места пункции;
- ▶ ранняя постинфарктная стенокардия и ИМ в анамнезе не ранее 6 месяцев назад;
- ▶ фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия;
- ▶ недостаточность кровообращения в стадии декомпенсации; резистентная к терапии ХСН, фракция выброса по данным ЭХО-КГ менее 30%;
- ⊳ выраженные хронические заболевания лёгких или легочная эмболия

в анамнезе;

- коагулопатии и геморрагические диатезы;
- ▶ лечение непрямыми антикоагулянтами с МНО более 2,0, так как возможны кровоизлияния;
- ▶ аневризма грудного или брюшного отдела аорты, из-за опасности разрыва и расслоения аорты;
- ▶ нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу (включая отдаленный период ОНМК);
- ▶ оперативные вмешательства на нижних конечностях, выполненные за 3-6 месяцев до НПК;
- тяжелое поражение периферических артерий, особенно если у пациента имеются боли или повышенная чувствительность в покое;
- тромбофлебиты нижних конечностей, так как высок риск развития тромбоэмболии.

Перед началом лечения, во всех случаях следует провести ультразвуковую допплерографию вен нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен тем предупреждения И, самым, развития тромбоэмболии легочной артерии во время проведения процедуры.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В основу анализируемого материала положены результаты лечения 91 больного с нестабильной стенокардией за период с 2012 по 2016 годы в блоке интенсивной терапии кардиологического отделения РКБ № 2 - ЦСЭМП г. Махачкала. Ниже представлена последовательность событий исследования.

Последовательность событий:

- 1) Идентификация пациента из популяции больных;
- 2) Полное клиническое, инструментальное, лабораторное обследование при поступлении;
- 3) Оценка пациента на предмет соответствия критериям включения и исключения из исследования;
- 4) Предложение пациенту участие в исследовании;
- 5) Рандомизация;
- 6) Исходные гемодинамические измерения;
- 7) Проведение процедур согласно стандартизированному протоколу;
- 8) Отслеживание клинического течения заболевания изучаемых характеристик.

Непосредственно перед процедурой проводился осмотр кожных местах спускания прижимных 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 кислорода в крови (SpO₂), 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.

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 2 степ. и <);</p>
- ⊳ Тяжёлая некоррегируемая артериальная гипертония (>180/110 мм рт.ст.);

- Наличие имплантированного электрокардиостимулятора, кардиовертера дефибриллятора;
- ▶ Катетеризация сердца менее, чем 2 недели назад в связи с вероятностью кровотечения из места пункции бедренной артерии;
- ⊳ 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;
- Высокая легочная гипертензия;

- ⊳ Возраст старше 77 лет;
- ▶ Анемия, дыхательная недостаточность, гипертиреоз, тяжелая сердечная недостаточность (3-4 ФК), сахарный диабет в стадии декомпенсации и другими заболеваниями, которые могли повлиять на течение заболевания.

Критерии выхода больных из исследования:

- Отказ от сотрудничества (решение пациента прекратить своё участие в исследовании);
- ▷ Появление в процессе исследования критериев исключения.

В таблице 1. представлена характеристика пациентов с нестабильной стенокардией II В класса по классификации E.Braunwald, 2000, взятых в исследование.

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных нестабильной стенокардией II

В класса по классификации E.Braunwald, 2000.

Характеристика	По	казатели
Количество больных	n=83	(%)
Мужчины/Женщины	71/12	85,5%/14,5%
Средний возраст (лет)	58	3,7±12,8
Длительность заболевания (лет)	5,8±2,6	
ИМ в анамнезе	29	34,9%
Артериальная гипертензия	41	49,4%
Недостаточность кровообращения I-II ст.	25	32,3%
Сахарный диабет	18	21,42%
Ангиопластика или АКШ в анамнезе	19	22,84%
Гиперлипидемия	46	54,9%
Курение	30	35,3%
Ожирение	21	25,3%

В анамнезе у исследованных больных верифицированный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) был выявлен у 29 (34,9%)больных. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была выявлена у 27 (32,3%) больных, из них по NYHA I ФК – у 15 (18,1%), II ФК – у 10 (10,2%). Среди факторов риска наиболее часто встречались артериальная гипертензия – 49,4%, гиперлипидемия – 54,9%, курение – 35,3% и ожирение – 25,3%. Сахарный диабет отмечался у 21,42 % пациентов.

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 [44, 45, 17].

2.1.2 Отбор больных для проведения исследования.

До принятия решения о применении метода ЛНК для дальнейшей тактики лечения всем пациентам с подозрением на НС проводились общеклинические и лабораторные методы исследования, включающие в себя: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи; ЭКГ в покое; эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование в покое; 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 внутри ОКС 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 І. 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.

На основании результатов проведенных исследований подтверждался диагноз НС и исключались экстракоронарные факторы, которые могли обуславливать нестабильность клинического состояния пациентов.

Используя классификацию (Braunwald E. et al, 1994; ACC/AHA, 2000; ESC, 2000) [114] среди больных НС отбирались пациенты с НС, (форма В), ІІ класс тяжести. Критерием постановки диагноза нестабильной стенокардии ІІ В класса по Е. Braunwald считали присоединение приступов стенокардии в покое к стенокардии напряжения в течение предшествующего месяца, но не в последние 48 часов в отсутствии экстракардиальной причины, усиливающей ишемию. В исследование включено 91 пациент с НС, из них от комплексного лечения отказались 8 человек. Итого 83 пациента с НС продолжили исследование:

І группа (n=52) - основная, пациенты которой получали, наряду со стандартным (медикаментозным) лечением курс ЛНК, по методике разработанной и внедренной на кафедре терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ДГМА» (Махмудова Э.О., Кудаев М.Т., Османова А.В., 2012);

II группа (n=31) – контрольная группа, пациенты которой получали только стандартное (медикаментозное) лечение;

Возраст обследуемых варьировал от 36 до 74 лет, среди пациентов преобладали больные среднего и пожилого возраста. Распределение больных НС по возрастным группам представлено в таблице 2. Статистически достоверного различия между основной и контрольной группами по данным критериям не выявлено (р>0,05).

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).

Таблица 2 Распределение больных по возрастным группам (абс., %)

Возраст	Основная группа, n=52	Контрольная группа, n=31	Группа здоровых лиц, n=19
36 - 45 лет	5 (9,69%)	7 (22,5%)	15(83,3%)
46 - 59 лет	24 (46,15%)	13 (41,93%)	4(16,7%)
60 - 74 года	23 (42,51%)	11(35,67%)	-

Обе группы 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. 3).

Таблица 3 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%)
Курение	21(40,3%)	9(29,9%)
Отягощенная наследственность	23(44,2%)	13(41,9%)
XCH(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
OX, ммоль/л (Me±Q)	5,67±0,18	5,56±0,21
ЛП, ед (Ме±О)	41.01±0.9	40.89±1.07

Пациентам, подходящим по критериям включения для исследования объяснялись цели и методы клинического исследования, методика проведения процедуры и ее возможные нежелательные эффекты. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

КАРТА

добровольного информированного согласия участника исследования на проведение научного медицинского эксперимента — исследование эффективности метода локальной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных нестабильной стенокардии

(Один экземпляр будет вклеен в историю болезни №…)	
Глубокоуважаемый (ая)	

Вы поступили в больницу с заболеванием сердца. Для уточнения Вашего заболевания (установления диагноза) вам будет проведено ряд исследований. После этого Вам будет назначено комплексное лечение в соответствии с существующими стандартами, включая методику локальной наружной контрпульсации. Последний является безопасным методом, который улучшает кровоснабжение сердца и других органов (мозга, печени, почек и половой). Однако степень его эффективности остается не до конца выясненной. В связи с этим и проводится настоящее исследование.

Мы просим Вас принять участие в данном научном исследовании.

Подписывая эту карту, Вы также соглашаетесь с тем, что в научном исследовании будут использованы (соблюдая конфиденциальность) общие сведения о Вас (возраст, масса тела, возможные заболевания, сведения о вредных привычках, ряде моментов жизни и труда и т.п.) и о Вашем заболевании.

Вы понимаете, что Ваше несогласие на участие в научном исследовании не повлияет на Ваше лечение. Сообщаем вам, что данная карта была оценена в этическом комитете Дагестанской государственной медицинской академии, который призван защищать права пациентов.

Один экземпляр, подписанной Вами карты, будет храниться в истории Вашей

болезни и может быть востребован в любое время. Подписывая эту форму, Вы не отказываетесь ни от каких своих юридических прав.

Я, участник исследования_____

Прочитал(а) все вышеизложенное, понял(а) содержание. Кроме этого, мне лично врачом были разъяснены цель, характер, ход и объем планируемого научного исследования.

Кроме того, я подтверждаю, что я получил(а) исчерпывающие ответы на все возникшие у меня в ходе собеседования вопросы об обследовании и лечении, и имела достаточно времени на обдумывание решения о согласии на участие в научном исследовании. Я знаю, что по закону имею право на любом этапе отказаться от участия в научном исследовании. В связи с этим, я добровольно и вполне осознанно даю согласие на проведение мне вышеуказанного обследования и курса лечения.

Подпись участника исследования Да

Подпись исследователя

Шамилова С. Г.

2.2 Дизайн исследования



2.3 МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

2.3.1. Стандартные общеклинические методы обследования

Общеклинические методы исследования включали в себя сбор анамнестических данных и физикальное обследование пациентов, а именно осмотр кожных покровов, перкуссию и аускультацию грудной клетки, пальпация и перкуссия брюшной полости, осмотр нижних конечностей.

Антиангинальный эффект лечения оценивали по относительному изменению количества приступов стенокардии в сутки и суточной потребности в нитроглицерине.

Клиническая эффективность считалась высокой (отличной) при полном исчезновении приступов стенокардии; хорошей – при уменьшении числа болевых приступов и суточной потребности в нитроглицерине на 75% и более от исходного уровня. При уменьшении числа ангинозных болей и суточной потребности в нитроглицерине в пределах 50 – 75% эффект оценивался как удовлетворительный. Отсутствие антиангинального эффекта или уменьшение числа ангинозных болей и потребности в нитроглицерине менее чем на 50% от исходного уровня оценивали как неудовлетворительный, присоединение осложнений основного заболевания.

У больных нестабильной стенокардией II В класса (Braunwald, 2000) учитывались также сроки стабилизации состояния (в днях), которые оценивались с учетом антиангинального и гипотензивного эффектов лечения, уменьшения признаков исходной недостаточности (при ее наличии) и улучшения общего состояния пациента.

2.3.2. Оценка морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы

1. Показатели гемодинамики:

- *YCC*:
- Измерения систолического и диастолического АД (САД и ДАД)

сфигномаметром по методу Короткова в утренние и вечерние часы каждый день;

■ Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)

Лодыжечно - плечевой индекс систолического давления рассчитывали по отношению артериального систолического давления голени к этому показателю в плечевых артериях стандартным методом [34]:

$$ЛПИ = sAД$$
 на лодыжке/ $sAД$ на плече. (1)

Определялся ЛПИ всем больным исходно и на 21-й день лечения. В норме колебания ЛПИ составляют от 0.9-0.95 до 1.4-1.45

Сниженный лодыжечно-плечевой индекс систолического давления является независимым фактором риска и предиктором развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта[16, 98];

■Индекс работы сердца (Робинсона)

Индекс Робинсона (двойное произведение) - индекс работы сердца. Отражает уровень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему и характеризует работу сердечной мышцы. В клинических условиях эквивалентом поглощения кислорода миокардом принято считать двойное произведение. Формула расчета ДП, или индекса Робинсона [19];

$$Д\Pi = (\mathbf{ЧССxCAД}):100, (2)$$

результат отражается в условных единицах. Среднее значение индекса составляет

81-90, выше среднего - 80-75, высокое - 74, низкое - 101 и выше.

■Оценка пульсового давления

Пульсовое артериальное давление (ПАД) – это разница между показателями систолического и диастолического артериального давлениях [95]:

$$\Pi A \Pi = C A \Pi - \Pi A \Pi$$
, (3)

В норме оно равняется 40-60 мм рт. ст.

ПАД представляет собой важнейший параметр гемодинамики, отражая эластические свойства магистральных сосудов и функцию левого желудочка сердца. Исследования последнего десятилетия убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение периферического ПАД В увеличении сердечно-сосудистой риска заболеваемости и смертности [95];

•Оценка среднего артериального давления

АДср является важнейшим показателем гемодинамики, который позволяет оценить изменения прекапиллярного русла. В норме АДср составляет 80-90 мм рт.ст., рассчитывается по формуле:

$$AД$$
ср = ($CAД$ - $ДАД$)/3 + $ДАД$, (4).

2. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Суточное мониторирование осуществляли с помощью программноаппаратного комплекса «Кардиотехника - 04» фирмы «ИНКАРТ» (г. Санкт-Петербург) с целью исключения тяжелых нарушений ритма и проводимости сердца . Исследование проводилось в течение 22 - 24 часов в условиях стационара с регистрацией ЭКГ по трем каналам V4, V6, aVF с последующим компьютерным преобразованием с использованием общепринятых критериев ишемии: снижение сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа не менее чем на 1 мм и более на расстоянии 80 и более мс от точки Ј длительностью не менее 1 мин. Подсчитывали общее время ишемии миокарда за сутки, количество и длительность эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда. Интерпретация данных осуществлялась в соответствии с рекомендациями по холтеровскому мониторированию ЭКГ [35].

3. Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографию проводили с помощью аппарата Vivid 7 (GE, США) в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации и

Американского общества специалистов по эхокардиографии (EAE/ASE, 2006) [152]. Все исследования выполняли в В- и М-режимах с использованием ЭхоКГ позиций. стандартных Для изучения систолической функции определялись следующие показатели: конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объём (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объём (КДО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, минутный объем (МО), ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Для оценки ФВ используют следующие значения: менее 40% - очевидно сниженная ФВ ЛЖ, 40-50% -ЛЖ. промежуточная более 50% очевидно ΦВ сохраненная Диастолическую функцию левого и правого желудочков оценивали с помощью допЭхоКГ трансмитрального и транстрикуспидального кровотоков Европейской рекомендациям ассоциации И согласно Американского общества специалистов по эхокардиографии (EAE/ASE, 2009) [153]. Оценку диастолической функции проводили при синусовом ритме в режиме импульсной и постоянно-волновой допЭхоКГ.. Рассчитывали следующие показатели трансмитрального кровотока: пиковую скорость раннего (Е,см/с) и позднего (A, см/с) диастолического наполнения, их соотношение (E/A).

2.3.3. Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей

Исследование проводили на аппарате VIVID 7 всем пациентам основной группы перед началом процедур для исключения наличия тромбофлебита, атеросклеротических бляшек, варикозного расширения поверхностных вен, воспалительного процесса в стенке вены, тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Обследование проводили в горизонтальном положении пациента. Регистрация кровотока осуществлялась в проекциях глубоких вен голени и бедра, большой и малой подкожных вен.

При отсутствии патологии больной допускался к процедурам локальной наружной контрпульсации.

2.3.4. Лабораторные методы исследования

Непосредственно перед началом и на следующий день после окончания лечения, проводили следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови и мочи; биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, прямой билирубин, ГГТ, ЩФ, амилаза, общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХЛПОНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкозный профиль, электролиты (калий, натрий, хлор), газовый состав крови (напряжение кислорода рО2), напряжения углекислого газа (рСО2), коагулограмма (МНО, фибриноген).

Показатели эндотелиальной дисфункции.

Сывороточный уровень оксида азота (NO) определяли на наборах реагентов "Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite" компании "R&D Systems, Inc.", кат. № KGE001. Метод не относится к группе ИФА, этот метод основан на принципе биохимической реакции Грисса. Сыворотку крови очищали от азот-содержащих органических компонентов на фильтрах Amicon 0,5 UFC501024. Результат фиксировался реакции на спектрофотометре "ChemWell, Awarenes Technology Inc.", модель 2902 с программным обеспечением "ChemWell, Revision A", основной фильтр – 545 нм, референсфильтр – 630 нм и выражался в мкмоль/л. Чувствительность набора составляла 0.25 мкмоль/л, коэффициент вариации -4.6%.

Уровень эндотелина (ЭТ1-21) в сыворотке крови определяли методом ИФА на наборах "Endothelin (1-21) "Biomedica Gruppe", Austria, кат. № ВІ-20052. Результат анализа замерялся на многоканальном спектрофотометре Stat Fax 2600, AWRENESS, Technology Inc. USA в двухволновом режиме: основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 620 нм и выражался в мкмоль/л. Чувствительность набора составляла 0,26 фмоль/мл, коэффициент

вариации - 6%.

Показатели неспецифического субклинического воспаления.

Уровень сывороточного СРБ определяли с использованием наборов "Среактивный белок, латекс тест", ООО "Ольвекс Диагностикум", а также хемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST, USA, результат выражался в мг/мл, диапазон измерений от 0,05 до 30 мг/л.

2.3.5. Оценка качества жизни пациентов

Для оценки тяжести стенокардии был использован Сиэтловский опросник стенокардии (SAQ - Seattle Angina Questionnaire), разработанный J.Spertus и соавт.[154], который включает шкалы 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). Каждая шкала включает диапазон от 0 ДО 100 баллов, при этом более высокие оценки свидетельствуют о лучшем функциональном состоянии. Для упрощения интерпретации физические ограничения, частоту и стабильность стенокардии ранжировали на выраженные (0-24), умеренные (25-49), легкие (50-74) и минимальные (75—100). КЖ, обусловленное стенокардией, делили на очень низкое (0—24), умеренно сниженное (25—49), незначительно сниженное (50-74), хорошее или отличное (75-100) [6].

Для изучения эмоционального состояния пациентов применяли психологический тест тревожности Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [36, 40].

2.4. Методика проведения ЛНК

Процедура ЛНК заключается в следующем: устройство устанавливали так, чтобы ягодичная область больного оказалась между вертикальными стойками, расположенными у головок тазобедренных суставов. С помощью расслабления и затем закрепления винтов обе прижимные пяты устанавливали

на проекции обеих бедренных артерий и вен в паховых областях. Измеряли АД на нижних конечностях. При пережатии манжеты фиксировали показатели сфигмоманометра в момент прекращения пульсации в подколенной ямке. Полученный показатель считали ориентиром для оценки степени давления. Опускали прижимную пяту и сдавливали сосуды до исчезновения пульса в подколенной ямке на 1 минуту. Затем давление прекращали на 1 минуту. Весь цикл составлял 2 минуты. Общее количество времени в одной процедуре: 15 минут – пережатие и 15 минут – отдых (длительность лечебного процесса 30 минут). Процедуры ЛНК проводились 2 раза в день неделю. Продолжительность курса лечения 20 дней.

Перед проведением процедуры устанавливали электроды ЭКГ и датчик пульсоксиметра на теле пациента для контроля во время процедуры гемодинамических и ЭКГ – параметров прикроватным монитором (рис.3).



Рис. 3. Процедура ЛНК

Все данные функционального статуса больного до, во время и после процедуры, продолжительность сеанса, изменения в лечении и побочные эффекты каждый день вносились в индивидуальную карту пациента. Во время проведения первой процедуры пациенту объясняли каждый шаг и предупреждали о необходимости: регулярного приема всех прописанных

препаратов, отказа от приема пищи и жидкостей за 1 час до процедуры, опорожнить мочевой пузырь непосредственно перед процедурой.

Оценка безопасности применения метода ЛНК у больных нестабильной стенокардией проводилась ежедневно в период стационарного лечения больного, а также во время процедуры прикроватным монитором.

Для оценки безопасности применения метода ЛНК у больных НС исследовали частоту побочных реакций, уровни САД и ДАД, а также ЧСС. При пропадании ЭКГ-сигнала, возникновении тахи- или брадиаритмии, повышении уровня АД более 180/90 мм.рт.ст., прижимные пяты расслабляли и прекращали процедуру.

По истечении заданной длительности процедуры больному предлагали отдохнуть 10 минут и после завершения воздействия фиксировали цифры ЧСС, АД у пациента в покое, далее освобождали пациента от электродов и пульсоксиметрического датчика монитора.

Расчёт времени процедуры локальной наружной контрпульсации с учетом исходных данных:

- ▶ Средняя ЧСС 70-80 ударов в 1 минуту.
- ▶ Среднее Q-Т при этой частоте сердечных сокращений 0,35 с.
- ▶ Средняя длительность QRS 0,08 с.
- \triangleright Длительность систолы 0,08 с.
- ⊳ Систола составляет в среднем 30%.
- ⊳ Диастола составляет в среднем 70%.
- ▶ При пережатии сосуда в течение 1 минуты длительность диастолы занимает 16,2 с, систолы 4,8 с
- ▶ При общем количестве пережатий 15 по 1 минуте общее время диастолического пережатия составит 243 с, или – 4 минуты. Систолическое пережатие составит 72 с или 1,2 минуты.

Таким образом, процедура ЛНК заключается в следующем:

- 1) Пережатие бедренных артерий и вен в области паховой складки на 1 минуту сила давления в мм рт. ст. определяется при пробном давлении прижимной пяты до исчезновения пульса в подколенной ямке. Затем 1 минута отдыха давление прекращается. Весь цикл составляет 2 минуты.
- 2) Общее количество повторений в одной процедуре 15 минут пережатия и 15 минут отдыха (всего 30 минут на одну процедуру).
- 3) В течение недели 2 процедуры в день, всего курс лечения 20 дней.

Таблица 4 План исследования

Параметры	При поступлении	После лечения
Информированное согласие	+	-
Анамнез	+	-
Оценка клинического состояния	+	+
Определение качества жизни	+	+
ЭКГ	+	+
ХМ-ЭКГ	+	+
Эхо-КГ	+	+
УЗДГ вен н/к	+	-
Лабораторные анализы	+	+

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с применением пакета прикладных программ Statistica-6.0 фирмы StatSoft, Inc 1984-2001. При нормальном распределении, изучаемый параметр представлен в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (от [форма представления $M\pm\sigma$]. В иных случаях, изучаемый параметр медианой (Me) интерквартильным представлен И размахом Гформа представления: Ме (ниж. кв: верх. кв)]. Качественные признаки представлены через таблицы частот наблюдения. Для проверки выдвинутых гипотез в зависимости от вида распределения каждого признака и в зависимости от условий применимости каждого конкретного критерия использованы критерий Стьюдента, парный t-критерий, критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 -квадрат и другие критерии. Критическим считался уровень статистической значимости р=0,05. Для изучения взаимосвязи или ассоциации признаков применен корреляционный анализ Спирмена.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка результатов комплексного лечения больных НС с применением ЛНК основана на изучении влияния этого метода на центральную гемодинамику, клинические проявления болезни, лабораторные методы исследования, качество жизни пациентов.

3.1. Оценка и сравнительный анализ клинико - функционального статуса пациентов

До начала лечения количество ангинозных приступов в сутки, потребность в нитроглицерине, ЧСС, САД и ДАД статистически значимо не отличались у больных исследуемых групп (табл. 5).

Таблица 5

Клинические параметры у больных нестабильной стенокардией в

исследуемых группах

Параметры	Основная группа, n=52(M±m)	Контрольная группа, n=31(M±m)	р
Среднее количество ангинозных приступов в сутки	4,48±1,33	4,44±0,77	p>0,05
Потребность в нитратах (таб/сут)	3,60±0,61	3,49±0,75	p>0,05
ЧСС (уд/мин)	79,52±12,93	77,75±9,39	p>0,05
САД (мм рт. ст.)	145,77±26,79	145,06±18,79	p>0,05
ДАД(мм рт. ст.)	89,54±9,16	89,42±9,161	p>0,05

Примечание: р – достоверность разницы показателей между группами.

В результате проведенного исследования в группе пациентов, которым

наряду со стандартным лечением применялся метод ЛНК, была выявлена более существенная положительная динамика изучаемых показателей, по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию. При поступлении в основной группе среднее количество приступов за сутки составляло 4,48±1,33, то при выписке количество ангинозных приступов достоверно снизилось более чем на 90% (0,44±0,27). Тогда, как в группе сравнения частота ангинозных приступов достоверно снизилась на 77% по сравнению с их количеством при поступлении (с $4,44\pm0,77$ до $0,99\pm0,43$). Потребность в приеме нитратов сократилась в основной группе с 3,60±0,61 до 0.09 ± 0.04 и в группе больных получавших только стандартное лечение с $1,05\pm0,21.$ Таким образом, 3,49±0,75 до антиангинальный эффект комплексного лечения более значительный, нежели при использовании медикаментозной терапии (табл. 6).

Таблица 6 Динамика частоты ангинозных приступов и частоты приема нитроглицерина в группах

Параметры		Основная группа (n=52)	Группа сравнения (n=31)	p ¹⁻²
Средняя частота ангинозных	Исходно	4,48±1,33	4,44±0,77	0,77
приступов за сутки	После лечения	0,44±0,27*	0,99±0,43**	0,003
Средняя частота	Исходно	3,60±0,61	3,49±0,75	0,78
приема нитратов за сутки	После лечения	0,09±0,04*	0,91±0,21**	0,001

Примечание: p — достоверность разницы показателей по сравнению с исходными величинами по Стьюденту; * - p< 0,001, ** - p< 0,001, p^{1-2} — достоверность разницы показателей между группами.

Таким образом, в целом в обеих группах отмечается положительная динамика, но более выраженная динамика в группе комплексного лечения с использованием метода ЛНК.

3.2. Оценка клинической эффективности стандартного и комплексного лечения больных нестабильной стенокардией

эффективности Оценка клинической проводимой терапии производилась ПО следующим критериям: динамика субъективного состояния (уменьшение или исчезновение ангинозных болей), суточная нитроглицерине, достижение оптимальных артериального давления и частоты сердечных сокращений, количество дней, необходимых для стабилизации состояния, и частота развития осложнений (табл. 7).

Таблица 7

Клиническая эффективность комплексного и стандартного лечения у

больных НС

	Клиническая эффективность			
	Отличная,	Хорошая,	Удовлетв.,	Неудовлетв.,
	n	n	n	n
Основная группа	27	24	4	-
Контрольная группа	14	11	4	2

Таким образом, более выраженный клинический эффект был отмечен у больных, получавших дополнительно метод ЛНК. Отличный и хороший эффекты наблюдались у 95% больных, получавших комплексное лечение, у 81% больных (p<0.05) в группе медикаментозного лечения.

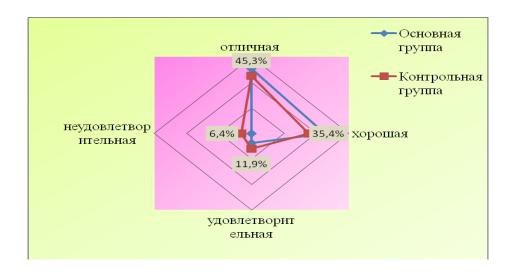


Рис. 4. Клиническая эффективность методов лечения.

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) (рис.5).

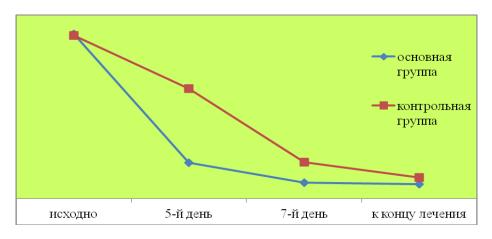


Рис. 5. Динамика количества приступов стенокардии

Таким образом, в группе вмешательства отмечается не только быстрый, но и более стойкий выраженный антиангинальный эффект.

3.3. Динамика морфофункциональных параметров сердечнососудистой системы у больных нестабильной стенокардией

Применение метода ЛНК привело к достоверному снижению систолического артериального давления (САД) на 16,5% (с $145,77\pm26,07$ до $123,46\pm8,43$ мм рт. ст.), диастолического артериального давления (ДАД) на 11,5% (с $89,52\pm9,16$ до $79,87\pm5,42$ мм рт. ст.). Тогда, как в группе контроля САД изменилось на 8% (с $145,01\pm18,79$ до $132,1\pm11,16$ мм рт. ст.), а ДАД на 4,5% (с $89,42\pm9,16$ мм рт. ст. до $85,16\pm6,78$.). ЧСС в основной группе снизилась на 15,5% (с $79,52\pm12,93$ в покое до $67,77\pm4,97$ удар/мин), а в контрольной группе больных на 8% (с $77,75\pm9,39$ в покое до $72,03\pm4,95$ удар/мин) (табл. 8).

Таблица 8 Динамика гемодинамических показателей у больных нестабильной стенокардией

Показате.	ЛЬ	Основная группа, (n=52)	Контрольная группа, (n= 31)	p ¹⁻²
ЧСС, уд/мин	Исходно	79,52±12,93	77,75±9,39	0,16
чес, уд/мин	После лечения	67,77±4,97**	70,03±4,95***	0,04
CAR	Исходно	145,77±26,07	145,01±18,79	0,88
САД, мм рт. ст.	После лечения	123,46±8,43**	132,1±11,16**	0,02
ДАД, мм рт. ст.	Исходно	89,52±7,55	89,52±9,16	0,91
длд, мм рг. ст.	После лечения	79,87±5,42**	85,16±6,78*	0,01

Примечание: *- p < 0.05, ** - p < 0.01 — достоверность разницы показателей по сравнению с исходными величинами; p^{1-2} — достоверность разницы между группами.

До и после проведенного лечения на основе показателей ЧСС, САД и ДАД рассчитывались относительные параметры, позволяющие оценить

атеросклеротический процесс в артериальном сосудистом русле, которые являются предиктором развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта [1].

В результате проведённого курса ЛНК исходно низкий ЛПИ (0.85 ± 0.14) в основной группе к концу лечения достоверно возрос до 1.0 ± 0.11 (p<0.05), что свидетельствует об улучшении кровотока (рис.2). В контрольной группе отмечалась лишь тенденция к увеличению ЛПИ с 0.86 ± 0.14 до 0.93 ± 0.13 (рис.6). После курса лечения в группе с использованием ЛНК средние значения ДП достоверно возросли по сравнению с исходными с 118.52 ± 25.8 до 85.49 ± 11.17 (p<0.001), в контрольной группе с 109.7 ± 31.2 до 93.33 ± 17.8 (p<0.05) (рис 7).

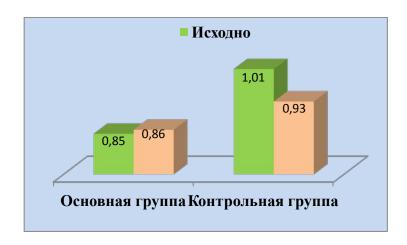


Рис. 6. Динамика ЛПИ в группах.

Считается, что ПАД - это показатель реального возраста артерий, который далеко не всегда совпадает с биологическим возрастом пациента [148]. Исходное значение ПАД в основной группе 56,25±23,21 после курса лечения снизилось до 43,59±5,51 (p<0,05) мм рт. ст., что говорит об улучшении жесткости магистральных артерий. В группе сравнения значения ПАД также улучшились, но не существенно с 55,48±15,83 до 46,94±7,03 мм рт. ст. (рис. 8). Также всем больным определяли среднее АД. Так при поступлении оно составляло 106,89±16,92 мм рт. ст. в группе с использованием метода ЛНК, и к концу лечения достоверно снизилось до 94,49±6,13мм рт. ст. (p<0,01). В группе сравнения АДср с 107,6±11,21мм рт. ст. также снизилось до 99,85±7,5

мм рт. ст. (p<0,05), но незначительно (рис. 9).

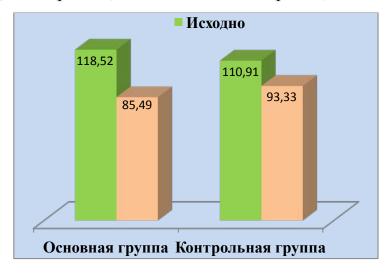


Рис. 7. Динамика ДП в группах



Рис. 8. Динамика ПАД в группах



Рис. 9. Динамика среднего АД в группах

Динамика эхокардиографических показателей

Для определения влияния метода ЛНК на систолическую диастолическую функцию сердца проследили МЫ за изменениями эхокардиографичексих показателей, таких как конечно-систолический объем, конечно-диастолический объем, фракция выброса, общее периферическое сосудистое сопротивление, минутный объем, ударный объем.

У больных основной группы после лечения отмечалось незначительное улучшение сократительной функции сердца – увеличение ФВ на 9,5% 52,67±7,11 до 57,23±5,92%) после курса лечения, что выше чем у пациентов контрольной группы (с 51,94±9,74 до 52,58±8,81%)(p<0,01). Также у больных в группе вмешательства по сравнению с группой, находящихся только на медикаментозной терапии отмечается более заметное сокращение диллатированных полостей - КДО уменьшился на 8,9% (с 139,5±29,4 до 125,34±26,75 мл), тогда как в группе контроля значения КДО снизились незначительно на 3.1% (с $147,74\pm23,85$ до $142,84\pm22,44$ мл) (p<0,05) . Показатель КСО также изменился на 19% (с 66.71 ± 17.73 до 54.56 ± 11.21 мл) в основной группе и на 5,6% в группе контроля (с 70,29±18,31 до 66,38±15,44 мл) по сравнению с исходными значениями (p<0,05). Незначительные изменения наблюдались и с показателями ОПСС на 8,2% (с 1863,94±356,59 π 01839.01 \pm 345.14 дин/c/cм⁻⁵).

МО и УО незначимо изменились на 4,1% (с 4,16±0,12 до 4,3±0,92 л/мин) и на 2,8% (с 72,8±18,42 до 70,77±20,34 мл) соответственно по сравнению с исходными показателями. В группе сравнения наблюдались похожие изменения ОПСС на 5,4% (с 1820,13±415,71 до1799,09±372,24(дин/с/см²), УО на 1,3% (с 77,45±31,28 до 76,45±20,06 мл), МО 2,1% (с 4,51±0,74 до 4,61±0,74 л/мин) (табл.9, 10,11). В обеих группах исходно наблюдалось снижение диастолической функции миокарда ЛЖ. В ходе лечения исследуемый показатель Е/А у больных основной группы улучшился на 16,5% и в группе контроля на 7,2% (достоверность различий между группами после лечения —

Таблица 9 Динамика эхокардиографических показателей на фоне лечения в основной группе

Показатель	До курса ЛНК (M±SD)	После лечения (M±SD)	P
КДО, мл	139,5±29,4	125,34±26,75	0,01
КСО, мл	66,71±17,73	54,56±11,21	0,01
ФВ %	52,67±18,47	57,23±5,92	0,01
МО, л/мин	4,16±0,12	$4,30\pm0,92$	0,04
УО, мл	72,80±1842	70,77±20,34	0,11
ОПСС (дин $*c/m^2$)	1863,94±356,59	1839,01±345,14	0,51
E/A	0,87±0,41	1,02±0,13	0,56

Примечание: p — достоверность разницы по сравнению с исходными показателями.

Таблица 10 Динамика эхокардиографических показателей на фоне лечения в контрольной группе

Показатель	До курса ЛНК (M±SD)	После лечения (M±SD)	P
КДО, мл	147,74±25,85	142,83±23,44	0,01
КСО, мл	70,29±18,31	66,38±15,44	0,24
ФВ %	51,94±9,74	52,58±8,81	0,69
МО, л/мин	4,51±0,74	4,62 ±0,74	0,19
УО, мл	77,45±31,28	76,45±20,06	0,78
ОПСС (дин*c/cм²)	1820,13±415,71	1799,09±372,24	0,59
E/A	0,88±0,19	0,91±0,14	0,54

Примечание: p – достоверность разницы по сравнению с исходными показателями

Таблица 11 Сравнительный анализ эхокардиографических показателей в группах

		Основная группа	Контрольная	p ¹⁻²
Показатели		(n=52)	группа	þ
			(n=31)	
КДО, мл	Исходно	139,5±29,4	147,74±25,85	0,21
100, 111	После лечения	125,34±26,75	142,83±23,44	0,003
КСО, мл	Исходно	66,71±17,73	70,29±18,31	0,38
	После лечения	54,56±11,21	66,38±15,44	0,001
ФВ %	Исходно	52,67±18,47	51,94±9,74	0,39
	После лечения	57,23±5,92	52,58±8,81	0,005
МО, л/мин	Исходно	4,16±0,12	4,51±0,74	0,61
	После лечения	$4,30 \pm 0,92$	$4,62 \pm 0,74$	0,012
УО, мл	Исходно	72,80±18,42	77,45±31,28	0,40
	После лечения	70,77±20,34	76,45±20,06	0,22
ОПСС	Исходно	1863,94±356,59	1820,13±415,71	0,69
(дин*c/c ²	После лечения	1839,01±345,14	1799,09±372,24	0,61
	Исходно	$0,87\pm0,1$	0,89±0,1	0,59
E/A	После	1,02±0,07	0,91±0,08	0,01
	1.0			

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

Таким образом, в целом в группах отмечается положительная динамика, но более выраженная динамика в группе комплексного лечения с использованием метода ЛНК и изменения показателей сократительной и диастолической функции в группе на фоне стандартной терапии оказались не такими существенными по сравнению с группой, где применялся метод ЛНК.

Динамика показателей ЭКГ по Холтеру больных НС II В класса (Braunwald, 2000)

В таблице 12 представлена динамика суточного профиля ЭКГ у больных НС обоих групп. По данным литературы безболевая ишемия миокарда прогностически наиболее неблагоприятна, так как в связи с отсутствием сигнала о возникновении ишемии не позволяет регулировать уровень повседневной физической активности в соответствии с уровнем коронарного кровообращения.

При безболевой ишемии миокарда затруднена оценка эффективности лечения ИБС, в том числе и НС [158, 159]. В ходе исследования 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. Динамика количества и длительности ББИМ была также более выражена в сравнении с пациентами контрольной группы (p<0,001).

В исследуемых группах, длительность БИМ также статистически значимо уменьшилась с $23,71\pm1,41$ мин. - при поступлении до $2,49\pm0,35$ мин. - к концу лечения, а в группе сравнения – с $24,14\pm1,27$ до $5,49\pm0,71$ мин.. Длительность ББИМ статистически изменилась - в группе с применением ЛНК – с $18,62\pm0,73$ до $2,13\pm0,38$ мин., а в группе медикаментозного лечения - с $18,76\pm0,69$ до $3,16\pm0,72$ мин..

Снижение количества эпизодов БИМ в основной группе и контрольной группе имело следующую картину: с $4,88\pm0,83$ до $0,98\pm0,21$ и $4,57\pm0,86$ до $1,99\pm0,31$ (достоверность различий к концу лечения между группами p<0,05). Количество эпизодов ББИМ достоверно снизилось с $4,56\pm0,54$ до $1,78\pm0,56$ в группе с применением ЛНК, а в группе традиционной терапии количество эпизодов ББИМ не достигло статистической значимости с $5,15\pm0,51$ до $2,58\pm0,17$ (достоверность разницы между группами после

Таблица 12 Динамика показателей ХМЭКГ в группах

· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				
Параметры		Основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=31)	p ¹⁻²
Общая длительность	Исходно	51,88±1,12	52,31±0,98	0,07
эпизодов ишемии миокарда	После лечения	4,99±0,61	8,53±0,51	0,001
Общее количество эпизодов ишемии	Исходно	7,96±0,39	8,36±0,44	0,01
миокарда	После лечения	2,21±0,22	4,7±0,76	0,001
Длительность	Исходно	23,71±1,41	24,14±1,27	0,15
эпизодов БИМ	После лечения	2,49±0,35	5,49±0,71	0,001
Длительность	Исходно	18,62±0,73	18,76±0,69	0,4
эпизодов ББИМ	После лечения	2,13±0,38	3,16±0,72	0,001
Количество	Исходно	4,88±0,83	4,57±0,86	0,11
эпизодов БИМ	После лечения	0,98±0,21	1,99±0,31	0,001
Количество	Исходно	4,56±0,54	5,15±0,51	0,05
эпизодов ББИМ	После лечения	1,78±0,56	2,58±0,17	0,001

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

Таким образом, дополнительное применение к медикаментозной терапии метода ЛНК в лечении больных НС II В класса приводит к выраженному уменьшению частоты и длительности эпизодов ишемической депрессии сегмента ST, особенно эпизодов безболевой ишемии миокарда (p<0,01).

3.4. Влияние локальной наружной контрпульсации на показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции при нестабильной стенокардии

Как указывалось выше (см. гл.1) нарушения коронарного кровотока той или иной степени компенсации при НС ассоциированы с процессами воспаления эндотелиальной дисфункции. Очевидно, И что оценка эффективности ЛНК у больных НС невозможна без учёта и анализа показателей указанных патологических процессов. В настоящей главе представлены результаты сравнительного анализа влияния ЛНК на наиболее информативные параметры неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции при НС, а именно: сывороточные уровни СРБ, ЭТ-1 и NO.

Результаты определения показателей неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных НС в процессе лечения ЛНК были проанализированы с позиций межгрупповых сравнений (исследования типа "случай-контроль") и внутригрупповых сравнений (исследования типа "до- после"). При этом, в первом случае основная группа больных НС — это группа больных, получавших курс ЛНК в дополнение к стандартной терапии; контрольная группа больных НС — это группа больных не получавших курс ЛНК, но получавшая стандартную терапию; и группа здоровых лиц, показатели которых использовались в качестве нормативных.

Анализ результатов исследований типа "случай-контроль" позволяет

оценить эффективность ЛНК при НС по сравнению с контрольной группой, а также сравнить полученные данные с нормативными показателями. Анализ результатов исследований типа "до-после" позволяет оценить внутригрупповую динамику показателей неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции при НС в процессе лечения ЛНК.

Блок данных исследований типа "случай-контроль" представлен ниже. В табл.13 отражены исходные уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в основной и контрольной группах больных HC.

Таблица 13 Исходные уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в основной и контрольной группах больных нестабильной стенокардией

	Основная группа, n=52 (M±m)	Контрольная группа, n=31 (М±m)	Группа здоровых лиц, n=19 (M±m)
СРБ, мг/л	5,2±0,09*	5,3±0,14*	0,64±0,12
ЭТ-1, фмоль/мл	2,8±2,1*	2,6±1,5*	0,67±0,16
NO, мкмоль/л	14,3±5,6*	14,9±5,8*	41,3±14,1

Примечание: *p<0,01 по сравнению с группой здоровых лиц (t-критерий Стьюдента)

Видно, что исходно у больных НС основной и контрольной групп уровни показателей СРБ и ЭТ-1 были достоверно (p<0,01) выше по сравнению с группой здоровых лиц. Напротив, показатели важнейшего вазодилятатора – NO в исследуемых группах больных НС были достоверно снижены (p<0,01). Очевидно, что эти изменения отражают патогенетические особенности НС, подробное обсуждение которых представлено в гл. 4. На этом фоне влияние ЛНК на изученные показатели представлено в табл.14.

Уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в основной и контрольной группах больных нестабильной стенокардией после курса
ПНК

Таблица 14

	Основная группа,	Контрольная	Группа здоровых
	n=52	группа,	лиц,
	(M±m)	n=31	n=19
СРБ, мг/л	3,9±0,15* ^X	4,6±0,14*	0,64±0,12
ЭТ-1, фмоль/мл	1,25±0,54* ^X	1,98±0,97*	0,67±0,16
NO, мкмоль/л	19,3±3,6* ^X	15,8±5,3*	41,3±14,1

Примечание: *p<0,001 по сравнению с группой здоровых лиц (t-критерий Стьюдента);

Данные табл.14 достаточно интересны и примечательны. Во-первых, видно, что у больных НС основной группы показатели СРБ и ЭТ-1 снижаются, а показатели NO повышаются по сравнению с исходными данными (табл.13). Во- вторых, изменения изученных показателей в основной группе больных НС достигают статистически достоверной разницы по сравнению с контрольной группой больных НС. С учётом проводимой стандартной терапии в двух группах больных, очевидно положительное влияние ЛНК на патогенетически значимые лабораторные показатели при НС. Однако достоверные изменения этих показателей в обследованных группах больных НС по сравнению с группой здоровых лиц сохраняются.

Гетерогенность патофизиологических механизмов НС обуславливают различные уровни риска кардиальных осложнений и смерти этих пациентов краткосрочной и долгосрочной перспективе. У таких пациентов стратификация риска является ключевым фактором в определении стратегии лечения и качества жизни. Основным методом, позволяющим решать эти

 $^{^{}x}$ p<0,01 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента)

задачи, являются когортные наблюдательные программы, шкалы регистры, различного уровня и предназначения. С целью стратификации группах больных НС мы воспользовались наиболее риска ОИМ в распространённой шкалой TIMI (thrombolysis in myocardial infarction). В эту шкалу введены такие показатели, как возраст 65 лет и более, стеноз коронарных артерий на 50% и более, девиация сегмента ST на ЭКГ, наличие не менее двух ангинозных приступов за последние 24 часа, использование ацетилсалициловой кислоты в предшествующие 7 дней, повышение уровня кардиомаркёров.

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 пациента (22 – из основной и 17 – из контрольной групп).

В табл.15 представлены исходные уровни маркёров неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ больных НС. Отметим, что в "группу умеренного риска" вошли пациенты, как из основной, так и из контрольной групп.

Таблица 15

Исходные уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной стенокардией

	000000000000000000000000000000000000000	Контрольная	Группа здоровых
	Основная группа,	группа,	лиц,
	n=30 (M±m)	n=14 (M±m)	n=19 (M±m)
СРБ, мг/л	5,21±0,11**	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);

Видно, что исходные данные практически ничем не отличаются от данных по общей группе больных НС (табл.13). И в том, и в другом случаях определяется достоверное повышение уровней СРБ и ЭТ-1 и снижение NO в основной и контрольной группах больных НС по сравнению с группой здоровых лиц. Однако в "группе умеренного риска" у пациентов, получавших курс ЛНК, исходный уровень СРБ был достоверно (р<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.

Влияние ЛНК на показатели неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе умеренного риска" представлено в табл.16.

Таблица 16 Уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной стенокардией после курса ЛНК

	Основная группа,	Контрольная	Группа здоровых
	n=30	группа,	лиц,
	(M±m)	n=14 (M±m)	n=19 (M±m)
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**	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)

 $^{^{}x}$ p<0,01 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента)

Результаты демонстративны. 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, вовторых, изменения в основной группе статистически достоверно (р<0,01) отличаются от аналогичных данных в контрольной группе. Положительное влияние ЛНК на изученные показатели в "группе умеренного риска" НС не вызывает сомнений.

Аналогичный анализ проведен и в отношении "группы низкого риска" по шкале ТІМІ больных НС. В табл.17 представлены исходные данные по СРБ, ЭТ-1 и NO.

Таблица 17
Исходные уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной стенокардией

	Основная группа,	Контрольная	Группа здоровых
	n=22	группа,	лиц,
	(M±m)	n=17 (M±m)	n=19 (M±m)
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);

Видно, что 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

 $^{^{}x}$ p<0,01 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента)

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.18.

Таблица 18

Уровни маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной стенокардией после курса ЛНК

	Основная группа,	Контрольная	Группа здоровых
	n=22	группа,	лиц,
	(M±m)	$n=17 (M\pm m)$	n=19 (M±m)
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);

Видно, что 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. Напомним, что патофизиологические эффекты ЭТ-1 и NO при НС диаметрально противоположны.

Следующий этап работы был связан с исследованиями типа "до-после".

В табл.19 отражена динамика уровней маркёров неспецифического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в основной

^х p<0,05 по сравнению с больными из контрольной группы (t-критерий Стьюдента)

Таблица 19
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 Cтьюдента)

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.

Влияние стандартной медикаментозной терапии без курса ЛНК на показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции представлены в табл. 19. Видно, что достоверность изменений касается только уровня СРБ. Этот показатель снижается в группе "после" по сравнению с группой "до".

Таблица 20 Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в контрольной группе больных нестабильной стенокардией

	Контрольная группа, n=31 (М±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<0,01, по сравнению с группой больных "после" (парный t-критерий Стьюдента)

Достоверное снижение уровня СРБ сочетается лишь с тенденцией к снижению уровня ЭТ-1 и тенденцией к повышению уровня NO. Таким образом, анализ данных табл.19 и табл.20 свидетельствует о неоспоримом положительном влиянии курса ЛНК на показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции в общей группе больных НС.

Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ больных НС после курса ЛНК представлена в табл.21.

Таблица 21 Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной стенокардией после курса ЛНК

	Основная группа, n=30 (M±m)		
	"до" "после"		
СРБ, мг/л	5,21±0,11*	3,96±0,16	
ЭТ-1, фмоль/мл	2,61±0,8* 1,81±0,5		
NO, мкмоль/л	13,57±5,6*	19,2±3,4	

Примечание: *p<0,01, по сравнению с группой больных "после" (парный t-критерий Стьюдента)

Видно, что и в этой группе больных НС на этапе "после" определяется статистически достоверное (p<0,01) снижение сывороточных уровней СРБ и ЭТ-1 и достоверное увеличение уровня NO.

Для верификации положительного эффекта ЛНК на изученные показатели проведен анализ данных в этой же группе больных на фоне стандартной медикаментозной терапии, но не получавших курс

Таблица 22 Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной стенокардией, не получавших курс ЛНК

	Контрольная группа, n=14 (M±m)		
	"до" "после"		
СРБ, мг/л	5,33±0,13*	4,61±0,13	
ЭТ-1, фмоль/мл	2,61±1,6	2,19±1,1	
NO, мкмоль/л	15,6±5,8	15,8±7,3	

Примечание: *p<0,01, по сравнению с группой больных "после" (парный t-критерий Стьюдента)

И в этом случае определяется несомненное положительное влияние ЛНК на изученные показатели в "группе умеренного риска" по НС. Если сравнить данные табл.21 и табл.22, то видно, что кардинальные показатели эндотелиальной дисфункции — уровни ЭТ-1 и NO после проведения курса ЛНК достоверно изменяются в основной группе на этапе "после" по сравнению с этапом "до", чего не наблюдается в контрольной группе (табл.22).

Аналогичный анализ в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ больных НС показал следующие результаты. В табл.23 представлены результаты изучения СРБ, ЭТ-1 и NO в этой группе больных, получивших курс ЛНК. Как видно из данных таблицы все показатели на этапе "после" претерпели статистически достоверные изменения по сравнению с этапом "до". Уровни СРБ и ЭТ-1 снизились, а уровень NO – достоверно повысился.

Очевидно, что изменения изученных показателей в этой группе больных НС после проведенного курса ЛНК принципиально такие же, как и в группе "группе умеренного риска" по НС.

Таблица 23
Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной

Динамика уровнеи маркеров воспаления и эноотелиальнои оисфункции
в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной
стенокардией после курса ЛНК

	Основная группа,		
	n=22 (M±m)		
	"до" "после"		
СРБ, мг/л	5,18±0,08**	3,93±0,16	
ЭТ-1, фмоль/мл	3,26±1,8**	1,35±0,4	
NO, мкмоль/л	15,23±4,9*	19,38±4,01	

Примечание: *p<0,01, **p<0,001 по сравнению с группой больных "после" (парный t-критерий Стьюдента)

Для верификации положительного эффекта ЛНК в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ больных НС изучена динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в этой группе больных, не получавших курс ЛНК. Результаты представлены в табл.24.

Таблица 24
Динамика уровней маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ больных нестабильной стенокардией, не получавших курс ЛНК

	Контрольная группа, n=17 (М±m) "до" "после"		
СРБ, мг/л	5,34±0,15*	4,61±0,15	
ЭТ-1, фмоль/мл	2,61±1,3*	1,81±0,74	
NO, мкмоль/л	14,46±7,3 15,9±3,2		

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

Прежде всего обращает на себя внимание то, что стандартное медикаментозное лечение в этой группе больных НС оказывает положительный эффект на уровни СРБ и ЭТ-1. Отмечается достоверное снижение этих показателей на этапе "после". Однако сывороточные уровни NO не претерпевали статистически достоверных изменений. В то же время у больных из "группы низкого риска", получивших курс ЛНК этот показатель достоверно увеличился, что подтверждает положительный лечебный эффект ЛНК.

Комплексный анализ эффективности ЛНК при НС должен включать в себя и результаты корреляционного анализа, поскольку наличие достоверно коэффициента корреляции свидетельствует о высокой вероятности связи между изучаемыми параметрами и месте этих связей в патогенетических схемах НС. С этой целью мы использовали высокоинформативный коэффициент ранговой корреляции Спирмена (**r**).

Расчёт **r** между всеми возможными сочетаниями изученных показателей в основной группе больных HC, получивших курс ЛНК, показал следующие результаты.

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 (табл.19) 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). Иными словами повышение уровня вазодилятатора NO в сыворотке крови у больных НС, получивших курс ЛНК (табл.19) достоверно связано с уменьшением частоты ангинозных приступов.

Аналогичный анализ в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ больных НС после курса ЛНК показал наличие достоверной обратной

корреляционной связи средней силы между уровнем сывороточного NO и частотой ангинозных приступов (\mathbf{r} =-0,33, P=0,025). Т. е. повышение уровня вазодилятатора NO в сыворотке крови у больных HC из "группы умеренного риска", получивших курс ЛНК (табл.21) достоверно связано с уменьшением частоты ангинозных приступов.

У больных НС из "группы низкого риска" по шкале ТІМІ, получивших курс ЛНК, определялась достоверная, прямая корреляционная связь слабой силы между уровнем сывороточного ЭТ-1 и частотой ангинозных приступов (**r**=0,34, P=0,03). Т. е. и в этом случае снижение уровня вазопрессора ЭТ-1 после курса ЛНК (табл.23) достоверно связано со снижением частоты ангинозных приступов.

Таким образом, 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.

3.5. Динамика качества жизни у больных НС II В класса (Braunwald, 2000)

Согласно результатам опросника «SAQ» качества жизни больных произошли следующие изменения: исходно показатели «физической активности» (Φ A) в обоих группах не различались, но по окончании лечения в основной группе динамика Φ A более выражена (с 34,18±2,08 до 60,52±2,16 %), тогда как в группе контроля показатель Φ A изменился с 33,09±1,98 до 45,11±5,38% (p<0,01).

На 20-й день лечения в обеих группах схожи были показатели «Стабильности заболевания» (ССт) (в 1-й группе 57,17±2,23 % и во 2-й группе 56,58±2,57%. «Тяжесть заболевания» (ТСт) уменьшилась за счет роста

данного показателя в основной группе с $37,71\pm1,84\%$ до $60,78\pm2,43\%$, а в группе контроля с $36,53\pm3,12\%$ до $57,18\pm2,65\%$. Но прирост в группе контроля (p<0,05) этих показателей был менее выражен в сравнении с группой комплексного лечения (p<0,001). Показатель «Удовлетворенность лечением» достоверно увеличился в основной группе с $34,29\pm4,46\%$ до $62,89\pm4,44\%$, а в группе контроля с $34,61\pm2,34\%$ до $44,64\pm1,85\%$ (p<0,05). Показатель «Восприятие болезни» (ВБ) был достоверно улучшен в основной группе с $23,57\pm1,65\%$ до $61,45\pm4,62\%$, тогда как, в контрольной группе, этот показатель изменился незначительно с $25,07\pm2,67\%$ до $45,20\pm4,63\%$ (p<0,05) (табл. 25,26,27).

Отсюда следует, что, у большинства пациентов обоих групп на фоне проводимой терапии зарегистрирована положительная динамика субъективного самочувствия, но более выраженная динамика наблюдается у пациентов группы с применением ЛНК.

Таблица 25 Исходные значения качества жизни в исследуемых группах

Параметры	Основная группа, (n=52)	Контрольная группа, (n=31)	p ¹⁻²
ФА	34,18±2,08	33,09±1,98	0,21
ССт	24,05±2,01	25,32±3,25	0,24
ТСт	37,71±1,84	36,53±3,12	0,33
ул	34,29±2,67	34,61±2,34	0,44
ВБ	23,57±1,65	25,07±2,67	0,22

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

 Таблица 26

 Значения качества жизни после лечения в исследуемых группах

Параметры	Основная группа, (n=52)	Контрольная группа, (n=31)	p ¹⁻²
ФА	60,52±2,16	45,11±5,38	0,001
ССт	57,17±2,23	56,58±2,57	0,27
ТСт	59,78±3,43	57,18±2,65	0,01
УЛ	62,19±4,46	44,64±1,85	0,001
ВБ	61,45±4,62	45,21±4,63	0,001

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

Таблица 27 Динамика показателей качества жизни пациентов исследуемых группах

Пај	раметры	Основная группа, (n=52)	Контрольная группа, (n=31)
	Исходно	34,18±2,08	33,09±1,98
ФА	После лечения	60,52±2,16*	45,11±5,38**
	Исходно	24,05±2,01	25,32±3,25
ССт	После лечения	57,17±2,23*	56,58±2,57*
	Исходно	37,71±1,84	36,53±3,12
ТСт	После лечения	59,78±3,43*	57,18±2,65**
	Исходно	34,29±2,67	34,61±2,34
УЛ	После лечения	62,19±4,46*	44,64±1,85 ¹⁻²
	Исходно	23,57±1,65	25,07±2,67
ВБ	После лечения	61,45±4,62*	45,21±4,63***

Примечание: p — достоверность разницы показателей по сравнению с исходными величинами по Стьюденту - * - p< 0,001, ** - p< 0,005.

Достоверное значительное улучшение общего значения качества жизни отмечалось у пациентов основной группы с $30,09\pm1,07\%$ до $60,17\pm1,23\%$, тогда как, у пациентов контрольной группы этот показатель улучшился незначительно по сравнению с исходным с $30,75\pm1,12\%$ до $49,77\pm1,88\%$ (достоверность различия между группами после лечения p=0,001) (рис. 11).

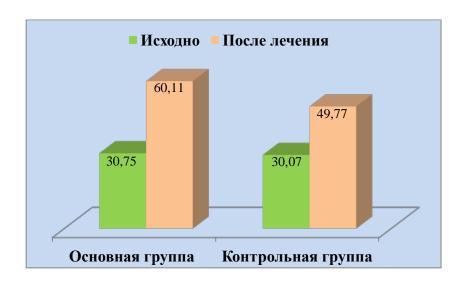


Рис. 11. Динамика общего значения качества жизни

При оценке психологического профиля у больных было отмечено: снижение ситуативной тревоги на 14% в основной группе и на 7% в контрольной группе, а показатели личностной тревоги снизились на 15% и 7% соответственно от исходного показателя (p<0,01) (рис. 12).



Рис. 12. Динамика самооценки состояния больных основной и контрольной группы

3.6. Оценка лечебного эффекта у больных нестабильной стенокардией через месяц после лечения.

Нестабильная стенокардия, как особая форма обострения ИБС, характеризуется возрастанием риска инфаркта миокарда и смерти, который сохраняется повышенным риском в течение 4-8 недель(5-10% и 2-3%) (PURSUIT, PRISM) [6]. В связи с этим 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 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) (рис. 13). Отмечена хорошая переносимость метода ЛНК, за время проведения процедур не наблюдалось побочных эффектов.

У больных получавших стандартное медикаментозное лечение через месяц после окончания лечения количество ангинозных приступов достоверно изменилось с 0.91 ± 0.43 до 1.82 ± 0.31 (p<0.05). Но данный показатель через месяц исследования был достоверно ниже, чем в момент поступления в стационар. Потребность в нитратах также выросла по сравнению с результатом с 1.05 ± 0.21 до 1.94 ± 0.33 . У больных, которым дополнительно к стандартному лечению применяли метод ЛНК, количество ангинозных

приступов и суточная потребность в нитратах оставались практически на том же уровне, что и к концу лечения (p>0,05) и эпизоды стенокардии возникали реже по сравнению с группой контроля (рис. 14).

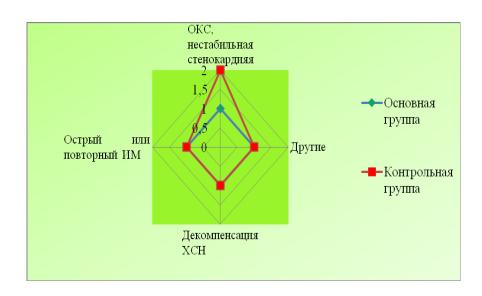


Рис. 13. Причины повторных госпитализаций

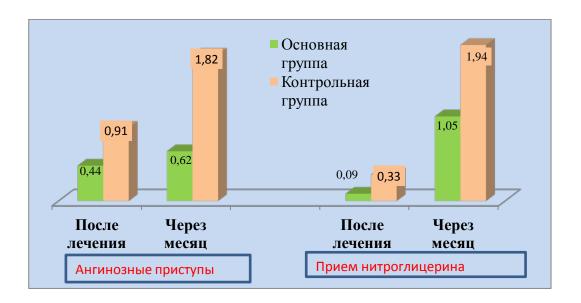


Рис. 14. Динамика ангинозных приступов и потребности в нитратах у больных HC через месяц после лечения.

Таким образом, применение метода ЛНК в комплексном лечении больных НС способствует возникновению более выраженного и стойкого антиангинального эффекта.

Через месяц наблюдения после проведенного лечения САД и ДАД

имели тенденцию к снижению в обеих группах. Так, в группе с использованием ЛНК САД составляло $123,04\pm2,28$ мм рт. ст., а ДАД $77,87\pm0,84$ мм рт. ст., а в группе медикаментозного лечения $128,5\pm2,49$ мм рт. ст. и $82,31\pm1,93$ мм рт.ст. соответсвенно (p<0,05) (рис.15).

У больных, которым дополнительно использовали метод ЛНК, ЧСС через 1 месяц после выписки из стационара оставалась статистически достоверно ниже, чем до лечения (p<0.05) и была сравнима с показателями после лечения (p>0.05). При этом данный показатель был статистически достоверно ниже ЧСС через 1 месяц у больных группы сравнения (p<0.05).

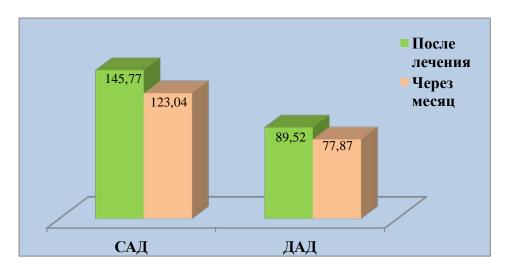


Рис. 15. Динамика САД и ДАД через месяц после лечения у больных НС с использованием ЛНК.

Спустя месяц после выписки из стационара в группе вмешательства ЛПИ установился на уровне 0.94 ± 0.09 (p<0.05), в группе сравнения ЛПИ вернулся к исходным значениям (p>0.05). ДП достоверно изменилось в основной группе по сравнению со значениями при выписке до 78.51 ± 5.08 (p<0.01)., а в группе стандартной терапии составляло 88.72 ± 6.21 мм рт. ст. (p<0.05) (рис. 17).

Для определения влияния метода ЛНК на внутрисердечную гемодинамику мы изучили изменения эхокардиографических показателей, (КДО, КСО и ФВ) через месяц после проведенного лечения. У больных получавших метод ЛНК, отмечается незначительный прирост ФВ на момент

обследования (увеличение средних значений ФВ ЛЖ на $0.8\pm0.09\%$) - улучшение сократительной функции сердца, чем у пациентов, находившихся на стандартном медикаментозном лечении (достоверность разницы между группами достоверно – p<0.05).

Показатели КДО и КСО оставались без изменений (p>0,05 по сравнению с показателями после лечения).

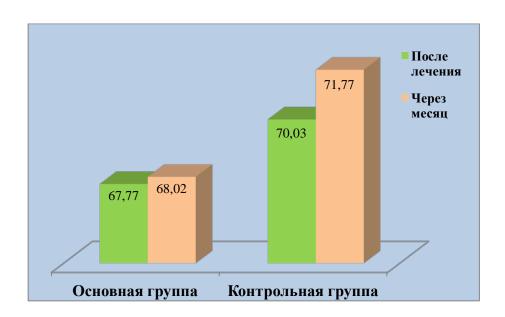


Рис. 16. Динамика ЧСС через месяц после лечения у больных в исследуемых группах.

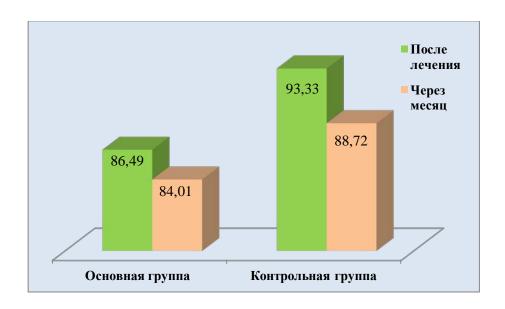


Рис. 17. Динамика ДП через месяц после лечения у больных НС в группах через месяц после лечения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Для демонстрации клинической эффективности комплексного лечения с применением метода ЛНК ниже приведены два клинических случая.

Клинический пример № 1

Больная М.С., 62 г., история болезни № 8773/756, находилась в инфарктном отделении РКБ - ЦСЭМП с 15.10.12 по 4.11.12 г.

Клинический диагноз: ИБС, нестабильная стенокардия (II В класс по классификации Браунвальда). ПИКС. ГБ II. АГ III, риск ССО III. СН II. ФК II по NYHA. Сахарный диабет 2 типа, компенсация.

При поступлении жаловалась на учащение и возникновение более интенсивных загрудинных болей при обычной физической нагрузке, увеличение суточной потребности в нитроглицерине до 7 таблеток в день в течение последних 4 дней.

Из анамнеза: Длительно страдает ИБС. Стенокардией. ГБ подъемами АД до 180/100 мм.рт.ст. Перенесла ИМ нижней стенки ЛЖ. Страдает СД 2-го типа.

Амбулаторно регулярно наблюдается у участкового кардиолога, принимала плавикс, небивалол, лозап, глибомед, сулодексид. Наследственный страдал ИБС, $A\Gamma$. анамнез отягощен: omeu состояние средней степени тяжести. Объективно:Общее

Кожные покровы обычной окраски. Цианоза нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. ИМТ 26,5 кг/м 2 . В легких дыхание везикулярное, патологических шумов не выслушивается. ЧДД — 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. <u>ЧСС</u> - 84 удара в минуту, АД 170/80 мм. рт. ст.

Живот мягкий безболезненны при пальпации. Печень у края реберной дуги.

Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При обследовании:

<u>ЭКГ:</u> ритм синусовый правильный. <u>ЧСС</u> — 85/ мин. Неполная блокада ПНПГ. Рубцовые изменения по нижней стенке ЛЖ.

Тропониновый тест: отрицательный.

ЭХО-КГ- исследование: Атеросклероз аорты, КДР ЛЖ - 5.4 см (N до 5.2 см), размеры $\underline{Л\Pi}$ - 4.1 см (N до 4.0 см), гипертрофия ЛЖ (ММЛЖ=207 г) (N до 200 г). $\underline{KДO}$ – 135 мл , \underline{KCO} – 48 мл , $\underline{\Phi B}$ – 60,7 %. Гипокинезия нижних сегментов ЛЖ. Остальные показатели ЭХО-КГ - в пределах возрастной нормы.

Лабораторные данные:

Общий анализ крови: <u>Нb</u> - 123 г/л, <u>СОЭ</u> - 17 мм/ч, <u>Эритроциты</u> - 4,0×10¹²/л., <u>Лейкоциты</u> - 5,6х10⁹/л.

Биохимическое исследование крови: общий \underline{XC} - 5.69 ммоль/л, $\underline{T\Gamma}$ - 1.9 ммоль/л, $\underline{ЛПНП}$ — 4,13 ммоль/л, $\underline{ЛПВП}$ — 1,3 ммоль/л, $\underline{глюкоза}$ 7,3 ммоль/л. Коагуллограмма: $\underline{\Phi}$ ибриноген \underline{A} — 4,1 г/л. $\underline{\Phi}$ ибриноген \underline{B} отр., $\underline{A4TB}$ — 43c., \underline{MHO} -1,26, $\underline{\Pi}$ -16,5.

Биохимический и иммуноферментный анализы крови:

Уровень маркеров острой фазы и эндотелиальной дисфункции составляют: $\underline{CPE} - 3,3$ мг/л, $\underline{9}$ ндотелин-1 — 5,78 фмоль/л, \underline{o} ксид \underline{a} зота — 10,14мкмоль/л

На фоне общепринятой медикаментозной терапии больному проводился курс метода ЛНК в течение 20 дней под контролем ЭКГ – мониторинга. К концу лечения: состояние больной удовлетворительное, жалоб нет, ангинозные боли не рецидивируют.

<u>ЧСС</u> нормализовалось до 66 ударов в минуту, <u>САД</u> снизилось до 140 мм.

рт. ст., а <u>ДАД</u> – 80 мм. рт. ст.

Лабораторные показатели: <u>Фибриноген</u> – 3,9 г/л.

Уровенть <u>эндотелина-1</u> и <u>оксидазота</u> изменились следующим образом:

 $\underline{9T-1}$ — 2,4 фмоль/мл и \underline{NO} — 17,7 мкмоль/л, а \underline{CPE} — 2,8мг/л.

По данным ЭХО-КГ изменились след. показатели: $\underline{KДO} - 127$ мл, $\underline{KCO} - 48$ мл, $\underline{\Phi B}$ - 62,2%.

Клинический пример № 2

Больная Т.А, 67лет (история болезни№7817/672)находилась на лечении в инфарктном отделении с 18.09.12 по 7.10.12 г.

Клинический диагноз: ИБС, Нестабильная стенокардия (II В класс по классификации Браунвальда) ГБ II АГ 2 ст, риск 3.

При поступлении предъявляла жалобы на учащение и увеличение продолжительности приступов стенокардии в течение последних 3 суток. Из анамнеза: Длительно страдает ИБС, стенокардией напряжения, ГБ с максимальными цифрами <u>АД</u> 175/100 мм.рт.ст.

Объективно: Общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Цианоза нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. ИМТ 25,8 кг/м². В легких дыхание везикулярное, патологических шумов не выслушивается. ЧДД — 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 91/мин., АД 175/100 мм. рт. ст. Живот мягкий безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При обследовании:

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. $\underline{ЧСС}$ 91/мин. Депрессия ST II, V_{3-6} , T(-1) I, aVL. Блокада передней ветви ЛНПГ

Показатели ЭХО-КГ находятся в пределах возрастной нормы. Лабораторные показатели: <u>Общий ХС</u> - 5.7 ммоль/л, <u>ТГ</u> - 0.7 ммоль/л, <u>ЛПНП</u> – 3,28 ммоль/л, <u>ЛПВП</u> – 0,75 ммоль/л.

Уровень маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции: $\underline{T-1} - 1,8$ фмоль/мл, $\underline{NO} - 10,68$ мкмоль/л, $\underline{CPE} - 4,2$ мг/дл.

Больной к стандартной медикаментозной терапии дополнительно был назначен курс ЛНК. Лечение проводилось под контролем ЭКГ-мониторинга.

К 20 дню:

Состояние удовлетворительное, стенокардитических эпизодов нет.

Объективно: $\underline{ЧСС}$ 62/мин, $\underline{A}\underline{\mathcal{I}}$ 135/80 мм. рт. ст., ангинозные боли не рецидивируют.

ЭКГ в динамике: ритм синусовый, правильный. <u>ЧСС</u> – 64/мин, Блокада передней ветви ЛНПГ.

Лабораторные данные: \underline{XC} - 5.6 ммоль/л, $\underline{T\Gamma}$ - 0.7 ммоль/л, $\underline{J\Pi}$ – 44 EД., \underline{GT} – 0,98 фмоль/мл, \underline{NO} –18,01 мкмоль/л, \underline{CPE} – 3,8 мг/л

В представленных клинических наблюдениях отмечены антиангинальный и гипотензивный эффекты комплексного лечения с применением метода ЛНК и отсутствие неблагоприятных явлений при его использовании. Отмечено незначительное сокращение диллатированных полостей и улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ, помимо этого, на фоне лечения отмечены положительные изменения значений СРБ, оксида азота и эндотелина-1, что говорит об улучшении эндотелиальной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди достижений медицинской науки и клинической практики за последние десятилетия, несомненно, одним из важнейших следует считать разработку методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, что заметно снизило госпитальную летальность и общую смертность больных. Несмотря на это, ИБС занимает первое место в структуре смертности от кардиоваскулярной патологии и связанного с ней прогрессирования атеросклеротического поражения кардиоваскулярного русла [60], а ОКС является причиной, приблизительно 32,8% из всех случаев смерти [103,114].

HC Современное медикаментозное лечение антиишемическими препаратами (В-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты др.) направлено на уменьшение потребности миокарда в кислороде и увеличение кровотока за счет вазодилатации. Целью лечения является также уменьшение тромбообразования (гепарины и антитромбоцитарные препараты). Однако, нередко возможности ЭТИХ лекарственных средств оказываются недостаточными для защиты кардиомиоцитов от ишемии и реперфузионных повреждений [101]. Несмотря на значительные успехи в лечении НС, клиническая практика этого заболевания нуждается в разработке новых способов лечения, которые могут улучшить качество жизни пациентов и прогноз НС [14, 54]. Среди них наибольшую актуальность приобретает разработка и изучение новых немедикаментозных методов лечения ИБС, НС, таких как: лазерная трансмиокардиальная реваскуляризация, нейростимуляция (транслюминальная электрическая стимуляция нервов и стимуляция спинного разнообразных подходов с использованием факторов роста мозга), клеточных технологий, применение препаратов изменяющих метаболизм миокарда и т.д. К числу эффективных на сегодняшний день методов защиты миокарда от ишемического реперфузионного повреждения относят такие известные методы как НКП и ДИП.

НКП основе гемодинамического влияния лежит увеличение перфузионного давления в коронарных артериях в диастолу и уменьшение сопротивления сердечному выбросу во время систолы левого желудочка. Это обеспечивается ростом диастолического давления в аорте в результате ретроградного артериального кровотока И быстрого уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что существенно разгружает левый желудочек. НКП усиливая венозный возврат крови, в дальнейшем способствует увеличению сердечного выброса. Эти гемодинамические эффекты приводят к увеличению кровотока во множественных сосудистых ложах, включая и коронарные артерии.

эффекты НКП, обусловленные Благоприятные клинические увеличением миокардиального кровотока и улучшением сократительной функции изучены миокарда, во многих исследованиях, продемонстрировавшие уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в нитратах); повышение толерантности к физическим нагрузкам; увеличение времени развития стресс индуцированной депрессии ST сегмента, и сопровождающееся уменьшением дефекта и перфузии миокарда [73, 90, 134, 135, 142, 144, 146, 173, 174, 182].

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) [5]. Доказаны инфаркт—лимитирующий, антиаритмический и эндотелиопротективный эффекты прекондиционирования миокарда [185,186].

Пути клинического применения кардиопротективного эффекта пре – и посткондиционирования миокарда в настоящее время находятся в стадии интенсивной разработки. Применение методов пре— и посткондиционирования миокарда не исключает, а, скорее, наоборот, требует сочетания с другими известными способами миокардиальной цитопротекции, включая фармакологические подходы. Феномен прекондиционирования

целенаправленно используется в построении стратегии терапии ИБС.

Получены убедительные результаты воспроизведения ДИП при кардиохирургических вмешательствах, ангиопластике и стентировании коронарных артерий у пациентов с хронической ИБС [42, 63, 163, 193].

Большие надежды возлагаются на разработку новых методов лечебно-профилактических программ не только вторичной профилактики и кардиореабилитации, но и как дополнительных способов в комбинироаннй терапии, наряду со стандартным медикаментозным лечением основанных на феномене прекондиционирования.

Учитывая результаты предыдущих исследований в нашей работе, мы использовали метод, разработанный на кафедре терапии ФПК и ППС «Дагестанского государственного медицинского университета» для лечения хронической коронарной недостаточности. В отличие от НКП в нашем варианте методика заключается в сдавлении бедренных артерий в течение одной минуты с последующей одноминутной декомпрессией. Расчет времени процедуры мы проводили исходя из следующего: средняя ЧСС составляет 70-80 в 1 минуту, длительность сердечного цикла в среднем 0,8 с, средняя продолжительность интервала О-Т при этой частоте сердечных сокращений – 0,35 с, средняя длительность QRS – 0,08 с; длительность диастолы в среднем составляет – 0,27 с, длительность систолы – 0,08 с. Итого в процентном соотношении систола занимает в среднем 30%, диастола 70% одного сердечного цикла. Из этого вытекает, что при пережатии сосуда в течение 1 минуты длительность диастолы занимает 16,2 с, систолы 4,8 с. При общем количестве пережатий 15 по 1 минуте – общее время диастолического пережатия составит – 243 с, или – 4 минуты. Систолическое пережатие составит – 72 с или 1,2 минуты. По 2 процедуре в день – 7 дней в неделю. Весь курс лечения — 40 процедур – 20 часов. В нашем исследовании моделью ДИП выступает аппарат Рамазанова-Далгата – одновременным передавливанием бедренных артерий создаются временные эпизоды ишемииреперфузии нижней конечности, запускающие тригерный, медиаторный и

эффекторный этапы, выступающие как профилактический вариант кардиопротекции.

Наиболее яркое подтверждение наличия прямого кардиопротективного эффекта прекондиционирования у человека было показано при наложении зажима на аорту при аорто-коронарном шунтировании. Кардиопротективный эффект прекондиционирования проявлялся в снижении концентрации тропонина I в послеоперационном периоде и больших значениях фракции выброса и сердечного индекса [178, 179].

В ходе нашего исследования у больных НС II В класса был установлен более выраженный и длительный антиангинальный эффект, чем у больных которым было проведено стандартное медикаментозное лечение. По результатам нашего исследования достигнутое снижение ангинальных приступов сохранялось в течение месяца после окончания лечения.

Пилотное исследование по применению НКП, проведенное на 10 больных с НС, имевших противопоказания для проведения эндоваскулярного вмешательства, продемонстрировало эффективность, которое заключалось в уменьшении приступов стенокардии и стойкой стабилизации заболевания [191]. Влияние НКП на КЖ и клинико – функциональный статус пациентов изучены во многих исследованиях, которые показали: уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в нитратах [32, 58, 69, 90,132, 146, 173].

При применении ЛНК нами был зафиксирован стойкий и длительный гипотензивный эффект при комбинированном лечении больных НС. Аналогичные данные были получены при лечении больных со стабильной стенокардией [24].

Оценку эффективности лечения ЛНК мы оценивали также по данным показателя ЛПИ, который является «золотым стандартом» для постановки диагноза сердечно-сосудистых заболеваний. ПО данным Американской медицинской ассоциации определение ЛПИ позволяет с точностью сделать прогноз сердечно-сосудистых рисков [67]. В нашем исследовании показатель

ЛПИ у пациентов I и II групп имел общую тенденцию к увеличению (достоверность различия между группами к концу лечения - p<0,05).

Повышение ПАД ассоциировано с существенным ростом ССЗ и смертности [80,129], что в значительной мере обусловлено увеличением жесткости артериальной стенки и считается что пульсовое давление показатель реального возраста артерий, который далеко не всегда совпадает биологическим возрастом пациента[119, 138, 187]. По результатам исследования, в основной группе произошла более выраженная динамика ПАД, тогда как в контрольной группе эти показатели подверглись незначительным изменениям (достоверность различия между группами p<0,05). Такая же положительная динамика отмечалась и с показателями ДП, АДcp (p<0,05).

Включение в комплексное лечение НС метода ЛНК привело к улучшению показателей систолической функции (в основной группе - КДО на 8,9%, КСО на 19,5% и ФВ на 9,5%), тогда как в группе контроля (КДО - 3,1%, КСО - 5,6%, ФВ -1,4% соответственно), динамика исследуемых показателей была менее яркой. Различие между группами после лечения достоверно (р<0,05). Полученные данные сопоставимы с результатами других пилотных работ по исследованию НКП [1,137,140,150].

По результатам нашей работы была получена положительная динамика диастолической функции левого желудочка. Параметр — соотношение скоростей Е/А на фоне применения метода ЛНК к концу лечения увеличился на 16,5%, тогда как в группе контроля на 7,2%. Различия между группами достоверны к концу лечения (р<0,05). Имеются единичные публикации по влиянию НКП на диастолическую функцию ЛЖ у больных ИБС. Было показано, что при наличии у больного с диастолической дисфункцией, отмечается как незначительный (I степени), так и выраженный (II-III степени) положительный эффект. [99, 102].

Положительный эффект НКП связывают с раскрытием коронарных коллатералей за счет высокого «диастолического усиления» в аорте, а также

снижения потребности миокарда в кислороде, а возникающий ретроградный артериальный кровоток во время НКП способствует повышению кровотока не только в коронарных артериях, но и в других органах [83, 148, 185]. Рост коллатералей в ишемических областях на фоне лечения НКП приводит к увеличению кровоснабжения миокарда и уменьшению симптомов ишемии. Улучшение перфузии миокарда левого желудочка после курса НКП было показано, в большем числе контролируемых исследований [144, 182, 29, 174, 154,176, 147, 72], экстраполируя результаты этих исследований на метод ЛНК, являющийся в некотором роде аналогом НКП.

были получены косвенные данные, свидетельствующие Нами улучшении коронарного кровотока у больных НС, которые заключались в динамике показателей ХМ-ЭКГ. Результаты динамики параметров ХМ-ЭКГ показали, что метод ЛНК эффективен для создания и сохранения эффекта ИП. Об этом свидетельствовало значительное повышение ишемического порога в проявляющийся основной группе концу лечения, уменьшении длительности и количества эпизодов ишемии миокарда. Так в группе с использованием ЛНК, общая длительность эпизодов ишемии миокарда к концу лечения снизилась на 91,1%, а общее количество эпизодов ишемии миокарда на 84,2%, тогда как в группе стандартной терапии эти показатели не достигли таких выраженных изменений – на 75,1% и 54,3% соответственно (достоверность различия между группами после лечения p<0,05). Полученные в проведенном исследовании данные демонстрируют возможности метода ЛНК как вспомогательного метода наряду со стандартной медикаментозной терапией. Кардиопротективный эффект на основе феномена ишемического прекондиционирования был показан в исследованиях по использованию физических тренировок на раннем этапе реабилитации у больных ИБС с неполной реваскуляризацией после ЧКВ. После 10-дневного курса физических тренировок у пациентов І группы с высокой интенсивностью тренировок по результатам суточного мониторирования ЭКГ, эктопическая активность уменьшилась на 23,6%, а у пациентов ІІ группы со средней интенсивностью на 10,3%. Суммарная продолжительность депрессии ST за сутки уменьшилась соответственно значимо в I группе на 31,8%, а во II группе на 9,9% [8].

Важным аспектом настоящей работы была оценка влияния ЛНК при НС на такие патогенетически важные звенья, как неспецифическое субклиническое воспаление и эндотелиальная дисфункция. В качестве показателей, отражающих состояние указанных патологических процессов, мы выбрали уровни сывороточных СРБ, ЭТ-1 и NO.

Патогенетические механизмы, участвующие В процессах прогрессирования и дестабилизации атероматозных бляшек при НС, сложны многогранны. Имеются многочисленные и убедительные свидетельствующие об активном участии такого типового патологического процесса, как воспаление в процессах формирования нестабильной бляшки или ее эрозии с возможностью последующего формирования тромба. Воспаление является важным элементом процессов инициального повреждения эндотелиоцитов и формирования атеросклеротической бляшки. Разрывы бляшки, вызванные структурными дефектами фиброзной покрышке, также происходят на фоне воспаления.

Прогрессирование НС связано с трансформацией фибролипидных стабильных бляшек в нестабильные с высоким риском последующих разрывов и тромбозов, а также с истончением фиброзной покрышки бляшки и потерей гладкомышечных клеток, накоплением липидов и активацией механизмов продуктивного воспаления in situ [100, 108, 181].

СРБ мультифункциональным является маркёром воспаления, этиологии воспалительного процесса и сопутствующих независимо от заболеваний. В многочисленных работах показана достоверная связь сывороточного уровня СРБ c тяжестью, эффективностью лечения И СРБ. прогнозом коронарной болезни [182,187]. сердца наряду тропонинами, является независимым предиктором осложнений нарушенного коронарного кровотока и сердечно-сосудистой смерти [100,101]. По решению Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association, AHA) СРБ рекомендуется включать в план скринингового обследования пациентов с риском сердечно-сосудистой патологии [113].

Очевидно, что для оценки эффективности ЛНК динамика СРБ является крайне информативной, что и подтверждено результатами настоящей работы. Как видно из табл.13, исходный уровень сывороточного СРБ был достоверно выше по сравнению с группой здоровых лиц. Курс ЛНК оказал положительный эффект как по сравнению с контрольной группой, табл.14, так и при сравнительном анализе "до-после". Если на этапе "до" в основной группе больных НС уровень СРБ был 5,2±0,09 мг/л, то на этапе "после" он снизился до 3,9±0,15 мг/л, р<0,001 (табл.19).

Аналогичная картина отмечается в "группе умеренного риска", и в "группе низкого риска" по шкале ТІМІ, табл.16, табл.18. При оценке динамики этого показателя в процессе лечения также очевиден положительный эффект ЛНК. Если на этапе "до" в группе умеренного риска уровень СРБ составил 5,21±0,11 мг/л, то на этапе "после" он составил 3,96±0,16 мг/л, р<0,01 (табл.21). В группе низкого риска на этапе "до" уровень СРБ составил 5,18±0,08 мг/л, то на этапе "после" - 3,93±0,16 мг/л, р<0,001 (табл.23). Исходя из полученных нами результатов, вполне обоснован вывод о неоспоримом положительном влиянии курса ЛНК на уровень СРБ в сыворотке крови у больных НС.

Начало формирования атеросклеротической бляшки совпадает с активацией механизмов воспаления in situ. Этот процесс патогенетически неразрывно связан с эндотелиальной дисфункцией, что имеет важное клиническое значение. Поскольку под ЭД понимают наличие дисбаланса между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, с превалированием последних, очевидна высокая клиническая значимость ЭД.

Полагают, что приоритетным механизмом действия контрпульсации является улучшение эндотелиальной функции [57, 74, 91]. Реализуется этот механизм за счет улучшения кровотока в органах. Дисфункция эндотелия,

которая лежит в основе многих патологических процессов, в том числе, атерогенезе, характеризуется дисбалансом между мощным вазоконстриктором ЭТ-1 и вазодилататором NO. Особое внимание кардиологов привлекает крупный бициклический полипептид, представленный комбинацией 21 аминокислоты, обладающий максимальным вазоконстрикторным действием и получившим название эндотелина-1 [127,187]. При коронарной болезни сердца происходит ухудшение биоаккумуляции вырабатываемого эндотелием NO и одновременно происходит повышенное образование ЭТ-1. Подобный дисбаланс приводит к снижению эндотелий-зависимой дилатации сосудов. Увеличение кровотока при применении контрпульсации вызывает повышение напряжения сдвига, которое является основным стимулом для выделения NO эндотелием и, как следствие, расширения сосудов. Так же при этом происходит уменьшение образования эндотелина-1. Таким образом, происходит активизация резервного кровотока И положительное периферическое воздействие [83].

Показано, что у пациентов с НС с ухудшением клинической картины такие показатели ЭД, как уровень эндотелина-1 были достоверно повышены, в то время как уровни гомоцистеина и ассоциированного с беременностью белка плазмы крови (РАРР-А) имели противоположную направленность [172].

Исходя из этих и других данных эффективность ЛНК при НС в настоящей работе оценивалась также и по уровню ЭТ-1 в сыворотке крови. Если в основной группе больных НС исходный уровень ЭТ-1 составил 2,8±2,1 фмоль/мл, то после курса ЛНК он снизился до 1,25±0,54 фмоль/мл, р<0,01 (табл.13 и табл.14). Аналогичные результаты получены в группе в "группе умеренного риска" по шкале ТІМІ, табл.15 и табл.16, а также в "группе низкого риска" по той же шкале, табл.17 и табл.18. Динамика ЭТ-1 под влиянием лечения ЛНК во всех исследованных группах больных НС также отражает положительный эффект ЛНК. Так, в основной группе больных НС исходный уровень ЭТ-1 составил 2,8±2,1 фмоль/мл, а после курса ЛНК он снизился до 1,25±0,54 фмоль/мл, р<0,001 (табл.19). В контрольной группе

больных НС подобной динамики не отмечалось. В группе больных НС умеренного риска по шкале ТІМІ уровень ЭТ-1 на этапе "до" составил $2,61\pm0,8$ фмоль/мл, а на этапе "после" - $1,81\pm0,5$ фмоль/мл, p<0,01 (табл.21). В группе больных НС низкого риска по той же шкале на этапе "до" уровень ЭТ-1 составил $3,26\pm1,8$ фмоль/мл, а на этапе "после" -1,35 $\pm0,4$ фмоль/мл (табл.23). Полученные результаты свидетельствует о том, что курс ЛНК, снижая уровень ЭT-1 сыворотке крови, существенно улучшает коронарный кровоток, что сказывается на клиническом состоянии больных НС. Важно отметить, что в контрольной группе больных НС, получавших традиционное лечение, подобных изменений не было (табл.22).

В настоящее время считается, что эндотелий – это "сердечнососудистый эндокринный орган", осуществляющий связь между кровью и тканями, в т. ч. и при патологии коронарных артерий [81,95]. Эндотелиоциты обладают очень высокой метаболитической и секреторной активностью и именно эти свойства эндотелиоцитов лежат в основе наших представлений о механизмах ЭД. Эти клетки вырабатывают большое количество биологически активных веществ, в т. ч. важнейший вазодилататор – NO. Продукция NO также является показателем состояния сосудистого эндотелия. Чрескожные коронарные вмешательства, улучшающие коронарный кровоток сопровождаются достоверным увеличением концентрации NO крови [136,142]. Являясь регулятором тонуса сосудов (и тем самым кровяного давления), NO участвует и в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известна защитная роль NO в начальной стадии ишемии как фактора, улучшающего кровоток и снижающего повреждение тканей [35, 40, 148, 159, 160].

Именно по этим причинам оценка уровня NO в сыворотке крови является важной составляющей комплексного обследования больных HC. Необходимо помнить, что избыток ЭТ-1 в сыворотке крови ингибирует синтез NO эндотелиоцитами, что сопровождается превалированием вазопрессорных эффектов над вазоконстикторными. Полученные нами результаты

подтверждают это заключение. Курс ЛНК в основной группе больных НС повышал уровень сывороточного NO с 14,3±5,6 мкмоль/л до 19,3±3,6 мкмоль/л, p < 0.01 (табл.13, табл.14), в то время как в контрольной группе больных HC, получавших стандартное лечение, колебания уровня NO были связаны только с тенденцией к повышению NO с 14,9±5,8 мкмоль/л до $15,8\pm5,3$ мкмоль/л, p>0,05 (табл.13, табл.14). Необходимо отметить, что уровни сывороточного NO и в основной, и в контрольной группах больных НС были более чем в два раза ниже по сравнению с группой здоровых лиц, причём вариации этих показателей не зависели от проводимой терапии в той или другой группе. Такие же изменения уровня NO были определены и в группах умеренного и низкого рисков по шкале ТІМІ после проводимого ЛНК (табл.15-18). Динамика NO в процессе лечения также примечательна. Так, уровень NO в группе умеренного риска на этапе "до" составил $13,57\pm5,6$ мкмоль/л, а на этапе "после" уже $19,2\pm3,4$ мкмоль/л, р<0,01 (табл.21), в то время как этот показатель в контрольной группе больных НС не претерпевал практически никаких изменений (табл.22). В группе низкого риска на этапе "до" уровень NO составил 15,23±4,9 мкмоль/л, а на этапе "после" -19,38 \pm 4,01 мкмоль/л, p<0,01 (табл.23), а в контрольной группе больных НС, получивших традиционное лечение, изменения этого показателя не носили статистически достоверного характера (табл.24). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что 20-дневный курс ЛНК, проводимый больных HC, способствует У достоверному увеличению В сыворотке крови уровня важнейшего вазодилятатора – NO. Именно этот факт, наряду с достоверным снижением сывороточного уровня ЭТ-1, лежит в основе клинического улучшения состояния больных НС после курса ЛНК. Помимо этого, как известно, целью традиционных схем лечения больных НС является увеличение в крови концентраций азот-содержащих соединений, обладающих вазодилатирующими эффектами, а полноценно проведённый курс ЛНК достигает именно этой цели.

Определение качества жизни, как одного из критериев эффективности лечения позволяет наряду с медицинским заключением оценить мнение и самочувствие пациента. Кардиологические больные это больные с уменьшенной физической и трудовой активностью, и составляют группу риска по возникновению стрессовых ситуаций, связанных с потребностью в помощи близких. В нашей работе мы использовали наиболее приближенный, удобный в применении и транскрипции у больных нестабильной стенокардии - Сиэтловский опросник (SAQ) [6, 172].

По результатам опросника произошли благоприятные изменения в исследуемых группах, но в группе с использованием метода ЛНК сумма баллов качества жизни улучшилась практически в два раза (p<0,001), по сравнению с группой контроля (p<0,05), что говорит о положительном воздействии метода. Схожие данные получены в проспективном исследовании у больных с рефрактерной стенокардией и невозможностью проведения эндоваскулярных вмешательств, которым был проведен полный курс НКП. По сравнению с исходными значениями, значительно снизилось количество приступов стенокардии, одышки при физической нагрузке и увеличилось КЖ, при этом эффект сохранялся и через год после НКП (p<0,001) [1, 128]. За время лечения изменились в лучшую сторону и такие изучаемые показатели как ситуативная и личностная тревога, но в группе контроля изменения были незначительные на 15% и 7% соответственно.

При сравнении результатов лечения в основной группе прослеживается положительная динамика, что может быть расценено как результат дополнительного воздействия метода ЛНК, в то время как в контрольной группе, где не применялся метод ЛНК, динамика была незначительной. Положительное влияние на морфофункциональные параметры сердечнососудистой системы можно объяснить воздействием контрпульсации на предвыброс, постнагрузку, сердечный на способность И И улучшать периферический кровоток за счет нормализации сосудистого выработки эндотелий-релаксирующих веществ и вазогенеза.

Таким образом, представленное исследование по применению метода ЛНК показало его эффективность в комплексном лечении больных нестабильной стенокардии. Положительные эффекты ЛНК могут быть реализованы в клинической практике, особенно для пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарных артерий или для тех, у кого повторная реваскуляризация не может быть выполнена или сопряжена с высоким риском. Использование ЛНК возможно и у больных НС, находящихся на этапе подготовки к оперативному лечению.

Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования применения метода ЛНК у большего контингента больных для распространения метода ЛНК в реальной клинической практике.

Преимуществом метода можно считать, прежде всего, его неинвазивность, простота в использовании, низкая стоимость и отсутствие побочных эффектов. Уникальность метода связана с возможностью его использования в условиях как амбулаторного, так и стационарного, включая блок интенсивной терапии.

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 (статистическому значимому снижению приступов стенокардии на 91,2% и уменьшению эпизодов безболевой ишемии миокарда на 92%).
- 2. Метод локальной наружной контрпульсации оказывает положительное влияние на морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы способствует снижению конечно-диастолического объема на 11,2%, конечно-систолического на 19% и повышению показателя фракции выброса на 8,2%.
- 3. Комплексное лечение с применением локальной наружной контрпульсации больных нестабильной стенокардией способствует стабилизации показателей эндотелиальной дисфункции и неспецифического субклинического воспаления, выражающейся в:
 - достоверном повышении уровня сывороточного оксида азота на 74,1%;
 - достоверном снижении уровней сывороточных Эндотелина-1 на 55,6% и C-реактивного белка на 25%.;
- 4. Проведение курса локальной наружной контрпульсации в комплексе со стандартной медикаментозной терапией приводит к улучшению качества жизни пациентов с нестабильной стенокардией, что проявляется повышением физической активности, стабилизации стенокардии и снижения тяжести заболевания в группе комплексного лечения (p<0,05).
- 5. Разработанный способ комплексного лечения может широко применяться в практическом здравоохранении.

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 можно использовать у больных, кому проведение реконструктивных операций противопоказано и при отсутствии положительного эффекта при адекватной медикаментозной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- **1.** Арутюнов Г.П., Звонова Е.В. Метод усиленной наружной контрпульсации (УНКП) в клинической практике // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2009. № 8(5). С. 252-257.
- **2.** Асланов А.А., Кудаев М.Т., Османова А.В., Ахмедова Д.А, Магомедов А.З., Атаева З.Н. Кардиологческий пациент с эректильной дисфункцией:терапевтические возможности локальной наружной контрпульсации // Сборник материалов конгресса (тезисы докладов), Москва, 2012. 23 С.
- **3.** Бадриддинова Л. Ю., Юргель Н. В., Павлова Л. И. и др. Эффективность и безопасность никорандила у больных стабильной стенокардией // Фарматека. 2009. № 8. С. 65–8.
- **4.** Байрамукова М. Х. Метод наружной контрпульсации в лечении больных ишемической болезнью сердца: дис. канд. мед. наук: Москва, 2006. 123 С.
- **5.** Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Булгак А.Г. Локальное и дистантное ишемическое кондиционирование миокарда: поиск возможностей кардиопротекции // Вестник Нац. АН Беларуссии. Сер. мед. Наук. 2012. № 3.— С. 22–28.
- **6.** Белялов Ф.И., Мальцева Л.Е., Ягудина Р.Н. Связь нестабильной стенокардии с тревогой и депрессией // Вестник современной клинической медицины. 2010.- № 3 (2). С. 35-36
- **7.** Беленков Ю.Н., Мамиева З.А., Лишута А.С. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. -№13(2). С. 238-247.
- **8.**Бизяева Е.А. Физические тренировки на раннем этапе кардиореабилитации у больных ишемической болезнью сердца с неполной реваскуляризацией миокарда: интенсивность и кардиопротекция // Бюлл. Медицинских интернетконференций, 2014. № 4 (3). С. 237-239.
- 9. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Диспансерное наблюдение больных

- хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском развития/Бойцов С.А., Чучалин А.Г..//Методические рекомендации. Москва, 2014.
- **10.** Бузиашвили Ю.И., Камардинов Д.Х, Мацкеплишвили С.Т. и др. Возможности наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с ишемической болезнью сердца // Бюлл. НЦ ССХ им А.Н. Бакулева РАМН. 2009 -№ 1. С. 8-100.
- **11.** Бузиашвили Ю.И., Мацкепшвили С.Т., Тугеева Э.Ф., Камардинов Д.Х. и др. Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиосоматика. 2011. № 3. С. 5-12.
- **12.** Васюка Е.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца// Российский кардиологический журнал. 2012. № 3(95). -C. 1-28.
- **13.** Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В. и др. Первый опыт применения в России лечебного метода усиленной наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца // Усиленная наружная контрпульсация. Сборник статей, том II / Под ред. Беленкова Ю.Н., Карпова Р.С. Томск: Изд-во Медицинская компания АЛИМПЕКС, 2005. С. 35-43.
- **14.** Габрусенко С.А., Малахов В.В., Масенко В.П. Использование метода наружной контрпульсации в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца // Атеросклероз и дислипидемии. -2010. № 1. С. 33-36.
- **15.** Галлямов Н.В. Ишемическое прекондиционирование и дистанционное ишемическое прекондиционирование у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией и их влияние на агрегацию тромбоцитов: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.В. Галлямов. Казань, 2009. С. 22.
- **16.** Гребенщикова И. А. Редькина М. В. Левашов С. Ю. Эпидемиология ишемической болезни сердца и значение показателей

- периферического атеросклероза и функционального состояния почек в развитии коронарной болезни сердца у мужчин// Современные проблемы науки и образования. 2011. \mathbb{N} 5. C. 1-6.
- **17.** Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Клинические рекомендации утвержденые Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии. Москва, 2013.
- **18.** Дианов М.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. Здравоохранение в России// Стат.сб.Росстат. Москва, 2013. С. 380.
- **19.** Дратцев Е.Ю., Викулов А.Д., Мельников А.А. Взаимосвязь показателей реовазографии с "двойным произведением" // Физиология человека. 2007. №33 (2). С. 110-114.
- **20.** Ермоленко М.Л., Байрамукова М.Х., Никонов С.Ф. и др. Метод наружной контрпульсации в лечении больных ишемической болезнью сердца/ Методические рекомендации НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, 2005. С. 24.
- **21.** Килин Д.А.. Экспертный анализ качества жизни больных ишемической болезнью сердца в ходе комбинированной антиангинальной (в том числе метаболической) терапии // Проблемы экспертизы в медицине. 2006. № 6-1 (20). С. 26-31.
- 22. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Логачёва О.С. Пульсовое артериальное давление и показатели ремоделирования сосудов: поиск ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей// Вопросы современной педиатрии. 2015. № 14 (1) С. 119-123.
- **23.** Кудаев М.Т, Османова А.В., Махмудова Э.Р. Применение лечебного метода локальной наружной контрпульсации у больных стенокардией напряжения// Терапевт. 2012. № 1. С. 41-45.
- **24.** Кудаев М.Т., Османова А.В., Махмудова Э.Р. Гемодинамические эффекты ЛНК // Вестник ДГМА. 2012 № 4. С. 12-16.
- 25. Курапеев Д.И. Новый метод индукции ишемического

- прекондиционирования миокарда во время операции в условиях искусственного кровообращения: обоснование и дизайн одноцентрового рандомизированногоисследования // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. -2013. № 1. С. 29-35.
- **26.** Лекции по кардиологии под ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой в 3-х т., издательство НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. Москва, 2001. № 2. 144 C. Vasomedical, Inc http://www.vasomedical.com
- **27.** Люсов В, Толпекин В, Дюков И. Ритмическая пневмокомпрессия нижних конечностей у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на центральную гемодинамику и реологические свойства крови// Кардиология. − 1996. №36. С. 2-9.
- **28.** Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике // Клиническая медицина. 2014. № 2. С. 23—29.
- **29.** Малахов В.В., Габрусенко СА, Сергиенко ИВ и соавт. Метод наружной контрпульсации в лечении больных сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник. 2008. № 3(15). С. 22-27.
- **30.** Малахов В.В. Применение метода наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца: дис. канд. мед. наук / Москва, 2011. С. 150.
- **31.** Мареев В.Ю, Агеев Ф.Т, Арутюнов Г.П и соавт. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2009. № 2(52). С. 64-106.
- 32. Махмудова Э.Р., Кудаев М.Т., Османова А.В. Влияние метода локальной наружной контрпульсации на самооценку состояния больных стабильной стенокардией // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов, 2013. С.369-370.
- 33. Мелькумянц А.М. Роль взаимодействия миогенной реакции и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в регуляции органного

- кровотока // Успехи физиологических наук. 2012. № 43(2). С. 19-36.
- **34.** Милягина И.В., Милягин В.А., Поздняков Ю.М. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс новый предиктор сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. №7(7). С. 22-26.
- **35.** Муравьев, А.В., Муравьев, А.А., Булаева, С.В., Маймистова, А.А. Методы изучения деформируемости эритроцитов в эксперименте и клинике // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. №1. С. 28-29.
- **36.** Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Российский Национальный Конгресс Кардиологов, Санкт-Петербург, 2013.
- **37.** Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко // Москва, 2007.- С. 320.
- **38.** Оганов Р.Г., Лепахин В.К., и др. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия// Кардиоваскулярная терапияи профилактика. -2006. \mathbb{N} 5(5). С. 49.
- **39.** Орджоникидзе З.Г., Павлов В.И., Ганьшина Н.А. и др. Наружная контрпульсация в спорте механизмы воздействия // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. 2008. №1 (24). С. 56-61
- **40.** Ослякова А.О., Тихомирова И.А. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови Ярославский педагогический вестник. 2010. \mathbb{N} 3 (4). C. 89-92.
- **41.** Парахонский А.П. Качество жизни новая парадигма медицины // Фундаментальные исследования. 2006. № 12. С. 8.
- **42.** Петрищев Н.Н. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2001. № 87 (5). С. 688-670.

- **43.** Покровский М.В, Королев А. Е., Кочкаров В. И. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. − 2010. − № 22 (93). − С.15–18.
- **44.** Рамазанов М.Р. Механическое стимулирование ангиогенеза при ишемии органов и тканей. Москва, 2014. С. 37-71.
- **45.** Рамазанов М.Р. Щадящие способы восстановления кровообращения при ишемии органов и тканей. Махачкала, 1999. С. 5-72.
- **46.** Рекомендации Американской Ассоциации сердца и Американского Коллегии Кардиологов по ведению пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Воронеж, 2010.
- **47.** Рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Национального общества по атеросклерозу (HOA). Москва, 2012.
- **48.** Рекомендации по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA). Москва, 2012.
- **49.** Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов // Российский кардиологический журнал. 2014. №7(111). С. 12-79.
- **50.** Рекомендации по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца. Москва, 2013. С. 53.
- **51.** Сударев А.М. Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. № 19 (1). С. 26-32.
- **52.** Сайфутдинов Р.Г. Влияние дистанционного ишемического аретриального прекондиционирования на ЭКГ и некоторые клинические показатели у больных со стабильной стенокардией // Сборник тезисов VII Конгресса с международным участием «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении». 2005. № 2. С. 37.

- **53.**Табардин А.С. Реваскуляризирующие операции у больных с атеросклеротическим поражением поверхностной бедренной артерии // Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. т.17. №1.- С.151-159.
- **54.** Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А., Нохрина О.Ю. и др. Оценка поздней фазы ишемического прекондиционирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. 2010. № 61. С. 1-30.
- **55.** Тодосийчук В.В. Феномен ишемического прекондиционирования миокарда, желудочковая экстрасистолия и дисперсия интервала QT: оценка методом парных тредмил тестов // Вестник аритмологии. 2005. № 39. С. 28-30.
- **56.** Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А., Нохрина О. Ю. и др. Оценка поздней фазы ишемического прекондиционирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Вестник аритмологии. 2010. № 61. —С. 1-30.
- 57. Хлебодаров Ф.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертонией // Российский кардиологический журнал. 2009. -№ 6(80). С. 34-39.
- **58.** Хубутия А.Ш., Сударев А.М., Толпекин В.Е., Киласев Н.Б., Гиляревский С.Р. Отечественная система усиленной наружной контрпульсации: разработка и первый опыт клинического применения // Кардиология. -2012. №52(3). С.91-94.
- **59.** Чхолария А. Стентирование коронарных артерий при нестабильной стенокардии. Автореф. дисс. на соиск. Кандид.мед наук / Москва, 2010.
- **60.** Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10. -С. 5-10.
- **61.** Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий структурная основа системы кровообращения: история проблемы // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.

- Пирогова. 2011. №6 (2). С. 9-15.
- **62.** Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // Сердечная недостаточность. 2008. №1. –С. 4–10.
- **63.** Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярныемеханизмы и мишени для фармакотерапии // Креативная кардиология. 2007. №1–2. C.75-101.
- **64.** Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. и др. Прекондиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 4. С. 206-209.
- **65.** Юревичуте Г.И. Применение мышечной контрпульсации в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, дисс. канд. мед. наук/ Москва, 2008.
- **66.** Adissison PD, Nellgan PC, Ashrafpour H et al. Noninvasive remote ischemic precondioning for global protection of skeletal muscle against infarction. AM J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 285(4): 1435-1443
- 67. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score o Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta– analysis, JAMA. 2008. -№2. P. 197–208.
- **68.** Anthony N., De Maria. Historical review of external counterpulsation //Clinical Cardiology. 2002. № 2. P.3-5.
- **69.** Arora R.R., Shah A.G. The role of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina and heart failure // Canadian Journal of Cardiology. 2007. № 23(10). P. 779-781.
- **70.** Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on health-related quality of life continue 12 months after treatment: a substudy of the multicenter study of enhanced external counterpulsation // J

- Investig Med. 2002. №50. P. 25-32.
- **71.** Bagger J.P., Hall R.J., Koutroulis G., Nihoyannopoulos P. Effect of enhanced external counter pulsation on dobutamine-induced left ventricular wall motion abnormalities in severe chronic angina pectoris // Am J. Cardiol. 2004. №15-93(4). P. 465-467.
- **72.** Banas JS, Brilla A, Soroff HS. Evaluation of external counterpulsation for treatment severe angina pectoris // Circulation Suppl. 1972. №2. P.46-74.
- **73.** Barsness G., Feldman A.M., Holmes D.R. Jr. et al. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results // Clin. Cardiol. 2001. №24(6). P. 435-442.
- **74.** Barness G.W. External Counterpulsation in Unrevascularizable Patients //Current Interventional Cardiology Reports. 2001. №3(1). P. 37-43.
- **75.** Barua A. Dual role of nNOS in ischemic injury and preconditioning / A. Barua, N.B. Standen, M. Galiñanes // BMC Physiol. 2010. №13. P. 10-15.
- **76.** Barness G. Enhanced external counterpulsation in unrevascularizable patients // Curr Interv Cardiol Rep. 2001. №3(1). P. 37-43.
- 77. Birtwell W.C, Homma J., Hui J.C, Soroff H.S. The present status of external counterpulsation. // In: Assisted circulation. Springer-Verlag (Berlin)-Heidelberg (New York). 1979. P. 71—78.
- **78.** Birtwell W., Soroff H., Wall M. et al. Assisted circulation: an improved method for counterpulsation // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. -1962. № 8. -P. 35-42.
- **79.** Birtwell W.C, Giron F., Soroff H.S. Support of systemic circulation and left ventricular assist by synchronous pulsation of extramural pressure // Trans Am SocArtif Intern Organs. 1965 №11. P. 43-52.
- **80.** Blacher J. A. Staessen X., Girerd J. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients // Arch. Intern. Med. 2000. №160. P. 1085–1089
- **81.** Bonetti P.O., Gadasalli S.N., Lerman A., Barsness G.W. Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external

- counterpulsation // Mayo Clin. Proc. 2004. №79 (5). P. 690-692.
- **82.** Bonetti P.O., Barness G.W., Keelan P.C. et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease // J Am Coll Cardiol. − 2003. №41. − P. 1761-1768.
- **83.** Bonetti P.O., Holmes D.R., Lerman A., Barsness G.W. EECP for Ischemic Heart Disease. What's behind the Curtain // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. №. 41. P.1918-1925.
- **84.** Bolli R., Li Q. H., Tang X. L. et al. The late phase of preconditioning and its natural clinical application-gene therapy // Heart. Fail. Rev. − 2007. №12. − P. 189–99.
- **85.** Cai D., Wu R., Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities // Clin. Invest. Med. 2000. №23. P. 239-247.
- **86.** Cheng V., Kazanegra R., Garcia A. et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study // J Am Coll Cardiol. 2001. №37. P. 386-391.
- **87.** Claeys M.J. Aminophylline inhibits adaptation to ischemia during angioplasty. Role of adenosine in ischemic preconditioning / M.J. Claeys, C.J. Vrints, J.M. Bosmans et al. // Eur. Heart J. 1996. -Vol. 17. P. 539-544.
- **88.** Clement J.P. Association and stoichiometry of K(ATP) channel subunits / J.P.Clement, K. Kunjilwar, G. Gonzalez et al. // Neuron. -1997. Vol. 18. P. 827-838.
- 89. Cohen M.G., Pascual M., Scirica B.M., Magnus Ohman E. Therapeutic goals in patients with refractory chronic angina // Revista Espanola de Cardiologia. 2010. №. 63(5). P. 571-582.
- **90.** Cohen L.S., Multins C.B., Mitchell J.H.. Sequenced external counterpulsation and inraaortic balloon pumping in cardiogenic schock // Am J Cardiol. − 1973. №38. –P. 635-666.
- **91.** Cohen J., Grossman W., Michaels A. Portable Enhanced External Counterpulsation for Acute Coronary Syndrome and Cardiogenic Shock: Pilot Study

- // Clin. Cardiol. 2007. № 30. P. 223-228.
- **92.** Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis // Ann Surg − 1997. № 226(3). P. 13-306.
- **93.** Couper M.P., Tourangeau R., Conrad F.G., Singer E. Evaluating the effectiveness of visual analog scales. a web experiment // Social Science Computer Review. 2006. №24(2). P.227-245.
- **94.** Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG.Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress // Circ Res. 1996. №79. P. 984-991.
- **95.** Dart A. M. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. №37. P. 975–984.
- **96.** Davies P.F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction// Physiol Rev.-1995. №75. P. 519-560.
- **97.** Diehm C., Allenberg J.R., Pittrow D., Darius H. Importance of the anklebrachial index (abi) in the prevention of cardiovascular diseases. ten questions and answers // Herz. 2007. №. 32(5). P. 404-409.
- **98.** Esmaeilzadeh M, Khaledifar A, Maleki M et al. Evaluation of left ventricular systolic and diasrolic regional function after enhanced external counterpulsation therapy using strain rate imaging // Eur J of Echocardiography. 2009. N 010(1). P.120-126.
- **99.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // European Heart Journal. -2011. N232. P. 3004-3006.
- **100.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // European Heart Journal. 2011. №32. P. 2999-3034.

- **102.** Ezekowitz I. A., Kaul P., Bakal I.A. Pecliningal mortality and inceacing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction // J. AmColl Cardiol. 2009. №53. P.13-20.
- **103.** Ishihara M. Implication of prodromal anginapectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis / M. Ishihara, H. Sato, H. Tateishi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. №30. P. 97-970.
- **104.** Fan W.J. Kinases and phosphatases in ischaemic preconditioning: a reevaluation / W.J. Fan, van D. Vuuren, S. Genade et al. // Basic Res Cardiol. -2010. №105. P. 495-511.
- **105.** Feldman A.M., Silver M.A., Francis G.S., et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. 2006. № 48. P. 1198-1205.
- **106.** Feldman A. Enhanced external counterpulsation: Mechanism of action // Clin.Cardiol. 2002. №25. P. 11-15.
- **107.** Fernandez-Miranda C., Pinto Sala X., Carreras F. et al. New perspectives in the measurement of cardiovascular risk: explorations to detect subclinical atherosclerosis and inflammation markers // Medicina Clinica. 2007. №128(9). P. 344-351.
- **108.** Franklin S. S. Hypertension in Older People: Part 1 // J. Clin. Hypertens. 2006. №8(6). P. 444–449.
- **109.** Fricchione G.L., Jaghab K., Lawson W., Hui J.C. et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient // Psychosomatics. 1995. -№36(5). P. 7-494.
- **110.** Gho BC, Schjemaker RG, van den Doel MA et al. Myocardial protection by bref ischemia in noncardiac tissue // Circulation. − 1996. №94(9). P. 2193-2200.
- **111.** Grise M.A., Verma A. Treatment of refractory angina // Ochsner Journal. 2009. № 9(4). P. 220-226.
- **112.** Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina summary article: a

- report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)// J Am Coll Cardiol. − 2003. №41. − P.159-168.
- **113.** Hayashi Y., Oshige I., Katsumoto Y. et all. Dielectric inspection of erythrocyte morphology Phys. // Med. Biol. 2008. №53. P. 2553-2564.
- **114.** Hamm C. W., Braunwald E. A Classification of Unstable Angina Revisited // Circulation. 2000. №102. P. 118-122.
- **115.** Hanley PJ, Daut J. K (ATP) channels and preconditioning: a reexamination of the role of mitochondrial K (ATP) channels and an overview of alternative mechanisms// J Mol Cell Cardiol. 2005. № 39(1). P.17-50.
- **116.** Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V et al. Effect of remote ischemic precondioning on myocardial injure in patients undergoing corjnary artery bypass graft surgery a randomized controlled trial // Lancet. 2007. P.575-579.
- **117.** Herrmann J. L., Abarbanell A. M., Weil B. R. Optimizing Stem Cell Function for the Treatment of Ischemic Heart Disease // J Surg Res. 2010. -№161. P.173.
- **118.** Hlaing W. M., Prineas R. J., Robert R. Prevalence of increased arterial pulse pressure among children and adolescents// Ann. Epidemiol. 2004. №14 (8). P.602–603.
- **119.** Ishihara M. Implication of prodromal anginapectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis / M. Ishihara, H. Sato, H. Tateishi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. -1997. Vol. 30. P. 970-97.
- **120.** Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of arterial pressure pulse // Surgery. 1953. Vol. 34. P. 678-687.
- **121.** Khan A, Flett M, Yalamarthi S et al. The role of the intea-aortic ballon pump counterpulsation (IABP) in emergency surgery // Surgen. − 2003. №1. − P.279-282.
- 122. Kharbanda RK, Li J, Konstantinov I et al. Remote ischemic preconditioning protects against cardiopulmonary bypass induced tissue injury a

- preclinical study. Heart. 2006. №92(10). P.1506-1511.
- **123.** Kho S., Liuzo J., Suresh K. et al. Vascular endothelial growth factor and atrial natriuretic peptide in enhanced external counterpulsation // Program and abstracts of the 82nd Annual Meeting of the Endocrine Society, June 21-24. 2000, Toronto, Ontario, Canada. (abstr. 561).
- **124.** Kim M. Y., Kim M. J., Yoon I. S. et.al. Diazoxide acts more as a PKC-epsilon activator, and indirectly activates the mitochondrial K (ATP) channel conferring cardioprotection against hypoxic injury // Br J Pharmacol. 2006. № 149 (8). P. 70-1059.
- **125.** Kristiansen S. B., Henning O., Kharbanda R. K. et.al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channeldependent Mechanism // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005. №288(3). P.6-1252.
- **126.** Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells // Am J Physiol. 1993. №264. P.150- 156.
- **127.** Kumar A., Aronow W.S., Vadnerkar A. et al. Effect of enhanced external counter pulsation on clinical symptoms, quality of life, 6-minute walking distance, and echo cardio graphic measurements of left ventricular systolic and diastolic function after 35 days of treatment and at 1-year follow up in 47 patients with chronic refractory angina pectoris // Am. J. Ther. 2009. №16(2). P. 8-116.
- **128.** Lakatta E. G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: Aging arteries: a «Set Up» for vascular disease // Circulation. − 2003. − №107. − P.139–146.
- **129.** Lawson W.E., Hui J.C., Kennard E.D. et al. International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry Investigators. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation // Clin Cardiol. 2006. №29(2). P.69–73.
- **130.** Lawson W.E., Hui J.C. K., Kennard E.D. et al. Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina pectoris patients with

- erectile dysfunction // J Clin. Pract. 2007. №61(5). P. 757-762.
- **131.** Lawson W.E., Hui J.C., Cohn P.F. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counter pulsation: five-year follow-up study // Clinical Cardiology. 2000. №23(4). P. 254-258.
- **132.** Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, et al. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure // Cardiology. 2001. №96. P.78-84
- **133.** Lawson W.E., Hui J.C., Kennard E.D. et al. International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry Investigators. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation // Clin Cardiol. 2006. №29(2). P.69–73.
- **134.** Lawson W.E., J.C. Hui, Z.S. Zheng et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect// Cardiology. 1996. №87(4). P.271-275.
- **135.** Lebuffe G., Schumacker P. T., Shao Z. H. et.al ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003. № 284(1). P.299–308.
- **136.** Levenson J, Pernollet MG, Iliou MC et al. Cyclic GMP release by acute enhanced external counterpulsation //Am J Hypertens. 2006. №19(8). P.72-867.
- **137.** Li S., Chen W., Srinivasan S. R., Berenson G. S. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study // Hypertension. 2004. №43. P. 541–546.
- **138.** Linnemeier G, Rutter MK, Barness G et al. Enchanced external counterpulsation for the relief of angina in patients with diabetes: safety, efficacy and 1-year clinical outcomes //Am Heart J. -2003. No 146 (3). -P.8-453.
- **139.** Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW et al. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia- reperfusion injury in humans role of the autonomic nervouse system // J Am Coll Cardiol. 2005. №46(3). P. 450-456.
- 140. Lu Xh., Ran K., Xu Jm. Preconditioning of morphine protects rabbit

- myocardium from ischemia-reperfusion injury // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2009. №8. P.399–403.
- Masuda D, Nohara R, Inada H, Hirai T, Li-Guang C, Kanda H, Inubushi of M, Tadamura Ε, Fujita M, Sasayama S: Improvement regional myocardialand coronary blood flow reserve in patient treated with a external counterpulsation: Evaluation by nitrogen-13 ammonia PET // enhanced Jpn Circ J. - 1999. - №63. – P.407-411.
- **142.** Masuda D., Nohara R., Hinii T.et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina: Evaluation by (13)-N-ammonia positron emission tomography// Eur. Heart. J. 2001. №16. P. 1451-1458.
- **143.** Masuda D., Nohara R., Kataoka K., et al. Enhanced external counter pulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina // Circulation. 2001. №104 (11). P. 444.
- **144.** Meyer K., Schipke J. D. Inotropic, vasodilating and preconditioning actions of levosimendan in the heart // Thorac Cardiovasc Surg. − 2008. №56. P. 379–85.
- **145.** Michaels A.D., Linnemeier G., Soran O. Two-year outcomes after enhanced external counter pulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry [IEPR]) // The American Journal of Cardiology. 2004. №93. P. 461-464.
- **146.** Michaels AD, Raisinghani A, Soran O. The effect of enhanced external counterpulsation on myocardial perfusion in patient with srable angina: a multicenter radionuclide study // Am Heart J. -2005. No150(5). P.73-1066.
- **147.** Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation // Circulation. 2002. №106. P.42-1237.
- **148.** Michal T. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases // European Heart Journal. 2011. №32. P.2851–2906.

- **149.** Moulopoulos S, Topaz S, Kolff W Diastolic ballon pumping (withcarbon dioxide) in the aorta a mechanical assistance to the failing circulation // Am Heart J. 1962.- №63. P. 669.
- **150.** Munk K. Remote ischemic conditioning in patients with myocardial infarction treated primary angioplasty impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT / K. Munk, N.H. Andersen, M.R. Schmidt et al. // Circulation. 2010. № 3. P. 656-662.
- **151.** Mwamure P, Hausenloy DJ, Harris J et al. Remote ischemic postconditioning protects the heart at time of CABG surgery abstract // Heart. 2007. P. 93.
- **152.** Nicholos WW, Estrada JC, Braith RW et al. Enhanced external counterpulsation treatment improves arterial wall properties and wave reflection characteristics in patients with refractory angina // J Am Coll Cardiol. 2006. $N_{2}48(6)$. P.1208-14.
- **153.** Novo G, Bagger J.P, Carta R et al. Enhanced external counterpulsation fot treatment of refractory angina pectoris // J Cardiovasc Med(Hagerstown). -2006. Nover 2006. Nover 2
- **154.** Ottani F. Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning / F. Ottani, M. Galvani, D. Ferrini et al. // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 291-297.
- **155.** Opasich C. Reproducibility of the 6-min walking test / C. Opasich, G.D. Pinna, S. Mazza et al. // Am. J. Cardiol. -1998. №91. P.1497-1500.
- **156.** Patell HH, Moore J, Hsu AK et al. Cardioprotection at a distance mesenteric occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism // J Mol Cell Cardiol. 2002. №34(10). P.1317-1323.
- **157.** Pell TJ, Baxter GF, et al. Renal ischemia preconditions myocardium role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels // Am J Physiol. -1998. №275. P. 547-1542.
- **158.** Piero O., Bonetti P., David R. The use of enhanced external counter pulsation in treatment of coronary heart disease // Journal of the American College

- of Cardiology. 2003. №41(11). P.24-34.
- **159.** Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2008. №359(5). P.473–481.
- **160.** Przyklenk K., Darling CE, Dickson EW et al. Cardioprotection « outside the box» the evolving paradigm of remote preconditioning // Basic Res Cardiology. 2003. №98(3). P. 149-157.
- **161.** Przyklenk K, Bauer B, Ovize M et al. Regional ischemic preconditioning protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion // Circulation. -1993. №87(3). P. 893-899.
- **162.** Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium from cellular physiology to clinical cardiology // Physiol.Rew. 2003. №83. P. 1113.
- **163.** Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular DiastolicFunction by Echocardiography // European J. of Echocardiography. 2009. №10. P. 165-193.
- **164.** Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GH et al. Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension time index.//Am J Physiol 1958. №192. P. 148-156.
- **165.** Schelbert E.B., Cao J.J. et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older al buts // JAMA. 2012. №308(9). P. 890-896.
- **166.** Schoemake R.G, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac precondioning at a distance //Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000.- №278 (5). P.1571-1576.
- **167.** Sesso H. D., Rosner M. J., Hennekens C. H., Gaziano J. M., Manson J. E., Glynn, R. J. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men // Hypertension. -2000. $N_{2}36$. -P. 801-817.
- **168.** Silver M.A. Mechanisms and Evidence for the Role of Enhanced External Counterpulsation in Heard Failure Management // Curr. Heart Failure Rep. 2006. -

- №3(1). P.25-32.
- **169.** Sinvhal R.M., Gowda R.M., Khan I.A. Enhanced external counter pulsation for refractory angina pectoris // Heart. 2003. №89. P. 830-833.
- **170.** Soroff H.S., W.C. Birtwel, H.S. Levine HS et al. Effect of counterpulsation upon myocardial oxygen consumption and heart work. // Surg Forum Am Coll of Surg. -1962. Noll 13. P. 174.
- **171.** Spertus J.A., Jones P., McDonell M. et al. Health Status Predicts Long-Term Outcome in Outpatients With Coronary Disease // Circulation. -2002. -Nologo 106(1). P.43-49.
- **172.** Stys T., Lawson W.E., Hui J.C. et al. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counter pulsation // Angiology. 2001. №52. P. 653-658.
- **173.** Stys TP, Lawson WE, Hui J.C., et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris // Am J Cardiol. 2002.- №89. P. 822-824.
- **174.** Taguchi I., Ogawa K., Kanaya T. et al. Effects of enhanced external counter pulsation on hemodynamic and its mechanism // Circ J. 2004. №68(11). P.1030-1034.
- 175. Tartaglia J, Stenerson J, Charney R et al. Exercise capability and myocadial perfusion in chronic angina patients treated with enhanced external counterpulsation // Clin Cardiol. -2003. N26. -P.287-290.
- **176.** Tarpgaard Jorgensen M., Gerdes C., May O. Prinzmetal's variant angina is effectively treated with enhanced external counter pulsation // Acta Cardiol. 2010. N_{\odot} 65(2). P. 265-267.
- **177.** Thielmann M. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial // The Lancet. 2013. -Vol. 382. P. 597-604.
- 178. Thielmann M, Kottenberg E, Boengler K, Raffelsieper C, Neuhaeuser M, Peters J, Jakob H, Heusch G. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial

- injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest // Basic Res Cardiol. 2010. №105(5). P.657-664.
- **179.** Tomai F. Ischemic preconditioning in humans. Models, mediators, and clinical relevance // Citculation. 1999. Vol. 100. P. 559-563.
- 180. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force // Aterioscler Thromb Vase Biol. 1998. №18(5). P. 85-677.
- **181.** Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease //J Am Coll Cardiol. -2001. -No37. -P.93-99.
- **182.** Qian X, Wu w, Zheng ZS et al. Effect of enhanced external counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease (abstract) // J Heart Dis 1999. №1. P. 193.
- **183.** Werner D., Kropp J., Schellong S. et al. Practicability and limitations of enhanced external counter pulsation as an additional treatment for angina // Clin. Cardiol. 2003. №26(11). P. 525-529.
- **184.** Werner D, Schneider M, Weise M, Nonnast-Daniel B, Daniel WG. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion // Am J Cardiol. 1999. №84. P. 2-950.
- **185.** Werner D., Marthol H., Brown C.M. et al. Changes of cerebral blood flow velocities during enhanced external counter pulsation // Acta Neurologica Scandinavica. 2003. №107. P. 405.
- **186.** Wilkinson I. B., McEniery C. M. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches. Clin. & Exp. Pharmacol. Physiol. 2004; 31 (11): 795–799.
- **187.** Wu G. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. № 296 (2). P. 389-395.
- 188. Wu O., Zheng Q., Zhang M. Et al. A neurohormanal mechanism for the

- effectiveness of EECP // Circulation. 1999. № 18. P. 832.
- **189.** Wu G., Du Z., Hu C. et al. Angiogenic effects of long-term enhanced external counterpulsation in a dog model of myocardial infarction // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006. №290. P. 248-254.
- **190.** Wu GF, Qiang SZ, Zheng ZS et al. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation (abstract) // Circulation. 1999. № 100. P.1-832.
- **191.** Zhang Y, He X, Chen X et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs // Circulation. 2007. №116. P. 526-534.
- **192.** Zhao Z.Q., Corvera J.S., HalkosM.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003. №285. P. 579-588.
- **193.** Zou, L. Effects of preconditioning and postconditioning with shenfu injection on cognitive function in patients after valve replacement under cardiopulmonary bypass / L.Zou, D.Y. Liu, Y.Cao // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2009. Vol. 6, № 29. P. 497 500.