

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Лишута Алексей Сергеевич

**Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации на
структурно-функциональное состояние сосудов у больных ишемической
болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Беленков Юрий Никитич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность.....	18
1.2 Рефрактерная стенокардия	26
1.3 Сосудистые нарушения при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности	29
1.4 Методы исследования сосудистых нарушений	30
1.4.1 Компьютерная видеокапилляроскопия.....	31
1.4.2 Пальцевая фотоплетизмография.....	35
1.4.3 Аппланационная тонометрия.....	40
1.5 Усиленная наружная контрпульсация	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
2.1 Методологическая основа и протокол клинического исследования	64
2.2 Характеристика участников исследования.....	73
2.2.1 Характеристика участников исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) – 12 месяцев	73
2.2.2 Характеристика участников исследования долгосрочных эффектов альтернативных режимов терапии усиленной наружной контрпульсацией	75
2.2.3 Клинико-демографический профиль участников исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) – 36 месяцев.....	82
2.2.4 Характеристика пациентов с коморбидными состояниями (сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек III-V стадий, ожирение).....	85
2.3 Проведение процедуры усиленной наружной контрпульсации	88
2.4 Методы исследования.....	89
2.4.1 Сбор анамнеза.....	91
2.4.2 Лабораторные методы	98
2.4.3 Инструментальные методы	100
2.4.4 Оценка качества жизни.....	105

2.4.5 Оценка толерантности к физической нагрузке	109
2.4.6 Анализ исходов.....	109
2.4.7 Статистическая обработка материала	111
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	115
3.1 Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation).....	115
3.2 Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование долгосрочных эффектов (12 месяцев) альтернативных режимов терапии усиленной наружной контрпульсацией	118
3.3 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) комплексной терапии с включением усиленной наружной контрпульсации.....	119
3.3.1 Динамика сосудистых параметров.....	119
3.3.2 Динамика эхокардиографических параметров	128
3.3.3 Динамика толерантности к физической нагрузке, функционального класса и клинического статуса пациентов.....	130
3.3.4 Динамика качества жизни	136
3.3.5 Динамика лабораторных параметров.....	142
3.3.6 Клинические исходы.....	144
3.4 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) альтернативных режимов усиленной наружной контрпульсации	151
3.4.1 Динамика сосудистых параметров.....	151
3.4.2 Динамика эхокардиографических параметров	154
3.4.3 Динамика толерантности к физической нагрузке, функционального класса и клинического статуса пациентов.....	154
3.4.4 Динамика качества жизни	156
3.4.5 Динамика лабораторных параметров.....	157
3.4.6 Динамика оценки общей эффективности лечения усиленной наружной контрпульсацией пациентами	158
3.4.7 Клинические исходы.....	159

3.5 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.....	166
3.6 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующей хронической болезнью почек.....	169
3.7 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим ожирением	172
3.8 Анализ долгосрочных эффектов (36 месяцев) комплексной терапии с включением усиленной наружной контрпульсации.....	174
3.8.1 Динамика сосудистых параметров.....	174
3.8.2 Динамика эхокардиографических параметров	181
3.8.3 Динамика толерантности к физической нагрузке, функционального класса и клинического статуса пациентов.....	184
3.8.4 Динамика качества жизни	189
3.8.5 Динамика лабораторных параметров.....	192
3.8.6 Динамика индекса массы тела	194
3.8.7 Клинические исходы.....	195
3.8.8 Анализ выживаемости	201
3.8.9 Логистический регрессионный анализ	204
3.9 Анализ долгосрочных эффектов (36 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.....	225
3.10 Анализ долгосрочных (36 месяцев) эффектов усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующей хронической болезнью почек	229
3.11 Анализ долгосрочных (36 месяцев) эффектов усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим ожирением	232

3.12 Переносимость и безопасность лечения усиленной наружной контрпульсацией	239
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	240
4.1 Особенности проведения лечения усиленной наружной контрпульсацией...	252
4.2 Исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation)	253
4.3 Стандартный и альтернативные протоколы лечения усиленной наружной контрпульсации	254
4.4 Влияние усиленной наружной контрпульсации на динамику структурно- функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.....	258
4.5 Влияние усиленной наружной контрпульсации на клинический статус и качество жизни	270
4.6 Влияние усиленной наружной контрпульсации на толерантность к нагрузке	271
4.7 Влияние усиленной наружной контрпульсации на маркеры гликемического контроля.....	273
4.8 Влияние усиленной наружной контрпульсации на клинические исходы.....	275
4.9 Переносимость лечения усиленной наружной контрпульсацией.....	280
4.10 Ограничения исследования.....	281
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	283
ВЫВОДЫ	286
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	288
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	290
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	294

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Доминирующие позиции ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обуславливают социальную значимость этого заболевания. С учетом недостаточного эффекта консервативной стратегии у пациентов со значимыми стенозами в коронарном русле последние два десятилетия наметился отчетливый рост числа процедур реваскуляризации. Однако, с учетом ограниченного по времени функционирования установленных коронарных стентов и шунтов [172] и отсутствия убедительных доказательств преимуществ инвазивной стратегии по сравнению с консервативной (фармакотерапия) по влиянию на прогноз [166], отдавать предпочтения первой в ведении пациентов с ИБС не представляется возможным. В популяции происходит накопление доли лиц с рефрактерным течением ИБС, с недостаточной эффективностью применения консервативной и инвазивной стратегий [191]. Основу данной популяции составляют пациенты с прогрессирующим многососудистого коронарного атеросклероза, микроваскулярным поражением, неполной реваскуляризацией миокарда, стенозами или окклюзиями шунтов/стентов и больные, которым операция коронарного шунтирования или стентирование в т.ч. повторные не могут быть выполнены по другим разным причинам (многососудистое поражение, микроваскулярные нарушения, реваскуляризации в анамнезе). У данной категории пациентов течение ИБС сопровождается развитием сердечной недостаточности, которая оказывает дополнительное негативное влияние как на их качество жизни, так и на прогноз. ИБС является причиной систолической хронической сердечной недостаточности (ХСН) в двух третях случаев [63].

Следует отметить высокие распространенность ХСН (1-3% общей популяции или около 64,3 миллионов человек при заболеваемости 1-20 случаев на

1000 населения) и смертность этих пациентов (30-дневная смертность – 2-3%, 12-месячная – 15-30%, трехлетняя – 30-50%, пятилетняя – до 50-75%) [63, 64, 72, 152]. При этом, прогнозируемая распространенность ХСН будет возрастать в связи с увеличением продолжительности жизни населения, высокой распространенностью основных заболеваний, являющихся причинами сердечной недостаточности (ИБС и артериальной гипертонии), а также повышения выживаемости после острых сердечно-сосудистых событий [72, 152]. Эпизоды декомпенсации, нередко сопровождающие сердечную недостаточность, требуют неотложной медицинской помощи или госпитализации, что существенно увеличивает бремя заболевания для здравоохранения. При этом ХСН, несмотря на появление новых лекарственных средств, до сих пор связана с высокой частотой неблагоприятных исходов и значительным ухудшением качества жизни этой категории больных [152].

Важная роль в развитии и прогрессировании ХСН отводится сосудистым нарушениям, таким как дисфункция эндотелия, сосудистая жесткость, периферическое сопротивление сосудов, нарушение регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции [120, 121, 229]. Снижение системного перфузионного давления, обеспечиваемого функционированием как сердца, так и сосудистой системы, вызывает необратимые изменения в насыщении тканей кислородом, их механике, нейрогуморальных сдвигах, и, в конечном итоге, приводит к необратимым изменениям в интерстиции тканей [200]. Данные факторы и лежат в основе поиска дополнительных эффективных методов лечения данной категории пациентов, которые способны повысить общую эффективность лечения пациентов с ХСН ишемического генеза с помощью консервативной и инвазивной стратегий.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) используется для лечения пациентов с ИБС [10, 58, 67], в том числе течение которой осложнилось развитием ХСН [40, 156]. Преимуществами УНКП является неинвазивный характер и атравматичность. Предпочтение данному методу следует отдавать у пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарных артерий, при

невозможности проведения или высоком риске реваскуляризации миокарда, а также при осложнении сердечной недостаточностью [140].

Доказано положительное влияние УНКП на систолическую функцию левого желудочка, переносимость физических нагрузок и качество жизни больных ИБС в том числе с наличием систолической дисфункции [114, 213, 219]. Однако долгосрочное влияние УНКП на морфофункциональный статус сосудов, являющихся основной мишенью этого метода лечения и важным звеном патогенеза как ИБС, так и ХСН изучены недостаточно.

Степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность, несмотря на давнее изучение проблемы, характеризуется довольно высокой летальностью. Периодическое появление в арсенале кардиологов новых лекарственных средств (сакубитрил/валсартан в 2015 г., эмпаглифлозин и дапаглифлозин в 2020 г.) вносит положительный вклад в ведение пациентов с сердечной недостаточностью, но не может радикально изменить ситуацию. Это обуславливает постоянный поиск методов, способных дополнить консервативную и инвазивную стратегии лечения пациентов ХСН коронарогенного генеза. Внедрение в клиническую практику УНКП позволило существенно дополнить арсенал методов лечения пациентов с ИБС, в том числе осложненной сердечной недостаточностью. Включение в комплексную программу ведения этих пациентов немедикаментозных методов лечения способно почти на треть увеличить общую эффективность их лечения.

Рост интереса к УНКП напрямую связан с более активным появлением этих устройств в медицинских учреждениях, проведением исследований и увеличением доказательной базы. Большинство исследований усиленной наружной контрпульсации имеют ряд ограничений – нерандомизированный характер, непродолжительный период наблюдения либо длительное наблюдение после однократного курса, использование только стандартного протокола, что

снижает значимость этих работ и ограничивает внедрение их результатов в лечебную практику. Основной точкой приложения усиленной наружной контрпульсации является сердечно-сосудистая система, особенно сосуды. Однако именно сосудистые эффекты усиленной наружной контрпульсации больше всего ограничены по времени – не более 3-6 месяцев. Поэтому, с целью повышения эффективности ведения пациентов с ХСН ишемического генеза, актуальным является изучение различных (по частоте применения и длительности) протоколов лечения усиленной наружной контрпульсацией с оценкой их сосудистых и клинических эффектов.

Цель и задачи исследования

Проанализировать долгосрочные эффекты лечения усиленной наружной контрпульсацией на структурно-функциональное состояние сосудистого русла у больных хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца, и разработать алгоритм выбора режима лечения усиленной наружной контрпульсацией этих пациентов.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Изучить у пациентов с ХСН с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ, осложнившей течение ИБС, влияние УНКП на структурно-функциональное состояние сосудистого русла, морфометрические показатели сердца, клинико-функциональный статус, качество жизни и клинические исходы.

2. Сравнить у пациентов с ХСН ишемического генеза динамику долгосрочных (12 месяцев) эффектов УНКП в группах лечения УНКП по стандартному протоколу (220-280 мм рт.ст.; 35 процедур по 60 минут; 2 или 1 курс в год) с результатами лечения УНКП по альтернативным протоколам (интермиттирующие или смешанный режимы 64-108 часов в год) и с группой плацебо-контрпульсации (80 мм рт.ст.; 35 процедур).

3. Проанализировать у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, динамику долгосрочных (36 месяцев) эффектов УНКП (структурно-функциональное состояние сосудистого русла, морфометрические показатели сердца, клинический статус, качество жизни) в группах лечения УНКП по стандартному протоколу (35 процедур 2 или 1 курс в год).
4. Оценить в изучаемых группах пациентов с ХСН ишемического генеза долгосрочное влияние комплексного лечения с включением УНКП на клинические исходы и прогноз.
5. Провести корреляционный анализ между параметрами лечения УНКП (количество процедур, режим и длительность лечения) и изучаемыми клинико-инструментальными параметрами.
6. Выявить предикторы недостаточной эффективности комплексного лечения с включением УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС;
7. Разработать алгоритм выбора режима лечения УНКП в зависимости от исходных клинических характеристик пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС.

Научная новизна

В данной научно-исследовательской работе впервые в рамках рандомизированного исследования проводилось сравнение эффективности различных режимов лечения усиленной наружной контрпульсацией в рамках комплексного ведения пациентов с ХСН ишемического генеза в течение 36 месяцев с оценкой сосудистых (пальцевая фотоплетизмография, компьютерная видеокапилляроскопия, аппланционная тонометрия, кардиальных (эхокардиография), клинических эффектов (переносимость физической нагрузки, качество жизни, клинические исходы), влияния на прогноз. Впервые оценены возможности лечения таких пациентов с использованием альтернативных протоколов УНКП. Аналоги выполненной работы в современной литературе не встречаются. Разработан алгоритм выбора режима лечения УНКП в зависимости

от исходных клинических характеристик пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили более детально описать сосудистые, кардиальные (влияние на эхокардиографические параметры), клинические эффекты различных протоколов УНКП при комплексном лечении пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, а также некоторые метаболические эффекты у пациентов с ХСН и коморбидными состояниями. Обоснована необходимость проведения 2 курсов УНКП в год, оказывающих стабильный эффект на клинико-функциональное состояние пациента и прогноз по сравнению с плацебо и 1 курсом УНКП в год или использование альтернативных протоколов УНКП. Полученные данные могут явиться заделом для дальнейшего проведения как клинических, так и фундаментальных исследований УНКП не только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности ИБС и ХСН, но и некардиальных заболеваний, в патогенезе которых значимое место отводится редукции тканевой перфузии, капиллярного кровотока, нарушению эндотелиальной функции (сахарный диабет (СД), атеросклеротическое поражение периферических сосудов, системная склеродермия и др.). Более активное внедрение в лечебную практику лечения УНКП наряду с более частым использованием альтернативных протоколов способно существенно повысить эффективность ведения, улучшить качество жизни и прогноз пациентов с ХСН ишемического генеза.

Методология и методы исследования

Методологические принципы основаны на цели и задачах исследования. В одноцентровое, открытое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, после предварительной проверки мощности исследования и

обоснования объема выборки, включено 210 пациентов с верифицированной ХСН с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ, принимающие оптимальную медикаментозную терапию в течение минимум 3 месяцев. После проверки на соответствие критериями включения/невключения пациентам, подписавшим информированное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведено исходное обследование, после чего начато лечение УНКП или плацебо-контрпульсации. Период наблюдения при сравнении стандартных и альтернативных протоколов УНКП с плацебо-контрпульсацией составил 12 месяцев, оценка эффектов стандартных протоколов проводилась в течение 36 месяцев. Первичной конечной точкой был прирост дистанции, преодолеваемой пациентом при выполнении 6-минутного теста ходьбы $>20\%$ от исходного. Вторичная сосудистая комбинированная конечная точка включала случаи реваскуляризации, инфаркт миокарда, смерть от всех причин. Вторичная общая комбинированная конечная точка включала помимо событий, включенных в сосудистую комбинированную конечную точку, случаи впервые выявленной фибрилляции предсердий, манифестации сахарного диабета 2 типа, снижения почечной функции и декомпенсации ХСН с госпитализацией. После получения результатов исследования проведе статистический анализ полученных данных с целью разработки алгоритма выбора протокола лечения УНКП с учетом клинических особенностей пациента.

Положения, выносимые на защиту

1. Лечение УНКП дополнительно к ОМТ пациентов с ХСН с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ, осложнившей течение ИБС, сопровождается значимым улучшением как функционального, так и структурного состояния сосудистого русла (по данным апplanationной тонометрии, фотоплетизмографии, компьютерной видеокапилляроскопии ногтевого ложа), морфометрических показателей сердца, клинического статуса, толерантности к физической нагрузке, качества жизни и клинических исходов.

2. На фоне лечения УНКП пациентов с ХСН ишемического генеза значимая динамика функциональных параметров наступает быстрее и сохраняется до 3-6 месяцев, клинические эффекты УНКП и влияние на качество жизни сохраняются до 6-12 месяцев. Долгосрочное наблюдение пациентов с ХСН ишемического генеза позволяет выявить устойчивую положительную динамику структурных сердечно-сосудистых параметров, которая наступает со 2-3-го года лечения УНКП.

3. Улучшение структурно-функционального состояния сосудистого русла, морфометрических показателей сердца, клинического статуса, толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, в группах УНКП (стандартный протокол; 35 процедур) 2 или 1 курс в год на всех этапах значительно превосходит таковую в группе плацебо-контрпульсации (80 мм рт.ст.; 35 процедур). Выраженность эффектов УНКП значительно больше в группе с 2 курсами УНКП в год по сравнению с 1 курсом в год.

4. Эффективность лечения пациентов с ХСН ишемического генеза с применением альтернативных протоколов УНКП структурно-функционального состояния сосудистого русла, морфометрических показателей сердца, клинического статуса, толерантности к физической нагрузке и качества жизни не уступает стандартным протоколам УНКП по влиянию на структурно-функциональные параметры сосудистого русла, морфометрические показатели сердца, клинический статус, толерантность к физической нагрузке и качество жизни.

5. За период наблюдения 12 месяцев между группами УНКП (1 или 2 курса в год) и плацебо-контрпульсацией не отмечено значимых различий в частоте развития неблагоприятных исходов по каждой отдельно взятой конечной точке, кроме госпитализаций из-за ХСН. В группе плацебо-контрпульсации значительно чаще регистрировалась сосудистая ($p=0,039$) и общая комбинированная ($p<0,001$) конечные точки. За период наблюдения 36 месяцев частота регистрации сосудистой и общей комбинированных конечных точек была в 3 ($p=0,037$) и 2,5

($p=0,004$) раза ниже в группе с 2 курсами УНКП в год по сравнению с группой с 1 курсом УНКП в год.

6. В группе в группе УНКП (стандартный протокол) 2 курса в год, а также в группах с альтернативными протоколами лечения УНКП (интермиттирующий 96 ч/год или смешанный режимы 108 ч/год) отмечена значимо более высокая бессобытийная выживаемость по сравнению с группой плацебо-контрпульсации и группой с 1 курсом УНКП в год. При росте количества процедур УНКП до 70 в год (2 курса по 35 ч) шансы развития комбинированной конечной точки за 3-летний период исследования оказались ниже чем в группе с 1 курсом в год в 4,8 раза, а шансы достижения увеличения проходимой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 20% и более – в 31,3 раза.

7. Факторами, снижающими эффективность УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, являются наличие СД 2 типа, ФП, ожирения, ХБП 3-5 стадий, исходно более высокий ФК ХСН, наличие СНпФВ. Поэтому в данных клинических ситуациях рекомендовано применять более эффективные протоколы УНКП, в том числе альтернативные (интермиттирующий 96 ч/год или смешанный режимы 108 ч/год).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования нашли применение в работе отделения кардиологии Университетской клинической больницы №1 (Акт 428 от 29.04.2024) и включены в программу дополнительного профессионального образования врачей «Усиленная наружная контрпульсация в терапевтической практике», а также в программу обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов (Акт 430 от 29.04.2024).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам паспорта кардиологии 3, 6, 14.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные соискателем результаты достоверны, базируются на достаточном клиническом материале (в основную часть исследования включено 120 пациентов, в дополнительную – еще 90; выполнено в общей сложности 26240 часов УНКП; период наблюдения – 36 месяцев), получены с применением комплекса современных информативных доступных методов исследования (аппланационная тонометрия, фотоплетизмография, компьютерная капилляроскопия, эхокардиография, оценка качества жизни, толерантности к нагрузке, регистрация клинических исходов), подвергнуты аналитической и статистической обработке. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерная база данных) проверена и соответствует материалам, представленным в диссертации. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации обеспечена клинической апробацией результатов и публикацией результатов в российских и международных базах данных.

Основные результаты диссертации представлены в виде 4 докладов на XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018 г.), конференции Американской кардиологической ассоциации (Индия, 2024 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Курортная медицина - современные концепции, методы, технологии» (Екатеринбург, 2024 г.), XII Международном образовательном форуме «Российские Дни Сердца» (Санкт-Петербург, 2025 г.).

Апробация научно-квалификационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук состоялась на заседании кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №11 от 17 февраля 2025 года).

Личный вклад автора

Вклад соискателя ученой степени заключается в выстраивании собственной концепции идеи исследования, постановке цели и задач, планировании и координации этапов исследования, поиске информационных ресурсов в базах данных eLibrary, Pubmed, «КиберЛенинка», академия Google, обзоре научной литературы, выборе объекта исследования, разработке методологии и дизайна исследования, проведении обследования и лечения участников, анализе и интерпретации данных, формулировании выводов, разработке алгоритмов и практических рекомендаций, а также в поиске финансовой поддержки для проведения научно-исследовательской работы. Соискателем лично проведено лечение 210 пациентов усиленной наружной контрпульсацией (всего выполнено 26695 часов УНКП) и наблюдение их в течение до 3 лет (450 пациенто-лет). Также соискателем выполнено около 2500 сосудистых исследований (пальцевая фотоплетизмография, аппланационная тонометрия, компьютерная видеокапилляроскопия), 1076 тестов 6-минутной ходьбы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций

на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Результаты научно-исследовательской работы доложены на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 324 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 238 источников, в том числе 67 отечественных и 171 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 77 таблицами и 85 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из главных причин смертности и инвалидности во всем мире. Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из ведущих по распространённости и прогностически неблагоприятных состояний [153]. За последние двадцать лет значительные улучшения были достигнуты благодаря оптимизации медикаментозной терапии и увеличению количества и качества процедур реваскуляризации, что привело к заметному снижению уровня смертности и увеличению продолжительности жизни пациентов с ИБС. Однако существуют определенные ограничения, такие как предельный срок службы стентов и шунтов, а также недостаток убедительных доказательств превосходства стратегий реваскуляризации над консервативными методами лечения в плане влияния на долгосрочный прогноз заболевания. Эти факторы способствуют росту числа пациентов с устойчивым течением ИБС, которое трудно контролировать традиционными методами [165, 200].

У некоторых из них возможности для реваскуляризации, как стентирования, так и шунтирования, оказываются ограничены из-за индивидуальных факторов, например, высокого хирургического риска (возраст, сопутствующие заболевания) или неблагоприятной анатомии коронарных сосудов (многососудистые поражения, микроваскулярные нарушения, ранее проведенные процедуры). В итоге прогрессирующее течение ИБС осложняется развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая еще больше снижает качество жизни таких больных, их функциональные возможности, затрудняя их реабилитацию.

ХСН является серьезной проблемой в кардиологии. Причинами этого являются высокие распространенность (1-3% общей популяции или около 64,3 миллионов человек при заболеваемости 1-20 случаев на 1000 населения) и смертность (30-дневная смертность – 2-3%, 12-месячная – 15-30%, трехлетняя –

30-50%, пятилетняя – до 50-75%) [63, 64, 72, 152]. Эпизоды декомпенсации, нередко сопровождающие сердечную недостаточность, требуют неотложной медицинской помощи или госпитализации.

Анализ динамики состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявил, что в течение первых 18 месяцев после подтверждения диагноза у приблизительно одного из шести больных наступала декомпенсация заболевания. Более того, уже в течение первого месяца после выписки из стационара повторная госпитализация потребовалась 56% пациентов, что указывает на высокую частоту ранних неблагоприятных исходов в данной когорте [72]. Расширение распространенности ХСН в общей популяции может быть объяснено целым рядом факторов. Прежде всего, это связано с увеличением продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне существенного прогресса в области диагностики, лечения и вторичной профилактики. Однако нельзя не отметить, что удлинение жизни зачастую сопровождается накоплением хронических патологий, что, в свою очередь, повышает риск развития сердечной недостаточности. В этой связи требуется более активное развитие программ длительного амбулаторного наблюдения и персонализированной коррекции факторов риска для стабилизации состояния таких больных.

Все эти обстоятельства приводят к росту расходов на здравоохранение, связанных с лечением ХСН по всему миру [152]. При этом, прогнозируемая распространенность ХСН будет возрастать в связи с ростом продолжительности жизни населения и сохранение высокой распространенности основных заболеваний, являющихся причинами ХСН – ИБС и артериальная гипертензия (АГ), а также сохранения относительно высоких уровней смертности этих пациентов [72, 152].

В Европейской части РФ распространенность ХСН I–IV ФК выросла с 6,1 в 1998 году – до 8,2% в 2017 году, а ХСН III–IV ФК – с 1,8 до 3,1% соответственно. Среди причин ХСН за этот период увеличилась роль инфаркта миокарда и СД, количество лекарственных средств, принимаемых пациентами по поводу ХСН.

Последний фактор может лежать в основе снижения темпов прироста распространенности ХСН заболевания в 2007–2017 гг. [62].

Несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечной недостаточности, вопрос значительного улучшения прогноза у таких пациентов остается открытым и требует дальнейшего изучения. Одним из ключевых исследований в этой области стало эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН, которое охватило около 19 500 участников [62].

Согласно опубликованным данным, средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II функционального класса по классификации NYHA составляет около 8,4 лет. У лиц с более тяжёлым течением заболевания (III–IV ФК) этот показатель снижается до 3,8 лет, что подчёркивает резкое ухудшение прогноза при прогрессировании сердечной недостаточности [52]. Представленные результаты актуализируют необходимость внедрения дополнительных терапевтических стратегий, способных улучшить клинические исходы и качество жизни пациентов с ХСН [62].

По данным G. Savarese и соавт. после выписки 30-дневная смертность пациентов с ХСН составила 2-3%, 1-летняя – 15-30%, 3-летняя – 30-50%, а 5-летняя – 50-75% [152]. В регистр ESC-HF-L в 2011-2013 годах включались пациенты с острой сердечной недостаточностью (n=12 440; впервые возникшей или декомпенсацией ранее существовавшей ХСН, нуждающиеся в приеме диуретиков, инотропов или вазодилататоров) и ХСН из 21 страны Евросоюза. За первый год уровень смертности составил 23,6% среди пациентов с острой сердечной недостаточностью и 6,4% среди тех, кто страдал хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Интересно отметить, что показатели смертности значительно различались между разными европейскими странами, участвовавшими в исследовании: от 21,6% до 36,5% у больных с острой формой заболевания и от 6,9% до 15,6% у пациентов с ХСН [146].

По данным регистра ESC-HF-LT годовая смертность среди больных сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ), наблюдавшихся амбулаторно, достигла 8,8%, при сердечной недостаточностью с

умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ) – 7,6%, а самой низкой она оказалась при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) – 6,3% [143].

Важное место в ведении пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС занимают фармакотерапия и реваскуляризации, направленные на лечение собственно ИБС. Тем не менее, каждая из этих стратегий имеет свои ограничения, которые препятствуют их широкому и эффективному применению. Важно отметить, что консервативные мероприятия (фармакотерапия, модификация образа жизни) требуют определенного времени для развития устойчивых эффектов с уменьшением выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности [165, 221]. Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) представляет собой важный компонент комплексного лечения пациентов, страдающих от рефрактерной ишемической болезни сердца (ИБС), а также хронической сердечной недостаточности (ХСН). Этот подход направлен на улучшение качества жизни больных и снижение риска развития осложнений, связанных с данными заболеваниями.

Этот метод направлен на достижение наилучших результатов в управлении состоянием пациента путем назначения соответствующих лекарственных препаратов, что способствует улучшению качества жизни больного и снижению риска возможных осложнений. Медикаментозное лечение направлено на поддержание стабильного состояния пациента и улучшение качества его жизни. Однако, несмотря на эффективность ОМТ, существуют ситуации, когда возникает необходимость в применении инвазивных процедур. Эти методы используются преимущественно в случаях, представляющих непосредственную угрозу жизни пациента. К таким ситуациям относятся прогрессирующая стенокардия, нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда, особенно если эти состояния сопровождаются обструктивными изменениями в коронарных артериях.

Также они применяются для плановой реваскуляризации при наличии значимых стенозов в коронарном русле. В данном случае фармакотерапия играет

вспомогательную роль на всех стадиях лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Исследование ORBITA продемонстрировало, что использование чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) у пациентов старше 65 лет с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) не обеспечило значительного улучшения клинических исходов лечения в период наблюдения продолжительностью 4,6 года [190]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ИБС и цереброваскулярные нарушения, оптимальная медикаментозная терапия способствует снижению общего риска смерти на 40% и вероятности серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 25-30% [52, 112].

Несмотря на довольно широкие возможности медикаментозного лечения стабильной ИБС, в том числе течение которой осложнилось развитием ХСН, остается значительное число пациентов, у которых проводимое лечение имеет недостаточный эффект на клинические проявления заболевания. Особенно это касается ведения пациентов с рефрактерной стенокардией, где требуется индивидуализированный подход, учитывающий все доступные варианты лечения [177, 178].

Медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) считается успешным в значительной степени благодаря соблюдению пациентом назначенного курса терапии. Важную роль играют различные факторы, такие как поддержание необходимого уровня физической активности, полный отказ от вредных привычек, а также другие аспекты здорового образа жизни. Все эти элементы способствуют эффективности лечения и улучшению общего состояния здоровья пациента [58, 158, 166, 202]. Однако фармакотерапия не устраняет основные элементы патогенеза ИБС: одной лишь ОМТ недостаточно для ликвидации атеросклеротических изменений в коронарных артериях, хотя определенные препараты могут существенно замедлить прогрессирование коронарной обструкции и улучшить исходы заболевания [58, 71]. Исследование ISCHEMIA показало, что инвазивное лечение (реваскуляризация) пациентов со стабильным течением ИБС не снижала риск госпитализаций по причине

декомпенсации сердечной недостаточности. Анализ подгрупп также выявил, что пациенты с высоким риском, включая множественные поражения коронарных сосудов, значимый стеноз проксимальной части передней нисходящей артерии и выраженную ишемию, не имели лучших результатов после хирургического вмешательства по сравнению с теми, кто проходил медикаментозное лечение [163]. У пациентов с хроническими коронарными синдромами и наличием доказанной при обследовании ишемии миокарда проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (АКШ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией не привело к долгосрочному снижению смертности по сравнению с теми, кто получал только консервативное лечение [52, 101]. R. Al-Lamee и коллеги подчеркивают важность медицинского наблюдения после операций, принимая во внимание изменение частоты рецидивов или тяжести стенокардии при стабильной ИБС. Исследование ORBITA представляло собой рандомизированное контролируемое испытание, целью которого было сравнение эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и фиктивной процедуры (плацебо) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), проявляющейся в виде стенокардии. В исследование включались пациенты с выраженными анатомическими и/или гемодинамическими коронарными стенозами. Результаты исследования показали, что ЧКВ не привело к значительному улучшению симптомов или функционального состояния пациентов по сравнению с плацебо. Это поставило под сомнение общепринятую практику широкого применения ЧКВ в лечении стабильной ИБС и подчеркнуло необходимость индивидуального подхода к выбору метода лечения для каждого пациента.

Анализ основной конечной точки показал отсутствие значительных различий между двумя группами испытуемых в плане увеличения продолжительности физических нагрузок. Это дало основание авторам предположить, что наблюдаемые улучшения клинических показателей после ЧКВ могут быть обусловлены также эффектом плацебо [52, 190].

У больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), учитывая неоднозначность хирургических методов лечения, важным ограничением остается срок эффективной работы сосудов после восстановления кровотока. В первые пять лет после имплантации стентов с лекарственным покрытием вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений достигает 24%. Согласно долгосрочным исследованиям среди пожилых пациентов старше 70 лет, среднее время выживаемости после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) составляет 7,7 года, тогда как после операции коронарного шунтирования (АКШ) – 7,9 года [52]. При этом, изучаемые показатели (10-летняя смертность от всех причин, ожидаемая продолжительность жизни, 5-летняя смертность от серьезных сердечно-сосудистых событий, 5-летний статус качества жизни) не зависели от вида проведенной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) [68].

Другим ограничивающим фактором для проведения ЧКВ или АКШ у пациентов со стабильной ИБС является объективная невозможность применения процедур реваскуляризации. Итак, в исследование CLARIFY были включены 32 105 амбулаторных пациентов, перенесших инфаркт миокарда, страдающих стенокардией и имеющих признаки ишемии миокарда, подтвержденной ангиографически или после реваскуляризации. Некоторые пациенты, страдающие от стенокардии (грудной жабы), сопровождающейся признаками ишемии миокарда (недостаточного кровоснабжения сердечной мышцы), рассматривались как кандидаты для проведения процедуры реваскуляризации (восстановления кровотока через коронарные артерии). Тем не менее, несмотря на необходимость такого лечения, оно не было проведено из-за ряда факторов, связанных с общим состоянием здоровья пациентов. В частности, препятствием стали следующие обстоятельства: Распространенное поражение нескольких сосудов коронарной системы, особенно выраженное у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Наличие сахарного диабета, который усугубляет риски осложнений при проведении хирургических вмешательств. Присутствие серьезных сопутствующих заболеваний, значительно увеличивающих вероятность неблагоприятных исходов операции. Таким образом, решение о проведении

реваскуляризации откладывалось или отменялось ввиду вышеперечисленных медицинских противопоказаний [197]. Следует отметить, что значимый вклад в улучшение прогноза и замедление прогрессирования ХСН внесли ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АПНИ), а также ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ2) [157].

По данным Н.У. Chang при применении сакубитрила/валсартана отмечено снижение госпитализаций по поводу ХСН на 30,9% по сравнению с эналаприлом (отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,51-0,85; $p = 0,001$). Частота смертей от любых причин, сердечно-сосудистая смерть, внезапная смерть и повторная госпитализация по поводу ХСН были значительно ниже в группе АПНИ [206].

По результатам исследования PARAGON HF, снижение частоты развития первичной конечной точки после медианы наблюдения длительностью 35 месяцев составило 13% в группе пациентов, принимавших сакубитрил/валсартан по сравнению с группой приема только валсартана (относительный риск: 0,87, 95 % IC: 0,753-1,005, $p = 0,058$). Несмотря на отсутствие значимости, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была снижена (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,72-1,00), тогда как в отношении сердечно-сосудистой смертности не наблюдалось никакой пользы [205].

По данным мета-анализа F. Zannad и соавт. объединенный эффект лечения дапаглифлозином или эмпаглифлозином заключался в снижении смертности от всех причин на 13% (отношение рисков 0,87, 95% ДИ 0,77-0,98; $p=0,018$) и сердечно-сосудистой смертности на 14% (отношение рисков 0,86, 0,76-0,98; $p=0,027$). Наблюдалось уменьшение общего риска смерти из-за сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации о причине декомпенсации сердечной недостаточности на 26% (коэффициент риска 0,74, 95% доверительный интервал 0,68-0,82; $p<0,0001$), а также сокращение числа повторных госпитализаций из-за сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти на 25% (коэффициент риска 0,75, 95% доверительный интервал 0,68-0,84; $p<0,0001$). Риск комбинированного исхода почечных заболеваний также снизился (коэффициент риска 0,62, 95% доверительный интервал 0,43-0,90; $p=0,013$) [208].

Однако, даже имеющийся прогресс в ведении пациентов с ХСН пока не в силах остановить рост ее распространенности, что требует поиска дополнительных методов лечения таких пациентов, способных эффективно дополнить имеющиеся консервативные и инвазивные стратегии.

Еще одним направлением в лечении пациентов с ХСН является кардиореабилитация (аэробные упражнения и тренировка мышечной силы различной интенсивности и частоты), которые ассоциированы с увеличением функционального резерва, качества жизни и снижением частоты неблагоприятных событий [170]. Однако, исходно низкая толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ХСН снижает их приверженность такому виду лечения.

1.2 Рефрактерная стенокардия

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов со стабильным течением ИБС (РКО с 2015 года [16] по 2020 год [58], ESC с 2013 года [69] по настоящее время, АСС/АНА с 2012 года [80] по настоящее время) рефрактерная стенокардия является основным показанием для включения УНКП в комплекс лечебных мероприятий.

При сохранении симптомов более трех месяцев и подтверждении временной ишемии миокарда при наличии значимого поражения коронарных артерий можно говорить о рефрактерной стенокардии. Фармакологическое лечение, включая препараты второго и третьего ряда, в таких случаях не обеспечивает адекватного контроля над симптомами. Кроме того, методы реваскуляризации, такие как АКШ и ЧКВ, также не приносят желаемого результата или их применение оказывается нецелесообразным [58]. Одним из видов рефрактерной стенокардии является микроваскулярная стенокардия, которая связана с минимальными признаками ИБС и вызывается как эндотелий-независимой, так и эндотелий-зависимой дисфункцией микроциркуляторных сосудов при отсутствии значимых коронарных стенозов [99]. Несмотря на значительные достижения в методах чрескожного

коронарного вмешательства при хронической окклюзии, 10-25% пациентов не получают адекватной реваскуляризации из-за сочетания локализации, размера сосуда и особенностей поражения (диффузное), что приводит к сохраняющейся ишемии и стенокардии. К тому же многие из этих пациентов имеют слишком высокий риск для проведения АКШ, а повторное АКШ представляет технические трудности и приводит к увеличению периоперационной и внутрибольничной смертности [99]. Сохраняющиеся симптомы приводят к серьезным ограничениям образа жизни, функционального статуса и инвалидности. Следует отметить, что в популяции также происходит накопление лиц с рефрактерной стенокардией вследствие прогрессирования ИБС с предшествующими ЧКВ и/или АКШ (спустя 5-15 лет после проведения процедур реваскуляризации), в том числе течение ИБС у которых осложнилось сердечной недостаточностью. Если ранее долгосрочный прогноз у таких пациентов считался довольно плохим (5-летняя смертность 37% [174]), то последние 10-15 на фоне ОМТ и немедикаментозных мероприятий он улучшился (5-летняя смертность 17% [200]).

По данным T.D. Henry и соавт., при анализе данных 1200 пациентов с рефрактерной стенокардией 72,4% имели в анамнезе АКШ, 74,4% - ЧКВ, 72,6% - перенесенный инфаркт миокарда, 78,3% - многососудистую ИБС [175]. У 32,6% пациентов течение ИБС осложнилось развитием сердечной недостаточности, при этом 5-летняя смертность составила 27,8%. При анализе Каплана-Мейера среди пациентов с рефрактерной стенокардией смертность в течение 1-го года составила 3,9%, а 5-летняя смертность – 17,5% (из них 29,4% умерли от сердечной недостаточности). В целом эти данные оказались существенно ниже, чем в предшествующее десятилетие, чему способствовали улучшенные стратегии вторичной профилактики, научно-обоснованная медикаментозная терапия и приверженность ей, более совершенные методы реваскуляризации, агрессивная модификация образа жизни.

Помимо УНКП [58, 73, 145] при ведении таких пациентов рекомендовано рассмотреть возможность применения эпидуральной спинномозговой электростимуляции [58], редукция коронарного синуса [73, 145]. Генная терапия

рефрактерной стенокардии [86] и применение эндотелиальных факторов роста [83] находится в разработке, однако возможности имеющихся методов исчерпаны не полностью, в частности УНКП.

Внедрение УНКП в клиническую практику при ИБС в США произошло после публикации результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования MUST-ЕЕСР еще в 1999 году [219]. Однако в большинстве программ ординатуры по терапии и кардиологии для взрослых во всех странах, в том числе и в России, по-прежнему не хватает практических занятий по УНКП. Многие практикующие кардиологи сегодня не знакомы с этим неинвазивным методом лечения и, соответственно, не рекомендуют его пациентам при наличии показаний (симптомная ИБС – стабильная стенокардия рефрактерного течения на фоне ОМТ и коронарной реваскуляризации в анамнезе, проведение которой в данный момент не представляется возможным). Недостаточное применение УНКП у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца существенно ограничивают накопление знаний об эффективности этого метода лечения для облегчения симптомов и улучшения качества жизни.

УНКП еще в 2007 году включена в рекомендации АСС/АНА в качестве дополнительной терапии (IIb, В) для облегчения состояния пациентов с нестабильной стенокардией, а позже – и стабильной ИБС. Однако, большинство пациентов с ИБС никогда не слышали об этом методе лечения. Одной из вероятных причин медленного внедрения УНКП в клиническую практику является длительное время, необходимое для достижения заметных результатов, по сравнению с немедленным эффектом процедур реваскуляризации [78]. В США центры Medicare и Medicaid, как и ряд частных страховых компаний, компенсируют затраты на проведение УНКП пациентам с рефрактерной стенокардией. В РФ лечение УНКП пациентов с рефрактерной стенокардией входит в ряд территориальных тарифных соглашений Обязательного Медицинского Страхования. Некоторые сторонние плательщики в США считают УНКП экспериментальной терапией и отказывают в страховом покрытии, даже если представлено письмо о медицинской необходимости.

Повторный курс УНКП рекомендуется пациентам с рефрактерной стенокардией если предыдущий курс УНКП привел к устойчивому улучшению симптомов с уменьшением симптомов стенокардии более чем на 25% или улучшением на 1 или более классов стенокардии, и с момента предыдущего курса УНКП прошло не менее трех месяцев [78]. При ведении пациентов с рефрактерной стенокардией с помощью УНКП применялись стандартные протоколы, однако эффективность альтернативных протоколов УНКП не изучалась [67].

1.3 Сосудистые нарушения при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности

Важное место в развитии и прогрессировании ХСН отводится сосудистым нарушениям, таким как дисфункция эндотелия, сосудистая жесткость, периферическое сопротивление сосудов, нарушение регуляции сосудистого тонуса и др. [120, 121, 229].

Эндотелиальная дисфункция, вызванная окислительным стрессом, способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности. Изменения эндотелиальной функции и пути оксида азота-циклического гуанозинмонофосфата (НО-цГМФ) участвуют в патофизиологии сердечной недостаточности как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса. Действительно, измененная эндотелий-зависимая вазодилатация, вызывающая повторяющиеся эпизоды ишемии/реперфузии, может вызвать хроническое оглушение миокарда с систолической дисфункцией и повышенную диастолическую жесткость с диастолической дисфункцией. Более того, измененный путь НО-цГМФ напрямую влияет на гомеостаз миокарда. Эндотелиальная дисфункция связана с худшим прогнозом и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий [203].

Повышенная артериальная жесткость также является фактором риска развития и прогрессирования ХСН как у лиц с СД, так и без него. Повышенная жесткость артерий связана преимущественно с факторами риска при СНсФВ,

такими как АГ, СД и ожирение, которые усугубляют прогрессирование заболевания. Вмешательства, направленные на снижение жесткости артерий (фармакотерапия, изменение образа жизни) имеют потенциал улучшения диастолической функции ЛЖ и течения ХСН [162].

Kuichi S. и соавт. проводили оценку сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) у пациентов с ХСН [204]. При многофакторном анализе CAVI был независимым прогностическим фактором возникновения основных неблагоприятных сердечных событий (сердечно-сосудистая смерть или повторная госпитализация по поводу ХСН) в течение 1 года после выписки пациентов с ХСН (отношение рисков 1,33; 95% ДИ 1,05-1,68).

ХСН представляет собой последнюю, терминальную стадию сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, начало и развитие ХСН могут значительно изменяться благодаря появлению и внедрению новых методов диагностики и терапии. Эти инновации позволяют выявлять заболевание на более ранних этапах, контролировать прогрессирование ремоделирования сердца, а также предотвращать ухудшение нейрогуморальных и клеточных метаболических нарушений, что в итоге может существенно улучшить прогноз при ХСН. Поиск дополнительного метода лечения, способного оказать позитивное влияние на развитие и прогрессирование ХСН, а также на имеющиеся сосудистые нарушения при этом заболевании является актуальным в настоящее время.

1.4 Методы исследования сосудистых нарушений

Применение тех или иных диагностических методов в исследованиях определяется не только их специфичностью, чувствительностью и воспроизводимостью, но и наличием в арсенале исследовательской команды. Среди инструментальных методов оценки функции сосудов в настоящем исследовании применялись компьютерная видеокапилляроскопия ногтевого ложа, фотоплетизмография, аппланационная тонометрия, имеющие широкие возможности оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла.

Кроме того, результаты структурно-функционального анализа сосудов, полученные в ходе этих исследований, зависят не только от степени тяжести заболевания, но и от используемого медикаментозного лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эффективная фармакотерапия может способствовать улучшению показателей, что делает данные методы диагностики полезными для неинвазивного анализа как степени сосудистых заболеваний, так и результативности лечения у пациентов с ишемией миокарда и сахарным диабетом [52, 53]. Тем не менее, исследования по оценке влияния наружной контрпульсации с использованием видеокапилляроскопии ногтевой пластины, фотоплетизмографии и аппланационной тонометрии ранее не проводились. Связь между изменениями микроциркуляции в сосудах сетчатки и области вокруг ногтей с тяжестью поражения коронарных артерий при ишемической болезни сердца представляет определенный интерес [84]. Хотя эти микроциркуляторные изменения не являются специфичными для ИБС, они демонстрируют структурно-функциональные нарушения капилляров кожи, которые коррелируют с тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний или их стадиями в контексте сердечно-сосудистого континуума [52]. Следовательно, оценка изменений капилляров в коже может послужить индикатором эффективности различных терапевтических вмешательств, направленных на улучшение микроциркуляции [59, 187].

1.4.1 Компьютерная видеокапилляроскопия

Компьютерная видеокапилляроскопия предоставляет возможность в реальном времени обнаруживать как функциональные, так и структурные нарушения в капиллярном русле. В числе показателей, отражающих функциональную составляющую капилляров, можно выделить скорость капиллярного кровотока и ряд других ее производных. Данный показатель является весьма изменчивым и подвержен воздействию различных факторов, поэтому исследование капиллярной функции основывается на оценке их вазореактивности в ответ на стимулы, применяемые во время проведения тестов.

При капилляроскопии обычно исследуют структурные параметры, включая плотность капиллярной сети в состоянии покоя (ПКСп). Дополнительно анализируют изменения ПКС при артериальной (реактивная гиперемия; ПКСрг) либо венозной (ПКСво) окклюзии [43].

Плотность капиллярной сети вычисляется путем подсчета числа капилляров на единицу заданной площади (1 мм^2 или поле зрения) и определяется в состоянии покоя. В этом состоянии некоторые капилляры остаются закрытыми и не функционируют, что создает резерв, способный активизироваться при необходимости.

В зависимости от цели проведения капилляроскопии может выбираться различное увеличение (Рисунок 1).

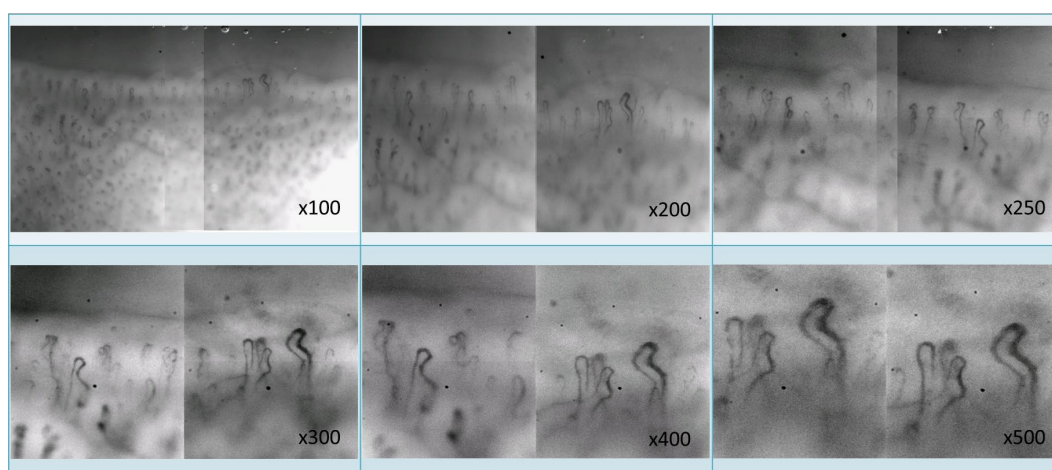


Рисунок 1 – Статичные снимки капиллярной сети при различном увеличении (собственные данные)

Для определения изменений в ПКС требуется проведение функциональных тестов, таких как венозная окклюзия, капиллярное разряжение (как функциональное, так и структурное), или восстановления. Функциональное разряжение капилляров фиксируется в тех случаях, когда капилляры, хотя и имеются анатомически, не перфузируются в условиях повышенной метаболической активности. Этот аспект анализируется во время пробы с реактивной гиперемией, где подсчитывают ПКС до и после компрессии артерии. Обычно, при нормальных условиях, в ходе этой пробы увеличивается количество

перфузируемых капилляров за счет мобилизации капиллярного резерва. Функциональное разрежение наблюдается, если после пробы плотность капилляров оказывается ниже, чем в состоянии покоя, что характеризует функциональное состояние микроциркуляторного русла. О структурном разрежении можно говорить, когда количество перфузируемых капилляров уменьшается из-за их анатомического отсутствия. Для оценки структурного разрежения требуется максимизация капиллярного кровотока, что достигается наиболее эффективно с помощью пробы с венозной окклюзией. Оценка плотности капилляров проводится как до, так и после компрессии вен. Наличие или отсутствие структурного разрежения определяют по отсутствию роста плотности капилляров после пробы. Восстановление капилляров, известное также как «капиллярное рекрутирование» («capillary recruitment»), наблюдается в случае, если плотность капилляров после выполнения теста превышает показания в покое, и это изменение выражается в процентном соотношении (Рисунок 2).

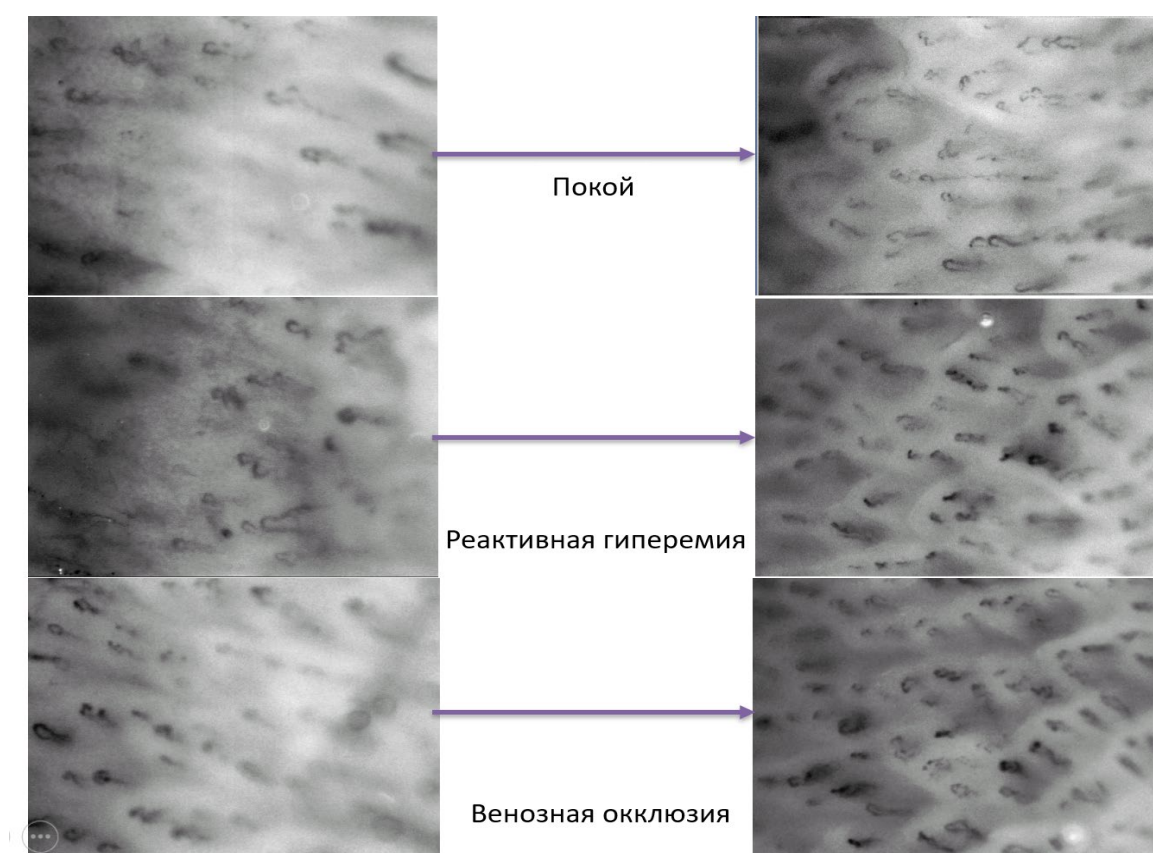


Рисунок 2 – Статичные снимки для оценки плотности капиллярной сети (покой, пробы с реактивной гиперемией и венозной окклюзией) (собственные данные)

Среди изменений конфигурации капиллярных петель выделяют открытые, пересекающиеся и кустистые. Открытые и пересекающиеся капилляры считаются вариантом нормы, а кустистые капилляры в норме имеются в небольшом количестве. Низкая степень извитости определяется при доле извитых капилляров не более 25% в поле зрения, умеренная – 25-75%, высокая степень – 75% и более извитых капилляров. При сердечно-сосудистых заболеваниях и, в частности, при ХСН, отмечается изменения ПКС в покое и в пробах, структурное и функциональное разрежение капилляров, изменения конфигурации с увеличением доли извитых и кустистых капилляров с формированием шунтов.

Снижение плотности капилляров тканей, в том числе в миокарде, приводит к увеличению межкапиллярного расстояния, гипоперфузии ткани, хронической гипоксии и нарушению функционального состояния клеток, что стимулирует патологическую активацию тканевых нейрогуморальных систем (ангиотензин, цитокины, вазоактивные молекулы). Это приводит к усугублению патологических процессов в миокарде, увеличению нагрузки на сердце и прогрессированию ХСН. Установлена связь между степенью выраженности структурных и функциональных изменений капилляров кожи и показателями работы левого желудочка [59]. Тем не менее, характер изменений, наблюдаемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не уникален для какой-либо конкретной болезни.

В рамках исследования изучались структурные и функциональные характеристики капиллярного русла. На этапе базовой оценки определялась плотность капилляров в состоянии покоя (ПКСп), отражающая количество активно перфузируемых сосудов на единицу площади поля зрения [52].

Резервные возможности микроциркуляции исследовались с помощью двух функциональных проб. В тесте с венозной окклюзией регистрировали плотность капиллярной сети (ПКСво), оценивая максимальный объём кровенаполнения при искусственном ограничении венозного оттока. В тесте с реактивной гиперемией измеряли плотность капилляров (ПКСрг), характеризующую способность

капилляров к быстрому восстановлению перфузии после кратковременного прекращения артериального кровотока.

Дополнительно рассчитывались обобщённые показатели: процент перфузируемых капилляров (ППК) и процент капиллярного восстановления (ПКВ), определяемые по следующим формулам:

Формула расчёта ППК:

$$\text{ППК} = \left(\frac{\text{ПКС}_{\text{рг}}}{\text{ПКС}_{\text{во}}} \right) \times 100\% \quad (1)$$

При нормальных условиях ППК составляет $92,5 \pm 5,3\%$ и отражает соотношение числа функционирующих капилляров в тесте с реактивной гиперемией к их числу в тесте с венозной окклюзией.

Формула расчёта ПКВ:

$$\text{ППВ} = \left(\frac{\text{ПКС}_{\text{рг}} - \text{ПКС}_{\text{п}}}{\text{ПКС}_{\text{во}}} \right) \times 100\% \quad (2)$$

Нормальные значения ПКВ составляют $16,5 \pm 7,1\%$, что отражает долю капилляров, дополнительно вовлекаемых в тканевую перфузию при проведении пробы с реактивной гиперемией относительно максимально достигнутого уровня при венозной окклюзии.

Проведение межгрупповых сравнений результатов в рамках данного исследования позволяет уменьшить зависимость от отсутствия четких референсных значений ряда капилляроскопических параметров.

1.4.2 Пальцевая фотоплетизмография

Одним из наиболее простых и быстрых способов инструментальной диагностики функции эндотелия является анализ формы объемной пульсовой волны, зарегистрированной с помощью фотоплетизмографического пальцевого датчика с обработкой полученного сигнала на компьютере. Контур объемной пульсовой волны состоит из систолической (прямой) и отраженной пульсовых волн.

При проведении фотоплетизмографии применяются оптические сенсоры, функционирующие в ближнем инфракрасном диапазоне, что обеспечивает четкую регистрацию пульсовой волны объема (Рисунок 3). Для этого палец пользователя фиксируется в специальном зажиме на устройстве, после чего сквозь палец проходит световой поток от инфракрасного светодиода. Излучение, преодолев всю толщину пальца, улавливается на противоположной стороне оптическим сенсором, что позволяет получить фотоплетизмограмму, отражающую изменения объема перфузии в процессе сердечного цикла.

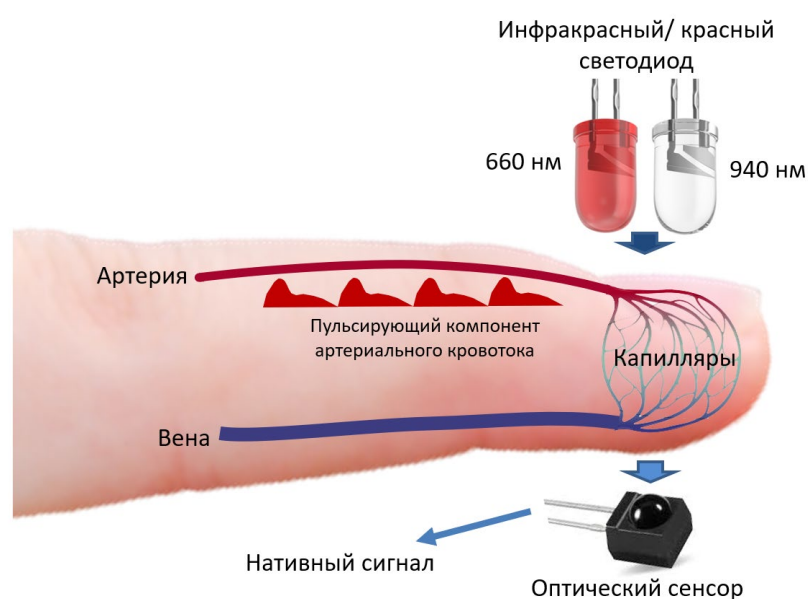


Рисунок 3 – Принципиальная схема работы фотоплетизмографического датчика (собственный материал)

Дальнейший анализ пульсовых волн, их интервалов и амплитуд, фаз работы сердца позволяет оценить структурные и функциональные показатели как крупных артерий, так и микроциркуляторного русла [59].

Анализ пульсовой волны в состоянии покоя включал оценку индекса жёсткости (SI) и индекса отражения (RI) [43, 52]. Индекс жёсткости (SI) использовался для количественной характеристики скорости распространения пульсовой волны по крупным сосудам, включая аорту и её основные ветви, и служил интегральным показателем структурной жёсткости артериальной стенки [52]. Расчёт осуществляли по формуле:

$$SI = \frac{L}{T} \text{ (м/с)}, \quad (3)$$

где L – длина аорты (м), T – время прохождения пульсовой волны (сек).

Физиологические значения SI варьируют в диапазоне от 5 до 8 м/с. Превышение этих показателей интерпретировалось как проявление повышенной ригидности артерий, характерной для атеросклеротических изменений или структурной перестройки сосудистой стенки при гипертонической болезни.

В настоящем исследовании оценка состояния артериального русла включала расчёт индекса отражения (RI). RI описывает состояние мелких мышечных артерий (доля отражённой составляющей в пульсовой волне) и определяется по формуле:

$$RI = \frac{B}{A} \times 100\%, \quad (4)$$

где B – амплитуда отражённой пульсовой волны, A – амплитуда прямой волны.

В физиологических условиях значение RI не превышает 30 %. Повышение данного показателя трактовалось как свидетельство ремоделирования артерий мышечного типа, что характерно для пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и рядом других заболеваний.

Для анализа вазомоторной функции эндотелия проводился окклюзионный тест с последующим расчётом индекса окклюзии (OI) и фазового сдвига (PS). Индекс окклюзии рассчитывали по формуле:

$$OI = \frac{A_{ph}}{A_0}, \quad (5)$$

где A_{ph} – амплитуда пульсового сигнала после индуцированной реактивной гиперемии, A_0 – амплитуда пульсового сигнала в состоянии покоя. Физиологические значения OI превышают 2,0. Снижение данного показателя расценивалось как признак нарушения эндотелиальной функции в системе мелких артерий и артериол [52]. Значения ниже 2 указывают на нарушение регуляции сосудов на уровне микроциркуляции, характерное для артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, низкого уровня физической активности, курения и других факторов.

Фазовый сдвиг индекса окклюзии (PS) демонстрирует реакцию сосудов в больших артериях ниже области окклюзии (способность крупных сосудов регулировать кровоток). PS определяется задержкой пульсирующего сигнала после окклюзии относительно сигнала от здоровой конечности. Нормально PS должен составлять более 10 секунд. Если PS меньше 10 секунд, это свидетельствует о дисфункции эндотелия крупных сосудов, что наблюдается при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, сахарном диабете, низком уровне физической активности, курении и других факторах.

Графическое представление результатов контурного анализа фотоплетизмограммы и окклюзионной пробы показано на Рисунках 4–5.

Фотоплетизмография представляет собой информативный метод оценки сосудистых характеристик при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Колебания индекса жесткости (SI) существенно коррелируют с уровнем артериального давления (АД). Изменения показателя преломления (RI) указывают на тонус артериол (сопротивляющихся сосудов), а также частично – на вязкость крови.

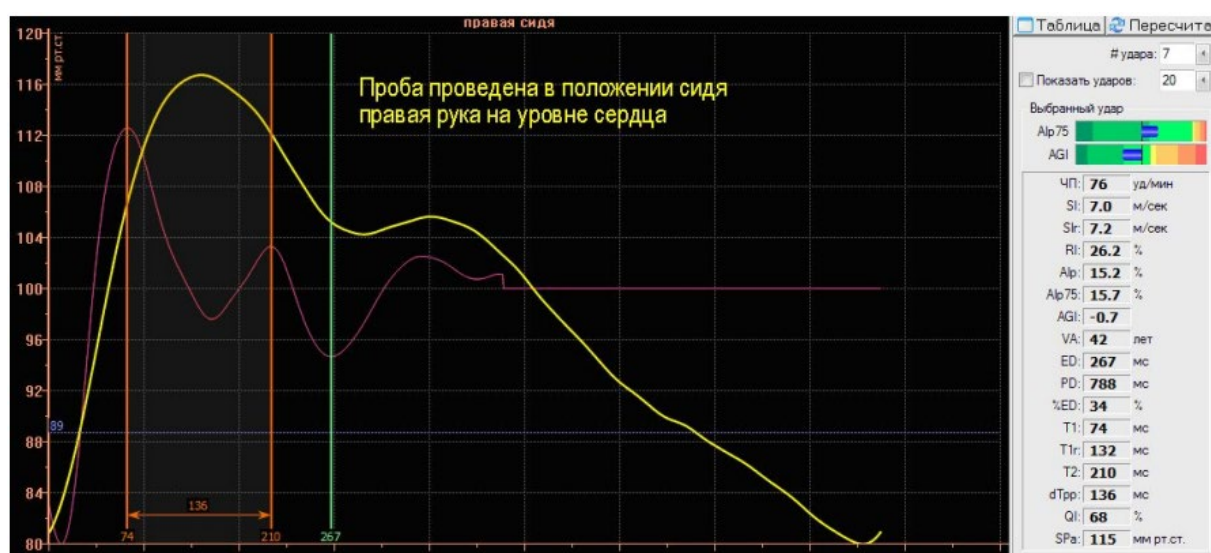


Рисунок 4 – Контурный анализ фотоплетизмограммы (собственные данные)



Канал 1 – регистрация пульсового сигнала с исследуемой конечности в покое, в фазе окклюзии и в фазе реактивной гиперемии. Отражает динамику амплитуды сигнала и уровень восстановительной реакции сосудистого русла после прекращения ишемии; Канал 2 – контрольная запись пульсового сигнала с противоположной конечности, находящейся в состоянии физиологического покоя на протяжении всей пробы; ФГТ1 – спектральный анализ пульсовых волн с исследуемой конечности; Контроль – спектральный анализ сигнала с контрольной конечности.

Рисунок 5 – Контурный анализ параметров пульсовой волны при проведении окклюзионной пробы (собственные данные)

В правой части рисунка представлены расчетные параметры: индекс окклюзии по амплитуде и фазовому сдвигу, амплитуды сигналов, уровни пульсового давления и частота пульса.

Эти параметры могут использоваться как маркеры присутствия и степени тяжести атеросклероза сосудов [45, 52, 151, 182]. Фазовое смещение (PS) отражает дисфункцию эндотелия в области более крупных сосудов и может являться значимым индикатором снижения скорости пульсации волн при увеличенной жесткости стенок сосудов [20, 42]. В нескольких исследованиях была показана связь между результатами фотоплетизмографии и данными, полученными методом ультразвуковой оценки поток-зависимой вазодилатации [150, 238].

1.4.3 Аппланационная тонометрия

Аппланационная тонометрия представляет собой неинвазивный метод исследования, который позволяет оценить такие параметры крупных артерий как центральное систолическое давление в аорте (central aortic systolic pressure, CASP) и радиальный индекс аугментации (radial augmentation index, rAI). Этот метод играет важную роль в диагностике и мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы пациента. На Рисунке 6 изображена схема проведения данного метода исследования, где наглядно продемонстрированы основные этапы процедуры и используемые инструменты.

Ценность аппланационной тонометрии заключается в ее способности точно измерять давление крови в центральных артериях, включая аорту, без необходимости проникновения внутрь сосуда. Это особенно важно для оценки состояния здоровья пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку показатели центрального давления могут отличаться от периферического артериального давления, которое традиционно измеряется на руке. Таким образом, этот метод помогает врачам получить более полную картину функционального состояния сосудов и принимать обоснованные решения относительно лечения и профилактики заболеваний сердца и сосудов [91].

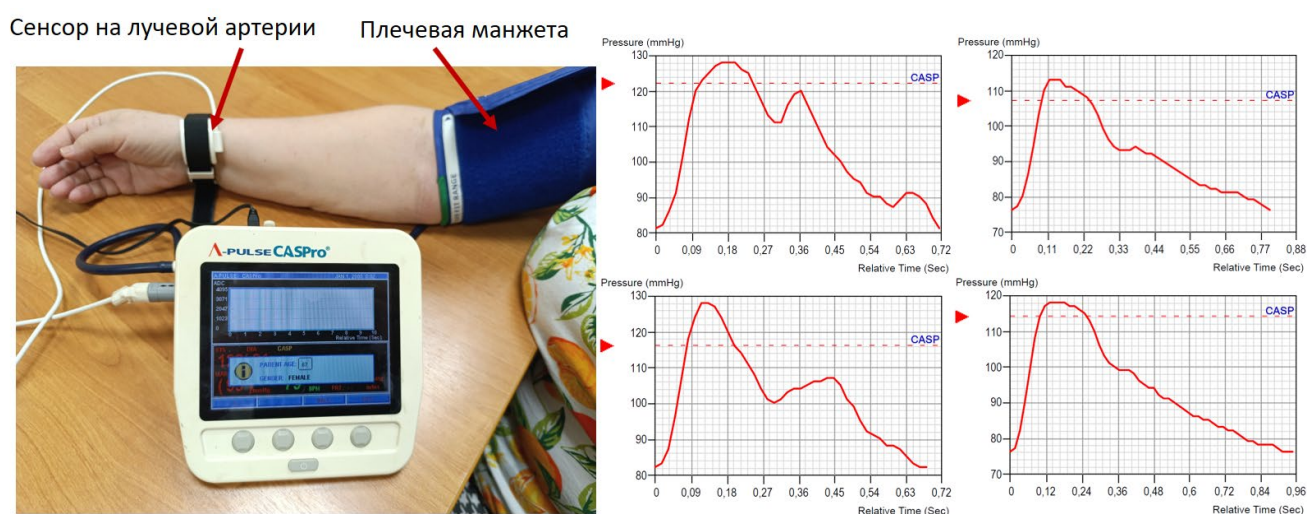


Рисунок 6 – Принцип работы устройства A-PULSE CASPro (собственный материал)

A-PULSE CASPro включает в себя осциллометрический калибратор артериального давления, который обеспечивает точную оценку кровяного давления с использованием пневматической манжеты для руки. Во время процедуры аппланационной тонометрии датчик, расположенный над областью пульсации лучевой артерии, используется для измерения пульсовой волны. Внутренний алгоритм устройства рассчитывает показатели CASP и rAI на основе откалиброванной пульсовой волны лучевой артерии (Рисунок 7).

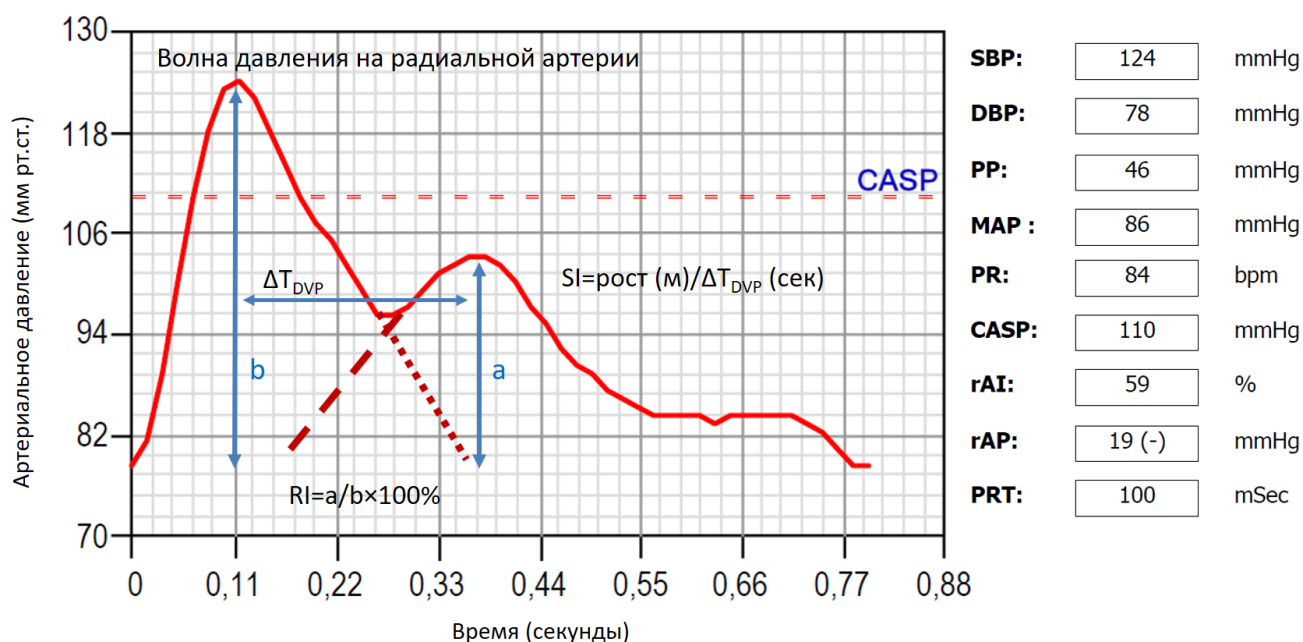


Рисунок 7 – Контурный анализ пульсовой волны и расчет параметров CASP, RI и SI по данным аппланационной тонометрии (собственный материал)

На графике представлена форма радикальной волны давления с указанием уровня центрального аортального систолического давления (CASP). Справа приведены схемы расчёта двух ключевых показателей: индекса отражения (RI) и индекса жёсткости (SI), основанных на характеристиках пульсовой волны.

CASP характеризует давление в аорте в фазу систолы и, как правило, ниже измеренного уровня систолического давления на плечевой артерии. У здоровых лиц с эластичными артериями разница между периферическим систолическим давлением и CASP может достигать 30 мм рт.ст. [52]. Однако с течением времени эта разница существенно сокращается, поскольку снижается эластичность аорты и

крупных артериальных сосудов вследствие таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и атеросклероз. Радиальный индекс аугментации отражает артериальную жесткость или индекс атеросклероза (AI) в центральных артериях (аорта и сонные артерии). rAI, полученный из лучевой артерии, является индексом “сосудистого старения” или жесткости. Рост, частота сердечных сокращений, изменение осанки и пол влияют на результаты, при этом у мужчин rAI ниже, чем у женщин. rAI рассчитывается по формуле: второй пик (САД – ДАД) / первый пик (САД – ДАД) $\times$ 100 % [91].

Таким образом, аппланационная тонометрия может быть использована с целью осуществления неинвазивного анализа состояния крупных сосудов, включая такие показатели, как CASP и rAI, что позволяет оценить жесткость сосудистых стенок косвенным методом [38, 198]. У пациентов с подтвержденным сахарным диабетом (СД), в отличие от людей без диабета, уменьшение показателя rAI связано с повышением центрального пульсового давления, что может указывать на значительную жесткость артериальных сегментов в проксимальной части [233].

1.5 Усиленная наружная контрпульсация

Необходимость преодоления ограничений, связанных с потенциальными эффектами как консервативных, так и инвазивных методов лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно когда ее течение осложняется развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), подчеркивает важность поиска и внедрения дополнительных терапевтических подходов. Эти подходы должны быть направлены на улучшение качества жизни пациентов и снижение риска осложнений. Новые методы лечения должны не только эффективно справляться с симптомами заболевания, но и безопасно дополнять существующие стратегии, минимизируя риски побочных эффектов и обеспечивая долгосрочный клинический результат.

Одним из перспективных направлений является применение усиленной наружной контрпульсации (УНКП) – метода, который демонстрирует высокую эффективность и безопасность, подтвержденную результатами многочисленных клинических исследований. УНКП позволяет улучшить кровоснабжение миокарда, снизить нагрузку на сердце и уменьшить симптомы стенокардии, что делает этот метод важным дополнением к традиционным подходам в лечении ИБС и ХСН [25, 44, 56].

В настоящее время УНКП является неинвазивным и безопасным методом вспомогательного кровообращения, применяемым для лечения пациентов с ишемическими заболеваниями атеросклеротического происхождения [219].

На сегодняшний день УНКП рассматривается как один из дополнительных методов терапии, дополняющий как медикаментозные, так и инвазивные подходы в лечении стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Применение УНКП позволяет добиться клинически значимого облегчения симптомов, включая случаи рефрактерной стенокардии, трудно поддающейся стандартному лечению. Метод способствует увеличению толерантности к физическим нагрузкам, удлиняет интервал до возникновения ишемических проявлений, уменьшает потребность в приеме нитратов короткого действия для купирования приступов стенокардии и в целом оказывает положительное влияние на субъективную оценку самочувствия пациента.

Большая часть пациентов хорошо переносит процедуру УНКП, которая характеризуется относительно низкой вероятностью развития побочных эффектов [141].

Наружная контрпульсация (пневмокомпрессия синхронизированная с диастолической фазой сердечного ритма с использованием биологической обратной связи) включена в стандарты медицинской помощи больным со стабильной стенокардией и с сердечной недостаточностью:

– Приказ Минздравсоцразвития РФ от 20.04.2007 N 288 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стабильной стенокардией».

– Приказ Минздрава России от 28.04.2021 N 410н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности" (Зарегистрировано в Минюсте России 24.05.2021 N 63596).

– Приказ Минздравсоцразвития РФ от 20.04.2007 N 287 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с сердечной недостаточностью».

– Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1554н (ред. от 20.04.2022) "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 N 27789).

Наружная контрпульсация включена в номенклатуру медицинских услуг (утверждена приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 октября 2017 года N 804н. Действует с 01.01.2018; в ред. Приказов Минздрава России от 16.04.2019 N 217н, от 05.03.2020 N 148н, от 24.09.2020 N 1010н, (в т.ч. с изменениями от 26.10.2022) редакция актуальная на 2024 г.:

– А21.30.007 – Контрпульсация наружная.

– А21.12.002.001 – Пневмокомпрессия синхронизированная с диастолической фазой сердечного ритма с использованием биологической обратной связи.

Наружная контрпульсация (пневмокомпрессия синхронизированная с диастолической фазой сердечного ритма с использованием биологической обратной связи) включена в программу Обязательного Медицинского Страхования (Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2024 год; код услуги 12001). Метод наружной контрпульсации зарегистрирован в Реестре новых медицинских технологий Росздравнадзора за номером ФС-2006/152.

Основным клиническим показанием для применения усиленной наружной УНКП в настоящее время остаётся стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

при рефрактерном течении, в случаях, когда проведение коронарной реваскуляризации невозможно, а оптимизированная фармакотерапия не обеспечивает достаточного контроля симптомов заболевания [104, 148, 215]. Наряду с этим, исследовательские данные свидетельствуют об эффективности УНКП у пациентов с различными формами нарушений тканевого кровообращения. К числу состояний, при которых отмечена положительная динамика на фоне УНКП, относятся стабильная ИБС, осложнённая хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [116, 226], ишемические нарушения мозгового кровообращения, в том числе сопровождающиеся когнитивными расстройствами [194, 225], расстройства кровоснабжения артерий сетчатки [67, 100], сосудистые поражения внутреннего уха [102], эректильная дисфункция сосудистого генеза [99], а также атеросклеротические поражения периферических артерий [52], сопутствующая хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) [41, 127].

Исторически концепция механической поддержки кровообращения, которая легла в основу метода УНКП, начала развиваться в середине XX века. В 1953 году Адриан и Артур Кантровиц впервые продемонстрировали возможность увеличения коронарного кровотока на 20–40 % у животных за счёт искусственного повышения диастолического давления в аорте [168]. Эти экспериментальные данные стали отправной точкой для разработки внутриаортальной баллонной контрпульсации, первоначально предназначенной для терапии острых сердечно-сосудистых состояний [52, 195, 196].

Термин "контрпульсация" был предложен H.S. Soroff и коллегами в 1962 году для обозначения быстрого обратного тока крови в аорте [105]. В 1963 году С. Dennis и соавт. испытали новую неинвазивную технику, создающую эффект "диастолического" усиления посредством надувания манжет на ногах собак, обеспечивая таким образом сжатие мягких тканей [52, 212]. Основываясь на этих экспериментах, H.S. Soroff и соавт. создали первое устройство для внешней контрпульсации у людей. В ходе исследований были определены ключевые

показания и противопоказания для данной терапии, что послужило базой для разработки первых аппаратов внешней контрпульсации.

Однако ранние устройства, работающие на гидравлическом принципе, имели множество недостатков. В процессе технологической эволюции методики внешней контрпульсации были реализованы существенные усовершенствования, направленные на повышение её эффективности и безопасности. Манжеты, ранее применявшиеся в моноблочном исполнении, были модифицированы посредством разделения на три независимые секции (голени, бедра, ягодичная область), что позволило дифференцированно регулировать уровень компрессии и оптимизировать гемодинамические эффекты. Вместо жидких сред в системе нагнетания компрессионного давления был внедрён воздух, обладающий большей управляемостью и сниженным риском развития кожных и сосудистых осложнений.

Следует отметить, что концепция внешней контрпульсации в значительной степени опиралась на результаты исследований вакуумной контрпульсации, первоначально предназначенной для коррекции ортостатических нарушений у лиц, находившихся в условиях длительной микрогравитации. Адаптация полученных данных к задачам клинической практики способствовала дальнейшему развитию технологий механической стимуляции периферического кровотока и созданию современного метода УНКП.

Методика оказывает выраженное положительное воздействие на организм, способствуя эффективной борьбе с ортостатической гипотонией – состоянием, характеризующимся резким снижением артериального давления при переходе тела из горизонтального положения в вертикальное. Помимо этого, внешняя контрпульсация помогает существенно снизить проявления различных негативных состояний, возникающих вследствие продолжительного воздействия невесомости.

Этот метод эффективно борется с ортостатической гипотонией и помогает уменьшить различные негативные состояния, такие как астения, нарушения вазомоторной функции, перераспределение жидкостей, ослабление мышечной

силы, структурные изменения в сердце и общую потерю работоспособности [10]. На первых этапах исследования этого метода сравнительный анализ эффективности внешней контрпульсации и внутриаортальной контрпульсации на моделях лабораторных животных, подвергшихся кардиогенному шоку, показал, что эффективность УНКП сопоставима с инвазивным методом [60, 95]. Тем не менее, в отличие от внутриаортальной баллонной контрпульсации, УНКП отличается простотой применения и неинвазивным характером. Это свойство делает УНКП оптимальным выбором для многих пациентов, поскольку оно значительно повышает давление перфузии во время диастолы в коронарном русле с последующим снижением сопротивления сердечному выбросу со стороны сосудов в систолу [12, 76]. УНКП – это неинвазивный метод вспомогательного кровообращения, в основе которого лежит синхронизированная с ЭКГ последовательная восходящая компрессия артериальных сосудов воздушными манжетами на ногах (голени, бедра и ягодицы) в фазу диастолы сердца, с последующей декомпрессией перед систолой. Свойства сосудов и сосудистой системы в целом позволяют за счет изменения внешнего давления перераспределять кровотоки в сосудистом русле из зоны с меньшим в зону большего давления. Таким образом, при увеличении внешнего давления на мышечные массивы нижних конечностей, содержащие большое количество сосудов с кровью, увеличится приток крови к сердцу и другим органам выше места компрессии. Этот принцип и лежит в основе УНКП. Аппарат УНКП представляет собой комплекс внешней компрессии артериальных сосудов, работа которого синхронизирована с электрокардиограммой (диастолой) пациента. Нагнетание компрессором воздуха в ресиверы обеспечивает непрерывность работы устройства в течение длительного времени. Пациент располагается на кушетке, синхронизация компрессии с ЭКГ-ритмом пациента происходит посредством ЭКГ блока сопряжения. Регулировка работы устройства осуществляется при помощи блока управления с сенсорным монитором (Рисунки 8–9).



Рисунок 8 – Внешний вид аппарата УНКП ЕЕCP LUMENAIR (собственный материал)

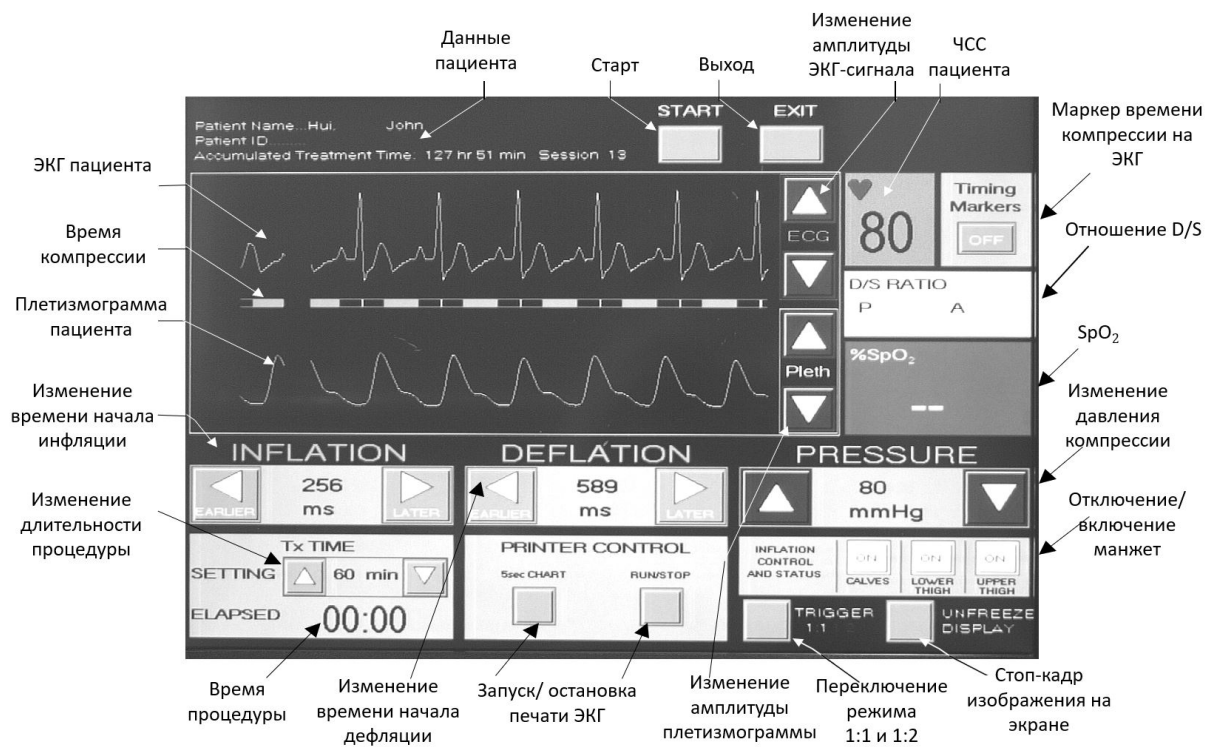


Рисунок 9 – Панель управления аппарата ЕЕCP Lumenaир (собственные данные)

Во время фазы нагнетания манжет происходит сокращение мышц и сужение сосудов конечностей и ягодиц, что стимулирует обратный ток крови по артериям. Это приводит к повышению диастолического давления в аорте, а значит, и увеличению перфузионного диастолического давления в коронарной системе кровообращения, что в итоге способствует улучшению кровоснабжения сердечной мышцы.

У пациентов с коронарным стенозом различия в перфузионном давлении между различными областями миокарда, питаемыми разными артериями, способствуют формированию и развитию обходных путей – коллатералей. Явление «напряжение сдвига», возникающее в эндотелии сосудов во время обратного артериального тока, активизирует выработку оксида азота (NO) клетками эндотелия. Оксид азота выступает главным медиатором расширения сосудов и играет важную роль в процессе образования новых сосудов (ангиогенез), стимулируя рост эндотелиальных клеток.

В ходе клинических исследований установлено, что применение методики УНКП оказывает многофакторное позитивное воздействие на сосудистую стенку, способствуя улучшению функциональной активности эндотелиальных клеток, снижению ригидности артериальной и миокардиальной ткани, а также стимулированию процессов ангиогенеза [106, 148, 217].

Одним из ключевых элементов механизма действия УНКП является управляемая дефляция манжет непосредственно перед началом систолической фазы сердечного цикла, что приводит к снижению давления на сосудистую стенку и способствует оптимизации гемодинамических параметров. Схематическое представление синхронизации функционирования аппарата УНКП с фазами сердечного цикла приведено на Рисунке 10.

В фазу диастолы сердца происходит инфляция манжет на голеньях, синхронно с электрической активностью сердца (по ЭКГ), что приводит к образованию ретроградной пульсовой волны. Оптимизация диастолической перфузии в рамках процедуры УНКП достигается путём последовательной инфляции манжет, обеспечивающей ретроградное продвижение крови в

центральные сосудистые отделы. Начальный этап заключается в раздувании манжет, фиксированных на области голени, что происходит примерно через 50 миллисекунд после окончания систолы. Эта фаза инициирует формирование обратной пульсовой волны. В дальнейшем, с временным интервалом в 50 миллисекунд, инфляция распространяется на бедренные и ягодичные манжеты, что усиливает эффект ретроградного кровотока. Завершающий элемент цикла – синхронизированная дефляция всех манжет незадолго до нового сердечного сокращения, что снижает периферическое сосудистое сопротивление и облегчает систолический выброс крови. При установке инфляционного давления учитывают факторы, обеспечивающие оптимальное соотношение D/S.

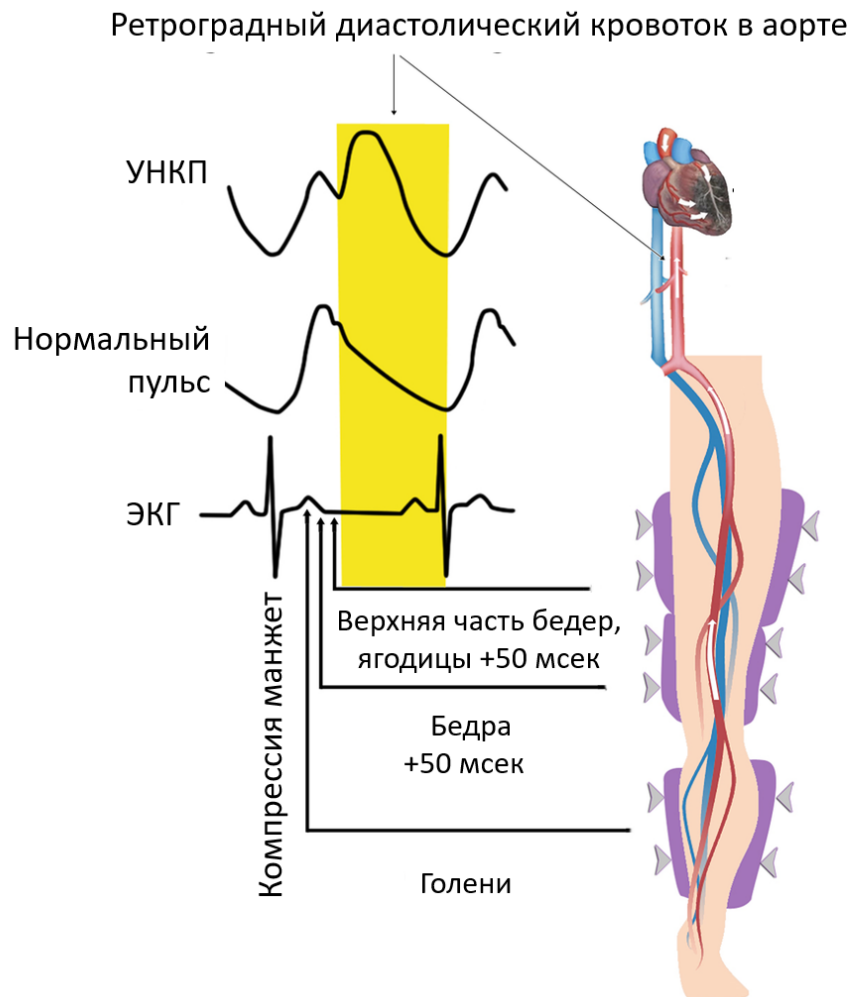
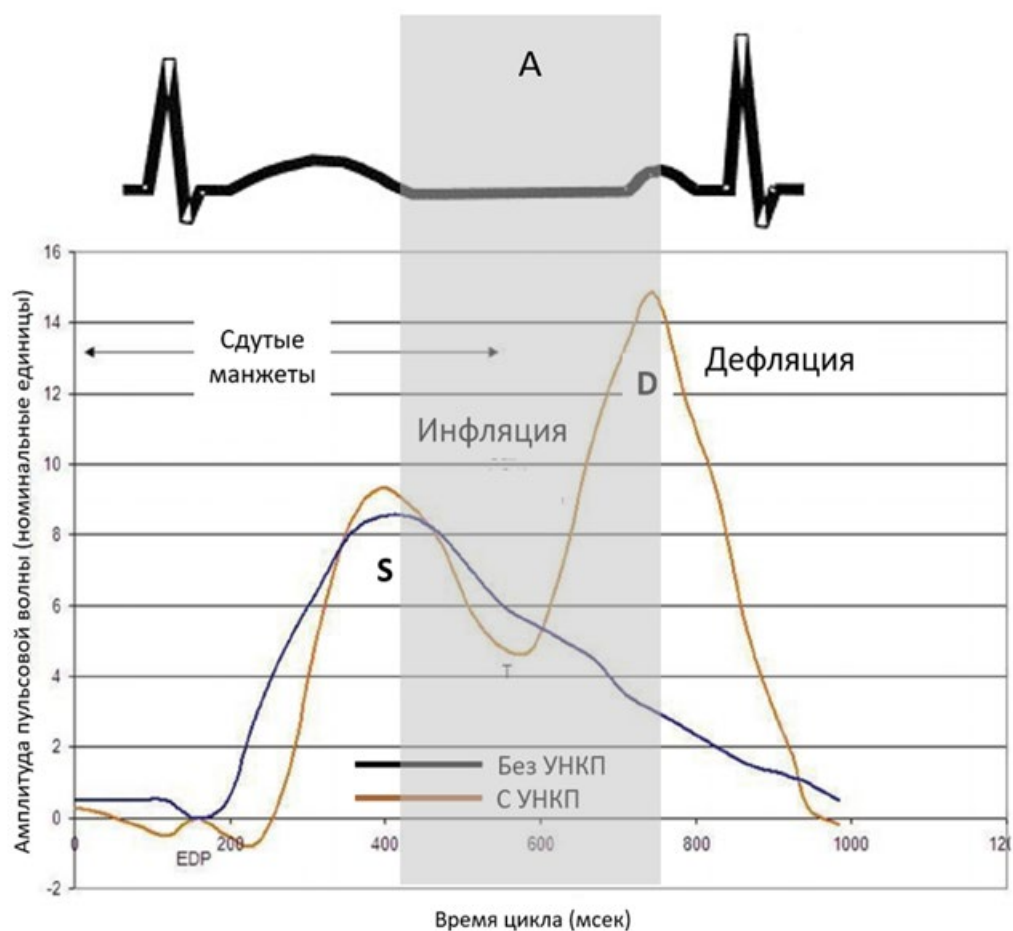


Рисунок 10 – Схематичное изображение принципа работы аппарата УНКП [200]

На Рисунке 11 изображена пульсовая волна с наилучшими характеристиками.



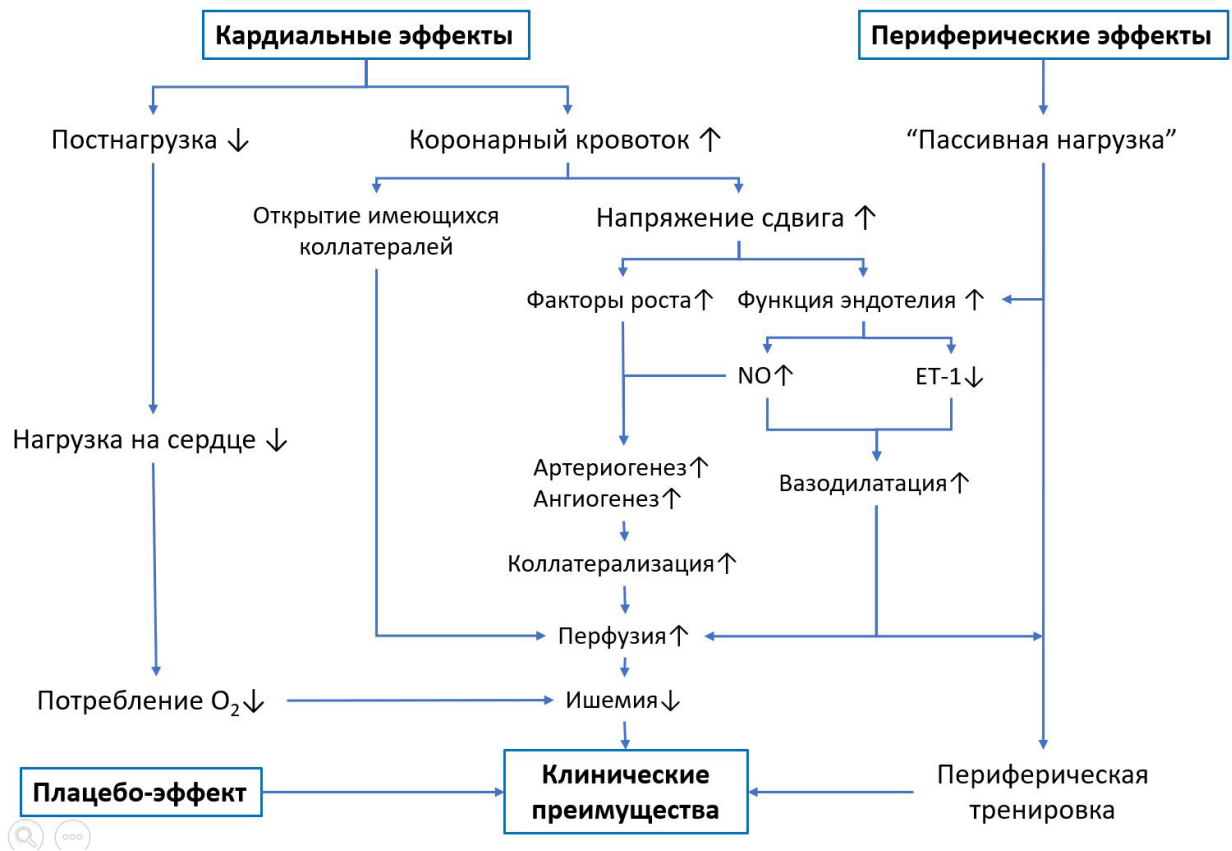
Период диастолы (А) достигается благодаря сжатию нижних конечностей с помощью пневматических манжет. Этот процесс способствует улучшению кровообращения и поддержанию нормального уровня артериального давления во время фазы расслабления сердца.

D – амплитуда диастолического пика, которая возникает благодаря компрессии артерий. Во время этой фазы происходит повышение давления в сосудах, что обеспечивает эффективный кровоток к органам и тканям организма. S – амплитуда систолического пика, отражающая максимальное давление крови в артериях во время сокращения сердечной мышцы. Это важный показатель работы сердечно-сосудистой системы, указывающий на силу и эффективность сердечных сокращений

Рисунок 11 – Пульсовая волна во время проведения УНКП [4]

Лечение УНКП проводится согласно стандартному протоколу, который предусматривает проведение ежегодных курсов терапии. Этот курс включает в себя 35 сеансов, каждый из которых длится 60 минут. Сеансы проходят каждый день в течение 7 недель [171]. Эффективность использования УНКП обусловлена

различными положительными воздействиями на организм пациента, включая улучшение гемодинамики, состояния сосудов и тканей (Рисунок 12).



Резкое снижение постнагрузки снижает потребность миокарда в кислороде и энергии. УНКП, увеличивая коронарный кровоток, способствует коллатерализации миокарда посредством открытия имеющихся коллатеральных сосудов, артериогенеза и ангиогенеза. Увеличение кровотока и напряжения сдвига также могут улучшать функцию коронарного эндотелия, способствуя расширению сосудов и увеличению перфузии миокарда. Кроме того, улучшение функции эндотелия может дополнительно способствовать образованию коллатералей за счет артериогенеза и ангиогенеза. В дополнение к периферическому тренировочному эффекту, считается, что незначительный плацебо-эффект также усиливает влияние терапии УНКП на симптомы

Рисунок 12 – Возможные механизмы, ответственные за клинический эффект, связанный с терапией УНКП [215]

Первоначально научные исследования были направлены главным образом на изучение гемодинамического влияния этой методики, что определило ее основное использование при лечении ишемической болезни сердца, особенно когда она сопровождается сердечной недостаточностью. Однако впоследствии

стало ясно, что метод оказывает воздействие и на другие системы организма, что позволило расширить спектр показаний для применения УНКП. Это расширение терапевтического потенциала делает данную процедуру востребованной при различных состояниях, связанных с нарушением кровообращения и трофики тканей. Таким образом, мы видим, что первоначальные результаты исследований показали высокую эффективность УНКП именно в кардиологии, однако дальнейшее изучение открыло новые возможности для ее применения в других областях медицины.

Гемодинамические эффекты

Гемодинамическая эффективность УНКП зависит от отношения диастолического давления в аорте (прямо коррелирует с величиной коронарного кровотока) к систолическому (прямо коррелирует с рабочей нагрузкой на миокард). Для повышения гемодинамической эффективности требуется снижение систолического давления при увеличении диастолического и определяется как отношение пика (площади) диастолической амплитуды к пику систолической (коэффициентом эффективности – D/S). Показатель D/S зависит от времени компрессии (длительности диастолы), свойств стенки артерий. Синхронизированное с ЭКГ и соотнесенное с плетизмограммой время начала накачивания манжет должно быть таким, чтобы волна ретроградная кровотока достигала луковицы аорты к моменту полного смыкания створок аортального клапана, а время начало дефляции манжет должно быть таким, чтобы максимально снизить конечное диастолическое давление.

Процент диастолического увеличения, процент систолической разгрузки и соотношение диастолического/систолического давления рассчитывались с использованием уравнений:

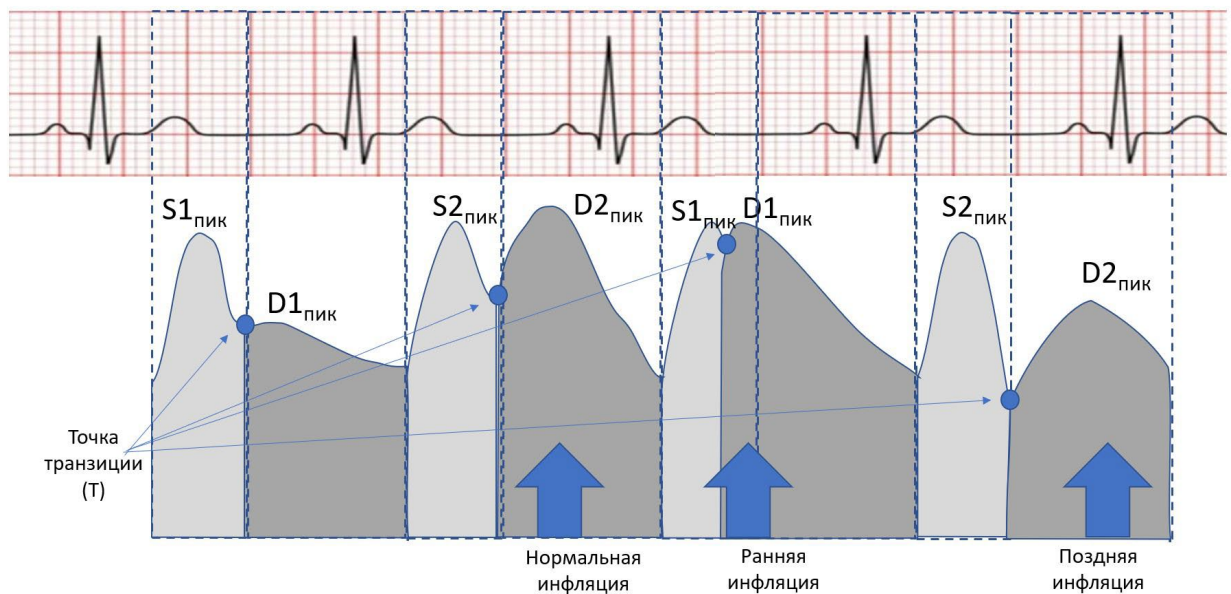
$$\% \text{ диастолической аугментации} = (D2-D1)/D1 \times 100$$

$$\% \text{ систолического ослабления} = (S2-S1)/S1 \times 100$$

$$\text{Диастоло-систолическое отношение (D/S)} = D2/S2$$

Основным ориентиром при настройки временных интервалов для накачивания манжет является точка транзиции, которая приходится на момент

закрытия аортального клапана (примерно на 1/3 ниже пика S стандартной плетизмограммы – Рисунок 13).



Стрелка показывает инфляцию манжеты. S1_{пик} – пиковое систолическое давление с систолической разгрузкой; D1_{пик} – пиковое диастолическое давление без диастолической аугментации; S2_{пик} – пиковое систолическое давление без систолической разгрузки; D2_{пик} – пиковое диастолическое давление с диастолической аугментацией

Рисунок 13 – Оценка гемодинамической эффективности УНКП (собственный материал)

При правильной инфляции манжет увеличивается диастолическое давление, которое должно стать выше систолического. При слишком ранней инфляции при еще открытом аортальном клапане ретроградный кровоток при УНКП препятствует сердечному выбросу, снижая ударный объем и увеличивая конечный диастолический объем левого желудочка. На кривой плетизмограммы слишком рано появляется диастолический пик (D сливается с S). При поздней инфляции не произойдет желаемого гемодинамического эффекта – точка Т снижается к изолинии, диастолическая аугментация (D) будет недостаточной.

Дефляция манжет должна происходить в период изоволюметрического сокращения, сопровождаясь снижением давления в артериях непосредственно перед систолой желудочков. Раннее сдувание манжет происходит перед периодом изоволюметрического сокращения, при снижении давления в аорте до открытия

аортального клапана – при открытии клапана левый желудочек выполняет работу без работы аппарата. Поздняя дефляция при начале выброса из левого желудочка при еще раздутых манжетах увеличивает работу левого желудочка для преодоления сопротивления.

Очень ранняя инфляция, как и очень поздняя дефляция могут быть потенциально опасными для пациента и требуют корректировки вручную: инфляция не ранее чем 150 мс после зубца R, дефляция не позднее зубца R.

При правильных времени инфляции и дефляции наблюдаются [81, 82, 117, 139, 154, 173, 210]:

- Диастолическое усиление – повышение диастолическое давление в аорте на 26-157%.
- Систолическая разгрузка со снижением систолического давления в аорте на 9-16 мм рт. ст.
- Увеличение венозного возврата с улучшением диастолического наполнения левого желудочка.
- Улучшение функции желудочков: увеличение сердечного выброса (минутный объем) в среднем на 25%.
- Увеличение кровотока в коронарных артериях за счет роста диастолического давления в них в среднем на 16% и скорости кровотока на 109%.

Сосудистые эффекты:

- Улучшение эластических свойств сосудов (уменьшение жесткости).
- Улучшение регуляторной функции со снижением патологической реактивности.
- Улучшение эндотелиальной функции.
- Выброс эндотелиальных ангиогенных факторов роста.
- Образование коллатералей (ангиогенез).
- Замедление прогрессирования атеросклероза.

Тканевые эффекты:

- Увеличение клиренса тканей
- Улучшение метаболической активности в тканях

- Повышение устойчивости тканей к ишемии
- Повышение чувствительности к инсулину

Первое многоцентровое рандомизированное исследование эффектов УНКП MUST-ЕЕСР было проведено в 1999 году. УНКП положительно влияет на снижение частоты ангинозных приступов и повышение выносливости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Исследование установило критерии для показаний и противопоказаний к этому методу лечения, а также не обнаружило значительных побочных эффектов, связанных непосредственно с процедурами УНКП [219]. Несмотря на некоторые ограничения, потенциал УНКП делает возможным его применение для лечения значительного числа пациентов. Этот метод демонстрирует высокую экономическую эффективность благодаря сокращению количества госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [100, 136].

Наиболее значимое внимание в рамках оценки эффективности УНКП в последние годы сосредоточено на её влиянии на систолическую функцию левого желудочка [104, 116, 210]. Так, в исследовании Р. Субраманьяна и соавторов терапия УНКП привела к увеличению фракции выброса с $46,40 \pm 15,88\%$ до $50,05 \pm 13,20\%$ у пациентов с исходным уровнем систолического артериального давления свыше 100 мм рт. ст. ($p < 0,001$) [106]. Схожую динамику зафиксировали А. Сардари и коллеги: прирост фракции выброса составил с $42,65 \pm 11,82\%$ до $44,26 \pm 11,86\%$ после проведённого курса лечения ($p < 0,001$) [117]. Результаты этих исследований подчёркивают потенциал метода как дополнительного инструмента коррекции сократительной дисфункции миокарда у пациентов с ИБС, осложнённой сердечной недостаточностью.

Параллельно с улучшением сердечной функции наблюдается благоприятное воздействие УНКП на субъективные показатели здоровья. Терапия ассоциируется с увеличением физической активности, снижением частоты стенокардических приступов, уменьшением потребности в нитратах короткого действия, улучшением качества жизни, а также снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [47, 54, 96, 106, 114, 127, 130, 131, 207, 226].

Аналогичные эффекты, подтверждённые в ряде клинических работ [81, 82, 154, 173], формируют основу для дальнейшего расширения показаний к применению метода.

Влияние УНКП на гемодинамические показатели связано с увеличением перфузионного давления в коронарных артериях во время диастолы сердца, а также снижением постнагрузки во время систолы левого желудочка [6, 52, 128, 139]. Это приводит к уменьшению резистивной нагрузки со стороны крупных сосудов, что снижает нагрузку на миокард и уменьшает потребность миокарда в кислороде [163].

Механизмы влияния терапии УНКП на сосудистую стенку охватывают несколько уровней регуляции тромбообразования, ангиогенеза и эндотелиальной функции. Одним из ранних эффектов применения УНКП является модуляция гемостатических параметров: отмечено повышение активности антитромбина III и плазминогена при одновременном снижении уровней тканевого ингибитора активатора плазминогена, что свидетельствует о потенциале метода в ограничении избыточного тромбообразования [39].

Ключевым звеном в ответе сосудистой стенки на терапию УНКП является сдвиговый стресс, индуцируемый изменением кровотока в артериальной системе вследствие периодического сжатия нижних конечностей. Усиление сил сдвига приводит к деформации эндотелиальных клеток, инициируя выброс вазоактивных и антипролиферативных медиаторов [52, 135, 148, 217]. В частности, наблюдается значительное увеличение базальной секреции оксида азота (NO) и снижение продукции эндотелина-1 [108, 113], эффекты которых сохраняются на протяжении нескольких месяцев после завершения курса лечения.

Оксид азота, высвобождаемый в ответ на механическое воздействие, играет многогранную роль в поддержании сосудистого гомеостаза. Помимо ингибирования агрегации и адгезии тромбоцитов, NO препятствует пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, особенно на фоне гиперлипидемии и воздействия реактивных форм кислорода [37, 181, 216]. Дефицит эндотелиального NO рассматривается как один из ведущих патогенетических механизмов

ускоренного утолщения интимы и формирования атеросклеротических изменений, что ведет к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации и ухудшению органной перфузии [188].

Дополнительно следует отметить вклад оксида азота в процессы ангиогенеза. NO потенцирует эффект сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), усиливая способность эндотелиальных клеток к формированию сложных капиллярных структур. Одновременная стимуляция синтеза базального фактора роста фибробластов (bFGF) создает условия для полноценной неоваскуляризации, что является критически важным элементом восстановления кровоснабжения ишемизированных тканей [231].

Таким образом, терапевтический эффект УНКП формируется через сложную каскадную активацию эндотелиальных механизмов защиты, противодействие тромбообразованию, стимуляцию ангиогенеза и восстановление нормальной сосудистой реактивности.

Увеличение продукции VEGF также важно для заживления ран, особенно у больных сахарным диабетом (СД) [142]. К тому же, активация неоваскуляризации на уровне мелких сосудов крайне необходима для снижения симптомов, связанных с диабетической микроангиопатией [97].

Стратегия стимуляции неоваскуляризации рассматривается как один из важнейших подходов в терапии состояний, сопровождающихся нарушением микроциркуляции, включая диабетическую микроангиопатию [97]. Формирование новых сосудистых сетей в условиях хронической ишемии позволяет значительно снизить выраженность клинических симптомов и улучшить перфузию тканей.

УНКП представляет собой один из немногих доступных методов индукции ангиогенеза, не требующих хирургического вмешательства. Хотя в современной кардиологии разрабатываются и исследуются альтернативные технологии стимуляции роста микрососудов – такие как ударно-волновая терапия миокарда, генно-терапевтические, белковые и клеточные методики, – их эффективность на текущий момент остаётся недостаточно доказанной [52, 93]. На фоне

существующих альтернатив именно УНКП демонстрирует наибольшую степень клинической и доказательной состоятельности, что обосновывает её внедрение в стандартные схемы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.

Особую ценность метод УНКП приобретает при лечении пациентов, для которых проведение инвазивных процедур, таких как чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ), является невозможным в силу выраженных функциональных нарушений или наличия противопоказаний. В этих клинических ситуациях УНКП рассматривается как важнейшая терапевтическая опция, направленная на улучшение перфузионного статуса и функционального состояния миокарда [193].

Кроме того, рефрактерная стенокардия является важным показанием для применения УНКП. Тем не менее, несмотря на убедительные доказательства эффективности данного лечения, его интеграция в современную медицинскую практику сталкивается с определенными препятствиями [149]. Основной трудностью остается нехватка информации об этом лечебном методе как среди пациентов, так и среди медперсонала, особенно касательно принципов его функционирования и показаний к использованию.

Несмотря на существенные терапевтические преимущества, редкость назначения данного метода ограничивает его широкое применение [52]. Основываясь на механизмах действия УНКП, терапевтическая технология обладает потенциалом эффективного применения у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе страдающих от рефрактерных форм стенокардии, нечувствительных к стандартным методам лечения.

Расширение показаний к использованию УНКП представляется перспективным направлением для оптимизации ведения пациентов с хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний. Внедрение УНКП в клиническую практику как в условиях стационара, так и в амбулаторной сети способно привести к значимому снижению частоты госпитализаций, связанных с декомпенсацией ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

Положительное влияние УНКП на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов обуславливает не только клинические, но и социально-экономические преимущества. Сокращение числа повторных госпитализаций, уменьшение потребности в высокочувствительных инвазивных процедурах и повышение уровня самостоятельности пациентов способны существенно снизить нагрузку на систему здравоохранения и повысить рентабельность медицинской помощи.

Методика успешно дополняет оптимальную медикаментозную терапию, хирургическое вмешательство и эндоваскулярные методы лечения. Исследование, выполненное О. Сораном и его командой в 2006 году, продемонстрировало значительное улучшение качества жизни и выраженное положительное влияние на симптоматику пациентов с ИБС и ХСН благодаря применению УНКП [226]. Ряд исследований и научных работ подтвердили комплексное влияние методики на состояние ССС и пациентов в целом, а именно:

I. Влияние на симптоматику стенокардии.

По окончании курса УНКП было зафиксировано достоверное снижение выраженности симптомов стенокардии ($p < 0,001$). Снижение функционального класса стенокардии на одну ступень по классификации Canadian Cardiovascular Society (CCS) зарегистрировано у 77% пациентов. Среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на $8,2 \pm 12,9$ эпизодов ($p < 0,001$). Примечательно, что более половины больных, ранее регулярно применявших нитроглицерин, отказались от его использования после завершения терапии [52, 226]. Долгосрочные результаты показали сохранение достигнутого эффекта: в течение двух лет после завершения курса у 55% пациентов поддерживался улучшенный функциональный класс стенокардии, а показатель бессобытийной выживаемости достигал 70%.

Другие авторы указывают на то, что лечение УНКП приводит к уменьшению выраженности симптомов рефрактерной стенокардии и продлевает переносимость физических нагрузок, сохраняя положительный эффект до шести месяцев [107].

II. УНКП и физическая работоспособность при ХСН.

Особую ценность методика представляет для пациентов с ХСН, имеющих выраженные функциональные ограничения, препятствующие активной физической реабилитации. Одним из первых многоцентровых рандомизированных исследований влияния УНКП на физическую работоспособность пациентов с ХСН стало исследование А.М. Feldman и соавт. (2005) [224]. Согласно его результатам, через шесть месяцев терапии прирост длительности физической нагрузки ≥ 60 секунд был достигнут у 35,4% пациентов в группе УНКП против 25,3% в контрольной группе ($p = 0,016$). Данные были дополнительно подтверждены результатами работы Е. Wu и коллег: средняя дистанция теста шестиминутной ходьбы увеличилась на 7% (с 410 до 439 метров; $p < 0,01$) после проведения курса УНКП [114].

III. Эффекты УНКП на качество жизни пациентов.

Широкий спектр исследований подчёркивает способность УНКП оказывать значимое положительное влияние на качество жизни больных. Результаты исследования R. Yan и соавт. показали, что по итогам курса терапии доля пациентов, оценивающих своё качество жизни как "отличное", увеличилась с 0% до 9,5%, а как "хорошее" – с начального уровня до 65,9% ($p < 0,05$). Эти данные, основанные на шкале Seattle Angina Questionnaire, демонстрируют не только клинические, но и субъективные улучшения в состоянии пациентов [179].

IV. Долгосрочные эффекты УНКП на сосудистую функцию.

Помимо непосредственного влияния на клинические проявления ишемической болезни сердца и ХСН, УНКП оказывает благоприятное воздействие на сосудистую систему. Так, в 2014 году были получены данные, свидетельствующие о снижении периферического сосудистого сопротивления и улучшении состояния микроциркуляции у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе после прохождения курса терапии УНКП [179].

Таким образом, терапия методом УНКП обеспечивает комплексное улучшение клинических исходов: снижает выраженность стенокардии, повышает физическую активность, улучшает показатели качества жизни и способствует

нормализации сосудистой функции. Данные эффекты сохраняются в среднесрочной перспективе и открывают возможности для дальнейшего расширения применения УНКП в клинической практике.

Сравнительный анализ показал повышение пиковых показателей кровотока в предплечьях после теста на реактивную гиперемия, общее увеличение пика кровотока в предплечьях, а также рост пиковых значений кровотока в икроножных мышцах и снижение резистентности к инсулину согласно индексам QUICKI и IsiComp.

Положительное влияние УНКП на клинические исходы и физическую выносливость пациентов обусловлено стойкими функциональными и морфологическими преобразованиями сосудистого русла, охватывающими как магистральные артерии, так и микроциркуляторные звенья. Комплексная оценка сосудистых изменений позволяет объективно судить об эффективности проведённой терапии и о продолжительности её последствий. Важным преимуществом современной клинической практики является возможность мониторинга этих изменений с использованием неинвазивных диагностических технологий, что обеспечивает высокую доступность и безопасность наблюдения за состоянием сосудистой системы вне зависимости от исходной тяжести заболевания.

Особое значение приобретает способность УНКП оптимизировать оксигенацию тканей, способствуя улучшению доставки кислорода и снижению накопления углекислого газа, что особенно актуально в когорте пожилых пациентов с ИБС [52]. Положительные эффекты подчеркивают фундаментальную роль УНКП в восстановлении эффективного кровообращения на уровне органов и тканей, что, в свою очередь, определяет клинические преимущества метода [132].

Околоногтевая капилляроскопия – один из наиболее простых и неинвазивных способов диагностики изменений капилляров при разных болезнях. У больных сахарным диабетом выявляется особый капилляроскопический рисунок, включающий расширение и искривление капиллярных петель, а также наличие аваскулярных зон [185]. Изменения капилляроскопической картины

также показывают связь с уровнем контроля глюкозы и тяжестью сахарного диабета [87]. Эти изменения могут улучшиться через длительный период (6 месяцев) стабильных показателей сахара в крови [186].

Резюме

Основными преимуществами УНКП являются его неинвазивность, сравнительно низкая стоимость и возможность использования в амбулаторной практике. Тем не менее, значительными недостатками большинства проведенных исследований становятся их нерандомизированный дизайн, ограниченный размер выборки и/или короткий срок наблюдения. В части исследований, посвященных изучению долгосрочных эффектов УНКП, наблюдение в течение 12-36 месяцев проводилось после однократного курса по стандартному протоколу. В этих работах УНКП не являлась полноценным компонентом терапии пациентов ХСН коронарогенного генеза, а скорее в них оценивалась длительность сохранения эффектов однократного курса (35 часов). Это подразумевает организацию обширных рандомизированных контролируемых исследований, в которых использование УНКП будет являться неотъемлемой составляющей комплексного подхода к лечению.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методологическая основа и протокол клинического исследования

Разработка клинического протокола и выбор исследовательского дизайна являются ключевыми этапами, определяющими научную и практическую ценность получаемых данных. Настоящее исследование было спланировано с соблюдением принципов доказательной медицины и направлено на объективную оценку эффективности метода УНКП у пациентов с ХСН. Ниже приводится описание логики построения исследования, его организации и рандомизационного подхода.

Исследование проводилось на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В соответствии с принятыми принципами клинической верификации медицинских технологий, работа имела проспективный дизайн и носила характер открытого рандомизированного исследования.

Сначала проводился скрининг пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, с оценкой соответствия критериям включения/невключения.

В исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation; NCT05913778) были включены пациенты, соответствующие установленным критериям отбора [23], остальные пациенты – в группы изучения эффектов альтернативных режимов терапии УНКП [67].

На первом этапе проводилось изучение долгосрочных (3-6-12 месяцев) эффектов терапии УНКП. Кроме того, на этом этапе проведено сравнение результатов лечения по стандартному протоколу УНКП с альтернативными протоколами. С этой целью, помимо групп пациентов исследования EXCEL, в период 2017–2018 гг. в исследование дополнительно включены 90 пациентов с ХСН ишемического генеза, соответствующие тем же критериям отбора.

Участники были рандомизированы в три терапевтические группы, различавшиеся по схемам УНКП [8, 9, 23, 25, 55, 56, 67].

На втором этапе проводилось изучение долгосрочных (12-36 месяцев) эффектов терапии УНКП в рамках исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation), а также осуществлялась разработка алгоритма выбора режима лечения пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, с применением УНКП [17, 18, 19, 23, 31, 32, 33].

Индивидуальные регистрационные карты в электронных таблицах MS Excel формировались на основе первичного анализа медицинской документации, выполненного автором.

Исследование прошло предварительное рассмотрение и получило разрешение локального этического комитета Сеченовского Университета. До включения в работу каждому пациенту были разъяснены цели, предполагаемые методы диагностики и терапии, а также организационные особенности участия.

Перед включением в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие, соответствующее утвержденному протоколу. Набор пациентов осуществлялся на основании строго определенных критериев, что обеспечивало как однородность выборки, так и надежность полученных результатов. Ниже представлены критерии включения, невключения и исключения из исследования в структурированной форме (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
Возраст от 40 до 75 лет	ОКС <6 недель; АКШ или ЧКВ <6 месяцев	Возникновение в процессе участия состояний, перечисленных в критериях невключения
ХСН II–III ФК по NYHA (ФВ ЛЖ <40% или 40–49%), осложнившая течение ИБС	Тромбофлебиты, флебиты, тромбоэмболии в анамнезе	Добровольный отказ пациента от дальнейшего участия
Оптимальная медикаментозная терапия в течение не менее 3 месяцев до включения	Аневризмы, сосудистые изменения ЦНС, АВ-мальформация	—

Продолжение Таблицы 1

Подписанное добровольное информированное согласие	Тяжелая клапанная патология, протезированные клапаны	—
—	Легочная гипертензия II–III степени	—
—	Нарушения ритма, мешающие синхронизации УНКП с ЭКГ	—
—	Декомпенсированная сердечная недостаточность	—
—	Неконтролируемая артериальная гипертензия	—
—	Коагулопатии	—
—	Хронические болезни легких с вентиляционными нарушениями	—
—	Катетеризация сердца в течение 4 недель до включения	—
—	Антикоагулянты с ПВ >15 сек / МНО >3; тромбоциты <150×10 ⁹ /л; геморрагический синдром или инсульт в анамнезе	—
—	Системные заболевания соединительной ткани, гематологические болезни, анемия <100 г/л	—
—	Недавние операции (до 3 мес) или запланированные вмешательства; ЧМТ <30 дней	—
—	Иммуносупрессивная терапия (ГК, цитостатики)	—
—	Трансплантированная почка на момент включения	—
—	Печеночная недостаточность (Чайлд–Пью В или С)	—
—	Беременность, лактация	—
—	Острые инфекционные или воспалительные заболевания	—

Ключевыми условиями для включения участников являлись: возраст от 40 до 75 лет, наличие подтвержденной ХСН II–III ФК (NYHA) с низкой (<40%) или промежуточной (40-49%) ФВ ЛЖ, осложнившей течение ИБС, соблюдение условий предшествующей оптимальной фармакотерапии, а также добровольное согласие на участие. Критерии невключения и исключения охватывали широкий спектр соматических, гемодинамических и процедурных факторов, потенциально

влияющих на переносимость или результативность терапии. Такая жесткая стратификация позволила минимизировать риск системных искажений и повысить достоверность анализа [23].

Дизайн исследования

В период с 2016 по 2019 год проведено обследование 324 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца. Из общего числа обследованных в основное исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) были включены 120 человек, соответствующих установленным критериям включения и исключения. Для параллельной оценки эффективности альтернативных схем терапии УНКП дополнительно отобраны 90 пациентов с аналогичным клинико-диагностическим профилем, распределенные методом рандомизации на три группы с различными режимами проведения лечения.

У всех участников проводилось комплексное клинико-функциональное обследование. Сбор анамнеза включал информацию о сопутствующих заболеваниях – артериальной гипертензии, сахарном диабете, инсульте или транзиторной ишемической атаке, фибрилляции предсердий.

Физическая работоспособность оценивалась посредством 6-минутного теста ходьбы, позволяющего объективизировать уровень переносимости нагрузки. Общее клиническое состояние фиксировалось на основании шкалы оценки клинического статуса (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева. Уровень коморбидности рассчитывался с применением индекса Чарлсон, отражающего отягощенность сопутствующей патологией. При выявлении фибрилляции предсердий дополнительно определялись риски тромбоэмболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc) и геморрагий (HAS-BLED). Оценка почечной функции включала расчет клиренса креатинина по формуле Cockcroft–Gault и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием уравнения CKD-EPI.

Дополнительно учитывались результаты ранее выполненных исследований: ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиография – для исключения клапанных

нарушений и оценки структурных параметров сердца, суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру.

В рамках лабораторного блока анализа проводилось комплексное исследование ряда клинико-биохимических параметров. Обязательные позиции включали общий анализ крови, расширенный за счет оценки скорости оседания эритроцитов (СОЭ), а также общий анализ мочи. Биохимический спектр охватывал показатели метаболического и печеночного профиля: уровень аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), концентрацию креатинина, глюкозу плазмы, общий холестерин и липопротеины низкой плотности (ОХС и ЛНП). При наличии в анамнезе сахарного диабета 2 типа дополнительно определялся уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Функциональное состояние системы гемостаза оценивалось по данным коагулограммы. Предшествующие обследования допускались к учету, если были выполнены не более чем за 6 месяцев до момента включения пациента в исследование.

На протяжении как минимум трех месяцев до включения в исследование базовая фармакотерапия во всех случаях оставалась стабильной и была направлена на купирование основных клинических проявлений ИБС и ХСН, а также имеющихся сопутствующих состояний. Назначения соответствовали действующим клиническим рекомендациям и отражали принципы оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ).

В состав базовой фармакотерапии входили препараты, модулирующие активность ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или фиксированная комбинация валсартан/сакубитрил – в зависимости от переносимости и клинических показаний. Все пациенты также получали β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в рамках стандартного подхода к лечению ХСН [23].

Подбор препаратов и их дозировок осуществлялся индивидуально, с учетом клинической эффективности, уровня артериального давления, показателей функции почек и калия в сыворотке крови. Назначенная схема терапии оставалась

неизменной вплоть до момента включения пациента в исследование и верификации критериев соответствия.

На всем протяжении наблюдения пациенты находились под амбулаторным контролем с регулярной оценкой клинического статуса и коррекцией лечения при необходимости в рамках рутинной врачебной практики.

Дизайн основной части исследования EXCEL представлен на Рисунке 14.

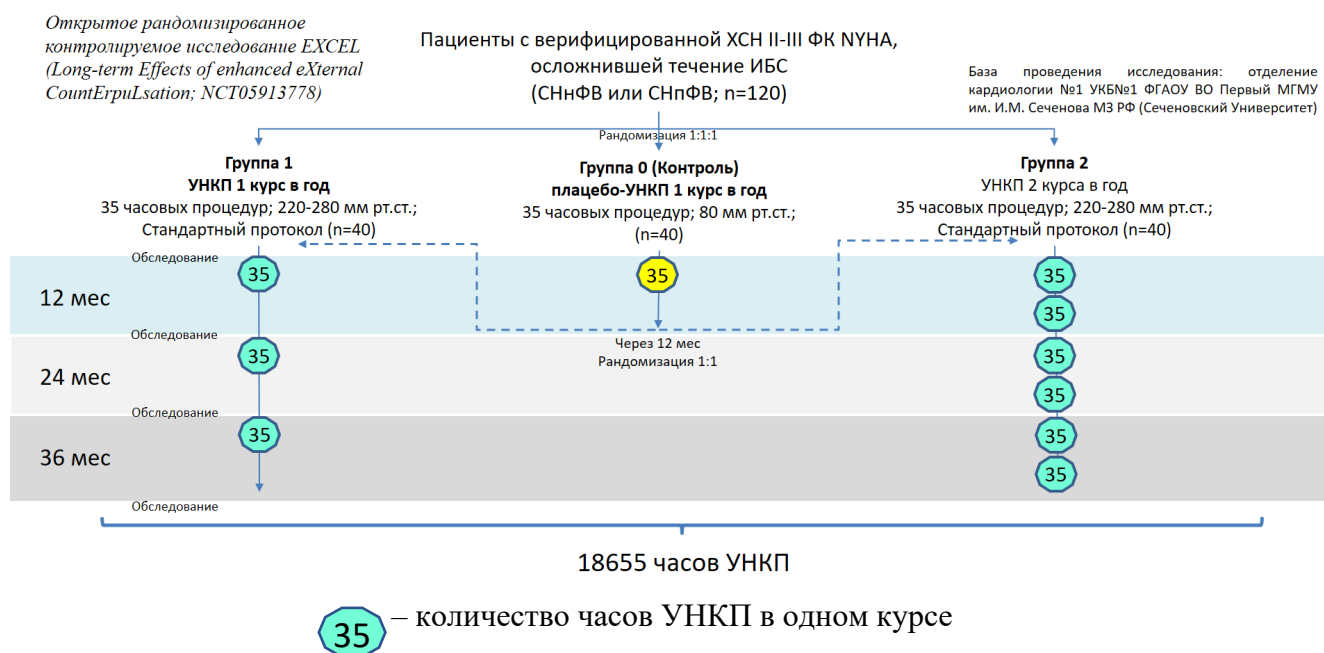


Рисунок 14 – Дизайн исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) [23]

В исследования были включены 120 пациентов, соответствующих всем установленным критериям включения и невключения. Помимо базовой медикаментозной терапии, они проходили курс лечения с применением устройства для усиленной наружной контрпульсации. В качестве аппаратного комплекса использовалась система ЕЕСР Lumenair производства Vasomedical (США), предназначенная для проведения пневмокомпрессии, синхронизированной с сердечным циклом, в неинвазивном режиме.

Процедуры проводились по стандартному одобренному протоколу, включающему последовательные сеансы терапии в фиксированном режиме, с учетом синхронизации с сердечным циклом пациента по данным ЭКГ. Программа

УНКП назначалась в условиях амбулаторного или дневного стационара под наблюдением специалистов, с контролем переносимости и клинической эффективности в рамках установленных параметров [23].

На первом этапе исследования оценивались долгосрочные эффекты применения УНКП в течение 12 месяцев. Первичное распределение пациентов по исследуемым группам осуществлялось методом рандомизации с использованием генератора случайных чисел в среде Statistica. Рандомизация обеспечивала равное численное представительство в каждой из трех групп (соотношение 1:1:1) [23].

Пациенты 1-й группы (n=40) получали один курс усиленной наружной контрпульсации в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии. Протокол включал 35 сеансов длительностью по 60 минут, выполнявшихся 5 раз в неделю в течение 7 недель. Компрессионное давление составляло 220–280 мм рт.ст., курс проводился один раз в год.

Участники 2-й группы (n=40), также получавшие ОМТ, проходили два аналогичных курса УНКП с интервалом в 6 месяцев. Протокол был идентичен по количеству процедур, продолжительности и уровню компрессии.

Контрольная группа (Группа 0; n = 40) получала курс плацебо-контрпульсации, включавший 35 процедур продолжительностью 60 минут, проводимых пять раз в неделю на протяжении семи недель. Компрессионное давление при этом устанавливалось на субтерапевтическом уровне – 80 мм рт. ст., что исключало выраженное гемодинамическое воздействие. Все участники контрольной группы также продолжали прием ОМТ без изменений.

На втором этапе проводилось изучение долгосрочных (12-36 месяцев) эффектов терапии УНКП в рамках исследования EXCEL. Пациенты контрольной группы через 12 мес были рандомизированы в соотношении 1:1 в 1-ю или 2-ю группы. Наблюдение пациентов этих групп продолжалось 36 месяцев. Также осуществлялась разработка стратегии лечения пациентов с СНнФВ или СНпФВ, осложнивших течение ИБС, с применением УНКП [17, 18, 19, 23, 31, 32, 33].

Дизайн этой части исследования EXCEL представлен на Рисунке 15.

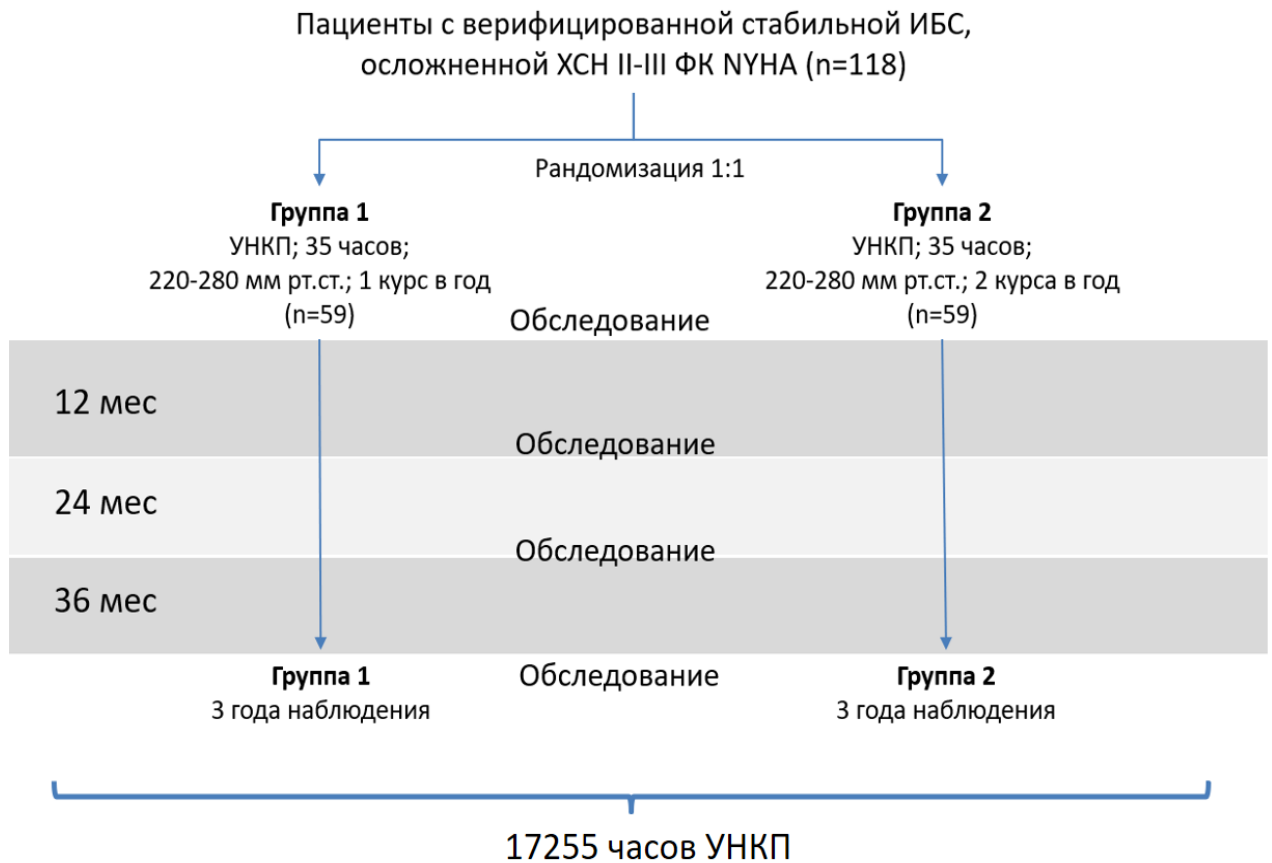


Рисунок 15 – Дизайн исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation: длительное наблюдение) [19]

Дополнительно проведено сравнение долгосрочных (12 месяцев) эффектов УНКП (стандартный протокол), зарегистрированных на первом этапе с эффектами альтернативных протоколов УНКП.

В связи с этим, в дополнение к основным группам исследования EXCEL, в 2016–2018 годах в исследование были включены еще 90 пациентов с ХСН на фоне ИБС, удовлетворяющие тем же критериям включения и невключения. Для снижения влияния систематической ошибки и обеспечения сбалансированного распределения наблюдаемых характеристик, исходная совокупность была случайным образом распределена по трем исследовательским подгруппам.

Процедура стратификации выполнялась при помощи генератора псевдослучайных чисел в программной среде Statistica. Каждая из сформированных групп получала модифицированный протокол УНКП, различающийся по длительности и периодичности проведения лечебных курсов,

что позволяло сопоставить терапевтический эффект в зависимости от интенсивности воздействия [67].

Схематическое представление исследовательского дизайна приведено на Рисунке 16.

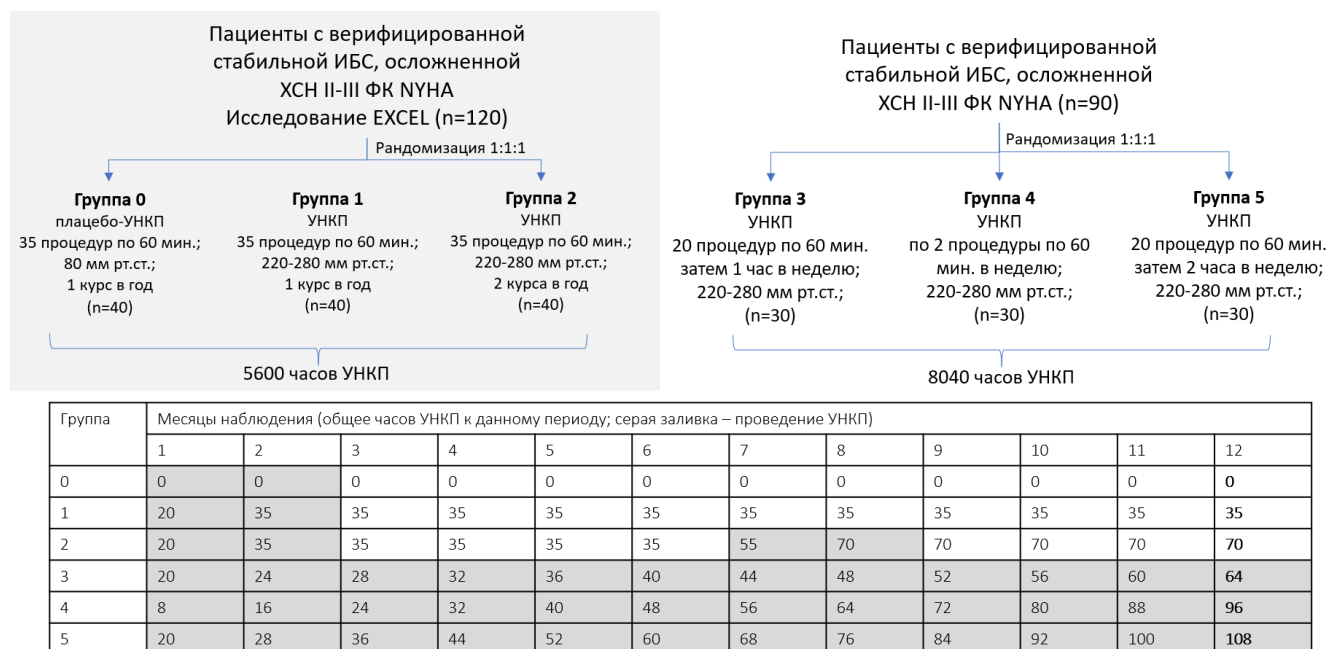


Рисунок 16 – Схема дизайна исследования различных режимов УНКП (серые блоки – период выполнения процедур УНКП) [67]

Таким образом, для оценки долгосрочных (12 месяцев) эффектов различных протоколов терапии УНКП были сформированы шесть групп пациентов, включая одну контрольную (плацебо-контрпульсация). Все пациенты получали лечение с использованием кардиотерапевтической системы EECР® Lumenair (Vasomedical Inc., США) на фоне оптимальной медикаментозной терапии [67].

Распределение пациентов по терапевтическим подгруппам проводилось в соответствии с различными режимами УНКП [67]:

- **Группа 1** (n = 40): стандартный режим терапии – 35 процедур по 60 минут, выполнявшиеся пять раз в неделю в течение семи недель (один курс в год); компрессионное давление составляло 220–280 мм рт. ст.
- **Группа 2** (n = 40): идентичный протокол, повторяемый каждые шесть месяцев (два курса в год); уровень давления – 220–280 мм рт. ст.

- **Группа 3** (n = 30): комбинированная схема – 20 процедур (по 60 минут, пять раз в неделю на протяжении четырех недель), после чего проводилось поддерживающее лечение с частотой одна процедура в неделю на протяжении последующих 11 месяцев; давление – 220–280 мм рт. ст.
- **Группа 4** (n = 30): интермиттирующий режим – по две процедуры в неделю в течение 12 месяцев; компрессионное давление – 220–280 мм рт. ст.
- **Группа 5** (n = 30): комбинированный режим, включающий начальные 20 процедур (по 60 минут, пять раз в неделю, 4 недели), затем – по две процедуры еженедельно в течение 11 месяцев; давление – 220–280 мм рт. ст.
- **Контрольная группа (Группа 0)** (n = 40): курс плацебо-контрпульсации – 35 процедур по 60 минут, проводимых пять раз в неделю на протяжении семи недель (один курс в год); уровень компрессии устанавливался на 80 мм рт. ст.

2.2 Характеристика участников исследования

2.2.1 Характеристика участников исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) – 12 месяцев

Исходные параметры 120 пациентов, включенных в исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation), подверглись структурированному анализу с целью описания демографических, клинических и функциональных характеристик. Проведенное сопоставление легло в основу статистического обоснования сравнения терапевтических эффектов. Ниже приведены сводные данные по включенной выборке.

Сформированные в результате рандомизации группы были не имели значимых различий по основным клинико-демографическим характеристикам. Во всех группах преобладали мужчины (80,8%, 95% ДИ 72,6-87,4). Большинство пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) (78,3%, 95% ДИ 69,9-85,3) или ЧКВ (80,8%, 95% ДИ 72,6-87,4). Коронарное шунтирование в анамнезе имели

45,0% (95% ДИ 38,0-52,0), многососудистое поражение коронарного русла – 37,5% (95% ДИ 31,3-43,7). Более половины пациентов имели АГ (69,2%, 95% ДИ 60,1-77,3), избыточную массу тела или ожирение (83,3%, 95% ДИ 75,4-89,5), СД 2 типа (50,8%, 95% ДИ 41,6-60,1). ХБП 3-5 стадии имели 33,3% (95% ДИ 25,0-42,5) пациентов, ФП – 10,8% (95% ДИ 5,9-17,8). Группы имели примерное равное распределение пациентов по СНнФВ и СНпФВ.

Изучаемые группы также не имели значимых различий по основным лабораторно-инструментальным характеристикам, толерантности к физической нагрузке, клиническому статусу.

Группы пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, значимо не различались по проводимой фармакотерапии.

Все участники находились на стандартной медикаментозной терапии, включавшей блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и гиполипидемические препараты (статины).

Все пациенты находились на терапии ингибиторами РАС, из них 68 (56,7%) принимали иАПФ, 11 (9,2%) – БРА, 40 (33,3%) – АРНИ. БАБ получали 100%, участников группы ХСН, при этом у 18 (15,0%) для достижения оптимальной ЧСС дополнительно принимали ивабрадин, а 5 из 13 (38,5%) пациентов с ФП – дигоксин. АМКР получали 100% пациентов. Пациенты включались в исследование до появления рекомендаций о необходимости назначения при ХСН кватротерапии [72], поэтому не все пациенты принимали иНГКТ2 (40,8%). Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) получали все пациенты с ФП (n=13). Статины принимали все пациенты, при этом высокие дозы (атовастатин 40-80 мг/сут, розувастатин 20-40 мг/сут) принимали 100% пациентов. Кроме того, 98 (81,7%) пациентов принимали эзетимиб. Статистически значимых различий между группами в частоте применения антагонистов кальция, нитратов, амиодарона и антиагрегантов получено не было.

2.2.2 Характеристика участников исследования долгосрочных эффектов альтернативных режимов терапии усиленной наружной контрпульсацией

С целью оценки долгосрочных эффектов различных схем УНКП дополнительно были включены 90 пациентов с СНнФВ или СНпФВ, осложнивших течение ишемической болезни сердца. Отбор проводился по тем же критериям включения и исключения, что и в основной когорте.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в Таблице 2.

Во всех группах преобладали мужчины (81,4%, 95% ДИ 72,7-87,6). Большинство пациентов имели в анамнезе ИМ (78,1%, 95% ДИ 69,8-85,0) или ЧКВ (81,0%, 95% ДИ 72,7-88,0). Коронарное шунтирование в анамнезе имели 42,2% (95% ДИ 35,9-48,5), многососудистое поражение коронарного русла – 45,6% (95% ДИ 39,8-51,4). Более половины пациентов имели АГ (65,2%, 95% ДИ 59,7-76,7), избыточную массу тела или ожирение (79,0%, 95% ДИ 73,5-88,1), СД 2 типа (52,9%, 95% ДИ 42,5-61,4). ХБП 3-5 стадии имели 34,3% (95% ДИ 25,3-43,0) пациентов, ФП – 11,0% (95% ДИ 5,9-18,0). Группы имели примерное равное распределение пациентов по СНнФВ и СНпФВ.

Изучаемые группы также не имели значимых различий по основным лабораторно-инструментальным характеристикам, толерантности к физической нагрузке, клиническому статусу (Таблица 3).

При включении в исследование все пациенты с ХСН находились на терапии ингибиторами РАС, из них 52 (57,8%) принимали иАПФ, 6 (6,7%) – БРА, 32 (35,6%) – АРНИ. БАБ получали 100%, участников группы ХСН, при этом у 10 (11,1%) для достижения оптимальной ЧСС дополнительно принимали ивабрадин, а 1 из 10 (10,0%) пациентов с ФП – дигоксин. АМКР получали 88 (97,8%) пациентов, 2 пациента имели непереносимость АМКР. Пациенты включались в исследование до появления рекомендаций о необходимости назначения при ХСН квадротерапии [61], поэтому не все пациенты принимали иНГКТ2 (42,4%). ППОАК получали все пациенты с ФП (n=10). Статины принимали все пациенты,

при этом высокие дозы (атовастатин 40-80 мг/сут, розувастатин 20-40 мг/сут) принимали 100% пациентов. Кроме того, 70 (77,8%) пациентов принимали эзетимиб. Статистически значимых различий между группами в частоте применения антагонистов кальция, нитратов, амиодарона, антикоагулянтов и антиагрегантов получено не было (Таблица 4).

Таблица 2 – Клинико-демографические показатели пациентов изучаемых групп [исследование долгосрочных эффектов (12 месяцев) различных режимов терапии УНКП; n=210] [67]

Параметр	Стандартный протокол			Альтернативны протоколы			p
	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	p ₀₋₃ p ₀₋₅
Возраст участников, лет	64,1 (57,5; 69,8)	63,5 (56,8; 70,0)	64,0 (57,5; 70,3)	62,2 (55,9; 71,1)	61,7 (55,5; 71,0)	63,7 (54,9; 70,7))	0,534 0,487
Доля мужчин среди пациентов, n (%)	34 (83,6)	31 (77,8)	32 (80,0)	24 (80,0)	25 (83,3)	25 (83,3)	0,347 0,280
Продолжительность ИБС в анамнезе, годы	7,1 (5,5; 11,2)	7,0 (6,0; 11,0)	6,6 (5,2; 10,7)	7,7 (5,6; 10,2)	7,8 (5,9; 10,6)	7,5 (5,3; 10,7)	0,274 0,317
Продолжительность ХСН в анамнезе, годы	3,9 (2,5; 7,5)	4,1 (2,2; 6,9)	4,0 (2,6; 7,3)	4,3 (2,7; 7,4)	4,4 (2,4; 7,7)	4,4 (2,6; 7,9)	0,450 0,406
СНнФВ, n (%)	22 (55,0)	19 (47,5)	21 (52,5)	17 (56,7)	17 (56,7)	18 (60,0)	0,304 0,333
СНпФВ, n (%)	18 (45,0)	21 (52,5)	19 (47,5)	13 (43,3)	13 (43,3)	12 (40,0)	0,280 0,282
Функциональный класс II NYHA, n (%)	23 (57,5)	26 (65,0)	23 (57,5)	18 (60,0)	18 (60,0)	17 (56,7)	0,732 0,664
Функциональный класс III NYHA, n (%)	17 (42,5)	14 (35,0)	17 (42,5)	12 (40,0)	12 (40,0)	13 (43,3)	
Курение в анамнезе, n (%)	8 (20,0)	6 (15,0)	6 (15,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	0,190 0,221
Многососудистое поражение, n (%)	18 (45,0)	17 (42,5)	19 (47,5)	14 (46,6)	13 (43,3)	14 (46,6)	0,227 0,222
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	33 (82,5)	31 (77,5)	30 (75,0)	23 (76,7)	23 (76,7)	24 (80,0)	0,211 0,218
Стентирование КА в анамнезе, n (%)	33 (82,5)	32 (80,0)	32 (80,0)	24 (80,0)	24 (80,0)	25 (83,3)	0,690 0,450
КШ в анамнезе, n (%)	16 (40,0)	17 (42,5)	16 (40,0)	12 (40,0)	13 (43,3)	13 (43,3)	0,300 0,334

Продолжение Таблицы 2

Артериальная гипертензия, n (%)	27 (67,5)	29 (72,5)	27 (67,5)	18 (60,0)	19 (63,3)	17 (56,7)	0,443 0,203
Ожирение, n (%)	17 (42,5)	17 (42,5)	11 (27,5)	11 (36,7)	11 (36,7)	10 (33,3)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	20 (50,0)	17 (56,7)	16 (53,3)	17 (56,7)	0,509 0,501
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (10,0)	4 (10,0)	5 (12,5)	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	0,398 0,444
Хроническая болезнь почек III–V стадии, n (%)	15 (37,5)	12 (30,0)	14 (35,0)	10 (33,3)	10 (33,3)	11 (36,7)	0,267 0,222
Индекс коморбидности Чарльсон, баллы	5,00 (4,00; 5,00)	5,00 (3,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (3,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (3,00; 6,00)	0,827 0,706
Примечание: продолжительность течения ИБС и ХСН определялась на основании данных медицинской документации и/или анамнеза пациента. Показатели представлены в формате медианы и межквартильного диапазона (25-й; 75-й перцентили), если не указано иное.							

Таблица 3 – Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов изучаемых групп [исследование долгосрочных эффектов (12 месяцев) различных режимов терапии УНКП; n=210] [67]

Параметр	Стандартный протокол			Альтернативны протоколы			p
	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 (26,2; 35,0)	28,7 (26,9; 35,2)	29,0 (27,1; 35,0)	28,4 (26,0; 34,1)	27,7 (25,9; 35,0)	27,1 (26,1; 34,0)	0,678 0,501
Расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	67,2 (54,1; 78,0)	66,7 (54,0; 81,5)	68,2 (53,1; 80,0)	66,1 (52,6; 83,1)	66,5 (53,0; 82,5)	65,0 (52,9; 80,3)	0,506 0,522
Систолическое/диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	126 (114; 137)/ 77 (72; 86)	126 (118; 136)/ 78 (73; 85)	124 (117; 136)/ 77 (73; 86)	123 (116; 132)/ 76 (72; 84)	125 (116; 135)/ 76 (72; 85)	125 (118; 135)/ 75 (71; 85)	0,612 0,588

Продолжение Таблицы 3

Частота сердечных сокращений, уд/мин	66 (58; 74)	65 (55; 73)	66 (56; 74)	64 (57; 74)	66 (56; 74)	67 (55; 75)	0,606 0,559
Глюкоза, ммоль/л	6,40 (5,97; 7,12)	6,35 (5,88; 7,20)	6,15 (5,60; 6,83)	6,38 (5,96; 7,14)	6,16 (5,68; 7,05)	6,40 (5,90; 7,12)	0,238 0,312
HbA _{1C} , % ^a	7,50 (7,20; 7,62)	7,50 (7,30; 7,90)	7,60 (7,28; 8,03)	7,62 (7,30; 8,05)	7,60 (7,22; 7,95)	7,61 (7,28; 8,03)	0,626 0,598
НОМА-IR ^a	5,90 (5,38; 6,65)	6,20 (4,60; 6,80)	5,45 (4,80; 6,17)	6,20 (4,80; 6,85)	6,05 (4,60; 6,50)	6,20 (5,20; 6,70)	0,690 0,602
ОХС, ммоль/л	5,50 (5,17; 5,83)	5,75 (5,38; 6,10)	5,55 (5,38; 5,70)	5,56 (5,35; 5,74)	5,60 (5,32; 5,80)	5,61 (5,35; 5,76)	0,124 0,212
ХС ЛНП, ммоль/л	1,80 (1,58; 2,12)	1,75 (1,50; 2,00)	1,90 (1,80; 2,00)	1,90 (1,38; 2,22)	1,90 (1,42; 2,26)	1,92 (1,38; 2,16)	0,334 0,409
NT-proBNP, пг/мл	931 (799; 1121)	999 (883; 1145)	1019 (906; 1294)	1049 (899; 1131)	1096 (896; 1266)	1025 (959; 1111)	0,201 0,168
6МХТ, м	286 (231; 352)	281 (230; 351)	287 (235; 354)	283 (240; 344)	281 (261; 349)	280 (229; 348)	0,971 0,666
ШОКС, баллы	8,00 (7,00; 8,00)	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (7,00; 8,00)	8,00 (7,00; 8,00)	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (7,00; 8,00)	0,768 0,702
CHA2DS2-VASc, баллы ^b	4 (3; 5)	4 (3; 4)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,671 0,601
HAS-BLED, баллы ^b	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,785 0,765

Примечание: ^a HbA_{1C} и НОМА-IR рассчитаны для пациентов с СД 2 типа (n=111); ^b индексы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED рассчитаны для пациентов с ФП (n=23).

Таблица 4 – Фармакотерапия в изучаемых группах (исследование долгосрочных эффектов различных режимов терапии УНКП; n=210) [67]

Группа ЛС	Стандартный протокол			Альтернативны протоколы			р
	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	р ₀₋₃ р ₀₋₅
Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, n (%) в т.ч. иАПФ БРА АРНИ	40 (100,0) 23 (57,5) 3 (7,5) 14 (35,0)	40 (100,0) 24 (60,0) 4 (10,0) 12 (30,0)	40 (100,0) 22 (55,0) 4 (10,0) 14 (35,0)	30 (100,0) 16 (53,3) 3 (10,0) 11 (36,7)	30 (100,0) 18 (60,0) 2 (6,7) 10 (33,3)	30 (100,0) 18 (60,0) 1 (3,3) 11 (36,7)	1,000 1,000
Бета-адреноблокаторы, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	1,000 1,000
Ингибитор If-каналов (ивабрадин), n (%)	6 (15,0)	7 (17,5)	5 (12,5)	4 (13,3)	3 (10,0)	3 (10,0)	0,377 0,254
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	28 (93,3)	1,000 0,980
Нитраты, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	21 (52,5)	15 (50,0)	15 (50,0)	16 (53,3)	0,546 0,544
Диуретические средства, n (%)	35 (87,5)	34 (85,0)	35 (87,5)	25 (83,3)	26 (86,7)	26 (86,7)	0,567 0,407
Дигоксин, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	1 (2,5)	0	0	1 (3,3)	0,471
Сахароснижающая терапия, n (%) из них иНГКТ2	20 (50,0) 16 (80,0)	21 (52,5) 17 (81,0)	20 (50,0) 16 (80,0)	17 (56,7) 13 (76,5)	16 (53,3) 13 (81,3)	17 (56,7) 14 (82,4)	0,589 0,438
Статины, n (%) Эзетимиб, n (%)	40 (100,0) 32 (80,0)	40 (100,0) 30 (75,0)	40 (100,0) 36 (90,0)	30 (100,0) 24 (80,0)	30 (100,0) 23 (76,7)	30 (100,0) 23 (76,7)	1,000 1,000 0,227 0,306
Антикоагулянты, n (%)	4 (10,0)	4 (10,0)	5 (12,5)	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	0,388 0,440
Антиагреганты, n (%)	36 (90,0)	36 (90,0)	35 (87,5)	27 (90,0)	27 (90,0)	26 (86,7)	0,504 0,530
АК, n (%)	12 (30,0)	13 (32,5)	12 (30,0)	10 (33,3)	11 (36,7)	12 (40,0)	0,333 0,250

Продолжение Таблицы 4

Амиодарон, n (%)	3 (7,5)	2 (5,0)	3 (7,5)	2 (6,7)	3 (10,0)	2 (6,7)	0,432 0,406
Примечание: сведения о применяемых лекарственных препаратах извлечены из официальных медицинских записей и/или анамнеза пациента.							

2.2.3 Клинико-демографический профиль участников исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) – 36 месяцев

В анализ долгосрочных эффектов терапии УНКП были включены 118 участников с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца. В ходе двухэтапной рандомизации участники были распределены на две группы. Сводные клинико-демографические характеристики каждой подгруппы представлены в Таблице 5.

Сформированные в результате рандомизации группы не имели значимых различий по основным клинико-демографическим характеристикам. В обеих группах преобладали мужчины (81,4%, 95% ДИ 73,1-87,9). Большинство пациентов имели в анамнезе ИМ (78,0%, 95% ДИ 69,4-85,1) или ЧКВ (81,4%, 95% ДИ 73,1-87,9). Коронарное шунтирование в анамнезе имели 40,7% (95% ДИ 34,0-47,4), многососудистое поражение коронарного русла – 45,7% (95% ДИ 38,9-52,5). Более половины пациентов имели АГ (69,5%, 95% ДИ 60,3-77,6), избыточную массу тела или ожирение (85,1%, 95% ДИ 75,0-89,3), СД 2 типа (50,8%, 95% ДИ 41,5-60,2). ХБП 3-5 стадии имели 33,1% (95% ДИ 24,7-42,3) пациентов, ФП – 10,2% (95% ДИ 5,4-17,1). Группы не имели различия в распределении пациентов по СНнФВ (55,9% против 47,5%) и СНпФВ (44,1% против 52,5%).

Изучаемые группы также не имели значимых различий по основным лабораторно-инструментальным характеристикам, толерантности к физической нагрузке, клиническому статусу, индексу коморбидности.

Обе группы пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, значимо не различались по проводимой фармакотерапии. При включении в исследование все пациенты исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) находились на терапии ингибиторами РАС, из них 68 (57,6%) принимали иАПФ, 10 (8,5%) – БРА, 40 (33,9%) – АРНИ. БАБ получали 100%, участников группы ХСН, при этом у 18 (15,3%) для достижения оптимальной ЧСС дополнительно принимали ивабрадин, а 4 из 14 (28,6%) пациентов с ФП – дигоксин. АМКР получали 100% пациентов.

Таблица 5 – Клинико-демографические показатели пациентов исследования долгосрочных эффектов (36 месяцев) терапии УНКП (исследование EXCEL; n=118) [19]

Параметр	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=59)	p
Возраст, годы	65,5 (59,0; 68,3)	64,0 (58,0; 70,0)	0,426
Мужчины, n (%)	48 (80,0)	49 (81,7)	0,817
Длительность течения ИБС, годы	7,0 (6,0; 11,0)	6,9 (5,4; 11,5)	0,402
Длительность течения ХСН, годы	5,1 (2,8; 7,7)	4,9 (2,9; 7,8)	0,489
СНнФВ, n (%)	33 (55,9)	28 (47,5)	0,356
СНпФВ, n (%)	26 (44,1)	31 (52,5)	
II ФК NYHA, n (%)	37 (62,7)	35 (59,3)	0,709
III ФК NYHA, n (%)	22 (37,3)	24 (40,7)	
Курение, n (%)	8 (13,6)	11 (18,6)	0,616
Многососудистое поражение, n (%)	26 (44,1)	28 (47,4)	0,816
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (76,3)	48 (81,4)	0,824
Стентирование КА, n (%)	48 (81,4)	51 (86,4)	0,478
КШ, n (%)	22 (37,3)	26 (44,1)	0,492
АГ, n (%)	42 (71,2)	40 (67,8)	0,841
Избыточная масса тела, n (%)	29 (48,3)	26 (43,3)	0,311
Ожирение 2 ст., n (%)	23 (38,3)	18 (30,0)	
Ожирение 1 ст., n (%)	1 (1,7)	3 (5,0)	
СД 2-го типа, n (%)	31 (52,5)	31 (52,5)	1,000
ФП, n (%)	6 (10,2)	8 (13,6)	0,760
ХПБ III–V стадии, n (%)	19 (32,2)	22 (37,3)	0,559
Индекс Чарльсон, баллы	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	0,621
ИМТ, кг/м ²	28,6 (26,7; 35,1)	28,8 (27,0; 35,0)	0,706
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	66,6 (54,2; 81,4)	68,1 (53,4; 79,9)	0,592
САД/ДАД, мм рт.ст.	126 (117; 136)/77 (73; 85)	125 (117; 135)/76 (73; 86)	0,678
ЧСС, мин ⁻¹	66 (55; 74)	66 (54; 74)	0,780
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,4; 7,3)	5,8 (5,6; 7,5)	0,312
HbA _{1c} , % ^a	7,50 (7,20; 7,75)	7,55 (7,30; 8,00)	0,582
НОМА-IR ^a	5,70 (4,95; 6,50)	5,85 (4,85; 6,78)	0,948
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,1; 6,4)	5,6 (5,0; 6,3)	0,506
ХС ЛНП, ммоль/л	1,9 (1,3; 2,5)	2,0 (1,3; 2,4)	0,476
NT-proBNP, пг/мл	973 (860; 1146)	1011 (904; 1227)	0,201
6МХТ, м	252,4 (225,6; 386,8)	243,4 (214,9; 395,4)	0,270
ШОКС, баллы	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (7,00; 8,00)	0,441
CHA2DS2-VASc, баллы ^b	4 (3; 4)	4 (3; 5)	0,335
HAS-BLED, баллы ^b	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,503

Примечания: Длительность течения ИБС и ХСН устанавливалась на основании данных медицинской документации, а при необходимости – уточнялась по анамнестическим сведениям, полученным от пациента.

^a HbA_{1c} и НОМА-IR рассчитаны для пациентов с СД 2 типа (n=111).

^b индексы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED рассчитаны для пациентов с ФП (n=23).

Пациенты включались в исследование до появления рекомендаций о необходимости назначения при ХСН квадротерапии [65], поэтому не все больные принимали иНГКТ2 (41,5%). ППОАК получали все пациенты с ФП (n=14). Статины принимали все пациенты, при этом высокие дозы (атовастатин 40-80 мг/сут, розувастатин 20-40 мг/сут) принимали 100% пациентов. Кроме того, 98 (83,1%) пациентов принимали эзетимиб. Статистически значимых различий между группами в частоте применения антагонистов кальция, нитратов, амиодарона и антиагрегантов получено не было.

Фармакотерапия пациентов исследования долгосрочных (36 месяцев) эффектов терапии УНКП (исследование EXCEL) представлена в Таблице 6. Все пациенты получали блокаторы РАС (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор), бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также гиполипидемические средства.

Таблица 6 – Фармакотерапия пациентов исследования долгосрочных эффектов (36 месяцев) терапии УНКП (исследование EXCEL; n=118)

Группа ЛС	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=59)	p
Блокаторы РАС, n (%) в т.ч. иАПФ БРА АРНИ	59 (100,0) 34 (57,6) 5 (8,5) 20 (33,9)	59 (100,0) 34 (57,6) 5 (8,5) 20 (33,9)	1,000
Бета-адреноблокаторы, n (%)	59 (100,0)	59 (100,0)	1,000
Ивабрадин, n (%)	9 (15,3)	9 (15,3)	1,000
АМКР, n (%)	59 (100,0)	59 (100,0)	1,000
Нитраты, n (%)	30 (50,8)	30 (50,8)	1,000
Диуретики, n (%)	52 (88,1)	51 (86,4)	0,782
Дигоксин, n (%)	2 (3,4)	2 (3,4)	1,000
Сахароснижающая терапия, n (%) из них иНГКТ2	31 (52,5) 25 (80,6)	29 (50,0) 24 (77,4)	0,712 0,802
Статины, n (%) Эзетимиб, n (%)	59 (100,0) 47 (79,7)	59 (100,0) 51 (86,4)	1,000 0,326
Антикоагулянты, n (%)	6 (10,2)	8 (13,6)	1,000
Антиагреганты, n (%)	55 (93,2)	55 (93,2)	1,000
АК, n (%)	20 (33,9)	17 (28,8)	0,552
Амиодарон, n (%)	4 (6,8)	4 (6,8)	1,000

2.2.4 Характеристика пациентов с коморбидными состояниями (сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек III-V стадий, ожирение)

Отдельно проведен анализ долгосрочных эффектов (36 месяцев) комплексной терапии с добавлением УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, с сопутствующим СД 2 типа (n=62) или ожирением (n=43) или ХБП 3-5 стадий (n=39).

Сравнительный анализ подгрупп пациентов с сопутствующими состояниями – сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек (стадии 3–5) и ожирением – показал их исходную сопоставимость по ключевым клинико-демографическим параметрам (Таблица 7) [17].

Таблица 7 – Клинико-демографическая характеристика изучаемых подгрупп с коморбидными состояниями

	СД 2 типа			Ожирение			ХБП III-V стадий		
Параметр	Подгруппа 1 (n=31)	Подгруппа 2 (n=31)	p	Подгруппа 1 (n=20)	Подгруппа 2 (n=23)	p	Подгруппа 1 (n=19)	Подгруппа 2 (n=20)	p
Возраст, годы	66,0 (61,3; 69,0)	67,5 (61,3; 71,0)	0,534	67,0 (60,0; 69,0)	62,00 (58,5; 70,5)	0,526	68,0 (61,0; 71,0)	66,5 (60,8; 72,0)	0,955
Мужчины, n (%)	24 (80,0)	24 (80,0)	1,000	13 (65,0)	18 (78,3)	0,497	9 (45,0)		0,309
Длительность течения ИБС, годы	6,00 (4,25; 7,00)	7,00 (4,25; 9,00)	0,159	6,00 (3,00; 7,00)	5,00 (4,00; 7,00)	0,702	7,00 (4,50; 7,50)	6,50 (4,75; 8,50)	0,515
Длительность течения ХСН, годы	2,00 (2,00; 2,00)	2,50 (2,00; 3,00)	0,055	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (2,00; 2,50)	0,086	2,00 (1,50; 2,50)	2,00 (2,00; 3,00)	0,098
СНнФВ, n (%)	14 (46,7)	15 (50,0)	0,796	15 (75,0%)	17 (73,9%)	1,000	12 (63,2)	11 (55,0)	0,341
СНпФВ, n (%)	16 (53,3)	15 (50,0)		5 (25,0%)	6 (26,1%)		7 (36,8)	9 (45,0)	
ИМТ, кг/м ²	27,4 (24,6; 30,5)	29,8 (26,4; 31,3)	0,078	31,2 (30,6; 33,6)	31,8 (31,0; 32,6)	0,688	27,4 (24,6; 29,3)	29,9 (26,1; 31,5)	0,164
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	66,5 (51,7; 75,1)	64,2 (57,3; 79,4)	0,290	64,1 (51,2; 72,6)	73,3 (60,2; 78,1)	0,088	65,8 (59,4; 69,6)	75,2 (60,9; 82,5)	0,109
САД/ДАД, мм рт.ст.	128 (121; 132)/ 77 (73; 82)	125 (120; 130)/ 77 (74; 80)	0,795	127 (123; 131)/ 77 (73; 82)	126 (121; 130)/ 77 (74; 80)	0,464	127 (119; 131)/ 77 (74; 83)	128 (121; 129)/ 76 (74; 78)	0,811
ЧСС, уд/мин	67 (62; 73)	69 (65; 75)	0,169	69 (63; 79)	70 (66; 75)	0,836	67 (63; 74)	67 (65; 75)	0,526
ХС ЛНП, ммоль/л	1,80 (1,50; 1,98)	1,90 (1,73; 2,10)	0,108	1,70 (1,50; 1,90)	1,90 (1,70; 2,10)	0,141	1,90 (1,50; 2,05)	1,90 (1,70; 2,10)	0,411
NT-proBNP, пг/мл	1055 (918; 1147)	1052 (930; 1239)	0,679	951 (869; 1126)	1104 (941; 1393)	0,070	1043 (899; 1148)	1017 (923; 1174)	0,779
Курение, n (%)	9 (30,0)	6 (20,0)	0,552	3 (15,0)	3 (13,0)	1,000	5 (26,3)	4 (20,0)	0,716
Многососудистое поражение, n (%)	12 (40,0)	13 (43,3)	0,793	11 (55,0)	10 (43,5)	0,547	7 (36,8)	10 (50,0)	0,523
ИМ в анамнезе, n (%)	22 (73,3)	21 (70,0)	1,000	15 (75,0)	18 (78,3)	1,000	16 (84,2)	16 (80,0)	1,000
Стентирование КА, n (%)	25 (83,3)	27 (90,0)	0,706	14 (70,0)	19 (82,6)	0,473	17 (89,5)	19 (95,0)	0,605
КШ, n (%)	12 (40,0)	12 (40,0)	1,000	7 (35,0)	9 (39,1)	1,000	6 (31,6)	9 (45,0)	0,514

Продолжение Таблицы 7

АГ, n (%)	27 (90,0)	27 (84,4)	0,720	12 (60,0)	16 (69,6)	0,540	18 (94,7%)	17 (85,0%)	0,411
СД 2 типа, n (%)	-	-		9 (45,0)	13 (56,5)	0,547	18 (94,7)	18 (90,0)	1,000
Ожирение, n (%)	8 (26,7)	13 (43,3)	0,147	-	-		4 (21,1)	10 (50,0)	0,096
ФП, n (%)	2 (6,7)	6 (20,0)	0,254	4 (20,0)	4 (17,4)	1,000	2 (10,5%)	3 (15,0%)	1,000
ХПБ III-V стадии, n (%)	18 (60,0)	18 (60,0)	1,000	4 (20,0)	10 (43,5)	0,119	-	-	

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль), если не указано иное.

2.3 Проведение процедуры усиленной наружной контрпульсации

Процедуры УНКП выполнялись в условиях профильного кабинета, входящего в структуру кардиологического отделения №1. В работе использовалась система ЕЕСР Lumenair (Vasomedical, США), разрешенная к медицинскому применению на территории РФ (приказ Росздравнадзора от 15.03.2018 №1615). Все сеансы проводились под наблюдением обученного персонала с фиксацией данных для каждого пациента в индивидуальной карте процедур. Общий объем выполненных сеансов в рамках проведенного исследования составил 26 695 процедур, что эквивалентно по времени – 26 695 часам.

Пациент размещался в положении лежа на процедурном матрасе в специальном эластичном белье, предотвращающем повреждение кожи при активной фазе компрессии. Манжеты, состоящие из трех сегментов (на голени, бедра и ягодицы), подбирались с учетом телосложения пациента – от размеров XS до XXL – и надевались на ноги больного с фиксацией при помощи липучек. Электроды для мониторингирования ЭКГ-сигнала фиксировались на грудной клетке, а плетизмографический сенсор – на палец, для оценки диастолической волны и адаптации давления компрессии.

Подача воздуха в камеры манжет осуществлялась с высокой скоростью и строго в фазу диастолы, обеспечивая компрессию при давлении 220–280 мм рт. ст., синхронизированную с сердечным циклом. Компрессия активировалась последовательно: от дистальных отделов к проксимальным – начиная с голени, затем бедра, и, с небольшой временной задержкой (~0,4 с), – зона ягодиц. Такой алгоритм создает выраженный ретроградный кровоток, способствуя улучшению коронарной перфузии с некоторым увеличением преднагрузки за счет увеличения венозного возврата. Дефляция манжет происходит непосредственно перед систолой, при этом за счет снижения сосудистого сопротивления уменьшается постнагрузка на сердце [52].

Процедура УНКП начинается с низкого давления инфляции с постепенным увеличением его до целевого диапазона с учетом переносимости пациентом в течение до нескольких 20-60 сек. Целевое инфляционное давление (0,020-0,035 Мпа; 160-280 мм рт.ст.) создает максимально эффективное перфузионное диастолическое давление для облегчения ишемии миокарда у пациентов с ИБС и зависит от различных условий. Необходимо стремиться к отношению пика диастолической амплитуды к пику систолической (D/S) $>1,2$ для достижения оптимального эффекта путем регулирования давления инфляции и времени инфляции/дефляции [114].

2.4 Методы исследования

Оценка клинического состояния пациентов осуществлялась в несколько этапов с использованием как инструментальных, так и функциональных методик. Программа обследования была направлена на всестороннюю характеристику кардиоваскулярного статуса, микроциркуляции, физической работоспособности и субъективной оценки результатов терапии.

Из методов исследований применялись:

- осмотр, сбор анамнестических данных;
- оценка клинического статуса пациента (ШОКС: Шкала Оценки Клинического Состояния в модификации В.Ю. Мареева)
- общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза крови натощак, HbA1c, креатинин, ОХС, ХС ЛНП);
- гемостаз и базовые параметры: стандартная лабораторная оценка включала коагулограмму для исключения нарушений свертывающей системы, которые могли бы повлиять на безопасность терапии;
- функциональная диагностика: электрокардиограммы (ЭКГ) выполнялись для оценки ритма и выявления признаков ишемии. Эхокардиография, а также УЗИ вен нижних конечностей (на оборудовании Philips IU-22, Нидерланды) использовались для визуализации морфофункционального

состояния сердца и исключения венозной патологии, которая могла бы служить противопоказанием к УНКП;

— оценка состояния сосудистого тонуса и микроциркуляции проводилась с использованием трёх взаимодополняющих инструментальных методик. Компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа, выполненная на аппарате «Капилляроскан-1» (Россия), обеспечивала визуализацию капиллярной сети и количественную оценку микроциркуляторных параметров. Фотоплетизмографический анализ с применением системы «Ангиоскан-01» (Россия) позволял регистрировать индексы жёсткости артериальной стенки и характеристики сосудистого кровотока. Аппланационная тонометрия с использованием устройства A-pulse CASPro (США) обеспечивала определение центрального аортального систолического давления и радиального индекса аугментации, характеризующих эластичность крупных артерий. Применение этих методов позволило комплексно оценить структуру и функциональное состояние сосудистого русла в различных его отделах.

— физическая работоспособность: толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6МХТ), результаты которого служили объективным маркером функционального класса пациента и клинической динамики в ходе лечения;

— субъективная оценка качества жизни: для характеристики влияния терапии на повседневную активность и эмоциональное состояние пациентов использовались валидированные опросники – *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)* и *SF-36*, которые отражали как физические, так и психологические аспекты качества жизни;

— индивидуальная оценка эффективности терапии: кроме объективных методов, в исследование была включена самооценка результата лечения на 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где каждый пациент самостоятельно определял степень улучшения самочувствия. Такой подход позволял сопоставить клинические и субъективные эффекты терапии.

Периодичность проведения указанных исследований в изучаемых группах представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Периодичность проведения указанных исследований в изучаемых группах

Исследование	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	24 мес	36 мес
Опрос, осмотр	+	+	+	+	+	+	+
ШОКС	+	+	+		+	+	+
Общий анализ крови	+				+	+	+
Биохимический анализ крови (глюкоза крови натощак, HbA1c*, креатинин, ОХС, ХС ЛНП)	+				+	+	+
NT-proBNP	+				+	+	+
ЭКГ	+				+	+	+
УЗИ вен нижних конечностей	+						
Эхокардиография	+				+	+	+
Видеокапилляроскопия, фотоплетизмография, аппланационная тонометрия	+	+	+		+	+	+
Опросники MLHFQ, SF-36	+	+	+		+	+	+
6МХТ	+	+	+	+	+	+	+
ВАШ		+	+	+	+	+	+
Примечание: * при наличии СД.							

2.4.1 Сбор анамнеза

Исходное обследование каждого пациента сопровождалось заполнением регистрационной карты, включавшей данные, полученные при сборе анамнеза, анализе медицинских документов и клиническом осмотре. В нее вносились демографические сведения, антропометрические показатели, наличие сопутствующей хронической патологии и информация о текущей фармакотерапии [23].

Диагноз ишемической болезни сердца у включенных в исследование пациентов подтверждался ранее выполненной коронароангиографией, результаты которой интерпретировались с опорой на действующие федеральные клинические рекомендации. Формулировка диагноза в медицинской документации

соответствовала категории «ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия» [16].

Заключение о наличии стабильной формы ишемической болезни сердца формировалось на основании комплексной оценки клинической информации, включающей анализ характера субъективных жалоб, особенностей анамнеза заболевания и типичной клинической симптоматики, с обязательной верификацией диагноза по данным инструментальных методов обследования. Среди последних ключевую роль играло суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру, позволявшее зафиксировать отсутствие признаков острой ишемии, а также выявить эпизоды скрытых нарушений ритма или динамику реполяризации, имеющую клиническую значимость.

Отсутствие признаков острой ишемии, в том числе стабильности сегмента ST и терминальных участков желудочкового комплекса, служило критерием исключения нестабильных форм.

Для определения выраженности коронарного поражения и количественной характеристики пораженных сегментов использовались результаты ранее проведенной коронароангиографии. Интерпретация данных КАГ выполнялась с целью структурированной оценки распространенности стенозов в коронарном русле, что позволяло объективизировать тяжесть атеросклеротического процесса у каждого пациента.

Тяжесть клинических проявлений стенокардии устанавливалась в соответствии с классификацией Canadian Cardiovascular Society (CCS), где функциональные классы отражают степень снижения физической активности, обусловленного ишемией миокарда (Таблица 9).

Таблица 9 – Классификация функциональных классов стабильной стенокардии по шкале CCS [16]

Функциональный класс (ФК)	Клиническая характеристика стенокардии
I	Стенокардия возникает только при напряжённой, быстрой или продолжительной физической нагрузке на работе или в быту. Обычная физическая активность, такая как ходьба или подъём по лестнице, не вызывает приступов стенокардии.

Продолжение Таблицы 9

II	Незначительное ограничение обычной физической активности. Приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе или подъёме по лестнице, при ходьбе в гору, после еды, на холоде, при ветре, в состоянии эмоционального стресса, а также в течение нескольких часов после пробуждения. Стенокардия появляется при ходьбе на расстояние более двух кварталов по ровной местности или подъеме более чем на один лестничный пролёт в обычном темпе и в нормальных условиях.
III	Выраженное ограничение обычной физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе на расстояние одного-двух кварталов по ровной местности или при подъеме на один лестничный пролёт в обычном темпе и в нормальных условиях.
IV	Приступы стенокардии могут возникать даже в состоянии покоя. Неспособность выполнять любую физическую активность без появления симптомов.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой или промежуточной фракцией выброса левого желудочка диагностировалась на основании совокупности двух критериев: снижения фракции выброса при эхокардиографическом исследовании (ФВ ЛЖ менее 40% или в диапазоне 40–49%) и повышения уровня NT-proBNP более 125 пг/дл, что соответствует установленным диагностическим параметрам при данной форме ХСН [26].

По фракции выброса ЛЖ выделяли [26]:

- **ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ)**
- **ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ)**
- **ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)**

Оценка ФК ХСН проводилась с учетом субъективной клинической оценки функциональной способности пациентов с ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) (Таблица 10).

Таблица 10 – ФК ХСН по классификации NYHA [26]

ФК	Описание
I	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

Продолжение Таблицы 10

III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Исходно ФК ХСН устанавливался с учетом толерантности к физической нагрузке и оценки по ШОКС (Таблица 11) [26].

Таблица 11 – Шкала оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева [26]

1	Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое
2	Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился
3	Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть
4	В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым изголовьем (2+ подушки), 2 – просыпается от удушья, 3 – сидя
5	Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя
6	Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), – над всей поверхностью легких
7	Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть
8	Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см
9	Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка
10	Уровень САД: 0 – > 120 мм рт. ст., 1 – 100–120 мм рт. ст., 2 – < 100 мм рт. ст.

Используя ШОКС, можно оценить тяжесть клинических проявлений (Таблица 12). Максимально пациент может набрать 20 баллов (терминальная ХСН), а минимально 0 баллов (полное отсутствие признаков ХСН).

Таблица 12 – ФК ХСН с учетом толерантности к физической нагрузке и оценки по шкале оценки клинического состояния [26]

ФК ХСН	Дистанция в 6МХТ (м)	ШОКС (баллы)
I	426-550	≤3
II	301-425	4-6
III	151-300	7-9
IV	<150	>9

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался согласно действующим клиническим рекомендациям при выявлении офисного систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического

давления ≥ 90 мм рт. ст. [14]. Степень АГ определялась в соответствии с повышением АД:

- 1-я степень АГ (140–159/90–99 мм рт.ст.)
- 2-я степень АГ (160–179/100–109 мм рт.ст.)
- 3-я степень АГ ($\geq 180/110$ мм рт.ст.)

Диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливался при наличии соответствующих записей в анамнезе, подтвержденных заключением специалиста-эндокринолога, а также показателями гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 6,5 %. При интерпретации значений использовались действующие диагностические критерии и рекомендации профессиональных сообществ [1].

Контроль соответствия уровня глюкозы плазмы и показателя HbA1c целевым значениям осуществлялся в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению взрослых пациентов с СД. Пороговые значения и ориентиры по терапии приведены в сводных Таблицах 13–14 [1].

Таблица 13 – Алгоритм индивидуализированного выбора целевых значений HbA1c [1]

Категории пациентов Клинические характеристики/риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст или ОПЖ <5 лет
Отсутствие выраженных макрососудистых осложнений и/или риска развития тяжелой гипогликемии	Менее 6,5%	Менее 7,0%	Менее 7,5%
Наличие тяжелых макрососудистых осложнений и/или выраженного риска тяжелой гипогликемии	Менее 7,0	Менее 7,5	8,0%
Примечание: представленные параметры не распространяются на детей до 18 лет и беременных женщин. Для указанных категорий критерии гликемического контроля изложены в отдельных разделах. ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.			

Таблица 14 – Соответствие HbA1c целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы [1]

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак/ перед едой/ на ночь/ ночью, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Продолжение Таблицы 14

<8,5	<8,5	<12,0
Примечание: настоящие рекомендации не применимы к педиатрическим пациентам и беременным. В соответствии со стандартами DCCT, уровень HbA1c <6 % считается нормальным.		

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле [30]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)} \quad (6)$$

Классификация степени ожирения производилась на основании полученных значений ИМТ согласно критериям, представленным в Таблице 15 [30].

Таблица 15 – Классификация ожирения по ИМТ [30]

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Средний
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	>40,0	Чрезвычайно высокий

Диагноз ФП устанавливался согласно рекомендациям [30]. При наличии у пациента ФП проводилась оценка риска тромбоэмболических осложнений проводилась с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc и оценка геморрагического риска с помощью шкалы HAS-BLED [15].

У пациентов оценивалась функция почек с целью выявления признаков хронической болезни почек (ХБП) и установления ее стадии. Основанием для диагностики служили параметры скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сниженные относительно возрастной нормы, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [51]. Подход к классификации ХБП базировался на критериях фильтрационной недостаточности, представленных в Таблице 16.

Расчет СКФ проводился по формуле CKD-EPI 2009, которая учитывает уровень сывороточного креатинина (СКР), пол, возраст и расу пациента. Вычисление осуществлялось по следующему выражению:

$$\text{СКФ} = 140 \times \min\left(\frac{\text{СКР}}{k}, 1\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{\text{СКР}}{k}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}} \times [1,018 \text{ (для женщин)}] \times [1,159 \text{ (для лиц негроидной расы)}], \text{ где} \quad (7)$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²); СКР – уровень креатинина в сыворотке крови (мг/дл); $k = 0,7$ (для женщин), $0,9$ (для мужчин); $\alpha = -0,329$ (для женщин), $-0,411$ (для мужчин); $\min(x, 1)$ – выбирается меньшее из двух значений; $\max(x, 1)$ – выбирается большее из двух значений.

Таблица 16 – Классификационная характеристика стадий ХБП по значениям СКФ (CKD-EPI) [51]

Стадия ХБП	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Определение
C1	>90	Высокая или оптимальная
C2	60 – 89	Незначительно сниженная
C3a	45 - 59	Умеренно сниженная
C3b	30 - 44	Существенно сниженная
C4	15 - 29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Для оценки совокупного влияния сопутствующих хронических заболеваний на общее состояние пациентов использовался индекс коморбидности Charlson – верифицированный инструмент, позволяющий количественно описать уровень коморбидности. Применение индекса особенно актуально в клинических наблюдениях с длительным сроком, поскольку позволяет прогнозировать вероятность отдаленных неблагоприятных исходов. Структура шкалы, включая перечень состояний и соответствующие весовые коэффициенты, представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Индекс коморбидности Charlson [74]

Баллы	Заболевания
1	– Инфаркт миокарда – Застойная сердечная недостаточность – Заболевание периферических артерий – Цереброваскулярное заболевание – Деменция – Хроническое заболевание легких – Диффузное заболевание соединительной ткани – Язвенная болезнь – Незначительное поражение печени – Сахарный диабет

Продолжение Таблицы 17

2	– Гемиплегия – Хроническая болезнь почек умеренного или тяжелого течения – СД с поражением органов-мишеней – Злокачественная опухоль без метастазов – Лейкоз – Лимфома
3	– Умеренное или тяжелое поражение печени
6	– Метастазирующие злокачественные опухоли – СПИД (симптомы, а не вирус)
Возраст	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

В свою очередь, Таблица 18 отражает прогностическое значение итогового балла по шкале Charlson в контексте 10-летней выживаемости пациентов [74].

Таблица 18 – 10-летняя выживаемость пациентов в зависимости от индекса коморбидности Charlson [74]

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21
6	2
7	0

2.4.2 Лабораторные методы

Для биохимической оценки состояния пациентов использовались верифицированные лабораторные методы с применением автоматических анализаторов и зарегистрированных наборов реагентов. В Таблице 19 представлены основные показатели, методы их определения, а также используемое оборудование и реагенты.

Таблица 19 – Лабораторные параметры, методы измерения, используемое оборудование и реагенты

Показатель	Метод определения	Оборудование/анализатор	Реагенты/наборы
Общий холестерин (ОХС)	Колориметрический метод	ADVIA® 2400	ADVIA® Chemistry Cholesterol Reagent
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	Колориметрический метод	ADVIA® 2400	ADVIA® Chemistry Direct LDL Cholesterol Reagents
Креатинин сыворотки	Кинетический метод (реакция Яффе)	ADVIA® 2400	ADVIA® Chemistry Creatinine Reagents
Глюкоза венозной плазмы натощак	Гексокиназный метод	ADVIA® 2400	ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	Adams A1c HA-8180	—
NT-proBNP	Электроиммунохемилюминесцентный метод	Cobas (ROCHE, Швейцария)	—

Показатели липидного спектра, включая общий холестерин и липопротеины низкой плотности, определялись с использованием колориметрического метода на платформе ADVIA® 2400 с использованием фирменных наборов ADVIA® Chemistry.

Уровень креатинина в сыворотке определялся кинетическим методом на основе модифицированной реакции Яффе, также с применением реагентов ADVIA®.

Измерение уровня глюкозы в венозной плазме натощак выполнялось на биохимическом анализаторе ADVIA® 2400 с применением ферментативного метода на основе гексокиназы с использованием реагентов Glucose Hexokinase II.

Показатель HbA1c определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с применением анализатора Adams A1c HA-8180.

NT-proBNP оценивался электроиммунохемилюминесцентным методом на платформе Cobas, производства компании ROCHE (Швейцария).

2.4.3 Инструментальные методы

Исследование сосудистого русла проводилось с использованием неинвазивных методик, позволяющих оценить, как морфологические, так и функциональные параметры макро- и микроциркуляторного кровотока

Визуализация капиллярного русла осуществлялась в области ногтевого ложа пальцев кисти методом компьютерной видеокапилляроскопии. Исследование включало регистрацию плотности капиллярной сети в состоянии покоя (ПКСп), характеризующей морфологическую организацию микрососудов, а также анализ изменений показателя в ответ на функциональные пробы – реактивную гиперемия (ПКСрг) и венозную окклюзию (ПКСво), что позволяло дополнительно оценить структурно-функциональные свойства капилляров [52].

Параллельно проводилась фотоплетизмографическая регистрация пульсовых колебаний сосудов, на основании которой рассчитывались показатели, отражающие жесткость и реактивность сосудистых стенок. В рамках оценки параметров сосудистой стенки проводилось измерение как структурных, так и функциональных индексов.

Структурные показатели включали:

- показатель жесткости магистральных артерий (SI, stiffness index) и его амплитудную модификацию (aSI);
- индекс отражения (RI, reflection index), преимущественно отражающий свойства артерий мышечного типа.

Функциональные параметры характеризовались:

- индексом окклюзии (IO, occlusion index), отражающим реактивность мелких резистивных артериол;
- фазовым сдвигом (PS, phase shift), ассоциированным с податливостью крупных сосудов [52].

Дополнительно, методом аппланационной тонометрии определялись:

- центральное систолическое давление в аорте (CASP, central aortic systolic pressure);

– радиальный индекс аугментации (rAI, radial augmentation index), характеризующий выраженность отражённой волны в крупных артериальных магистральных.

Компьютерная видеокапилляроскопия. В рамках исследования была проведена оценка микроциркуляторного русла методом компьютерной видеокапилляроскопии (КВК), который позволяет визуализировать состояние капиллярной сети и ее функциональные резервы при различных нагрузках. Метод был выбран как один из наиболее чувствительных и доступных для анализа параметров микрососудистого кровотока в клинической практике.

Обследование проводилось строго в утренние часы, до приема пищи и лекарственных препаратов, что позволило минимизировать влияние постпрандиальных и фармакологических факторов на тонус сосудов. Все пациенты предварительно информировались о сути процедуры и получали инструкции по ограничению потенциально влияющих привычек: воздержание от курения в течение минимум 4 часов до исследования входило в обязательные требования. Дополнительно, в помещении поддерживался стабильный температурный режим (21,5–22,5 °C), поскольку даже незначительное охлаждение кожи может вызвать спазм капилляров и исказить результаты [9].

Перед проведением теста уточнялось текущее самочувствие пациента и возможные противопоказания. В частности, выполнение маникюрных или косметических процедур на пальцах рук менее чем за 10–14 дней расценивалось как фактор, способный повлиять на интерпретацию капиллярного рисунка, и служил основанием для переноса обследования.

Оценка состояния микроциркуляторного русла осуществлялась методом компьютерной видеокапилляроскопии, предусматривающим визуализацию капиллярной сети в области эпонихия третьего или четвёртого пальца кисти на расстоянии 2–4 мм от края кутикулы. Для минимизации артефактов движения пациент размещался в положении сидя с обязательной фиксацией предплечья на мягкой опоре. Исследование проводилось с применением аппарата «Капилляроскан-1» (ООО «Новые энергетические технологии», Россия; ТУ 9442-

001-82402834-2008), обеспечивающего необходимую оптическую и цифровую разрешающую способность для достоверной оценки параметров капиллярного кровотока.

Перед регистрацией изображения ногтевое ложе обрабатывали спиртосодержащим раствором для удаления кожного жира. Затем наносилась капля иммерсионного масла, равномерно распределяемая по зоне исследования, что улучшало четкость изображения за счет устранения поверхностного светорассеяния. Изучаемый палец фиксировался под микроскопом, и при увеличении $\times 200$ выполняли три последовательных снимка капиллярной сети в различных проекциях – для последующего расчета плотности капилляров в покое (ПКСп) [52].

Далее выполнялись две функциональные пробы, отражающие реактивные возможности микроциркуляторного русла. Первая – с индуцированной реактивной гиперемией на фоне временной окклюзии плечевой артерии, проводилась по методике D.S. Celermajer [123]; вторая – проба с венозной окклюзией, согласно протоколу J.P. Noon [159]. Каждая из них направлена на выявление особенностей сосудистой реактивности – важного индикатора эндотелиальной функции и капиллярной адаптации.

Полученные изображения анализировались вручную: оценивалось количество функционирующих капилляров на единицу площади (ед./мм²) для каждого состояния. Финальные значения определялись как средние по трем снимкам в состоянии покоя, после гиперемии и на фоне венозной окклюзии (ПКСп, ПКСрг, ПКСво соответственно).

Следует отметить, что несмотря на визуальную простоту метода, КВК требует строго соблюдения условий проведения и четкого соблюдения протокола. Даже незначительные отклонения в температуре, положении пальца или времени окклюзии могут повлиять на воспроизводимость данных, что важно учитывать при интерпретации результатов.

Пальцевая фотоплетизмография. Изучение параметров артериального русла различного калибра проводилось с использованием метода пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ), который позволяет в неинвазивном режиме оценить функциональное состояние сосудистой стенки, включая эластичность крупных артерий, степень периферического сопротивления, а также реактивность микроциркуляторного звена.

Исследование проводилось утром натощак, до приёма препаратов, при условии исключения алкоголя, кофеина и вазоактивных средств за 24 часа до процедуры [52]. В день обследования пациент находился в помещении с контролируемым микроклиматом ($t = 21,5\text{--}22,5\text{ }^{\circ}\text{C}$). До начала регистрации проводился 30-минутный период адаптации в положении сидя, за которым следовало трехкратное измерение артериального давления на левой руке при помощи механического тонометра – для последующего учета исходных гемодинамических параметров.

Основной этап проводился на оборудовании «Ангиоскан-01» (Россия). Фотоплетизмографические сенсоры размещали на концевых фалангах третьего или четвёртого пальцев обеих верхних конечностей. Основной сенсор (датчик №1) фиксировали на правой руке для проведения функциональной пробы. Датчик №2 (контрольный) – на левой, не вовлекаемой в манипуляции, сохранявшейся в состоянии покоя на протяжении всей регистрации.

После базовой калибровки датчиков осуществлялся сбор сигнала в покое, за которым следовала проба с реактивной гиперемией. Параметры пульсовой волны, включая индекс жёсткости (SI), индекс отражения (RI), фазовый сдвиг (PS) и показатели микроциркуляторного сопротивления [52], определялись на основании данных, полученных в ходе 5-минутной артериальной окклюзии, создаваемой манжетой на правом плече при давлении 200–220 мм рт. ст., с параллельной регистрацией фотоплетизмографического сигнала [52].

Аппланационная тонометрия. Оценка состояния крупных артерий мышечного типа, в частности аорты, проводилась с использованием системы A-PULSE CASPro® Full System (США), зарегистрированной для медицинского применения на территории РФ (регистрационное удостоверение ФСЗ 2012/12525). Методика позволяла неинвазивно получить характеристики центрального артериального давления и рассчитать индекс аугментации (augmentation index, AIx), отражающий степень артериальной жесткости.

Обследование проводилось в положении сидя, в условиях стабильного внешнего фона, исключающего влияющие на гемодинамику раздражители. Для регистрации пульсовой волны в проекции наиболее выраженной пальпируемой пульсации лучевой артерии на запястье фиксировался высокочувствительный датчик, параллельно с наложением на плечо стандартной манжеты для измерения артериального давления. Далее осуществлялась непрерывная запись пульсовой волны, необходимая для дальнейшего анализа её формы и скорости распространения.

Для калибровки сигнала и получения достоверных данных проводили три последовательных цикла нагнетания давления в манжете до уровня 200 мм рт.ст.

Запись данных длилась от 10 до 15 минут, в течение которых происходил сбор информации о форме пульсовой волны, ее отражении и скорости распространения. По окончании измерения манжета и датчик аккуратно удалялись, а данные передавались на анализ с использованием встроенного программного модуля системы [52].

Эхокардиографическое исследование

Трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате Phillips IU22 (Phillips, Нидерланды) по стандартному протоколу [65]. Оценку морфофункционального состояния сердца проводили с помощью эхокардиографии по общепринятой методике на аппарате Phillips IU22 (Нидерланды) с фазированным датчиком. Оценивались объемные размеры ЛЖ (КСО, КДО), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки

ЛЖ (ЗСЛЖ), индексированную массу миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), систолическую (ФВ ЛЖ) и диастолическую функцию ЛЖ (Е/А) [46].

2.4.4 Оценка качества жизни

Психоземotionalное состояние и общее восприятие пациентами своего функционального статуса оценивались с применением валидированных опросников, рекомендованных для пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Первым инструментом стал Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) – специализированный опросник, разработанный для стратификации качества жизни у лиц с ХСН. Анкета охватывает период последних четырех недель и включает 21 вопрос, касающийся влияния симптомов и ограничений, вызванных заболеванием, на повседневную активность. Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 5, итоговый балл варьирует от 0 (максимально возможное качество жизни) до 105 (выраженные нарушения). Суммарный балл может быть сопоставлен с функциональным классом сердечной недостаточности: при I ФК среднее значение составляет $22,3 \pm 6,9$ балла, при II – $43,4 \pm 2,3$, III – $54,6 \pm 2,7$, и IV – $74,7 \pm 4,1$ [2]. Помимо общей оценки, ответы также позволяют выделить доминирующие проблемные зоны – симптомы ХСН, влияние на повседневную активность, качество сна, социальную вовлеченность, сексуальную функцию и эмоциональное состояние.

Для более широкой оценки качества жизни применялся также опросник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey) – универсальный диагностический инструмент, охватывающий как физические, так и психоземotionalные аспекты состояния.

Опросник SF-36 представляет собой стандартизированный инструмент, включающий 36 утверждений, распределенных по восьми тематическим шкалам. Конструкция опросника направлена на комплексное измерение двух ключевых

компонентов здоровья – физического и психологического – каждый из которых представляется через четыре отдельные шкалы.

Физический компонент (Physical Health, PH) оценивается на основании следующих параметров [52]:

- уровень повседневной физической активности (Physical Functioning, PF),
- ограничение ролевой активности вследствие соматического состояния (Role-Physical, RP),
- выраженность болевого синдрома (Bodily Pain, BP),
- субъективное восприятие общего состояния здоровья (General Health, GH).

Ментальный компонент (Mental Health, MH) формируется за счет следующих шкал:

- психологическое самочувствие (Mental Health, MH),
- влияние эмоционального состояния на выполнение социальных ролей (Role-Emotional, RE),
- степень вовлеченности в социальное взаимодействие (Social Functioning, SF),
- общий уровень жизненной энергии и активности (Vitality, VT).

Несмотря на субъективную природу самооценки, опросник SF-36 доказал свою клинико-психометрическую надежность, широко используется в популяционных и клинических исследованиях, а также обладает высокой чувствительностью к динамике состояния пациентов с хроническими заболеваниями [2, 52, 223]. Его применение позволяет выявить не только непосредственное влияние патологии на различные аспекты повседневной жизни, но и опосредованные последствия – такие как снижение социальной активности или изменение ролевого поведения.

Для дальнейшей обработки результатов опросника SF-36 и получения стандартизированных данных по каждой из восьми шкал использовалась процедура пересчета исходных баллов в Z-оценки. Такой подход позволил унифицировать показатели, учитывая разброс значений и особенности

распределения исходных данных, а также корректно сопоставить шкалы между собой и оценить вклад каждой из них в итоговые показатели физического и психического компонентов здоровья.

Z-преобразование осуществлялось по специальным формулам, включающим поправочные коэффициенты на средние значения и стандартные отклонения, характерные для соответствующих шкал. Ниже представлены уравнения, используемые для расчета стандартизированных значений по каждой шкале:

$$PF - Z = \frac{PF - 84,52}{22,89} \quad (8)$$

$$RP - Z = \frac{RP - 81,19}{33,79} \quad (9)$$

$$BP - Z = \frac{BP - 75,49}{23,55} \quad (10)$$

$$GH - Z = \frac{GH - 72,21}{20,16} \quad (11)$$

$$VT - Z = \frac{VT - 61,05}{20,86} \quad (12)$$

$$SF - Z = \frac{SF - 83,59}{22,37} \quad (13)$$

$$RE - Z = \frac{RE - 81,29}{33,02} \quad (14)$$

$$MH - Z = \frac{MH - 74,84}{18,01} \quad (15)$$

где PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH – исходные баллы по шкалам физического функционирования, ролевой физической активности, боли, общего здоровья, жизненного тонуса, социального функционирования, ролевой эмоциональной активности и психического здоровья соответственно.

Для формирования обобщенных показателей по шкалам качества жизни в опроснике SF-36 применялись формулы линейного агрегирования стандартизированных значений (Z-оценок) с учетом весовых коэффициентов. Коэффициенты отражают вклад каждой из восьми шкал в формирование двух основных компонентов – физического (Physical Component Summary, PCS) и психического (Mental Component Summary, MCS) здоровья. Расчет производился

в два этапа: сначала формировался суммарный балл по компоненту, затем он преобразовывался в итоговую шкалу со средней нормой 50 и стандартным отклонением 10.

Формула расчета физического компонента (PH / PCS):

$$\begin{aligned} \text{PHsum} &= \text{PF} - Z \times 0,42402 + (\text{RP} - Z \times 0,35119) + (\text{BP} - Z \times 0,31754) + (\text{SF} - Z \times -0,00753) + (\text{MH} - \\ &Z \times -0,22069) + (\text{RE} - Z \times -0,19206) + (\text{VT} - Z \times 0,02877) + (\text{GH} - Z \times 0,24954) \\ \text{PH} &= (\text{PHsum} \times 10) + 50. \end{aligned} \quad (16)$$

Формула расчета психического компонента (MH / MCS):

$$\begin{aligned} \text{MHsum} &= (\text{PF} - Z \times -0,22999) + (\text{RP} - Z \times -0,12329) + (\text{BP} - Z \times -0,09731) + (\text{SF} - Z \times 0,26876) + \\ &(\text{MH} - Z \times 0,48581) + (\text{RE} - Z \times 0,43407) + (\text{VT} - Z \times 0,23534) + (\text{GH} - Z \times -0,01571); \\ \text{MH} &= (\text{MHsum} \times 10) + 50. \end{aligned} \quad (17)$$

Оценка общей эффективности лечения УНКП пациентами

Оценка общей эффективности лечения УНКП пациентами при помощи 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ; Рисунок 17) проводилось на каждом этапе наблюдения.

Результат лечения УНКП, по мнению пациента, может варьировать от его отсутствия до превосходного.

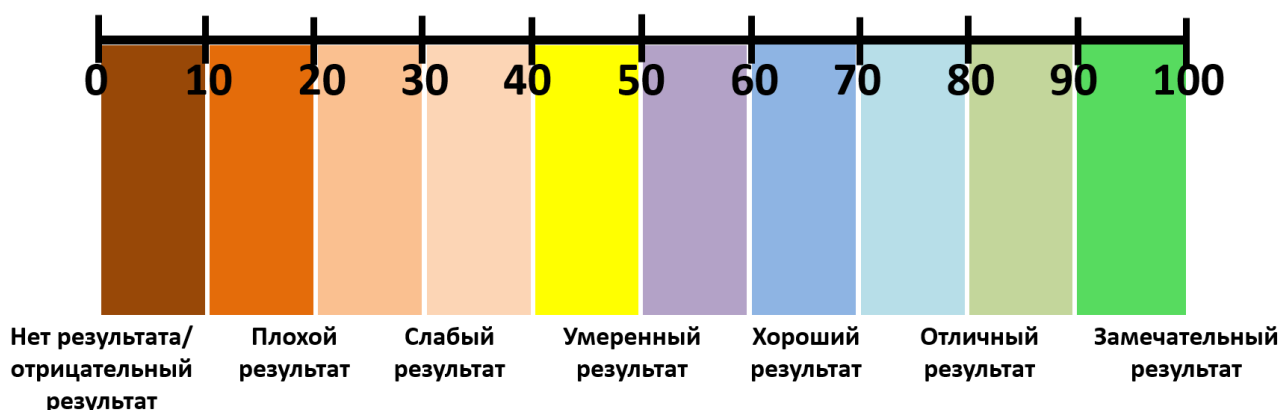


Рисунок 17 – 100-мм визуальная аналоговая шкала (собственный материал)

2.4.5 Оценка толерантности к физической нагрузке

Оценка переносимости физической нагрузки осуществлялась посредством 6-минутного теста ходьбы (6МХТ), как одного из валидированных и клинически информативных методов, позволяющих судить о функциональном статусе пациента при ХСН [5, 46]. Метод был выбран в силу своей воспроизводимости, простоты реализации и хорошей чувствительности к динамике состояния.

Перед выполнением теста пациенты получали стандартные рекомендации: исключить значительные физические усилия за час до процедуры, воздержаться от приема пищи как минимум за 2 часа, а также не употреблять алкоголь и не курить в течение 4 часов до начала тестирования. Перед началом фиксировались базовые физиологические параметры: уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, насыщение крови кислородом (SpO_2) и частота дыхания.

Сам тест проводился в коридоре, размеченном через каждый метр, в течение шести минут. Пациентам предлагалось пройти максимально возможную дистанцию в индивидуально допустимом темпе. В случае появления выраженного дискомфорта или утомления допускалась кратковременная остановка с последующим возобновлением движения по самочувствию.

Сразу после завершения теста повторно регистрировались все физиологические показатели, а также подсчитывалось суммарное расстояние, пройденное пациентом за отведенное время. В группе пациентов, получавших УНКП, тест проводился трижды в разные периоды наблюдения, в то время как в группе ОМТ – дважды.

2.4.6 Анализ исходов

Анализ клинически значимых исходов проводился на протяжении всего периода наблюдения. Помимо оценки кардиальных эффектов проводимой терапии, внимание уделялось комплексной оценке конечных точек, отражающих

как функциональное состояние пациентов, так и развитие неблагоприятных сосудистых событий.

В рамках оценки эффективности терапии в исследовании была сформулирована первичная конечная точка, ориентированная на функциональный результат. Ее достижение определялось как прирост дистанции, преодолеваемой пациентом при выполнении 6-минутного теста ходьбы (6МХТ), не менее чем на 20 % относительно исходного значения, зафиксированного до начала лечения. Такой подход позволял объективизировать динамику толерантности к физической нагрузке и использовать ее как чувствительный индикатор клинического улучшения.

Вторичная сосудистая комбинированная конечная точка (ККТ1) включала развитие серьезных неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием ишемической болезни сердца: необходимость проведения реваскуляризации (как хирургической, так и чрескожной интервенционной), острые коронарные синдромы, включая инфаркт миокарда, а также случаи смерти вне зависимости от причины.

Помимо событий, включенных в ККТ1, таких как реваскуляризация, инфаркт миокарда и летальные исходы, в исследовании дополнительно оценивались эпизоды впервые выявленной фибрилляции предсердий, манифестация сахарного диабета 2 типа, снижение почечной функции и декомпенсация ХСН с госпитализацией – совокупность этих событий формировала вторичную общую комбинированную конечную точку (ККТ2), отражающую прогрессирующее ухудшение клинического состояния пациента на фоне сопутствующей патологии. Под ухудшением функции почек подразумевалось либо снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 50 % и более от исходного уровня, либо падение более чем на 30 мл/мин/1,73 м² при достижении итогового значения < 60 мл/мин/1,73 м² [67].

Дополнительно анализировалась динамика функционального класса по классификации NYHA, изменение показателей качества жизни, частота эпизодов стенокардии и потребность в антиангинальной терапии [67].

2.4.7 Статистическая обработка материала

Оценка статистических показателей проводилась с предварительной проверкой мощности исследования и обоснованием объема выборки. Расчет численности участников в группах выполнялся с использованием специализированного онлайн-калькулятора (<https://www.sealedenvelope.com/>), при следующих параметрах: уровень значимости (α) – 5 %, мощность ($1 - \beta$) – 90 %, предел не меньшей эффективности – 10 %. Ожидаемая частота положительного исхода (по приросту толерантности к нагрузке) базировалась на литературных данных, демонстрировавших 57 % эффекта в контрольной и до 85 % – в экспериментальной группе. С учетом этих условий минимальный необходимый объем каждой из групп составил 32 человека [23].

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением лицензионного программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и StatTech v.3.0.5 (ООО «Статтех», Россия).

Обработка полученных результатов включала последовательный анализ распределения, структуры и различий исследуемых показателей.

Проверка соответствия распределения количественных данных нормальному закону осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка, наиболее эффективного при малом объёме выборки. Анализ распределений показал статистическую значимость отклонений от нормальности в основной части выборок ($p < 0,05$) и выявил гетерогенность дисперсий между исследуемыми группами, что обосновывало необходимость применения непараметрических методов анализа.

Количественные переменные, для которых критерий нормальности не выполнялся, характеризовались медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q25–Q75). Категориальные признаки описывались с представлением абсолютных частот (n) и их относительных величин (%). Для построения 95%-ных доверительных интервалов процентных оценок применялся метод Клоппера–

Пирсона, обеспечивающий асимптотическую точность интервалов при ограниченном числе наблюдений.

Сравнение числовых параметров между двумя независимыми совокупностями осуществлялось с применением U-критерия Манна–Уитни, как наиболее устойчивого метода при ненормальном распределении и ограниченном объеме выборки. В случаях, когда сравнение проводилось внутри зависимых наблюдений (парные измерения), использовался критерий Вилкоксона, обеспечивающий надежную оценку направленных изменений в динамике показателей.

Для оценки различий в категориальных признаках при повторных замерах применялся критерий МакНемара, адаптированный к бинарным переменным с временным сдвигом. В ситуациях, предполагающих анализ трех и более групп, при отсутствии нормальности распределения выборок, использовался критерий Краскела–Уоллиса. Его применение позволяло осуществить обобщенное непараметрическое сравнение, сохраняя устойчивость выводов при неоднородности дисперсий. В ситуациях, требующих анализа долей по многопольным таблицам сопряженности, использовался χ^2 -критерий Пирсона.

Для количественной оценки связи между характеристиками терапии с применением УНКП и динамикой клинико-функциональных параметров использовались методы корреляционного анализа. На первом этапе была сформирована матрица корреляций, визуализированная в виде графической схемы, позволяющей отследить характер и силу взаимосвязей между переменными. В качестве меры ассоциации применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s), адекватный для оценки монотонных, но не обязательно линейных зависимостей.

Для повышения достоверности результатов при множественных попарных сопоставлениях использовалась корректировка уровней значимости с применением процедуры Бенджамини – Йекутиэли, направленной на контроль ложноположительных результатов (false discovery rate) в условиях многократных сравнений внутри групп.

Оценка выживаемости без наступления клинических событий проводилась с применением метода Каплана – Майера. Построенные кривые отображали функции бессобытийной выживаемости в исследуемых когортах и использовались как наглядный инструмент анализа прогностических различий между группами наблюдения.

Для построения логистических регрессионных моделей использовался пошаговый подход с обратным исключением предикторов по методу Вальда. В процессе анализа в модель включались только статистически значимые факторы, прошедшие фильтрацию по заранее установленному уровню значимости.

При сравнении категориальных переменных между исследуемыми группами основным методом служил χ^2 -критерий Пирсона. В случаях, когда проводился анализ по четырехпольным таблицам, а ожидаемая частота хотя бы в одной из ячеек оказывалась менее 10, применялась поправка на непрерывность по Йейтсу. При еще более низких ожидаемых значениях (менее 5) переходили к использованию точного критерия Фишера, как более корректного метода при малых выборках.

Для количественных показателей, признанных значимыми в рамках анализа, дополнительно проводился ROC-анализ. По результатам рассчитывалась площадь под кривой (AUC) с 95 % доверительным интервалом, а также строились соответствующие характеристические кривые, позволяющие визуализировать диагностическую ценность и пороговые уровни изучаемых параметров.

При сравнении относительных показателей между группами в качестве меры эффекта использовался показатель отношения шансов (odds ratio, ОШ), отражающий вероятность наступления целевого исхода в зависимости от принадлежности к определенной терапевтической группе.

Для выявления факторов, потенциально ассоциированных с эффективностью УНКП, применялся метод бинарной логистической регрессии с пошаговым включением переменных. В построение модели включались только те параметры, по которым ранее были установлены статистически значимые различия при межгрупповом анализе [17]. Такой подход позволял исключить

влияние случайных флуктуаций и сосредоточиться на наиболее информативных предикторах ответа на лечение.

Динамика выживаемости пациентов без наступления неблагоприятных событий оценивалась с помощью метода Каплана – Майера. Полученные кривые использовались для сравнительного анализа длительности бессобытийного периода между исследуемыми группами.

Оценка выживаемости пациентов проводилась с применением метода пропорциональных рисков Кокса, позволяющего моделировать вероятность наступления события в зависимости от времени наблюдения и влияния независимых переменных. Такой подход обеспечивал возможность прогнозировать мгновенный риск (hazard) на каждом этапе наблюдения и одновременно учитывать вклад каждого потенциального предиктора.

Для каждого фактора рассчитывались отношения рисков (HR) с построением 95% доверительных интервалов. Проводилась оценка статистической значимости воздействия каждого параметра на исход путем сопоставления соответствующих р-значений. Порогом для признания различий значимыми служило значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation)

В рамках исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) проанализированы данные 120 пациентов. Срединное значение возраста в выборке составило 64,0 года (межквартильный размах 58,8–70,0 лет).

Среди включенных пациентов 80,8% (95% ДИ 72,6 – 87,4) были мужчины и 19,2% (12,6 – 27,4) – женщины. Медиана индекса массы тела составила 28,9 кг/м² (26,1; 30,8).

Среди пациентов с ИБС ранее ИМ перенесли 94 (78,3%), коронарное стентирование – 97 (80,8%), коронарное шунтирование – 49 (40,8%), многососудистое (3 и более артерии) поражение коронарного русла по данным коронароангиографии – 54 (45,0%) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ было примерно равным – 62 (51,7%) имели низкую ФВ ЛЖ (<40%), а 58 (48,3%) – промежуточную ФВ ЛЖ (40-49%). Из сопутствующих заболеваний 83 (69,2%) пациентов имели АГ, 61 (50,8%) – СД 2-го типа, 45 (37,5%) – ожирение, 41 (34,2%) – ХБП III-V стадии, 13 (10,8%) – ФП (Рисунок 18). При этом оценка по индексу коморбидности Чарльстона, служащего для объективизации выраженности полиморбидного статуса, составила 4 (3; 5) баллов (прогнозируемая 10-летняя выживаемость 53%). Среди пациентов с ФП (n=13) постоянная форма ФП имела место у 4 (30,8%) пациентов, пароксизмальная – у 9 (69,2%) с оценкой по индексу CHA2DS2-VASc – 4 (3; 5) баллов, по индексу HAS-BLED – 1 (1; 2) балла [23].

Структура коморбидных состояний пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, представлена на Рисунке 19.

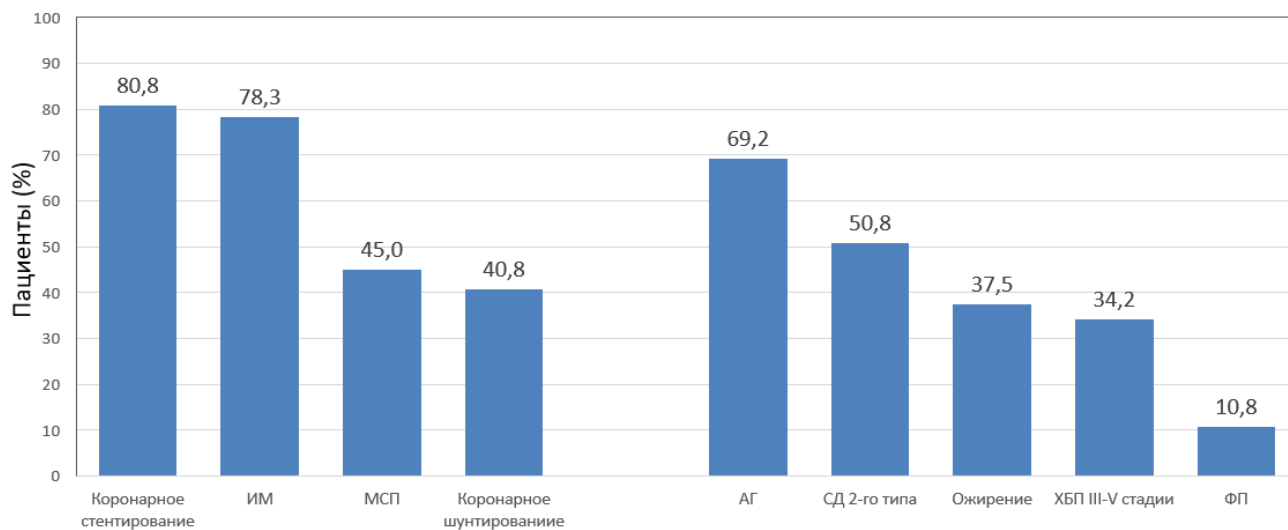


Рисунок 18 – Сопутствующие заболевания у исследуемых пациентов (исследование EXCEL; n=120)

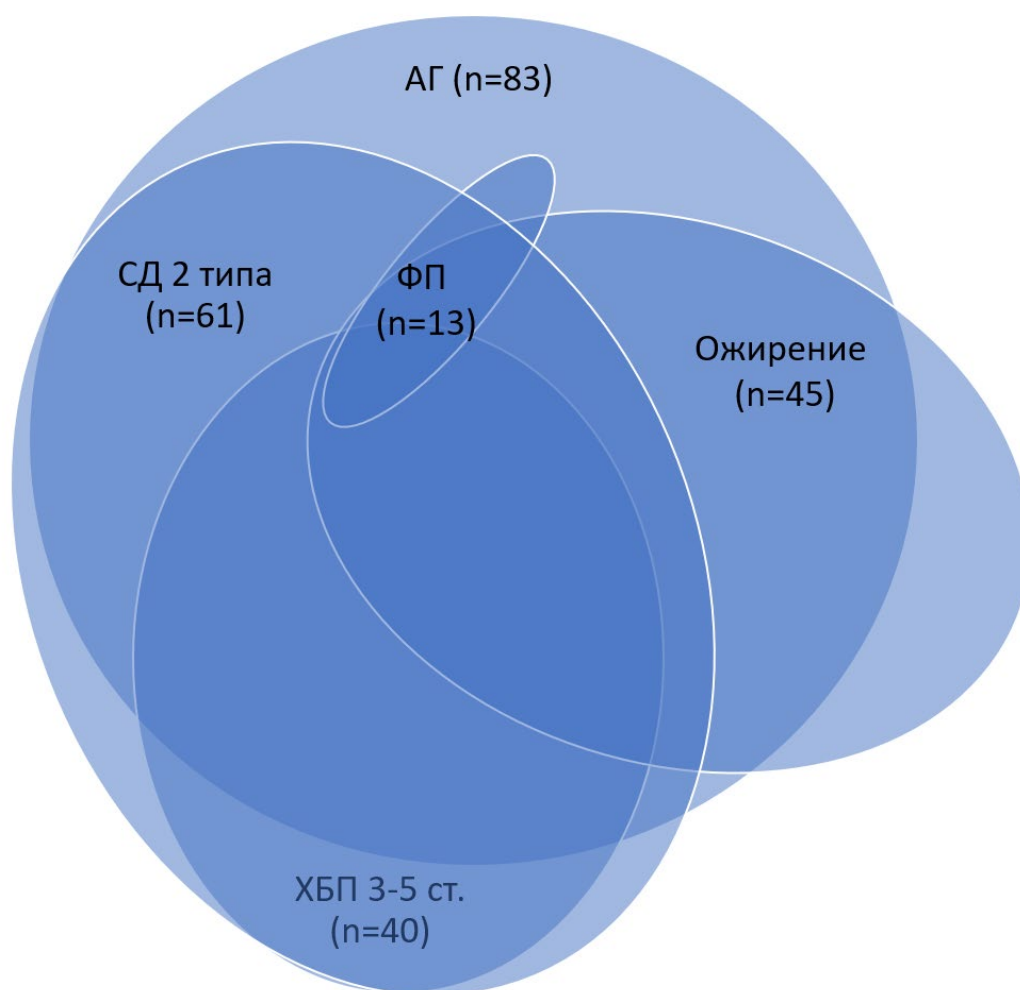


Рисунок 19 – Структура коморбидных состояний у исследуемых пациентов (n=120)

Пациенты получали ОМТ, о чем свидетельствует доля пациентов, принимающих рекомендованные лекарственные средства, а также частота достижения целевых уровней АД, ХС ЛНП.

Была проанализирована фармакотерапия, которую пациенты принимали при включении в исследование (Таблица 20).

Таблица 20 – Фармакотерапия у пациентов, включенных в исследование (n=120)

Группа ЛС	n (%)
Блокаторы РАС, n (%)	120 (100,0)
Периндоприл	69 (57,5)
Валсартан	11 (9,2)
Валсартан+сакубитрил	40 (33,3)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	120 (100,0)
Бисопролол	46 (38,3)
Небиволол	38 (31,7)
Метопролол	36 (30,0)
АМКР, n (%)	120 (100,0)
Спиронолактон	72 (60,0)
Эплеренон	48 (40,0)
Нитраты, n (%)	62 (51,7)
Диуретики, n (%)	104 (86,7)
Сахароснижающая терапия, n (%)	61 (50,8)
Инсулины	3 (2,5)
Бигуаниды	94 (78,3)
иНГКТ2	49 (40,8)
иДПП4	17 (14,1)
аГПП-1	12 (10,0)
Препараты сульфонилмочевины	6 (5,0)
Холестеринснижающая терапия, n (%)	120 (100,0)
Аторвастатин	44 (36,7)
Розувастатин	76 (63,3)
Эзетимиб	98 (81,7)
Антикоагулянты, n (%)	13 (10,8)
Ривароксабан	5 (4,2)
Апиксабан	8 (6,7)
Антагонисты кальция, n (%)	37 (30,8)
Амлодипин	37 (30,8)
Антиагреганты, n (%)	107 (89,2)
Ацетилсалициловая кислота	54 (45,0)
Клопидогрел	44 (36,7)
Тикагрелор	17 14,2)

3.2 Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование долгосрочных эффектов (12 месяцев) альтернативных режимов терапии усиленной наружной контрпульсацией

Всего для изучения долгосрочных (12 месяцев) эффектов альтернативных режимов терапии УНКП дополнительно включено 90 пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН, медиана возраста составила 63,7 лет (55,8; 70,5). Среди этих пациентов 74 (82,2%) были мужчины и 16 (17,8%) – женщины, с медианой индекса массы тела 28,1 кг/м² (26,3; 34,9).

Среди пациентов ранее ИМ перенесли 70 (77,8%), коронарное стентирование – 73 (81,1%), коронарное шунтирование – 38 (42,2%), имели многососудистое (3 и более артерии) поражение коронарного русла по данным коронароангиографии – 41 (45,6%) пациентов (Рисунок 20). Распределение пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ было примерно равным – 52 (57,8%) имели низкую ФВ ЛЖ (<40%), а 38 (42,2%) – промежуточную ФВ ЛЖ (40-49%). Из сопутствующих заболеваний 54 (60,0%) пациентов имели АГ, 50 (55,6%) – СД 2-го типа, 32 (35,6%) – ожирение, 31 (34,4%) – ХБП III-V стадии, 10 (11,1%) – ФП. При этом оценка по индексу коморбидности Чарльстона, служащего для объективизации выраженности полиморбидного статуса, составила 4 (3; 5) баллов (прогнозируемая 10-летняя выживаемость 53%). Среди пациентов с ФП (n=13) постоянная форма ФП имела место у 4 (30,8%) пациентов, пароксизмальная – у 9 (69,2%). При этом оценка по индексу CHA₂DS₂-VASc составила 4 (3; 5) баллов, по индексу HAS-BLED – 1 (1; 2) балла.

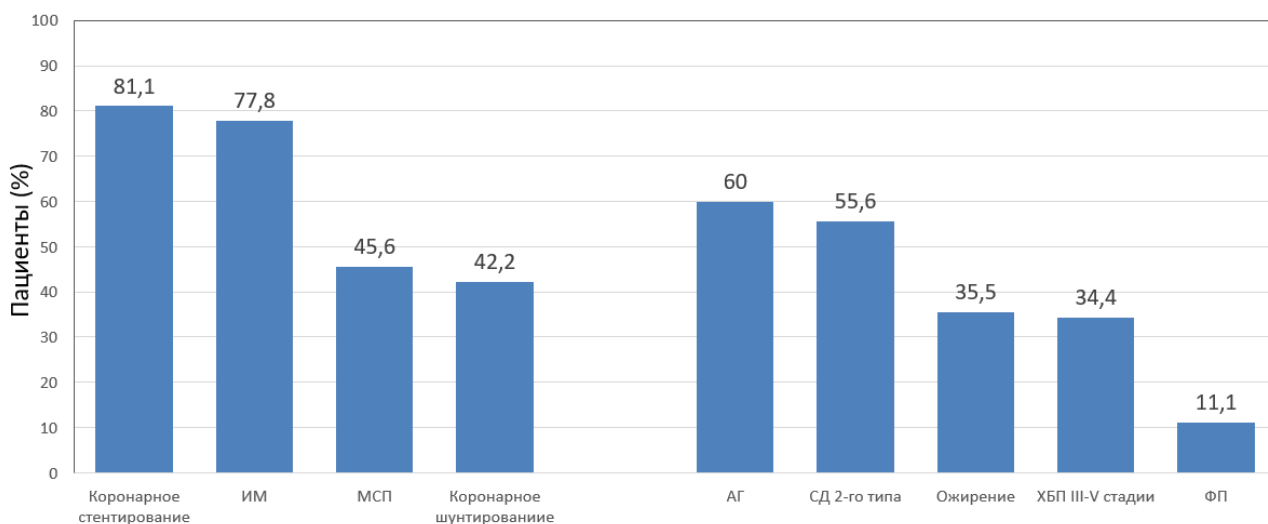


Рисунок 20 – Сопутствующие заболевания у исследуемых пациентов (исследование альтернативных протоколов УНКП; n=90)

Пациенты получали ОМТ, о чем свидетельствует доля пациентов, принимающих рекомендованные лекарственные средства, а также частота достижения целевых уровней АД, ХС ЛНП.

3.3 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) комплексной терапии с включением усиленной наружной контрпульсации

При анализе долгосрочных (12 месяцев) эффектов комплексной терапии с включением УНКП учитывалось влияние на сосудистые, эхокардиографические параметры, динамику клинического статуса, толерантности к физической нагрузке, качество жизни, а также клинические исходы [23].

3.3.1 Динамика сосудистых параметров

В соответствии с полученными данными (Таблица 21) для SI (индекс жесткости) не выявлено статистически значимых межгрупповых различий на исходном этапе ($p = 0,615$) и через 12 месяцев ($p = 0,401$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) [25]. В Группе 0 через 12 месяцев не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,125$) (используемый метод:

критерий Уилкоксона), а в Группах 1 и 2 была выявлена статистически значимая динамика ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

В ходе анализа показателя PS (сдвиг фаз) не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий на исходном этапе ($p = 0,415$) при их наличии через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). В Группах 0, 1, 2 через 12 месяцев выявлена статистически значимая динамика ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Для показателя RI (индекс отражения) не удалось выявить статистически значимых различий на исходном этапе ($p = 0,495$) и через 12 месяцев ($p = 0,491$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При этом в Группах 0, 1, 2 через 12 месяцев была выявлена статистически значимая динамика ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Для индекса окклюзии (IO) на исходном этапе статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p = 0,817$; критерий Краскела–Уоллиса). Однако через 3 месяца зафиксировано появление межгрупповых различий ($p = 0,031$), а через 12 месяцев – их высокодостоверное усиление ($p < 0,001$). Внутригрупповой анализ продемонстрировал статистически значимую положительную динамику показателя IO за 12-месячный период в Группах 0, 1 и 2 ($p < 0,001$ для каждой группы; критерий Уилкоксона) (см. Рисунок 21).

Таблица 21 – Долгосрочная (12 месяцев) динамика параметров фотоплетизмографии [23]

Группа	Исходно		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		p
SI (м/с)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	8,00	7,30 – 8,95	7,90	7,35 – 8,90	8,00	7,40 – 8,95	8,05	7,36 – 9,00	0,125
Группа 1	8,25	7,42 – 8,95	8,20	7,36 – 8,75	8,25	7,45 – 9,00	8,50	7,62 – 9,25	< 0,001
Группа 2	8,45	7,57 – 9,60	8,40	7,05 – 8,85	8,40	7,35 – 8,90	7,80	7,00 – 8,90	< 0,001
p	0,615		0,501		0,444		0,401		–
RI, %	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	36,80	33,80 – 42,30	36,75	33,65 – 42,35	36,60	33,00 – 41,50	36,60	33,60 – 42,05	< 0,001
Группа 1	35,65	31,05 – 42,60	35,15	30,80 – 42,20	35,35	31,10 – 42,20	34,95	30,45 – 41,78	< 0,001
Группа 2	38,50	32,35 – 45,80	38,00	32,00 – 44,60	38,10	32,20 – 45,55	37,35	31,35 – 44,40	< 0,001
p	0,495		0,408		0,501		0,491		–
PS, м/с	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	5,80	5,35 – 6,25	5,81	5,30 – 6,40	5,84	5,25 – 6,50	5,80	5,35 – 6,35	< 0,001
Группа 1	6,15	5,60 – 6,50	6,20	5,60 – 6,80	6,25	5,66 – 6,56	6,35	5,80 – 6,70	< 0,001
Группа 2	5,60	4,60 – 6,70	5,70	4,80 – 6,90	5,80	5,00 – 6,90	7,30	5,97 – 8,72	< 0,001
p	0,415		0,022		0,040		< 0,001		–
IO	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	1,51	1,35 – 1,71	1,52	1,33 – 1,69	1,52	1,36 – 1,68	1,50	1,35 – 1,71	< 0,001
Группа 1	1,56	1,34 – 1,64	1,58	1,22 – 1,65	1,56	1,33 – 1,68	1,56	1,35 – 1,66	< 0,001
Группа 2	1,54	1,17 – 1,69	1,60	1,18 – 1,66	1,59	1,22 – 1,70	1,69	1,29 – 1,85	< 0,001
p	0,817		0,031		0,056		< 0,001		–
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (25-й процентиль – 75-й процентиль).									

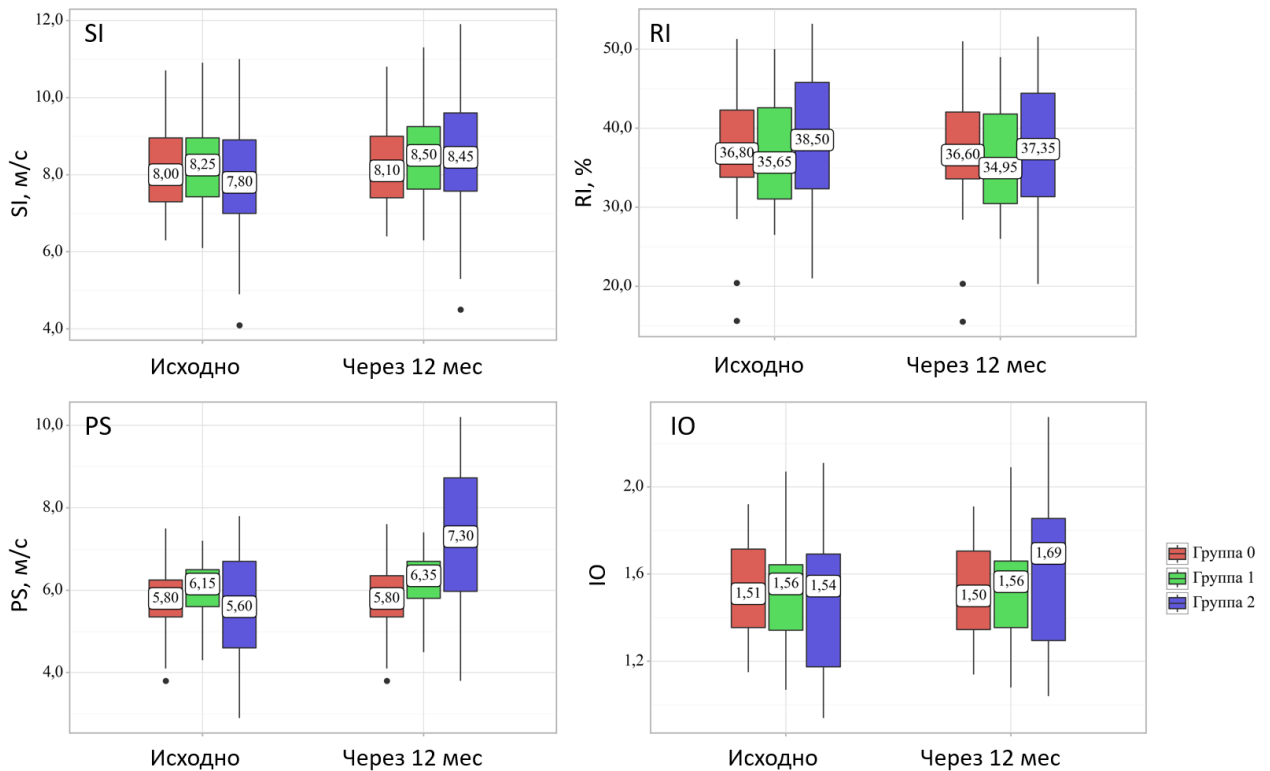


Рисунок 21 – Динамика показателей структурно-функционального состояния сосудов (фотоплетизмография)

Проведенный анализ параметров капилляроскопии показал (Рисунок 22, Таблица 22), что при сравнении показателя ПКСп не удалось выявить статистически значимых межгрупповых различий на исходном этапе ($p = 0,920$) и через 12 месяцев ($p = 0,644$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) [9, 25].

В группе 0 динамические изменения показателя ПКСп за 12 месяцев не достигли статистической значимости ($p = 0,317$; критерий Уилкоксона). В то же время в группах 1 и 2 зафиксировано достоверное увеличение значения ПКСп по итогам наблюдения ($p = 0,005$ и $p < 0,001$ соответственно; критерий Уилкоксона).

Не выявлено значимых исходных межгрупповых различий ПКСрг ($p = 0,951$) и ПКСво ($p = 0,070$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При этом через 3, 6 и 12 месяцев были установлены статистически значимые межгрупповые различия для ПКСрг и ПКСво ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Для Групп 1 и 2 за 12 месяцев наблюдения была зарегистрирована статистически значимая динамика ПКСрг и ПКСво ($p < 0,001$),

чего нем наблюдалось в Группе 0 ($p = 0,062$ и $p = 0,066$ соответственно) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

На исходном этапе исследование показателей ППК и ПКВ не выявило статистически значимых различий между группами ($p = 0,118$ и $p = 0,690$ соответственно; критерий Краскела–Уоллиса) [67]. При последующем анализе через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения зарегистрированы достоверные межгрупповые различия по обоим параметрам ($p < 0,001$ на всех этапах; критерий Краскела–Уоллиса). При этом для Групп 0, 1 и 2 за 12 месяцев наблюдения была зарегистрирована статистически значимая динамика ППК ($p < 0,001$), в то время как динамика ПКВ для Группы 0 оказалась статистически незначимой ($p = 0,052$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

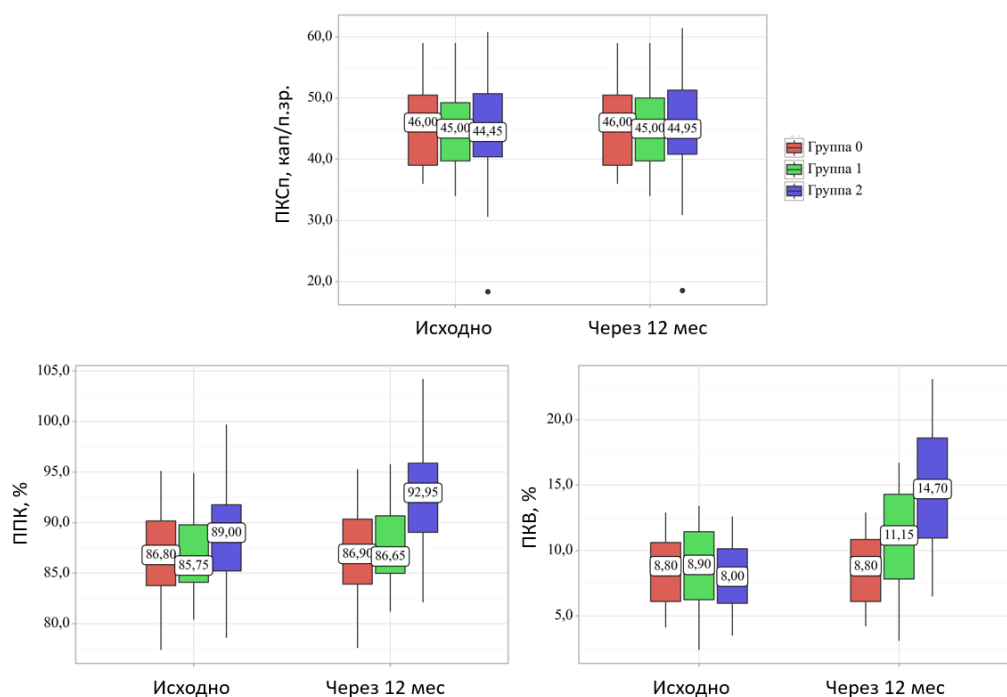


Рисунок 22 – Динамика показателей структурно-функционального состояния капиллярного русла (компьютерная видеокапилляроскопия)

Таблица 22 – Долгосрочная (12 месяцев) динамика параметров компьютерной видеокапилляроскопии [9, 23]

Группа	Исходно		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		p
ПКС покой, кап/пз	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	46,00	43,00 – 49,00	47,00	44,00 – 50,00	47,00	44,75 – 50,00	48,00	45,00 – 51,00	0,317
Группа 1	46,00	43,00 – 48,00	51,00	47,00 – 53,00	49,00	46,00 – 51,00	47,00	44,00 – 49,00	< 0,001
Группа 2	47,00	44,50 – 48,00	51,00	48,25 – 52,00	52,00	49,25 – 53,00	52,00	49,50 – 53,00	< 0,001
p	0,951		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 = 0,002		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 1 = 0,027 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001 pГруппа 1 – Группа 2 = 0,008		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001 pГруппа 1 – Группа 2 < 0,001		–
ПКС во, кап/пз	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	51,00	47,75 – 53,00	50,00	46,75 – 52,00	50,00	47,00 – 52,00	51,00	47,75 – 53,00	0,062
Группа 1	50,00	46,00 – 52,00	56,00	52,00 – 58,00	53,00	50,00 – 56,00	51,00	48,00 – 54,00	< 0,001
Группа 2	51,00	48,25 – 52,00	58,50	55,25 – 60,00	59,00	55,50 – 60,00	59,50	56,25 – 61,00	< 0,001
p	0,920		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001 pГруппа 1 – Группа 2 < 0,001		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001 pГруппа 1 – Группа 2 < 0,001		
ПКС рг, кап/пз	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	55,00	51,75 – 57,00	54,00	50,75 – 56,00	55,00	51,75 – 56,25	55,00	51,75 – 57,00	0,066
Группа 1	55,00	52,00 – 57,00	58,00	54,00 – 60,00	55,00	52,00 – 58,00	53,00	49,00 – 55,00	< 0,001
Группа 2	52,00	49,25 – 53,00	59,00	55,50 – 60,00	59,50	56,25 – 61,00	60,00	57,25 – 61,00	< 0,001
p	0,070		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001 pГруппа 1 – Группа 2 = 0,003		< 0,001 pГруппа 0 – Группа 2 < 0,001 pГруппа 1 – Группа 2 < 0,001		
ППК, %	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	86,80	83,75 – 90,15	86,90	83,00 – 90,65	85,80	83,00 – 89,90	86,90	83,90 – 90,35	< 0,001
Группа 1	85,75	84,07 – 89,78	86,80	84,50 – 90,80	85,00	84,00 – 88,90	86,65	84,97 – 90,67	< 0,001
Группа 2	89,00	85,22 – 91,78	89,80	85,60 – 92,00	87,50	85,00 – 91,05	92,95	89,02 – 95,88	< 0,001

Продолжение Таблицы 22

р	0,118		< 0,001		0,022		< 0,001		–
ПКВ, %	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	р
Группа 0	8,80	6,10 – 10,60	8,80	6,10 – 10,60	8,80	6,10 – 10,60	8,80	6,10 – 10,85	0,052
Группа 1	8,90	6,25 – 11,43	12,80	8,30 – 13,50	11,70	7,90 – 13,0	11,05	7,83 – 13,30	< 0,001
Группа 2	8,00	5,97 – 10,12	13,10	7,95 – 14,50	8,00	7,85 – 12,10	14,70	10,95 – 18,60	< 0,001
р	0,690		< 0,001		0,011		< 0,001		–
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль – 75-й процентиль).									

Проведенный анализ показал, что при анализе показателя CASP (Рисунок 23, Таблица 23) на исходном этапе, а также через 3, 6 и 12 месяцев не выявлено значимых межгрупповых различий (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). В ходе анализа в Группках 0, 1, 2 была выявлена статистически значимая динамика CASP ($p = 0,002$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) [25].

При анализе показателя rAI на исходном этапе, а также через 3, 6 и 12 месяцев не выявлено значимых межгрупповых различий ($p = 0,989$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Анализ внутригрупповой динамики показателя rAI продемонстрировал отсутствие статистически значимых изменений в Группе 0 в течение 12 месяцев наблюдения ($p = 0,090$; критерий Уилкоксона). В противоположность этому, в Группках 1 и 2 установлено достоверное увеличение значений rAI по итогам годового периода ($p < 0,001$ в обеих группах; критерий Уилкоксона).

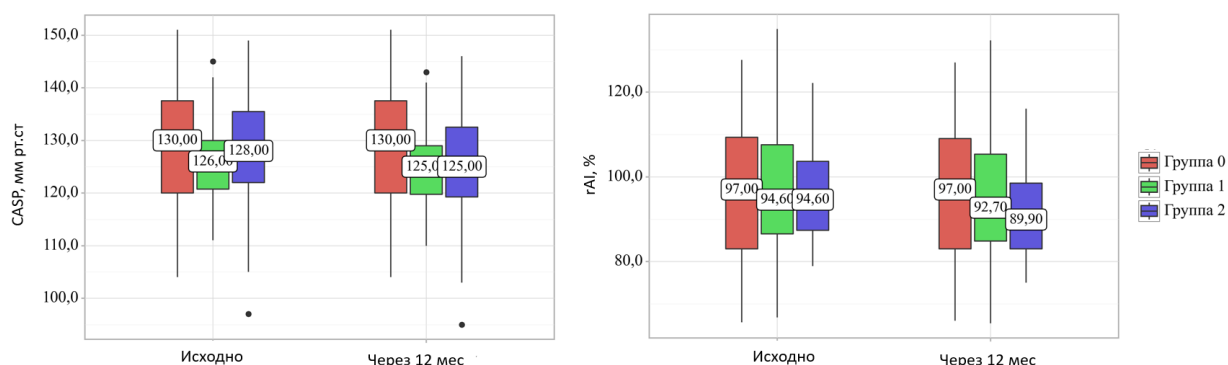


Рисунок 23 – Динамика параметров апланационной тонометрии

Таким образом, результаты апланационной тонометрии показали статистически значимые внутригрупповые изменения CASP и rAI (кроме rAI для Группы 0) за период 12 месяцев при отсутствии межгрупповых различий за этот период. В более краткосрочные периоды (3-6 месяцев) значимой динамики этих показателей в изучаемых группах не отмечено.

Таблица 23 – Долгосрочная (12 месяцев) динамика параметров аппланационной тонометрии [9, 23]

[illegible]

По результатам капилляроскопии и фотоплетизмографии в исследуемых группах отмечено статистически значимое внутри- и межгрупповое изменение показателей, отражающих дисфункцию эндотелия как крупных сосудов, так и МЦР (сдвиг фаз, индекс окклюзии), а также функциональные нарушения капиллярного русла кожи (ППК, ПКВ, ПКС в пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией). При этом, значимая динамика этих показателей отмечена уже через 3 месяца и сохранялась (кроме IO) при последующих исследованиях. При наличии значимой внутригрупповой динамики, не отмечено статистически значимых межгрупповых различий со стороны показателей, отражающих ремоделирование как крупных сосудов, так и МЦР (радиальный индекс аугментации, индекс жесткости, индекс отражения, ПКС покоя).

3.3.2 Динамика эхокардиографических параметров

На момент включения в исследование анализ фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) между сравниваемыми группами не продемонстрировал статистически значимых различий ($p = 0,295$; критерий Краскела–Уоллиса), что свидетельствовало о сопоставимости исходных характеристик (Рисунок 24, Таблица 24). В то же время по результатам оценки через 12 месяцев были зафиксированы достоверные межгрупповые различия ФВ ЛЖ ($p = 0,018$; критерий Краскела–Уоллиса), что указывает на неоднородность динамики показателя в зависимости от применяемой терапевтической тактики.

Первичный сравнительный анализ эхокардиографических показателей, включая конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ), соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А), а также общую толщину стенки (ОТС), не выявил статистически значимых межгрупповых различий как на исходном этапе ($p > 0,05$), так и через 12 месяцев наблюдения (использованный метод: критерий Краскела–Уоллиса). В частности,

по показателю Е/А через 12 месяцев значение p составило 0,210, что не свидетельствует о достоверной межгрупповой вариации.

При внутригрупповом сравнении, проведённом с использованием критерия Уилкоксона, были зафиксированы статистически значимые изменения всех указанных параметров (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ИММ, Е/А, ОТС) относительно исходного уровня, что свидетельствует о внутригрупповой динамике ремоделирования миокарда в течение периода наблюдения.

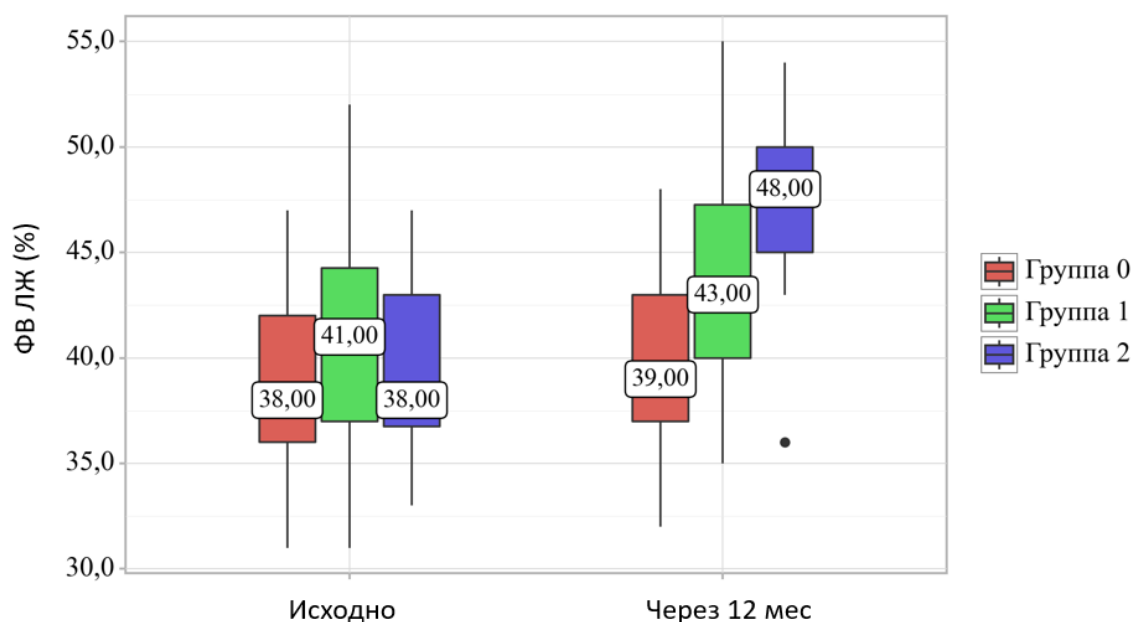


Рисунок 24 – Динамика ФВ ЛЖ в изучаемых группах

Таблица 24 – Динамика эхокардиографических параметров в изучаемых группах

ФВ ЛЖ (%)	Исходно		Через 12 мес		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	34,0	26,8 – 45,0	36,0	27,8 – 47,3	< 0,001
Группа 1	36,5	29,0 – 43,0	40,5	32,0 – 48,0	< 0,001
Группа 2	35,0	29,50 – 43,0	43,0	36,5 – 53,0	< 0,001
p	0,747		0,018 p _{Группа 0 – Группа 2} = 0,014 p _{Группа 1 – Группа 2} = 0,021		–
КДО ЛЖ (мл)					p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	154,00	131,50 – 168,00	152,00	130,50 – 166,00	< 0,001
Группа 1	147,00	116,00 – 173,25	144,00	114,00 – 170,25	< 0,001
Группа 2	160,50	116,00 – 176,00	155,50	113,00 – 171,00	< 0,001
p	0,770		0,869		–

Продолжение Таблицы 24

КСО ЛЖ (мл)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	99,00	71,00 – 125,00	95,00	67,50 – 122,00	< 0,001
Группа 1	94,50	67,75 – 114,00	85,50	61,50 – 105,75	< 0,001
Группа 2	96,50	76,75 – 128,25	83,00	61,00 – 111,75	< 0,001
p	0,705		0,241		–
ИММ ЛЖ (г/м ²)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	114,35	109,20 – 119,70	114,25	109,10 – 119,57	0,046
Группа 1	115,30	107,35 – 121,60	114,70	106,75 – 121,00	< 0,001
Группа 2	115,70	107,62 – 123,50	114,50	106,55 – 122,20	< 0,001
p	0,761		0,710		
ОТС	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	0,38	0,34 – 0,44	0,39	0,35 – 0,45	< 0,001
Группа 1	0,41	0,34 – 0,48	0,42	0,34 – 0,49	< 0,001
Группа 2	0,41	0,33 – 0,48	0,43	0,35 – 0,50	< 0,001
p	0,541		0,333		–
Е/А	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	0,83	0,77 – 0,89	0,83	0,77 – 0,89	0,049
Группа 1	0,86	0,79 – 1,00	0,86	0,79 – 1,01	0,002
Группа 2	0,82	0,77 – 0,86	0,83	0,77 – 0,86	< 0,001
p	0,206		0,210		

3.3.3 Динамика толерантности к физической нагрузке, функционального класса и клинического статуса пациентов

В ходе сравнения толерантности к нагрузке (дистанция, проходимая в 6МХТ; Таблица 25, Рисунок 25) на исходном этапе не удалось выявить значимых различий ($p = 0,971$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Исходя из полученных данных, на этапе 3, 6 и 12 месяцев были выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p = 0,013$, $p = 0,022$, $p < 0,001$ соответственно) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Анализ показал, что в Группах 0, 1 и 2 были выявлены статистически значимая динамика толерантности к нагрузке ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) [55].

Таблица 25 – Динамика толерантности к нагрузке в изучаемых группах

6МХТ (м)	Исходно		Через 3 мес		Через 6 мес		Через 12 мес		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	290	249 – 318	294	249 – 348	301	259 – 351	310	275 – 343	< 0,001
Группа 1	294	244 – 324	372	339 – 440	361	317 – 410	364	304 – 390	< 0,001
Группа 2	292	232 – 327	373	342 – 441	365	321 – 409	420	335 – 463	< 0,001
p	0,971		0,013		0,022		< 0,001		–

Проведённый межгрупповой анализ толерантности к физической нагрузке с использованием критерия Краскела–Уоллиса на этапах 3, 6 и 12 месяцев продемонстрировал наличие статистически значимых различий между группами ($p = 0,013$; $p = 0,022$; $p < 0,001$ соответственно). При внутригрупповом сравнении динамики, осуществлённом посредством критерия Уилкоксона, зафиксированы достоверные изменения толерантности к нагрузке в Группах 0, 1 и 2 ($p < 0,001$ на всех этапах наблюдения) [32].

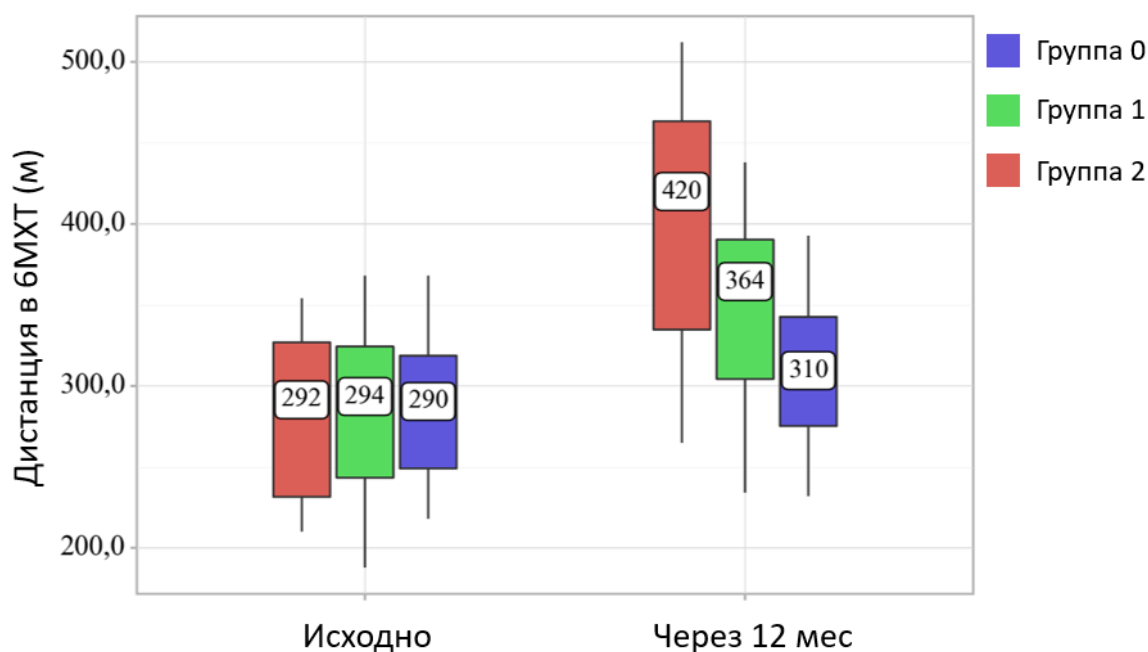


Рисунок 25 – Изменение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (6МХТ) в динамике наблюдения в изучаемых группах [32]

Был выполнен анализ динамики прироста дистанции, проходимой в 6МХТ, в зависимости от группы (Таблица 26, Рисунок 26).

Таблица 26 – Анализ динамики прироста дистанции, проходимой в 6МХТ в зависимости от группы

$\Delta 6\text{МХТ} (\%)$	Me	$Q_1 - Q_3$	p
Группа 0	7,00	6,75 – 8,25	$p_{\text{Группа 1} - \text{Группа 0}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 2} - \text{Группа 0}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 2} - \text{Группа 1}} < 0,001$
Группа 1	23,50	18,75 – 25,00	
Группа 2	45,00	39,25 – 45,00	

В соответствии с представленной таблицей при сравнении динамики прироста дистанции, проходимой в 6МХТ, в зависимости от группы, был выявлен значимо более выраженный ее прирост в Группе 2 по сравнению в Группами 1 и 0 ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

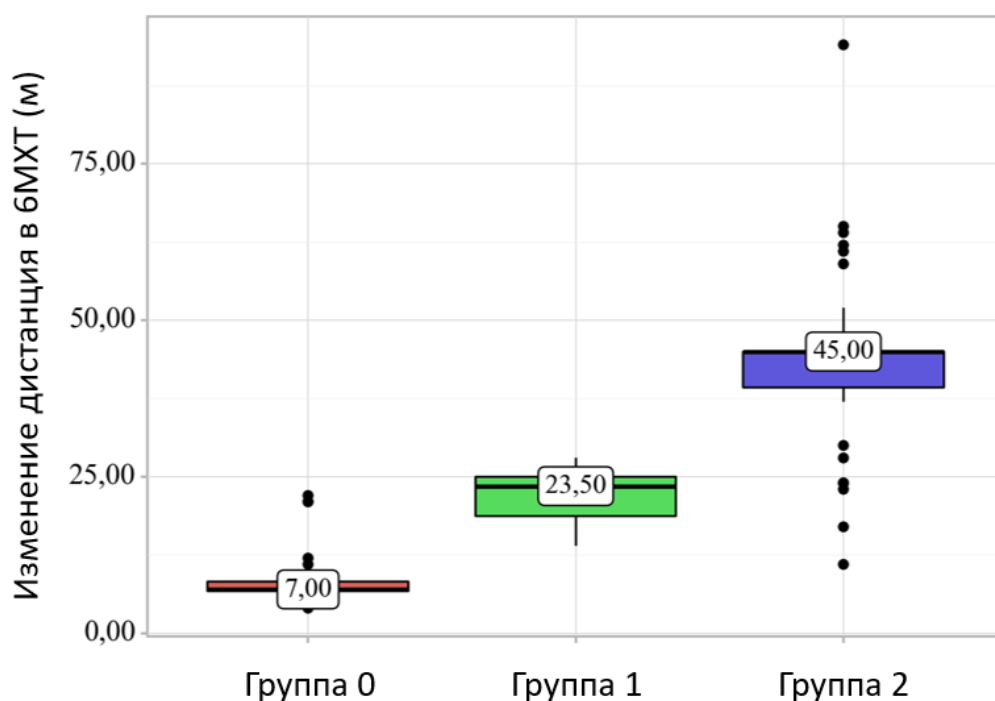


Рисунок 26 – Анализ динамики прироста дистанции, проходимой в 6МХТ, в зависимости от группы

Нами был проведен анализ долей пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ $>20\%$ в зависимости от группы (Таблица 27, Рисунок 27).

Таблица 27 – Анализ долей пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ >20% в зависимости от группы

6МХТ >20%	Группа			p
	Группа 0	Группа 1	Группа 2	
Нет	36 (92,3)	11 (27,5)	1 (2,5)	$p_{\text{Группа 0 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 0 – Группа 2}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 1 – Группа 2}} = 0,002$
Да	3 (7,7)	29 (72,5)	39 (97,5)	

При анализе прироста дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (6МХТ) на более чем 20% через 12 месяцев наблюдения выявлены значимые различия между группами.

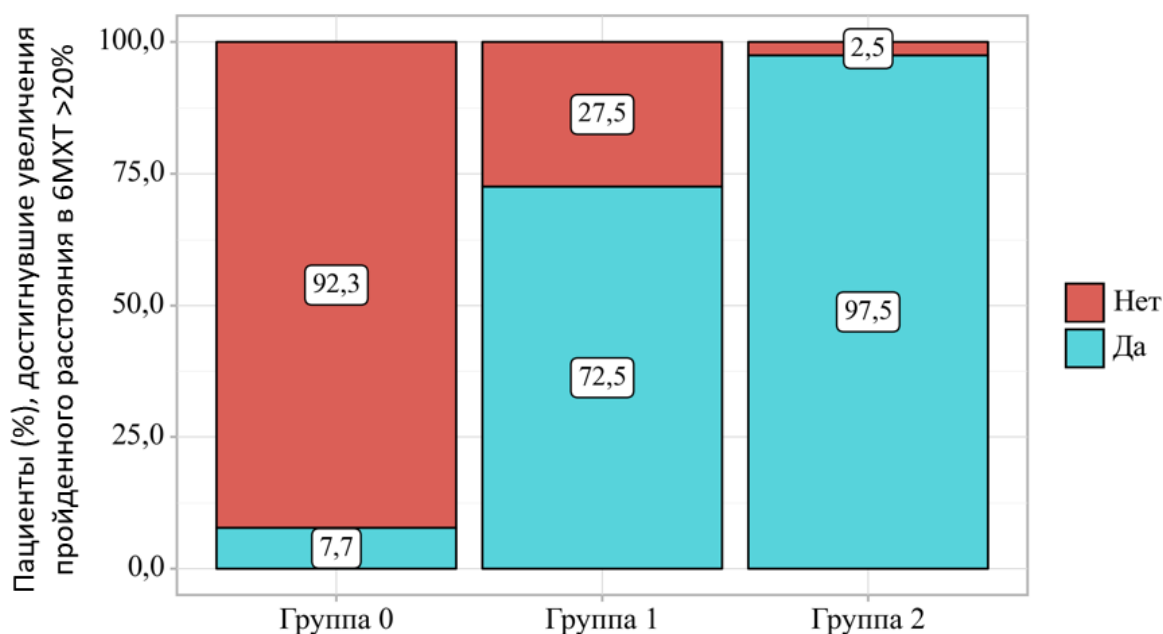


Рисунок 27 – Доля пациентов с приростом дистанции в 6МХТ >20% по группам

В группе 0 прирост дистанции >20% зафиксирован у 7,7% пациентов, тогда как в группе 1 – у 72,5%, а в группе 2 – у 97,5% обследованных ($p < 0,001$, критерий χ^2). Построенные парные сравнения показали: между группами 0 и 1 различия статистически значимы ($p < 0,001$); между группами 0 и 2 различия статистически значимы ($p < 0,001$); между группами 1 и 2 различия также достигли уровня значимости ($p = 0,002$). Доля пациентов без прироста >20% в группах 0, 1 и 2 составила 92,3%, 27,5% и 2,5% соответственно (Рисунок 28, Таблица 28).

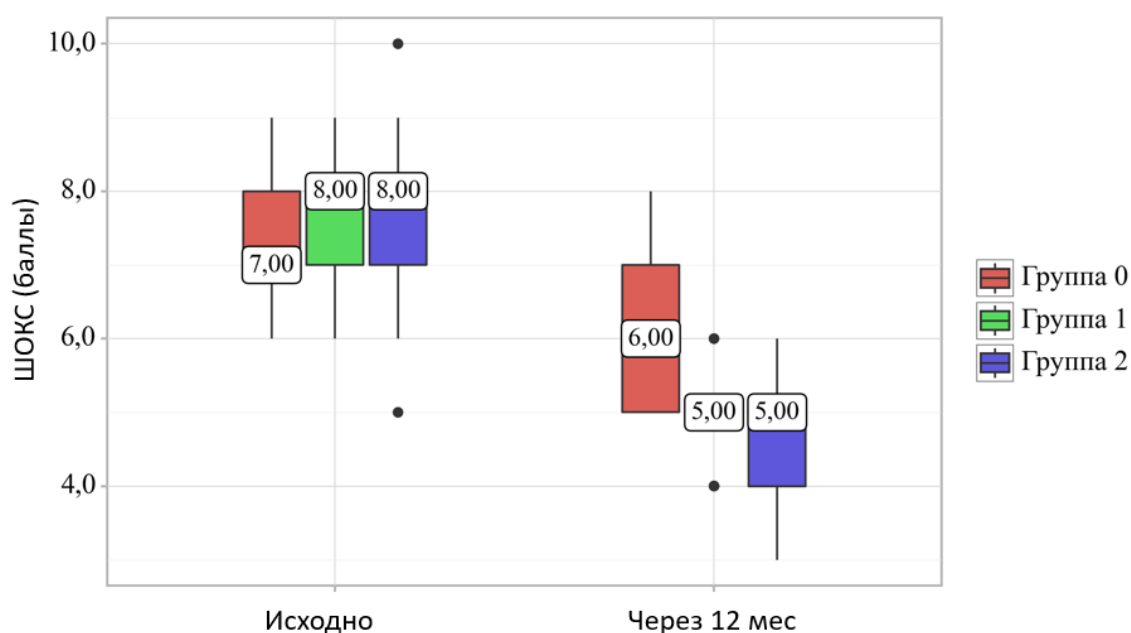


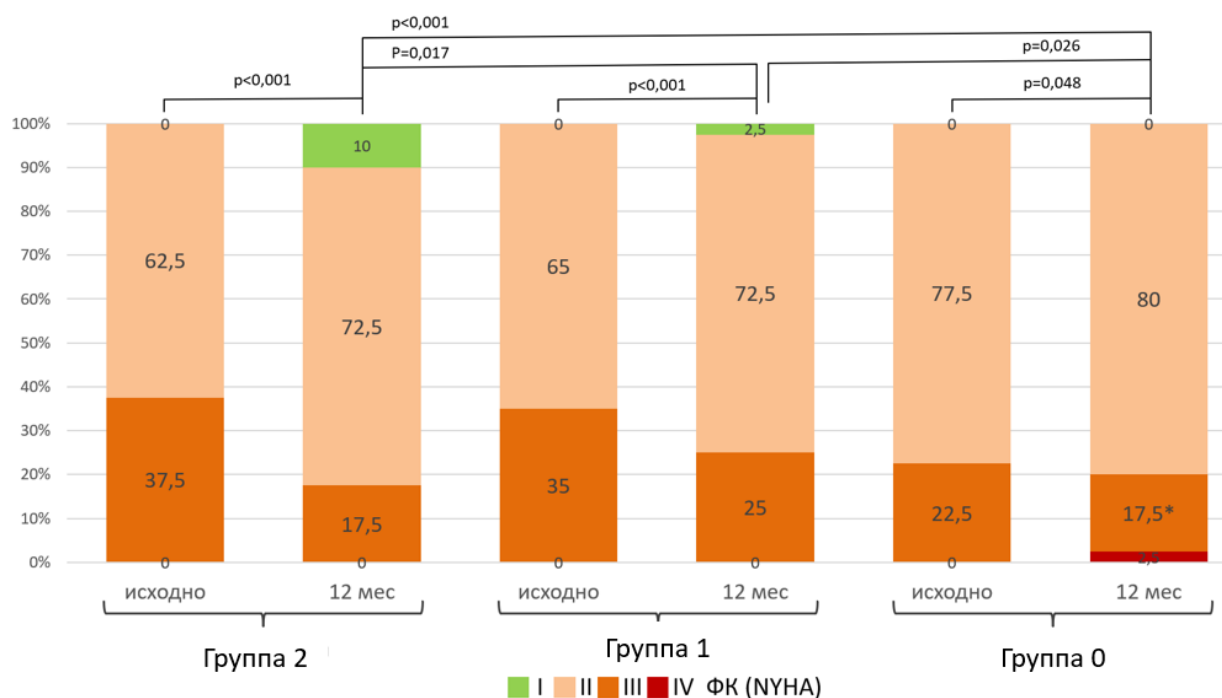
Рисунок 28 – Динамика изменений показателей шкалы оценки клинического статуса (ШОКС) в группах наблюдения на исходном этапе и через 12 месяцев [23]

Представлены медианные значения и межквартильные интервалы показателя ШОКС в исследуемых группах на исходном этапе и после 12 месяцев наблюдения. Внутригрупповая динамика в Группках 0, 1 и 2 показала достоверное снижение показателей по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона). Межгрупповые различия через 12 месяцев достигли статистической значимости ($p < 0,001$; U-критерий Манна-Уитни). Выбросы обозначены отдельными маркерами.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика динамики показателей ШОКС в исследуемых группах на различных этапах наблюдения [23, 55]

ШОКС (баллы)	Базовая оценка		3 месяца наблюдения		6 месяцев наблюдения		12 месяцев наблюдения		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	7,00	7,00 – 8,00	7,00	6,60 – 8,00	7,00	7,00 – 8,00	6,00	5,00 – 7,00	< 0,001
Группа 1	8,00	7,00 – 8,00	5,00	4,50 – 5,00	5,00	5,00 – 5,00	5,00	5,00 – 5,00	< 0,001
Группа 2	8,00	7,00 – 8,00	5,00	4,00 – 5,00	5,50	4,60 – 5,80	5,00	4,00 – 5,00	< 0,001
p	0,613		0,020		0,028		< 0,001		–

На основании проведённого анализа (Рисунок 29) установлено статистически значимое снижение доли пациентов с III–IV ФК NYHA в Группе 1 и 2 через 12 месяцев наблюдения по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$ для обеих групп; критерий Манна–Уитни). В Группе 0 изменения были менее выраженными и достигли статистической значимости лишь при сравнении с Группой 2 ($p = 0,048$). Степень улучшения функционального состояния была наиболее выраженной в Группе 2, где 10% пациентов достигли I ФК NYHA через 12 месяцев. Полученные результаты указывают на более выраженное улучшение клинического состояния у пациентов, проходивших альтернативные режимы терапии.



ФК – функциональный класс; * – для 1 умершего пациента представлены последние имеющиеся данные

Рисунок 29 – Распределение пациентов по функциональным классам хронической сердечной недостаточности (NYHA) на исходном этапе и через 12 месяцев наблюдения в сравниваемых группах [23]

Сравнительный анализ средних значений ФК ХСН продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами на исходном этапе ($p=0,792$; критерий Краскела–Уоллиса) (Таблица 29).

Таблица 29 – Анализ динамики функционального класса хронической сердечной недостаточности в зависимости от группы

ФК ХСН	Исходно		Через 12 мес		p
	M $\pm$ SD	95% ДИ	M $\pm$ SD	95% ДИ	
Группа 0	2,39 $\pm$ 0,50	2,23 – 2,56	2,37 $\pm$ 0,46	2,21 – 2,53	0,062
Группа 1	2,35 $\pm$ 0,48	2,20 – 2,50	2,20 $\pm$ 0,46	2,05 – 2,35	0,012
Группа 2	2,42 $\pm$ 0,50	2,26 – 2,59	2,10 $\pm$ 0,55	1,93 – 2,27	< 0,001
p	0,792		0,031		–

По истечении 12 месяцев наблюдения выявлены значимые отличия между группами ($p=0,031$). Наибольшее снижение среднего значения ФК ХСН зарегистрировано в группе 2 ($M=2,10\pm 0,55$; 95% ДИ: 1,93–2,27; $p<0,001$). В группе 1 также отмечено достоверное улучшение показателя ($M=2,20\pm 0,46$; $p=0,012$). В группе 0 динамика оставалась статистически незначимой ($p=0,062$). Представленные данные подтверждают преимущество альтернативных режимов терапии в отношении улучшения функционального состояния пациентов с ХСН.

3.3.4 Динамика качества жизни

При анализе качества жизни (MLHFQ) на исходном не выявлено значимых межгрупповых различий ($p = 0,659$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса; Рисунок 30, Таблица 30). Через 12 месяцев качество жизни (MLHFQ) пациентов Групп 2 и 1 оказалось значимо лучше по сравнению с Группой 0 ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). За 12 месяцев наблюдения в Групп 0, 1, 2 зарегистрировано значимое улучшение качества жизни (MLHFQ) по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,045$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемый метод: критерий Уилкоксона) [88].

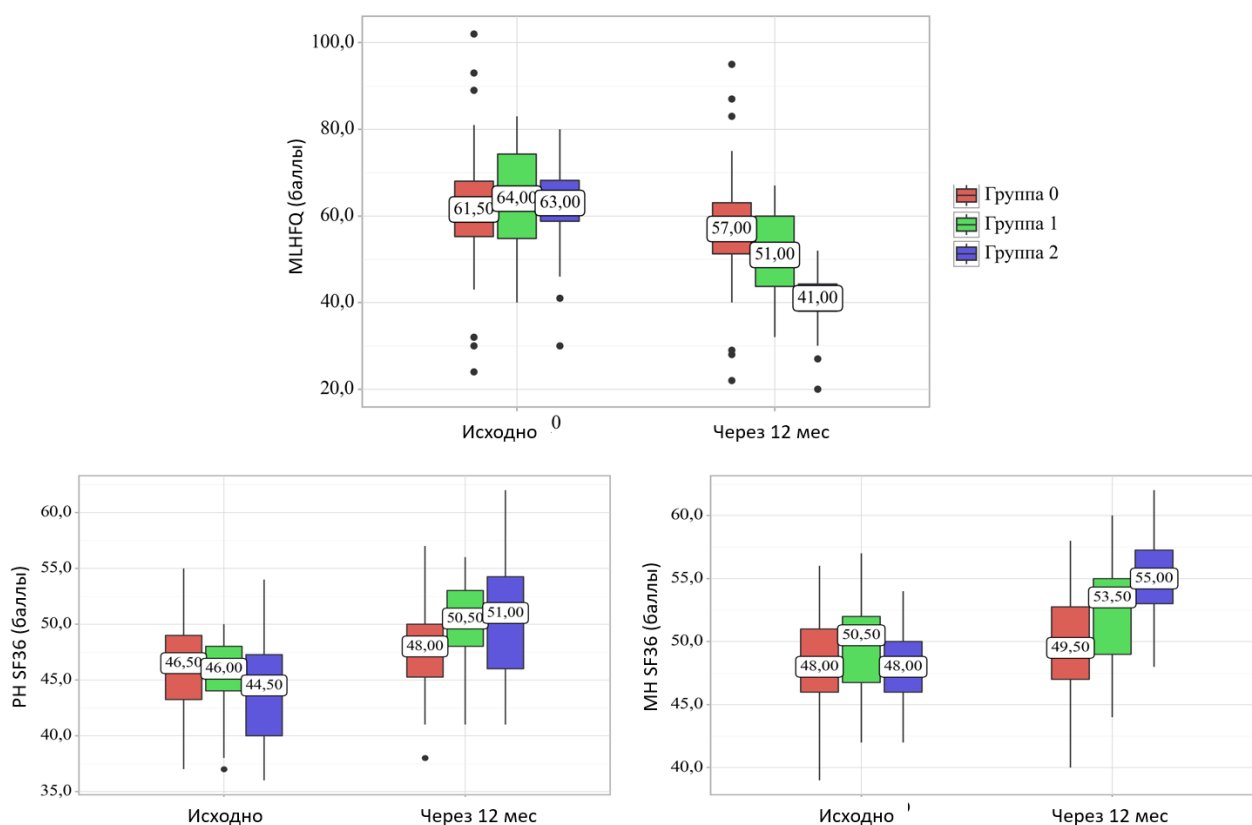


Рисунок 30 – Динамика качества жизни в изучаемых группах

Исходно группы не различались и по качеству жизни, оцененному при помощи опросника SF36 – как по физическому ($p = 0,133$), так и по психическому ($p = 0,273$) компонентам (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При сравнении показателя через 12 месяцев качество жизни пациентов (как PH SF36, так и MH SF36) оказалось значимо лучше в Группе 2 и 1 по сравнению с Группой 0 ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Во всех группах отмечена значимая положительная динамика качества жизни по PH SF36 и MH SF36 по сравнению с их исходным уровнем ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Таблица 30 – Динамика качества жизни в изучаемых группах [23, 55]

MLHFQ	Исходно		Через 12 мес		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 0	61,50	55,25 – 68,00	57,00	51,25 – 63,00	< 0,001
Группа 1	64,00	54,75 – 74,25	51,00	43,75 – 60,00	< 0,001
Группа 2	63,00	58,75 – 68,25	41,00	38,00 – 44,25	< 0,001

Продолжение Таблицы 30

р	0,659		< 0,001 рГруппа 2 – Группа 0 < 0,001 рГруппа 2 – Группа 1 < 0,001		
РН SF36	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	р
Группа 0	46,50	43,25 – 49,00	48,00	45,25 – 50,00	< 0,001
Группа 1	46,00	44,00 – 48,00	50,50	48,00 – 53,00	< 0,001
Группа 2	44,50	40,00 – 47,25	51,00	46,00 – 54,25	< 0,001
р	0,133		0,002 рГруппа 2 – Группа 0 = 0,004 рГруппа 0 – Группа 1 = 0,005		
МН SF36	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	р
Группа 0	48,00	46,00 – 51,00	49,50	47,00 – 52,75	0,049
Группа 1	50,50	46,75 – 52,00	53,50	49,00 – 55,00	< 0,001
Группа 2	48,00	46,00 – 50,00	55,00	53,00 – 57,25	< 0,001
р	0,273		< 0,001 рГруппа 2 – Группа 0 < 0,001 рГруппа 2 – Группа 1 = 0,016 рГруппа 0 – Группа 1 = 0,016		–
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).					

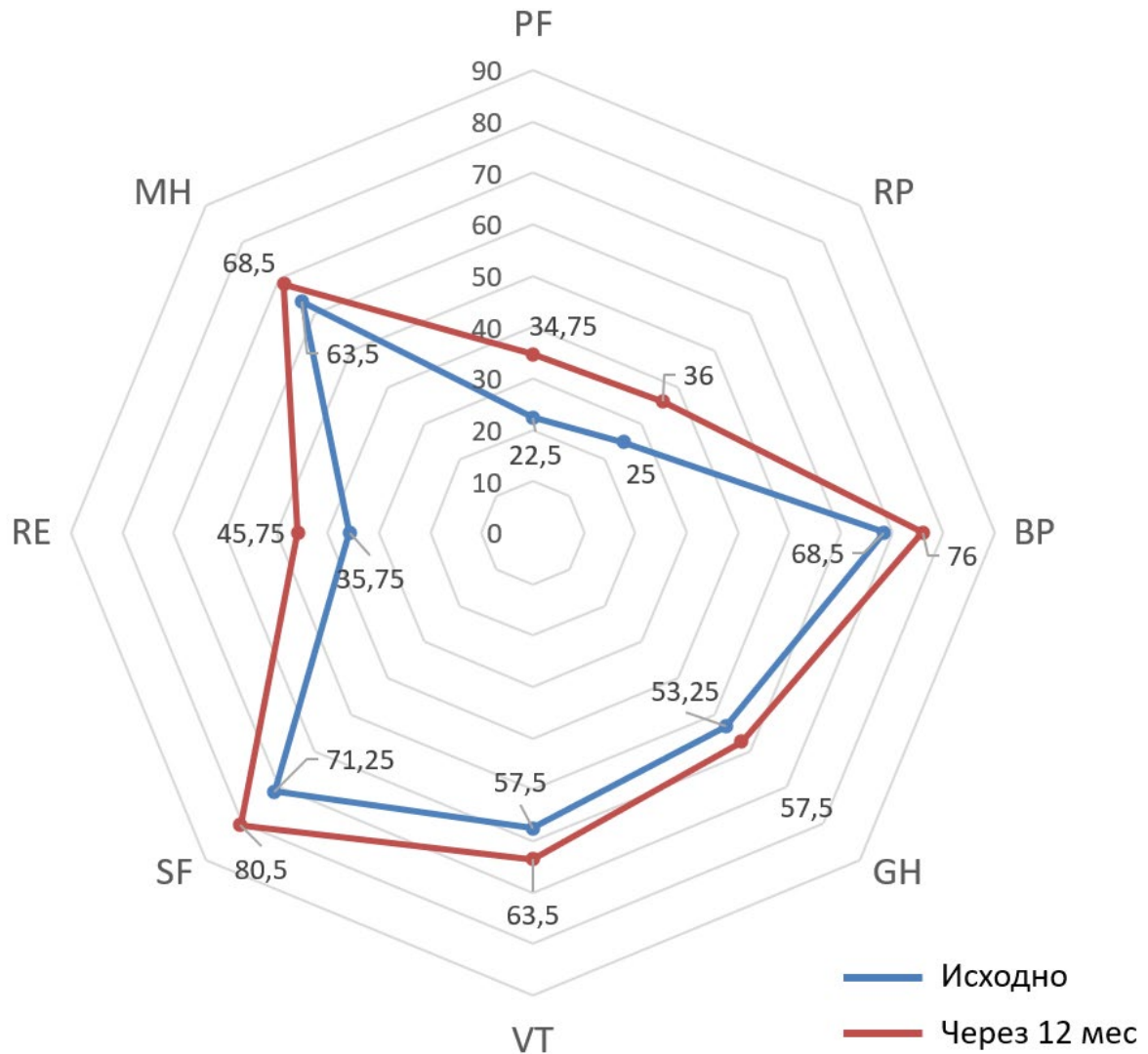
При оценке динамики качества жизни у пациентов группы УНКП отмечено статистически значимо более выраженное его улучшение как по данным опросника MLHFQ, так и физического и психологического компонентов здоровья по данным опросника SF-36 (Таблица 31) [67].

Таблица 31 – Динамика показателей качества жизни в изучаемых группах

Показатель	Группа 0 (n=39)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	p
Динамика РН SF-36, Δбаллы	1,7 (0,2; 5,2)	3,8 (0,2; 6,1)	6,0 (0,4; 10,6)	0,043
Динамика МН SF-36, Δбаллы	1,7 (–0,3; 5,0)	2,4 (1,0; 5,4)	4,5 (2,1; 7,1)	0,038
Динамика MLHFQ, Δбаллы	8,6 (4,2; 13,5)	14,8 (9,1; 18,6)	28,0 (22,3; 32,3)	<0,001
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (25-й процентиль; 75-й процентиль).				

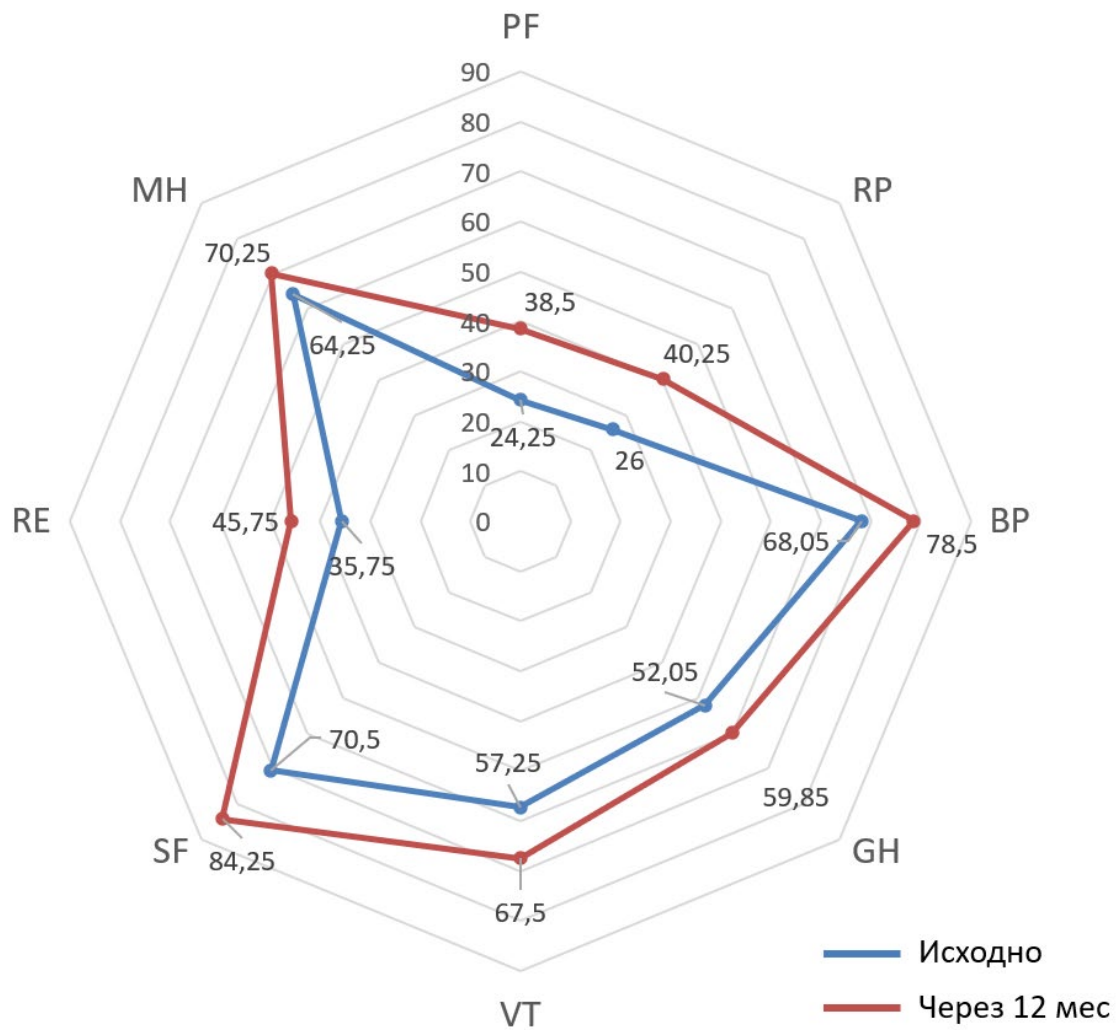
Отдельно следует уточнить что улучшение качества жизни пациентов всех групп (по данным опросника SF-36) через 12 месяцев произошло за счет позитивной динамики не только со стороны физических, но и эмоциональных

факторов (Рисунки 31–33). При этом максимальный прирост площади качества жизни наблюдался в Группе 2.



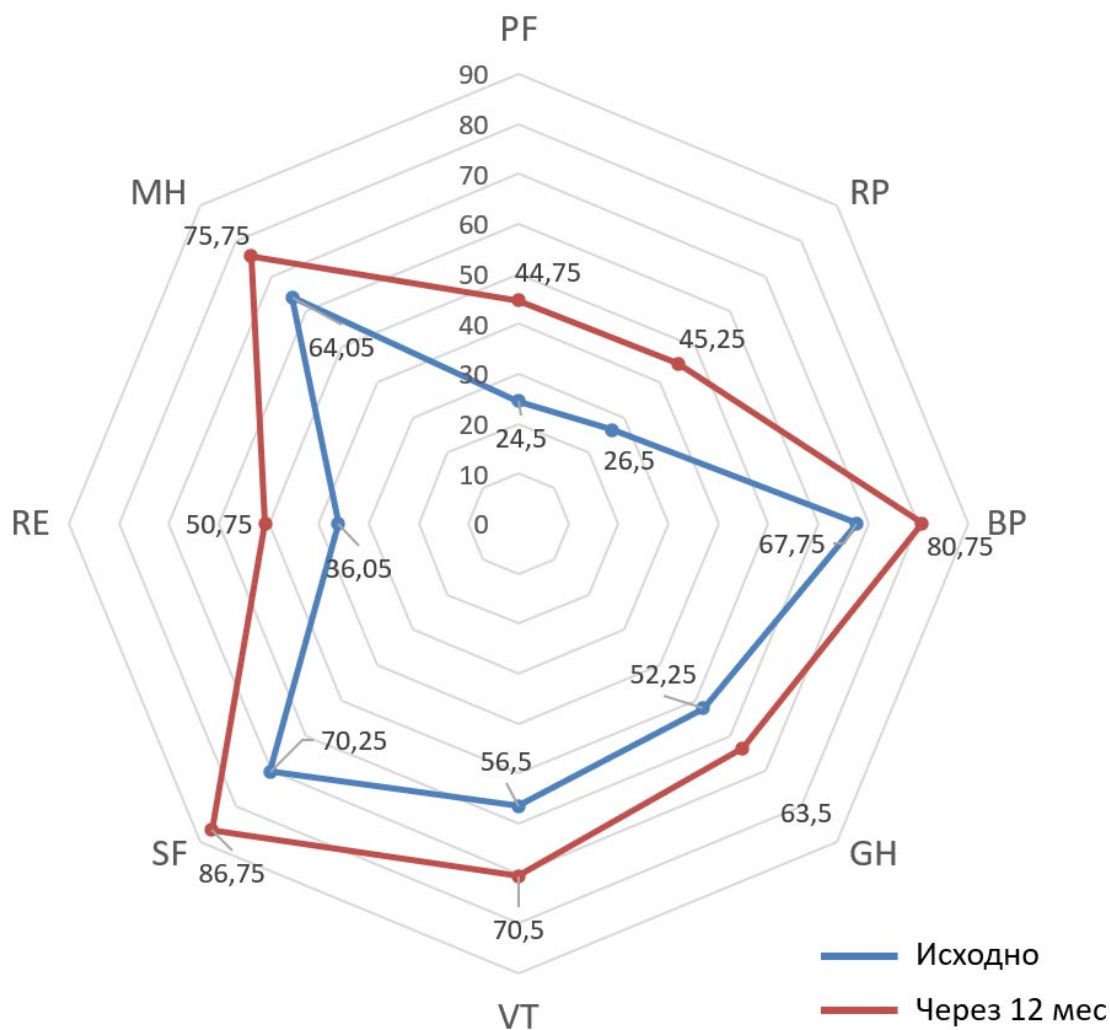
PF – Физическое функционирование, RP – Роль, обусловленная физическим состоянием, BP – Интенсивность боли, GH – Общее состояние здоровья, VT – Жизненная активность, SF – Социальное функционирование, RE – Роль, обусловленная эмоциональным состоянием, MH – Психическое здоровье

Рисунок 31 – Динамика компонентов качества жизни (SF-36) пациентов Группы 0 за 12 месяцев



PF – Физическое функционирование, RP – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – Интенсивность боли, GH – Общее состояние здоровья, VT – Жизненная активность, SF – Социальное функционирование, RE – Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – Психическое здоровье

Рисунок 32 – Динамика компонентов качества жизни (SF-36) пациентов Группы 1 за 12 месяцев



PF – Физическое функционирование, RP – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – Интенсивность боли, GH – Общее состояние здоровья, VT – Жизненная активность, SF – Социальное функционирование, RE – Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – Психическое здоровье

Рисунок 33 – Динамика компонентов качества жизни (SF-36) пациентов Группы 2 за 12 месяцев

Динамика оценки общей эффективности лечения УНКП пациентами

При оценке пациентами общей эффективности проведенного за год лечения УНКП по ВАШ максимальной она оказалась в Группе 2 [74,3 (69,7; 84,3)]. В Группе 0 и 1 оценка по ВАШ составила соответственно 15,1 (6,6; 17,1) и 32,0 (24,9; 38,0) ($p < 0,001$) [67].

3.3.5 Динамика лабораторных параметров

Согласно полученным данным (Рисунок 34, Таблица 32), исходно не выявлено статистически значимых различий в уровнях NT-proBNP ($p = 0,069$), глюкозы плазмы натощак ($p = 0,238$), СКФ ($p = 0,086$), уровней ОХС ($p = 0,124$) и ЛНП ($p = 0,334$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). В соответствии с представленной таблицей через 12 месяцев были зарегистрированы статистически значимо более низкие уровни NT-proBNP в Группе 2 по сравнению с Группами 1 и 0 ($p = 0,008$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При этом за 12 месяцев наблюдения в Группы 0, 1, 2 отмечалось статистически значимое снижение уровней NT-proBNP по сравнению с исходными значениями ($p = 0,069$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

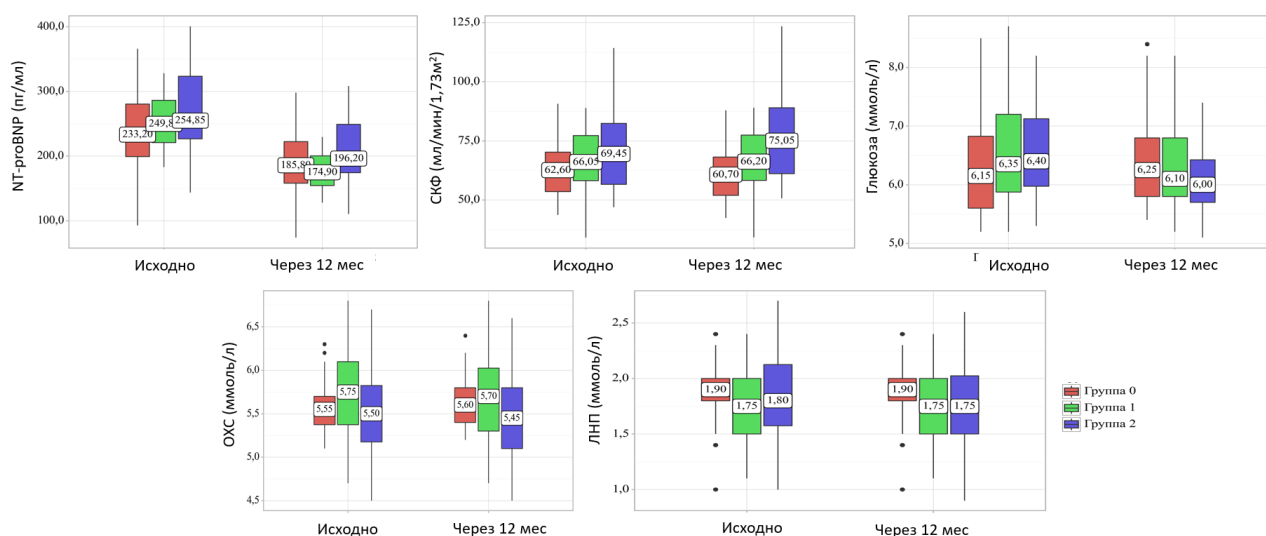


Рисунок 34 – Динамика лабораторных параметров в изучаемых группах [23]

Через 12 месяцев уровень СКФ был статистически значимо ниже у пациентов Группы 2 по сравнению с Группой 0 различий в уровнях СКФ ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). На основании данных анализа в течение 12 месяцев наблюдения во всех трёх исследуемых группах (Группа 0, Группа 1, Группа 2) зарегистрировано статистически достоверное

улучшение показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Использование критерия Уилкоксона для парных сравнений позволило установить: в Группе 0 прирост СКФ достиг уровня статистической значимости при $p = 0,048$, тогда как в Группках 1 и 2 динамика была более выраженной ($p < 0,001$ в обеих группах).

Таблица 32 – Динамика лабораторных параметров в изучаемых группах [23]

NT-proBNP (пг/мл)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	931,00	799,02 – 1120,83	225,50	186,38 – 269,57	< 0,001
Группа 1	999,30	882,80 – 1145,47	196,20	174,47 – 249,05	< 0,001
Группа 2	1019,40	906,38 – 1293,82	180,45	155,32 – 200,93	< 0,001
p	0,062		< 0,001 p _{Группа 0 – Группа 2} < 0,001 p _{Группа 1 – Группа 2} = 0,009		–
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	62,60	53,50 – 70,20	62,70	51,90 – 68,10	0,048
Группа 1	66,05	58,20 – 77,20	66,20	58,30 – 77,40	< 0,001
Группа 2	69,45	56,58 – 82,40	75,05	61,12 – 88,95	< 0,001
p	0,086		< 0,001 p _{Группа 2 – Группа 0} < 0,001		
Глюкоза (ммоль/л)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	6,15	5,60 – 6,83	6,25	5,80 – 6,80	0,002
Группа 1	6,35	5,88 – 7,20	6,10	5,80 – 6,80	< 0,001
Группа 2	6,40	5,97 – 7,12	6,00	5,70 – 6,43	< 0,001
p	0,238		0,039		
ОХС (ммоль/л)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	5,55	5,38 – 5,70	5,60	5,40 – 5,80	< 0,001
Группа 1	5,75	5,38 – 6,10	5,70	5,30 – 6,03	< 0,001
Группа 2	5,50	5,17 – 5,83	5,45	5,10 – 5,80	0,006
p	0,124		0,169		
ЛНП (ммоль/л)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 0	1,90	1,80 – 2,00	1,90	1,80 – 2,00	0,038
Группа 1	1,75	1,50 – 2,00	1,75	1,50 – 2,00	0,039
Группа 2	1,80	1,58 – 2,12	1,75	1,50 – 2,02	< 0,001
p	0,334		0,129		

Следует отметить, что несмотря на положительную тенденцию во всех группах, величина эффекта была неоднородной: наибольшее улучшение

показателей СКФ наблюдалось в Группе 1 и 2, что может свидетельствовать о преимуществе применённых терапевтических режимов в данных когортах.

Также через 12 месяцев отмечены статистически значимые межгрупповые различия в уровнях гликемии – более низкие уровни глюкозы плазмы натощак в Группе 2 ($p = 0,039$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При этом статистически значимая динамика уровней гликемии натощак отмечена во всех группах ($p = 0,002$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно; используемый метод: критерий Уилкоксона): увеличение в Группе 0, снижение в Группе 1 и 2.

Не смотря на наличие значимой динамики за 12 месяцев уровней ОХС и ЛНП по сравнению с исходными значениями, межгрупповое различие через 12 месяцев было незначимым ($p = 0,169$ и $p = 0,129$ соответственно) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

3.3.6 Клинические исходы

Частота эпизодов стенокардии за 12 месяцев наблюдения снизилась в Группе 0 с 4,8 (1,1; 6,1) до 3,6 (2,5; 4,2) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p=0,024$), в Группе 1 – с 4,9 (1,1; 6,0) до 1,8 (1,2; 2,6) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p<0,001$), в Группе 2 – с 5,2 (0,9; 6,1) до 0,9 (0,4; 1,4) эпизодов в неделю ($p<0,001$; межгрупповое $p_{0-1} < 0,001$, $p_{0-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$).

Частота конечных точек в изучаемых группах представлена в Таблице 33.

Таблица 33 – Частота вторичных конечных точек в изучаемых группах [23]

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	p
ИМ, n (%)	2 (5,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	0,812
ЧКВ/КШ, n (%)	3 (7,5)	3 (7,5)	0	0,232
Смерть, n (%)	1 (2,5)	0	0	0,365
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	7 (17,5)	2 (2,5)	1 (2,5)	0,034
Новые случаи ФП, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	0	0,355
Новые случаи СД, n (%)	2 (2,5)	0	0	0,131

Продолжение Таблицы 33

Новые случаи снижения функции почек, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	1,000
ККТ1, n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)	1 (2,5)	0,039
ККТ2, n (%)	18 (45,0)	10 (25,0)	3 (7,5)	<0,001

В Группе 0 статистически значимо чаще регистрировались случаи госпитализаций по поводу ХСН, а также развития ККТ2 (общей).

Проведённый сравнительный анализ бессобытийной выживаемости между тремя группами на протяжении 12 месяцев с использованием критерия лог-рангового теста (Log-rank Mantel-Cox) продемонстрировал наличие статистически значимых различий ($\chi^2 = 12,394$; $p = 0,002$) (Рисунок 35).

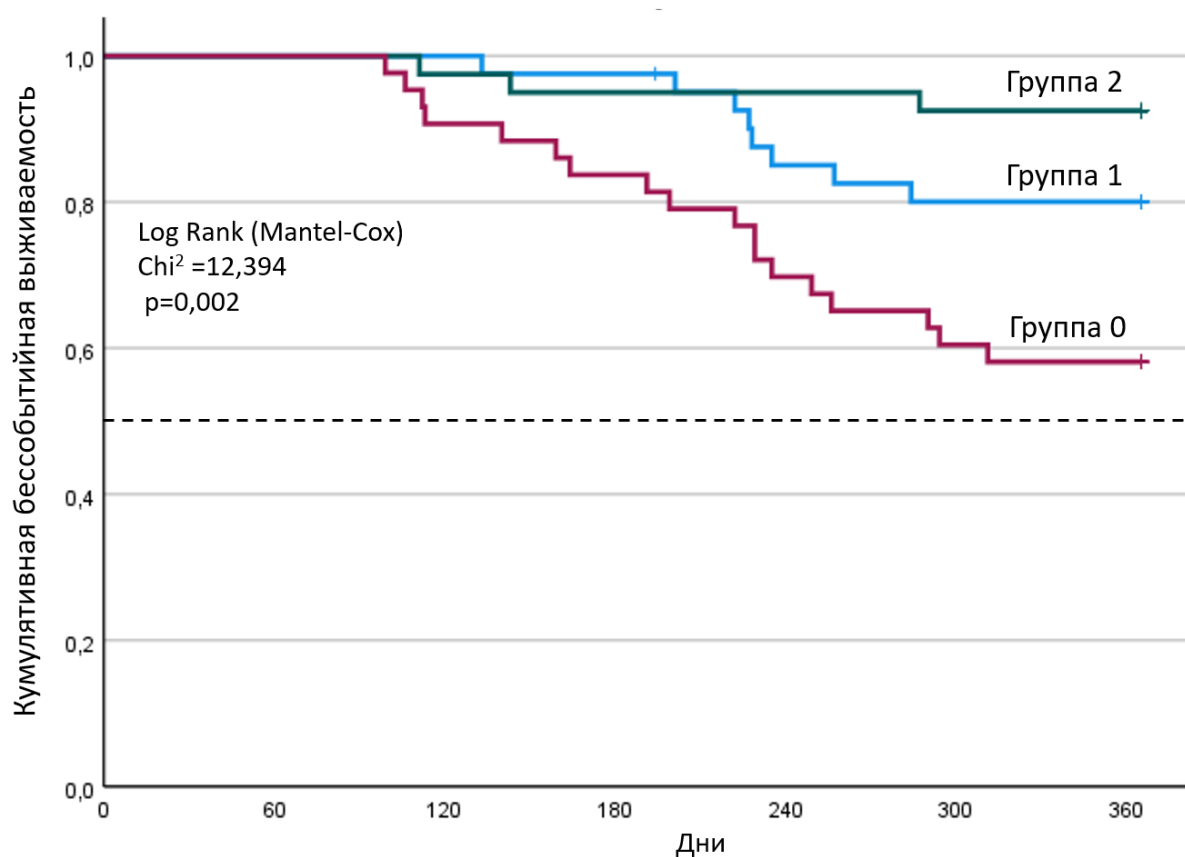


Рисунок 35 – Анализ выживаемости в изучаемых группах (12 месяцев) [23]

Медианы срока дожития в Группе 0, 1 и 2 не были достигнуты. 75-й процентиль срока дожития в группе Группы 0 составил 229,00 день от начала

наблюдения (95% ДИ: 140,00 – ∞ день), 75-е процентиля срока дожития в Группках 1 и 2 не были достигнуты. Структура кривых свидетельствует о лучшей долгосрочной клинической динамике в Группе 2 по сравнению с остальными когортами.

При проведении анализа бессобытийной выживаемости у исследуемых в зависимости от различных факторов статистически значимые различия были выявлены только для СД 2 типа. Медиана срока дожития не была достигнута как у пациентов с СД 2 типа, так и без него. 75-й процентиль срока дожития у пациентов с СД 2 типа составил 257,00 день от начала наблюдения (95% ДИ: 222,00 – ∞ день), но не был достигнут у лиц без СД. Различия бессобытийной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$).

При оценке Групп 0, 1 и 2 риски развития ККТ2 уменьшались при попадании пациента в Группу 1 в 2,565 раза, в Группу 2 – в 6,395 раза, а при наличии СД 2 типа риски ККТ2 увеличивались в 3,551 раза (Рисунок 36).

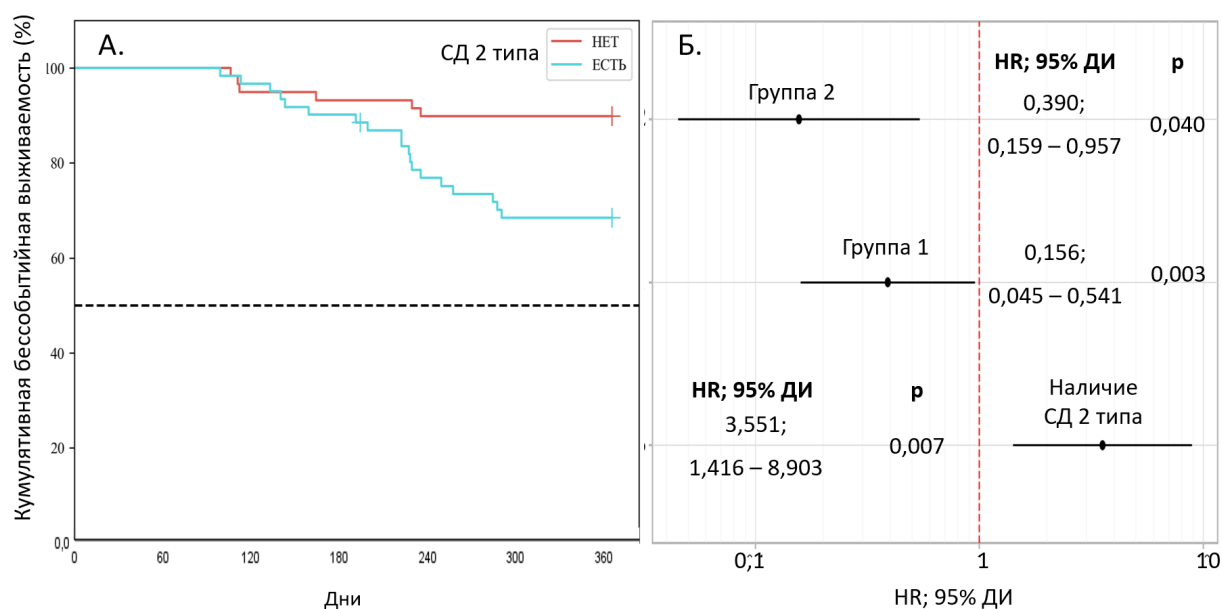


Рисунок 36 – Бессобытийная выживаемость в зависимости от наличия СД 2 типа (А) и отношения рисков развития ККТ2 для изучаемых факторов (Б)

Линейный регрессионный анализ

Для определения факторов, ассоциированных с динамикой дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы ($\Delta 6\text{МХТ}$), применялся метод множественной линейной регрессии. В качестве зависимой переменной выступала величина $\Delta 6\text{МХТ}$, независимыми переменными – принадлежность к группе терапии, исходный функциональный класс по шкале NYHA и наличие ожирения. Объем выборки составил 119 наблюдений. Статистическая значимость оценивалась при уровне $p < 0,05$ (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа факторов, влияющих на изменение $\Delta 6\text{МХТ}$

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	11,375	2,340	4,861	< 0,001
Группа 1	13,471	1,985	6,786	< 0,001
Группа 2	34,630	1,975	17,536	< 0,001
III ФК NYHA	4,188	1,656	2,528	0,013
Ожирение	-6,442	2,324	-2,772	0,007

Наблюдаемая зависимость $\Delta 6\text{МХТ}$ от группы, ФК ХСН, наличия ожирения описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta 6\text{МХТ}} = 11,375 + 13,471 \times \text{Группа 1} + 34,630 \times \text{Группа 2} + 4,188 \times \text{III ФК NYHA} - 6,442 \times \text{Ожирение}, \quad (18)$$

где Y – величина $\Delta 6\text{МХТ}$, $X_{\text{Группа 1}}$ – группа (0 – Группа 0, 1 – Группа 1), $X_{\text{Группа 2}}$ – группа (0 – Группа 0, 1 – Группа 2), $X_{\text{III ФК NYHA}}$ – ФК ХСН (0 – II ФК NYHA, 1 – III ФК NYHA), $X_{\text{Ожирение}}$ – наличие ожирения (0 – Нет, 1 – Есть).

Анализ показал, что принадлежность к Группе 1 ($\beta = 13,471$; $p < 0,001$) и Группе 2 ($\beta = 34,630$; $p < 0,001$) ассоциировалась с достоверным увеличением $\Delta 6\text{МХТ}$ по сравнению с референсной группой (Группа 0). Наличие III ФК по классификации NYHA также оказывало положительное влияние на прирост дистанции ($\beta = 4,188$; $p = 0,013$). В то же время наличие ожирения было связано с отрицательной динамикой $\Delta 6\text{МХТ}$ ($\beta = -6,442$; $p = 0,007$). Все коэффициенты регрессии являются статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Построенная регрессионная модель, описывающая зависимость изменения дистанции в 6-минутном тесте ходьбы ($\Delta 6\text{МХТ}$) от группы лечения, функционального класса NYHA и наличия ожирения, продемонстрировала высокую силу связи между предикторами и зависимой переменной. Значение парного коэффициента корреляции составило $r_{xy} = 0,866$, что согласно шкале Чеддока соответствует очень высокой степени тесноты связи между факторами и результатом моделирования. Данный уровень корреляции свидетельствует о высокой прогностической способности построенной модели при интерпретации клинических исходов.

В рамках оценки факторов, ассоциированных с вероятностью достижения прироста дистанции в 6-минутном тесте ходьбы более 20% ($\Delta 6\text{МХТ} > 20\%$), был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ (Таблица 35). Для характеристики качества построенной модели использовался коэффициент детерминации R^2 по Найджелкерку, значение которого составило 0,603, что указывает на высокий уровень объяснённой вариации зависимой переменной.

Таблица 35 – Модель связи предикторов с вероятностью прироста дистанции в 6МХТ более 20%

Предикторы	Некорригированный		Корригированный	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Группа 1	31,636; 8,061 – 124,089	< 0,001	73,692; 11,462 – 473,902	< 0,001
Группа 2	468,015; 46,525 – 4707,913	< 0,001	3449,553; 139,631 – 85220,731	< 0,001
Избыточная масса тела	0,321; 0,103 – 1,007	0,051	0,067; 0,008 – 0,596	0,015
ШОКС	1,351; 0,913 – 2,000	0,133	2,610; 1,113 – 6,117	0,027
PH SF36	0,993; 0,901 – 1,093	0,881	1,286; 1,030 – 1,603	0,026

Для оценки прогностической значимости количественных и категориальных переменных в предсказании достижения прироста дистанции в 6-минутном тесте ходьбы более 20% ($\Delta 6\text{МХТ} > 20\%$) был применён метод анализа ROC-кривых. Определение оптимальной точки отсечения (cut-off) осуществлялось на

основании максимального значения индекса Юдена, что позволило установить разделяющие значения количественных признаков.

На основе полученных данных построена бинарная логистическая регрессионная модель, направленная на прогнозирование вероятности достижения $\Delta 6\text{МХТ} > 20\%$. В анализ были включены следующие переменные: принадлежность к группе, наличие ожирения, исходная оценка по шкале качества жизни физического компонента (PH SF-36) и оценка функционального статуса по шкале ШОКС. Размер выборки составил 119 наблюдений.

Формальная запись модели имеет следующий вид:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -19,863 + 4,300 \times \text{Группа 1} + 8,146 \times \text{Группа 2} - 2,702 \times \text{Ожирение} + \quad (19)$$

$$0,959 \times \text{ШОКС} + 0,251 \times \text{PH SF36},$$

где переменные представлены в бинарном или количественном формате.

Построенная модель при высокой статистической значимости модели ($p < 0,001$) характеризовалась высоким качеством прогноза: коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,764, что по шкале Чеддока соответствует очень высокой степени связи между факторами и исходом.

Анализ факторов, представленный на Рисунке 37, показал, что принадлежность пациента к определённой группе оказывала значимое влияние на вероятность достижения прироста дистанции в 6-минутном тесте ходьбы более чем на 20%. Нахождение в Группе 1 ассоциировалось с увеличением шансов достижения целевого прироста в 73,692 раза по сравнению с контрольной группой, тогда как принадлежность к Группе 2 сопровождалась увеличением вероятности успешного исхода в 3449,553 раза.

Проведённый анализ также выявил отрицательное влияние наличия ожирения: при наличии данного фактора вероятность достижения прироста дистанции снижалась в 14,907 раза.

В то же время установлено, что увеличение исходной оценки по шкале ШОКС на один балл повышало шансы достижения прироста в 2,610 раза. Дополнительно зафиксировано, что увеличение значения физического

компонента шкалы качества жизни (PH SF-36) на одну единицу ассоциировалось с ростом шансов достижения прироста в 1,286 раза.

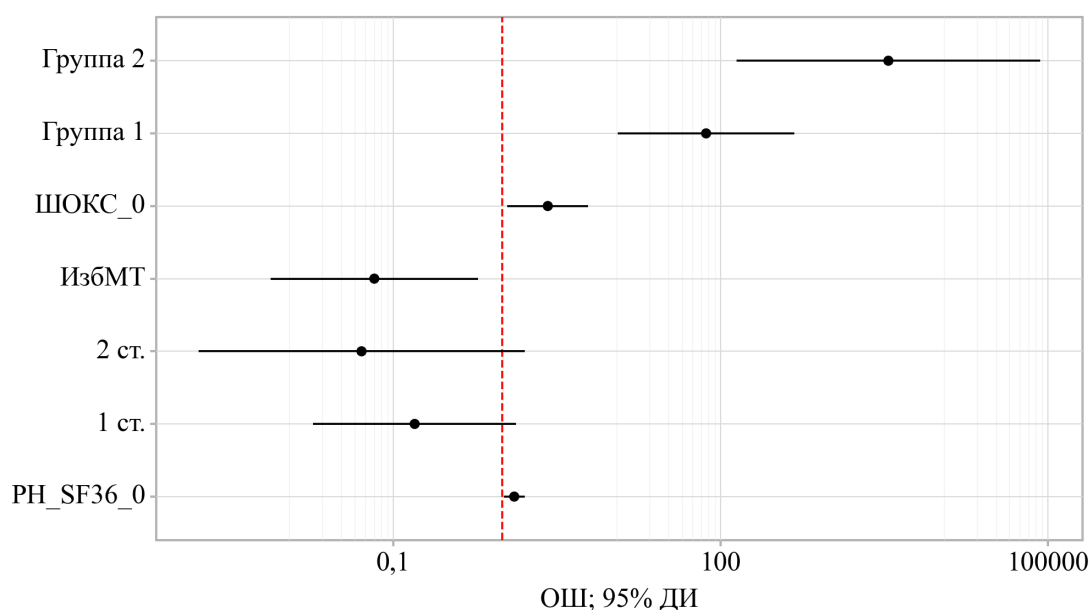


Рисунок 37 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов достижения $\Delta 6\text{MXT} > 20\%$

Таким образом, наиболее выраженное положительное влияние на достижение прироста $6\text{MXT} > 20\%$ оказало принадлежность к Группе 2, тогда как наличие ожирения выступало в качестве отрицательного предиктора.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что принадлежность к Группе 1 и особенно к Группе 2 является значимым предиктором достижения прироста дистанции в $6\text{MXT} > 20\%$. Наличие ожирения достоверно снижало вероятность достижения целевого результата. Более высокие исходные показатели ШОКС и PH SF-36 ассоциировались с увеличением шансов на положительный исход.

3.4 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) альтернативных режимов усиленной наружной контрпульсации

3.4.1 Динамика сосудистых параметров

При оценке динамики параметров фотоплетизмографии, капилляроскопии и апplanationной тонометрии в течение 12 месяцев в группах стандартных и альтернативных протоколов УНКП выявлена значимо более выраженная динамика функциональных показателей как со стороны крупных сосудов (PS), так и микроциркулярного русла (IO, ППК, ПКВ). Значимая динамика структурных показателей крупных сосудов (SI, CASP, rAI) и микроциркуляторного русла (RI, ПКСП) за 12 месяцев отмечена в группах активной УНКП (Группы 1-5) по сравнению с группой плацебо-контрпульсации (Группа 0) и в целом была существенно меньше по сравнению с функциональными параметрами (Рисунки 38–40) [67].

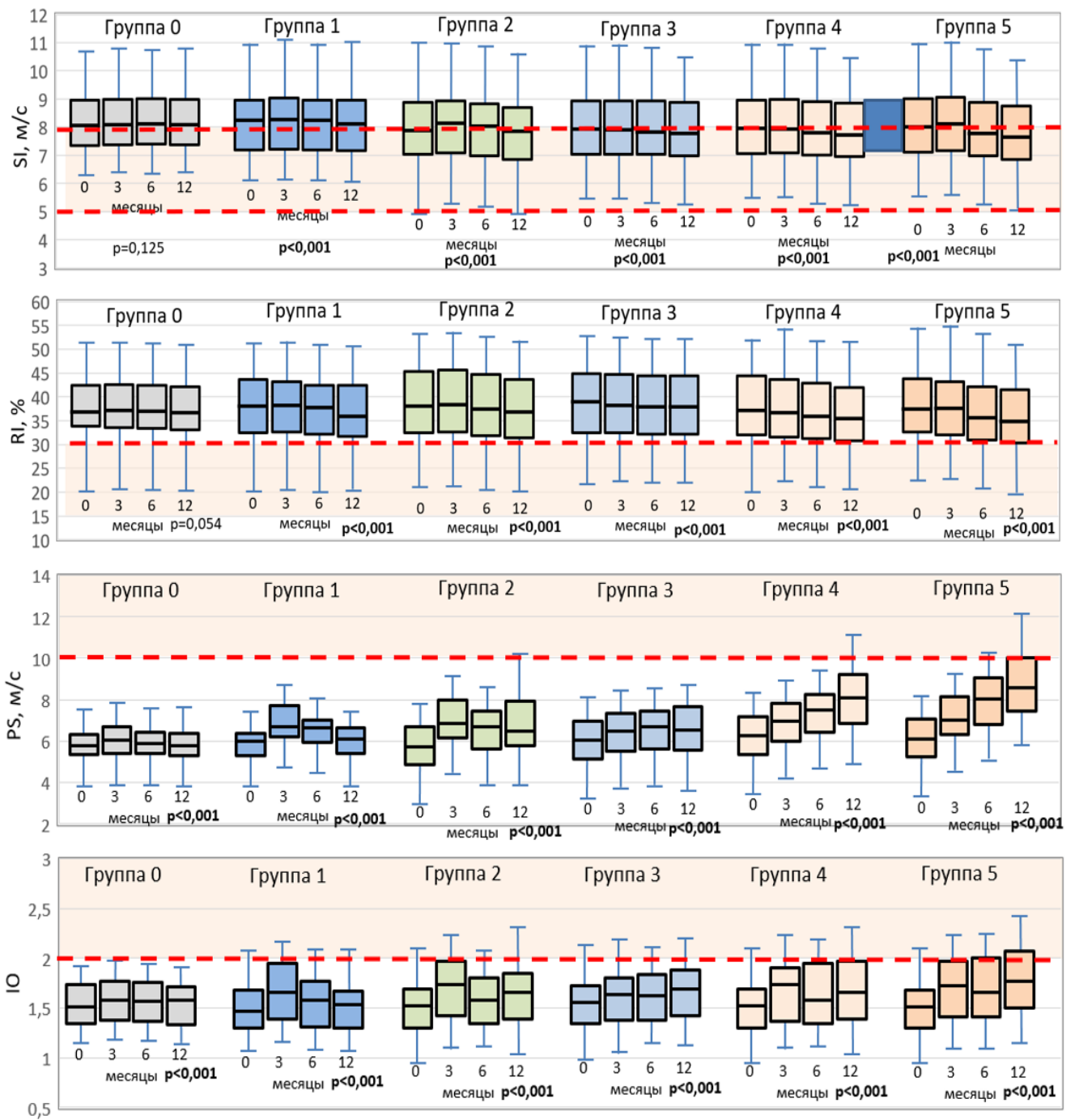


Рисунок 38 – Динамика параметров фотоплетизмографии в исследуемых группах: А – индекс жесткости, Б – индекс отражения, В – сдвиг фаз, Г – индекс окклюзии

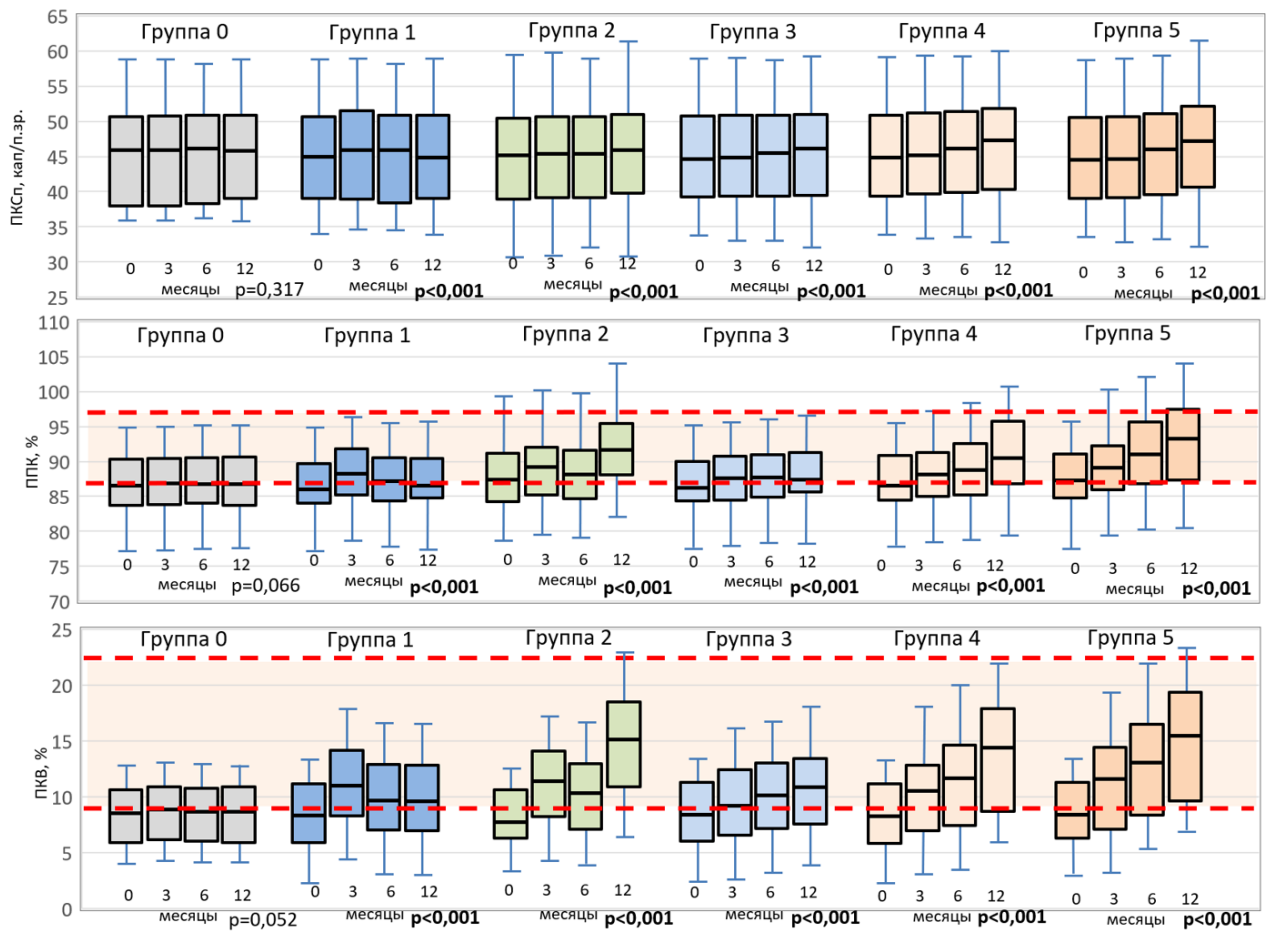


Рисунок 39 – Динамика параметров капилляроскопии в исследуемых группах: А – плотность капиллярной сети в покое, Б – процент перфузируемых капилляров, В – процент капиллярного восстановления

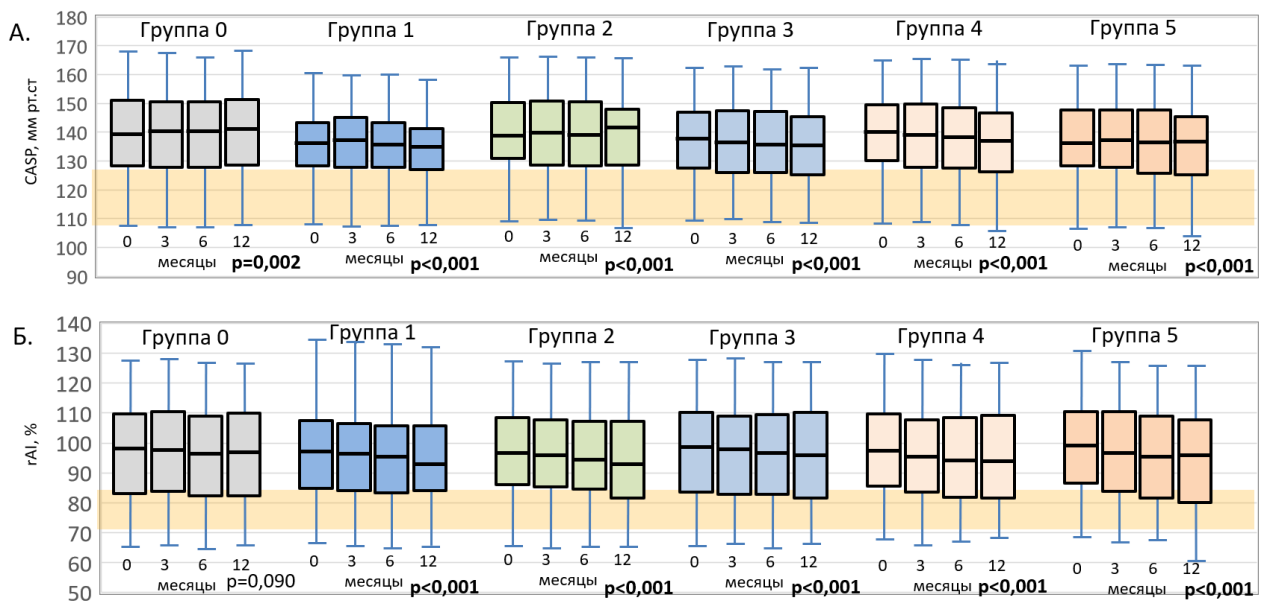


Рисунок 40 – Динамика параметров аппланационной тонометрии в исследуемых группах: А – центральное аортальное систолическое давление, Б – радиальный индекс аугментации

3.4.2 Динамика эхокардиографических параметров

Значимое улучшение сократительной функции ЛЖ по данным ЭХО-КГ отмечено только в группах 1-5. При этом динамика ФВ ЛЖ в группах 2, 4 и 5 значительно превышала таковую в остальных группах (Таблица 36).

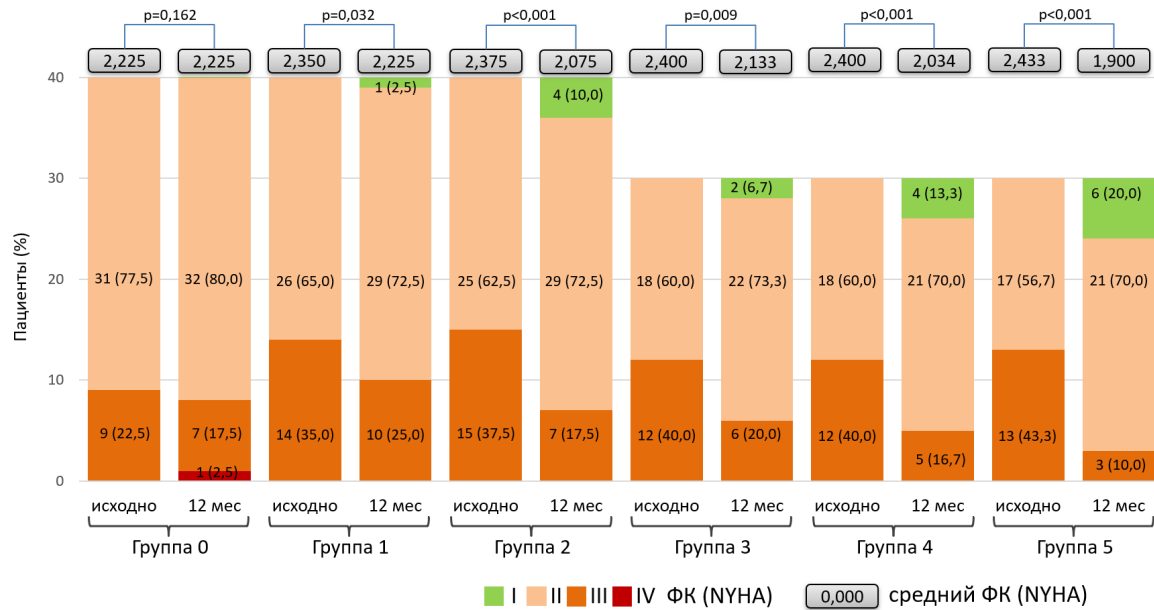
Таблица 36 – Динамика ФВ ЛЖ в исследуемых группах [67]

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	Р
ФВ ЛЖ, %							
Базовый уровень	34,0 (26,8; 45,0)	36,5 (29,0; 43,0)	35,0 (29,5; 43,0)	38,1 (30,1; 45,2)	38,5 (31,0; 44,8)	37,9 (31,5; 43,9)	0,403
После 12 месяцев наблюдения	36,0 (27,8; 47,3)	40,5 (32,0; 48,0)	43,0 (36,5; 53,0)	41,8 (33,3; 48,8)	43,3 (38,2; 52,8)	44,3 (38,5; 53,0)	0,013
Изменение значения показателя, Δ %	1,1 (-1,4; 2,8)	2,5 (1,5; 2,8)	6,8 (3,5; 10,8)	3,4 (1,6; 3,1)	6,6 (3,4; 10,1)	7,6 (4,4; 12,1)	0,007
Рисх-12 мес	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Примечание: медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля).							

3.4.3 Динамика толерантности к физической нагрузке, функционального класса и клинического статуса пациентов

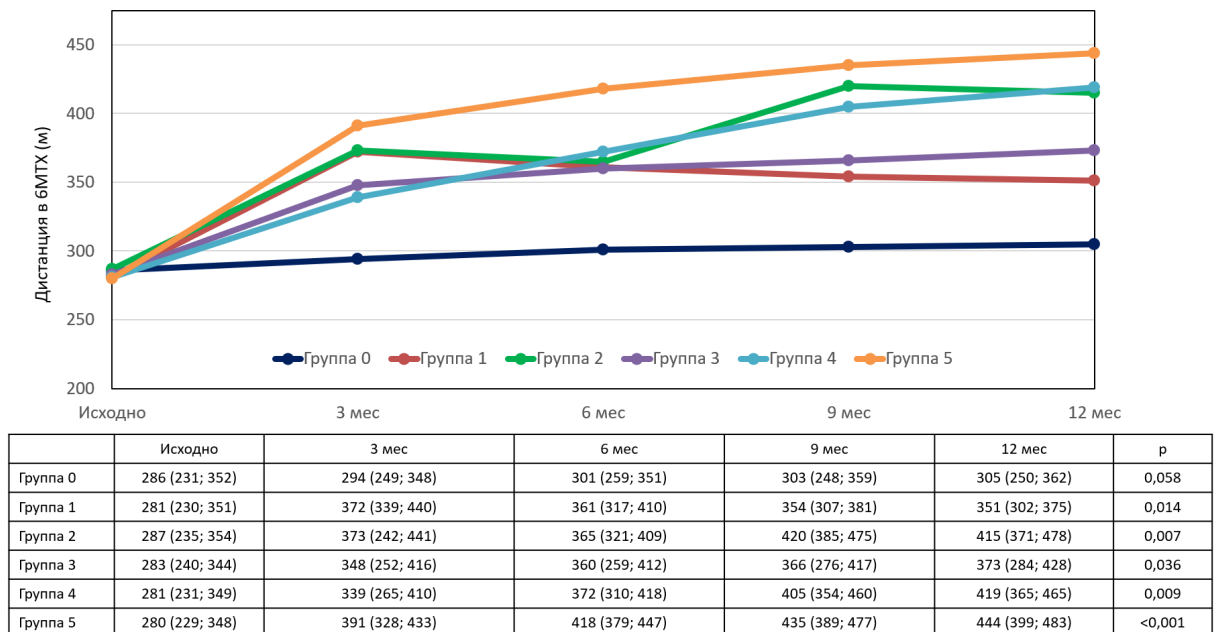
За время наблюдения (12 месяцев) значимой динамика среднего ФК ХСН оказалась только в группах 1-5, но не в группе 0 (Рисунок 41).

Схожие изменения были отмечены и при оценке толерантности к физической нагрузке (Рисунок 42). Увеличение дистанции ходьбы по данным 6МХТ отмечено во всех группах, однако значимой динамика оказалась только в группах 1 (на 24,9%), 2 (на 44,5%), 3 (на 31,8%), 4 (на 49,1%) и 5 (на 58,6%), но не в группе 0 (на 6,6%). При этом доля пациентов с увеличением дистанции в 6МХТ >20% через 12 месяцев составила соответственно 72,5%, 97,5%, 76,7%, 90%, 100% и 7,7% [67].



ФК – функциональный класс; * для 1 умершего пациента представлены последние имеющиеся данные

Рисунок 41 – Динамика ФК ХСН в группах за время наблюдения [67]



6МХТ – тест 6-минутной ходьбы. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%)

Рисунок 42 – Изменение дистанции 6МХТ в динамике по группам [67]

При использовании ШОКС (Таблица 37) значимое улучшение клинического состояния отмечено во всех группах, однако максимальным оно было в группах 2, 4 и 5, значимо превышавшее таковое в группах 0, 1 и 4 ($p < 0,001$).

Таблица 37 – Динамика клинического статуса в группах с различными режимами УНКП [67]

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	Р
ШОКС, баллы							
Исходно	7,6 (5,4; 8,7)	7,5 (5,5; 8,7)	7,8 (5,6; 8,5)	7,7 (5,4; 8,4)	7,7 (5,5; 8,6)	7,8 (5,6; 8,7)	0,204
Через 12 мес	5,6 (4,4; 6,8)	4,8 (4,2; 6,8)	4,3 (3,8; 6,1)	4,6 (4,2; 6,6)	4,2 (3,9; 6,4)	4,2 (3,9; 6,2)	0,021
Динамика показателя, Δ балл	1,5 (0,1; 3,4)	2,6 (1,6; 3,2)	3,3 (2,6; 4,4)	2,6 (1,6; 3,0)	3,3 (2,5; 4,5)	3,5 (3,0; 4,6)	0,006
Рисх-12 мес	0,043	0,019	0,008	0,023	0,010	0,005	
Примечание: данные представлены в виде Ме (25%; 75%).							

3.4.4 Динамика качества жизни

Для оценки динамики качества жизни пациентов после прохождения терапии УНКП были использованы опросники MLHFQ и SF-36 (компоненты физического и психологического здоровья). Представлены медианные значения (Ме) с интерквартильным размахом (Q1–Q3) либо средние значения с стандартным отклонением ($M \pm SD$) на исходном этапе и через 6 месяцев, а также рассчитана динамика изменения показателей по группам.

При оценке динамики качества жизни, у пациентов групп УНКП отмечено значимое ее улучшение как по MLHFQ, так физического и психологического компонентов здоровья (SF-36) (Таблица 38).

Таблица 38 – Динамика показателей качества жизни в группах с различными режимами УНКП [67]

Параметр	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	Р
MLHFQ (баллы)							
Базовый уровень	62,0 $\pm$ 15,8	62,5 $\pm$ 15,7	63,1 $\pm$ 16,2	63,8 $\pm$ 14,9	64,3 $\pm$ 15,0	64,0 $\pm$ 16,4	0,202

Продолжение Таблицы 38

После 12 месяцев наблюдения	53,0±14,0	47,5±13,8	31,6±7,8	45,1±12,8	34,2±9,1	30,1±8,0	0,008
Δ балл	8,6±6,3	14,8±5,5	28,0±5,7	17,8±6,8	29,2±6,0	33,2±7,2	<0,001
Р _{исх-12 мес}	0,061	0,048	0,002	0,037	<0,001	<0,001	
SF-36 PH (баллы)							
Базовый уровень	46,1 (41,5; 54,0)	45,1 (41,2; 53,4)	44,5 (40,5; 51,2)	46,2 (41,0; 52,8)	44,3 (40,4; 52,4)	44,3 (41,0; 52,1)	0,154
После 12 месяцев наблюдения	47,4 (43,0; 53,1)	49,1 (44,5; 55,0)	50,5 (46,1; 53,1)	49,5 (44,3; 54,1)	50,6 (45,9; 55,2)	51,2 (46,5; 56,1)	0,018
Δ балл	1,7 (0,2; 5,2)	3,8 (0,2; 6,1)	6,0 (0,4; 10,6)	2,8 (0,3; 5,4)	6,1 (0,5; 6,1)	6,5 (0,5; 11,0)	0,021
Р _{исх-12 мес}	0,079	0,048	0,004	0,049	0,009	<0,001	
SF-36 MH (баллы)							
Базовый уровень	48,5 (44,4; 55,6)	49,1 (45,4; 55,4)	48,0 (45,8; 54,7)	48,3 (44,9; 54,8)	46,8 (45,0; 54,9)	47,1 (44,7; 54,6)	0,403
После 12 месяцев наблюдения	52,0 (42,4; 53,4)	52,3 (43,5; 53,1)	54,4 (49,9; 60,8)	52,8 (43,5; 53,1)	55,0 (49,8; 61,5)	55,2 (50,1; 61,8)	0,033
Δ балл	1,7 (-0,3; 5,0)	2,4 (1,0; 5,4)	4,5 (2,1; 7,1)	4,1 (1,5; 5,9)	7,8 (3,7; 8,4)	8,5 (4,0; 8,7)	0,025
Р _{исх-12 мес}	0,080	0,053	0,004	0,033	<0,001	<0,001	
Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD.							

Анализ показал наличие статистически значимых различий динамики качества жизни между группами. Наиболее выраженные положительные изменения по шкале MLHFQ и компонентам SF-36 (PH и MH) зафиксированы в группах, получавших альтернативные протоколы терапии. Достоверность различий подтверждена при уровне значимости $p < 0,05$.

3.4.5 Динамика лабораторных параметров

При оценке уровней NT-proBNP (Таблица 39) значимое снижение его уровня отмечено во всех группах, однако максимальным оно было в группах 2, 4 и 5, значимо превышавшее таковое в группах 0, 1 и 4 ($p < 0,001$).

Таблица 39 – Динамика уровней NT-proBNP в группах с различными режимами УНКП [67]

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	Р
NT-proBNP, пг/мл							
Базовый уровень	931,0 (799,0; 1120,8)	999,3 (882,8; 1145,5)	1019,4 (906,4; 1293,8)	1007,9 (895,6; 1272,3)	975,6 (858,9; 1124,1)	949,0 (818,9; 1054,4)	0,078
После 12 месяцев наблюдения	225,5 (186,4; 269,6)	196,2 (174,5; 249,1)	180,5 (155,3; 200,9)	195,3 (173,0; 239,9)	178,9 (157,5; 205,2)	177,2 (153,9; 193,1)	<0,001
Динамика показателя, Δ%	72,2 (68,4; 73,5)	79,3 (75,4; 83,2)	83,5 (80,0; 86,3)	81,0 (75,3; 85,3)	83,6 (80,1; 86,5)	84,0 (80,4; 87,2)	0,008
Рисх-12 мес	0,028	0,013	<0,001	0,012	<0,001	<0,001	
Примечание: NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).							

3.4.6 Динамика оценки общей эффективности лечения усиленной наружной контрпульсацией пациентами

Для количественной оценки субъективной эффективности лечения методом УНКП использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Оценка проводилась через 12 месяцев после начала терапии.

Наибольшие значения общей эффективности лечения зарегистрированы в группе 5 [85,2 (79,5; 94,8)], Группе 4 [79,7 (72,7; 87,5)], группе 2 [74,3 (69,7; 84,3)] и группе 3 [69,8 (59,5; 78,5)]. В Группе 0 и 1 показатели ВАШ были существенно ниже – соответственно [15,1 (6,6; 17,1)] и [32,0 (24,9; 38,0)] [67].

Межгрупповой сравнительный анализ показал статистически значимые различия ($p < 0,001$), что свидетельствует о достоверном превосходстве альтернативных протоколов терапии (Группы 3–5) и стандартного протокола (2 курса в год – Группа 2) по сравнению с группой плацебо (Группа 0) и стандартным режимом (1 курс в год – Группа 1).

3.4.7 Клинические исходы

Частота эпизодов стенокардии за 12 месяцев наблюдения снизилась в Группе 0 с 4,8 (1,1; 6,1) до 3,6 (2,5; 4,2) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p=0,024$), в Группе 1 – с 4,9 (1,1; 6,0) до 1,8 (1,2; 2,6) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p<0,001$; межгрупповое $p_{0-1}<0,001$), в Группе 2 – с 5,2 (0,9; 6,1) до 0,9 (0,4; 1,4) эпизодов в неделю ($p<0,001$; межгрупповое $p_{0-2}<0,001$), в Группе 3 с 5,0 (1,4; 6,2) до 1,2 (0,3; 2,1) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p<0,001$; межгрупповое $p_{0-3}<0,001$), в Группе 4 – с 4,9 (1,7; 5,9) до 0,7 (1,2; 2,6) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p<0,001$; межгрупповое $p_{0-4}<0,001$), в Группе 5 – с 5,2 (0,9; 6,1) до 0,9 (0,4; 1,4) эпизодов в неделю ($p<0,001$; межгрупповое $p_{0-5}<0,001$).

Анализ частоты неблагоприятных клинических событий в изучаемых группах за 12 месяцев наблюдения представлен в Таблице 40. Сравнение проводилось по основным неблагоприятным исходам: инфаркт миокарда (ИМ), чрескожные коронарные вмешательства/коронарное шунтирование (ЧКВ/КШ), летальность, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), новые случаи фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД), ухудшение функции почек, а также классы конечных клинических точек (ККТ1 и ККТ2) [67].

Таблица 40 – Частота наблюдаемых неблагоприятных исходов в изучаемых группах [67]

	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	p
ИМ, n (%)	2 (5,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	0	0	0	0,645
ЧКВ/КШ, n (%)	3 (7,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	0	0,312
Смерть, n (%)	1 (2,5)	0	0	0	0	0	0,365
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	7 (17,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	1 (3,3)	0,019
Новые случаи ФП, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	0	0	0	0	0,355
Новые случаи СД, n (%)	2 (2,5)	1 (2,5)	0	0	0	0	0,131
Новые случаи ХБП 3-5 стадий, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (3,3)	0	0	0,654

Продолжение Таблицы 40

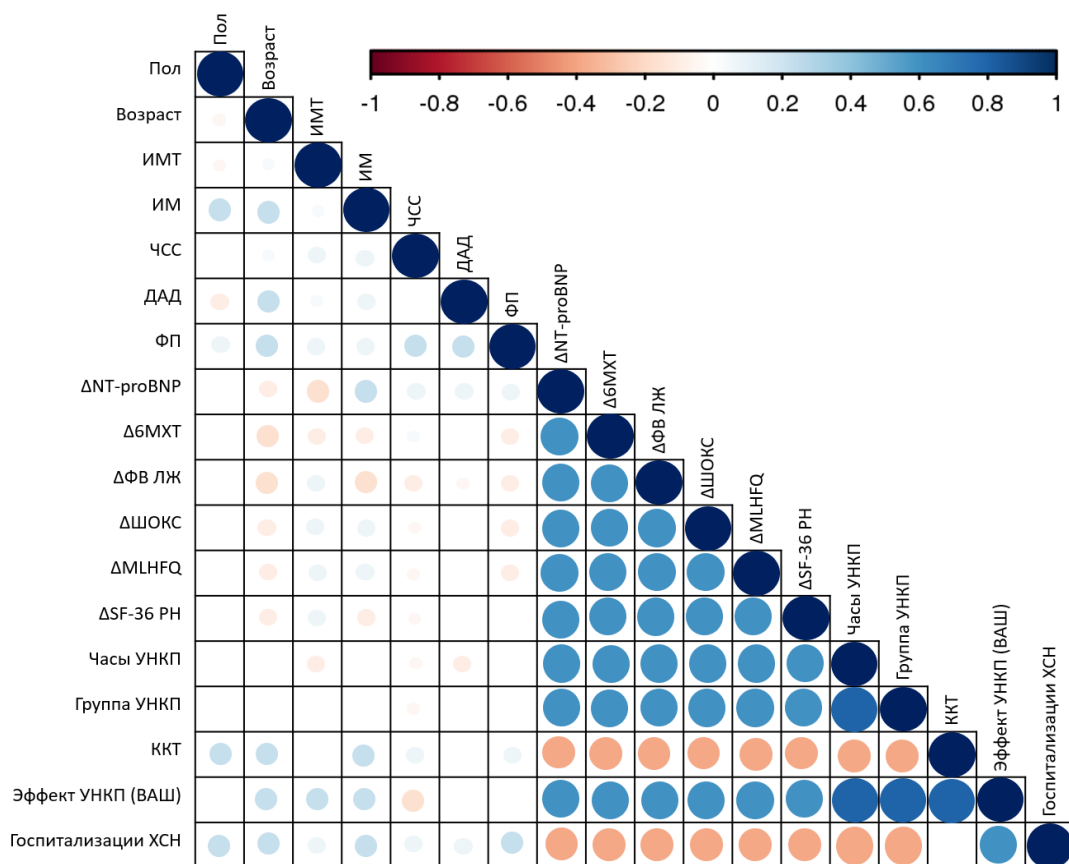
ККТ1, n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)	2 (5,0)	2 (6,6)	1 (3,3)	0	0,031
ККТ2, n (%)	18 (45)	10 (27,5)	3 (7,5)	5 (16,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	<0,001

При сравнении частоты неблагоприятных исходов между изучаемыми группами статистически значимых различий по частоте инфаркта миокарда, чрескожных коронарных вмешательств/коронарного шунтирования, летальности, новым случаям фибрилляции предсердий и развитию сахарного диабета выявлено не было ($p > 0,05$). В то же время частота госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности оказалась достоверно ниже у пациентов, получавших стандартные и альтернативные протоколы терапии УНКП, по сравнению с пациентами группы плацебо ($p = 0,019$). Частота новых случаев ухудшения функции почек различий между группами также не продемонстрировала значимого различия ($p = 0,654$).

Анализ частоты достижения сосудистой комбинированной конечной точки (ККТ1) показал статистически значимое снижение риска событий в группах с различными режимами УНКП по сравнению с группой плацебо ($p = 0,031$). При оценке общей комбинированной конечной точки (ККТ2) также было зафиксировано существенное преимущество стандартных и альтернативных протоколов по снижению частоты событий по сравнению с плацебо-контрпульсацией ($p < 0,001$).

Таким образом, на основании проведенного анализа, применение различных режимов УНКП ассоциировалось с более благоприятными клиническими исходами, включая снижение риска госпитализаций и частоты неблагоприятных событий в течение 12 месяцев наблюдения. В Группе 0 зарегистрирован 1 (2,5%) случай смерти на 11-м месяце наблюдения (использовались последние полученные данные). Все остальные пациенты завершили этот этап исследования. Максимально часто неблагоприятные исходы регистрировались в группе 0, частота которых была значимо больше таковых в остальных группах. В группе 5 отмечен только один случай госпитализации по поводу ХСН, остальные неблагоприятные исходы не отмечались [67].

Корреляционный анализ. При проведении корреляционного анализа (Рисунок 43) выявлены статистически значимые положительные корреляции между кумулятивной дозой УНКП (в часах) и динамикой толерантности к физической нагрузке, клинического состояния, уровнем NT-proBNP, ФВ ЛЖ, качества жизни, а также значимые отрицательные корреляции между этими показателями и частотой госпитализаций по поводу ХСН. Кроме того, отмечена статистически значимая отрицательная корреляция между режимом УНКП и уровнем NT-proBNP [67].



ИМТ – индекс массы тела, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМ – инфаркт миокарда, ШОКС – Шкала Оценки Клинического Состояния в модификации В.Ю. Мареева, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, PH – физический компонент, УНКП – усиленная наружная контрпульсация, ККТ – комбинированная конечная точка, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Положительные корреляции отображаются синим цветом, отрицательные – красным. Интенсивность цвета и размер круга пропорциональны коэффициентам корреляции. В верхней части коррелограммы цветом легенды показаны коэффициенты корреляции и соответствующие цвета

Рисунок 43 – Матрица коэффициентов корреляций [r(S)] между характеристиками лечения УНКП и изучаемыми параметрами [67]

Анализ выживаемости. Для анализа различий в кумулятивной бессобытийной выживаемости и риске развития неблагоприятных событий между исследуемыми группами использован метод Каплана–Мейера с последующей проверкой различий с применением критерия Лог-ранк (Mantel–Cox). Анализ выполнен в разрезе 12-месячного периода наблюдения (Рисунок 44).

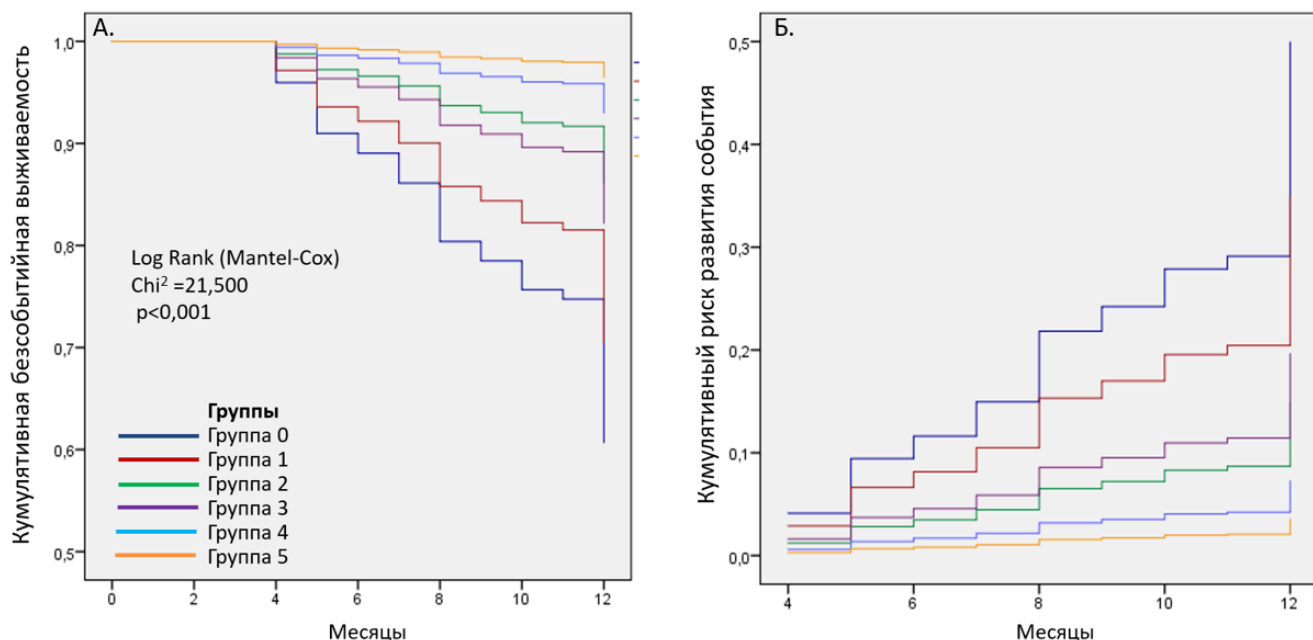


Рисунок 44 – Кривые Каплана–Мейера бессобытийной выживаемости (А) и кумулятивного риска развития неблагоприятных событий (Б) в исследуемых группах за 12 месяцев наблюдения [67]

На основании построенных кривых Каплана–Мейера выявлены статистически значимые различия в кумулятивной бессобытийной выживаемости между группами ($\chi^2=21,500$; $p<0,001$). Минимальный уровень выживаемости зафиксирован в группе 0, тогда как максимальная бессобытийная выживаемость отмечена в Группе 4 и 5. Соответственно, кумулятивный риск развития событий в течение 12 месяцев был наиболее выражен в группе 0 и минимален в группе 5. Наблюдаемая динамика свидетельствует о преимуществе модифицированных режимов терапии УНКП по сравнению с плацебо-контрпульсацией и однократным курсом в течение года по стандартному протоколу лечения в аспекте предупреждения клинически значимых неблагоприятных исходов.

Была разработана прогностическая модель (Рисунок 45) для определения вероятности ККТ2 в зависимости от группы пациентов, количества часов, индекса

коморбидности Чарльстон, исходного наличия СД 2 типа, динамики ФВ ЛЖ, оценки по ШОКС, PS, динамики дистанции в 6МХТ через 12 месяцев наблюдения методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 119. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\% \quad (20)$$

$$z = -98,131 - 237,362 \times \text{Группа 5} - 3,406 \times \text{Количество часов} + 0,345 \times \text{Индекс Чарльстон} + 0,816 \times \text{СД} - 19,076 \times \Delta\% \text{ФВЛЖ} - 0,061 \times \Delta\% \text{ШОКС} - 0,299 \times \Delta\% \text{СКФ} + 0,172 \times \Delta\% \text{PS} + 0,027 \times \Delta\% \text{6МХТ},$$

где P – оценка вероятности ККТ2, z – значение логистической функции.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p = 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 32,7%.

Предикторы	OR; 95% ДИ		OR; 95% ДИ	p
Группа 5			0,145; 0,038 – 0,557	0,005
Количество часов			0,983; 0,968 – 1,000	0,048
Индекс Чарльстон			1,499; 1,083 – 2,073	0,014
Наличие СД 2 типа			3,786; 1,380 – 10,381	0,010
Δ% ФВ ЛЖ			0,901; 0,836 – 0,970	0,006
Δ% ШОКС			0,880; 0,662 – 0,940	0,003
Δ% СКФ			0,785; 0,676 – 0,910	0,001
Δ%PS_123			0,945; 0,902 – 0,990	0,017
Δ% 6МХТ			0,952; 0,919 – 0,985	0,006

Рисунок 45 – Оценки отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами для предикторов достижения целевого исхода (ККТ2) через 12 месяцев

Для оценки прогностической способности разработанной модели в отношении достижения целевого исхода использовался анализ характеристик ROC-кривой. Чувствительность и специфичность модели на различных

пороговых значениях были сопоставлены для определения её диагностической точности (Рисунок 46).

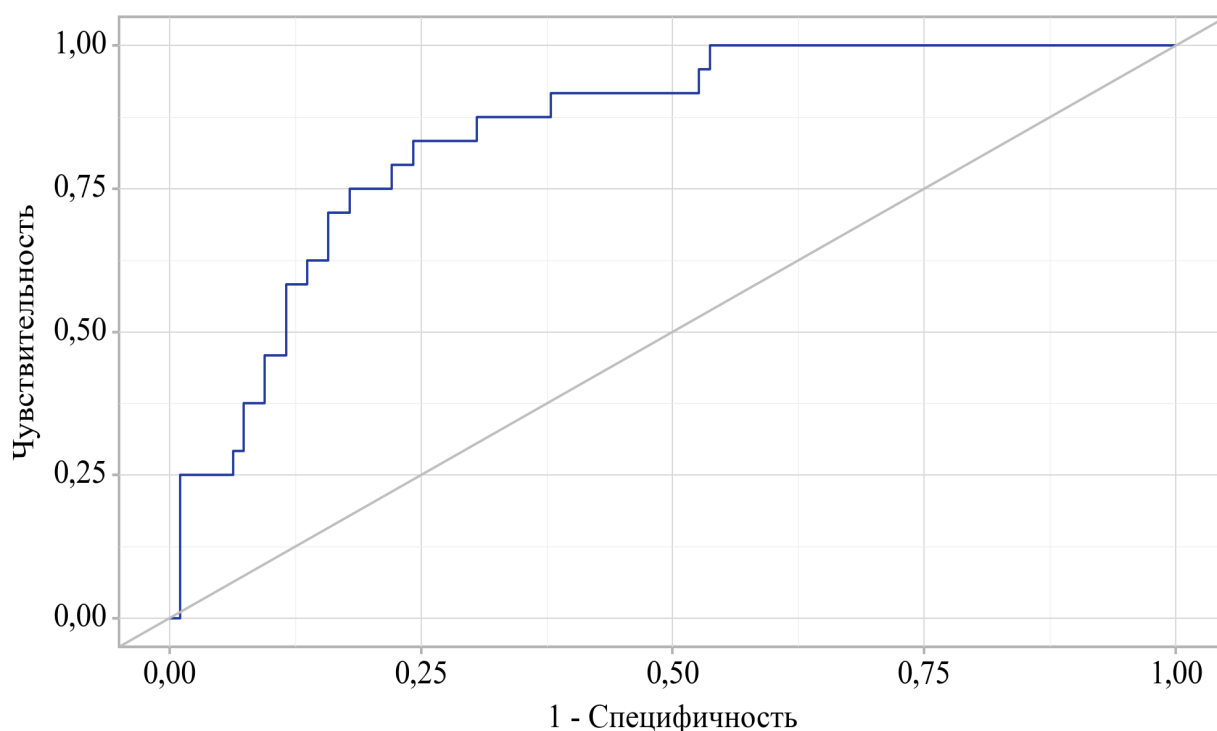


Рисунок 46 – ROC-кривая для оценки прогностической способности модели достижения целевого исхода (ККТ2) через 12 месяцев

Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором ККТ2 через 12 месяцев ($AUC = 0,848$; 95% ДИ: 0,747 – 0,949, $p < 0,001$).

На основании анализа ROC-кривой (Рисунок 47) и данных Таблицы 41 были получены характеристики диагностической способности вероятностной модели для прогнозирования достижения целевого исхода.

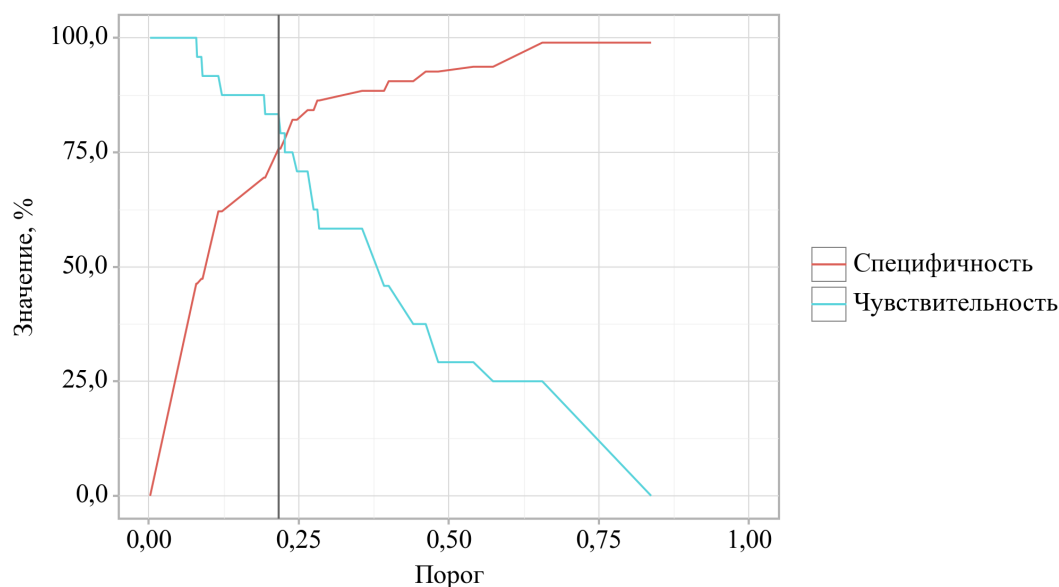


Рисунок 47 – Зависимость чувствительности и специфичности от порогового значения прогностической модели

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила высокое значение (график на рисунке), что свидетельствует о хорошей способности модели различать случаи достижения и недостижения целевого состояния. Наклон ROC-кривой существенно отклоняется от линии равной вероятности, подтверждая наличие диагностической ценности прогностической модели.

Таблица 41 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,356	58,3	88,4	83,4	68,0
0,284	58,3	86,3	81,0	67,4
0,281	62,5	86,3	82,0	69,7
0,275	62,5	84,2	79,8	69,2
0,265	70,8	84,2	81,8	74,3
0,247	70,8	82,1	79,8	73,8
0,239	75,0	82,1	80,7	76,7
0,227	75,0	77,9	77,2	75,7
0,227	79,2	77,9	78,2	78,9
0,219	79,2	75,8	76,6	78,4
0,216	83,3	75,8	77,5	82,0
0,194	83,3	69,5	73,2	80,7
0,192	87,5	69,5	74,1	84,8
0,122	87,5	62,1	69,8	83,2
0,116	91,7	62,1	70,8	88,2

Определение оптимального порогового значения вероятности осуществлялось на основании максимального значения индекса Юдена. В результате оптимальным значением порога был признан уровень 0,227, соответствующий чувствительности 79,2% и специфичности 77,9%. При этом положительная прогностическая ценность (PPV) составила 78,2%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) – 78,9%, что отражает сбалансированное качество классификации.

Сравнительный анализ других порогов показал, что снижение порогового значения ниже 0,227 сопровождается ростом чувствительности, но приводит к ухудшению специфичности, снижая точность диагностики ложноположительных случаев. Напротив, повышение порога сопровождается потерей чувствительности при сохранении или незначительном улучшении специфичности.

Таким образом, выбранный порог вероятности 0,227 обеспечивает наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью модели. Результаты анализа подтверждают высокую диагностическую способность модели в идентификации пациентов с достижением целевого исхода.

3.5 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Был проведен анализ динамики маркеров гликемического контроля, толерантности к нагрузке, систолической функции у пациентов ХСН с сопутствующим СД 2 типа (Таблица 42).

За время наблюдения (12 мес) во всех группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН, хотя значимые различия отмечены только в Группе 2 (с 2,42 до 2,10; $p=0,007$) и Группе 1 (2,44 до 2,26; $p=0,028$), но не в Группе 0 (с 2,42 до 2,38; $p=0,081$) [23].

Таблица 42 – Динамика изучаемых параметров в группах [56]

Параметр	Период	Группа 0 (n=20)	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=20)	p
6МХТ, м	Исходно	304 (258; 318)	299 (245; 325)	301 (272; 334)	0,875
	Через 12 мес	324 (285; 343)	369 (306; 390)	435 (392; 474)	<0,001
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
NT-proBNP, пг/мл	Исходно	922 (811; 1126)	1060 (964; 1144)	1086 (957; 1320)	0,207
	Через 12 мес	224 (188; 270)	199 (180; 253)	186 (156; 204)	0,011
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ, %	Исходно	37,0 (27,5; 45,3)	36,0 (33,0; 43,0)	35,0 (29,3; 43,0)	0,945
	Через 12 мес	39,0 (29,3; 47,3)	40,0 (37,0; 48,0)	43,0 (36,0; 53,3)	0,039
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	56,0 (50,3; 62,9)	58,6 (48,8; 67,7)	57,3 (51,4; 75,8)	0,621
	Через 12 мес	54,4 (48,8; 61,0)	58,7 (48,9; 67,8)	60,7 (55,5; 81,9)	0,067
	P	<0,001	0,013	<0,001	
ИМТ, кг/м ²	Исходно	27,3 (25,4; 29,4)	28,4 (25,1; 31,4)	29,9 (26,9; 30,7)	0,340
	Через 12 мес	27,6 (25,6; 29,7)	28,2 (25,0; 31,2)	28,6 (25,8; 29,5)	0,056
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
ГПН, ммоль/л	Исходно	7,10 (6,1; 7,9)	7,2 (6,0; 8,1)	7,1 (5,9; 8,0)	0,523
	Через 12 мес	6,8 (5,9; 7,7)	6,2 (5,7; 7,7)	5,8 (5,6; 7,6)	<0,001
	P	0,004	<0,001	<0,001	
HbA1c, %	Исходно	7,60 (7,28; 8,03)	7,50 (7,30; 7,90)	7,50 (7,20; 7,62)	0,626
	Через 12 мес	7,50 (7,17; 7,93)	7,20 (7,00; 7,60)	7,10 (6,90; 7,33)	0,048
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
НОМА-IR	Исходно	5,45 (4,80; 6,17)	6,20 (4,60; 6,80)	5,90 (5,38; 6,65)	0,690
	Через 12 мес	5,30 (4,70; 6,08)	5,90 (4,40; 6,50)	4,90 (4,47; 5,53)	0,036
	P	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Увеличение пройденного расстояния в 6МХТ было значимо больше в Группе 2 (42,2%, 95% ДИ 34,4-50,0) и 1 (21,5%, 95% ДИ 19,5-23,5) по сравнению с Группой 0 (9,35%, 95% ДИ 6,82-11,9; p<0,001).

Также в Группе 2 и 1 через 12 мес выявлено значимое большее увеличение ФВ ЛЖ, а также значимое большее снижение уровня NT-proBNP по сравнению с Группой 0.

При оценке динамики маркеров гликемического контроля отмечено значимое снижение через 12 мес уровней ГПН, HbA1c, а также НОМА-IR во всех группах, однако, значимо больше оно было в Группе 2 по сравнению с Группами 1 и 0.

Первичные и вторичные конечные точки. Через 12 мес доля пациентов с уровнем HbA1c $\leq 7,5\%$ в Группе 2 увеличилась с 60,0% (n=12) до 95,0% (n=19), в Группе 1 – с 52,4% (n=11) до 71,4% (n=15), в Группе 0 с 45,0% (n=9) до 55,0% (n=11) (p=0,005). Доля пациентов с уровнем HbA1c $\leq 7,0\%$ через 12 мес в Группе 2 увеличилась с 10,0% (n=2) до 35,0% (n=7), в Группе 1 – с 19,0% (n=4) до 33,3% (n=7), и осталась прежней в Группе 0 (20%, n=4; p=0,005).

Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния по данным 6МХТ $>20\%$ через 12 мес (вторичная конечная точка) в Группах 2, 1 и 0 составила 100% (n=20), 71,4% (n=15) и 15,0% (n=3) соответственно (p<0,001) [19, 46].

Развитие ККТ1 (сосудистой) отмечено в 5 (23,8%; 0,24, 95% ДИ 0,04-0,44) случаях в Группе 1 и 6 (30,0%; 0,3, 95% ДИ 0,01-0,61) – в Группе 0, при их отсутствии в Группе 2. При сопоставлении ККТ1 (сосудистой) в зависимости от группы, не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,097; используемый метод: F–критерий Фишера). Развитие ККТ2 (общая) отмечено в 2 (10,0%; 0,1, 95% ДИ 0,04-0,24) случаях в Группе 2, в 9 (42,9%; 0,43, 95% ДИ 0,20-0,66) – в Группе 1 и в 13 (65,0%; 0,65, 95% ДИ 0,30-1,00) – в Группе 0 (p<0,001). В результате оценки ККТ2 (общей) в зависимости от группы, были выявлены статистически значимые различия (p = 0,004; используемый метод: F–критерий Уэлча). Анализ бессобытийной выживаемости в изучаемых подгруппах СД 2 типа представлен на Рисунке 48 [56].

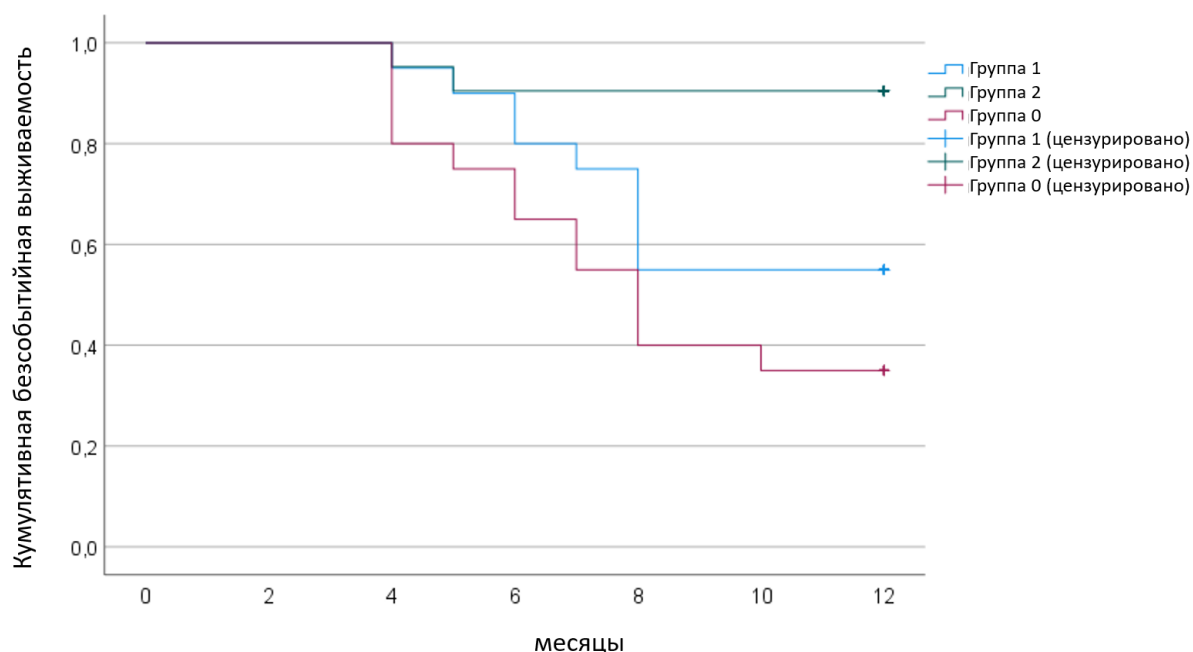


Рисунок 48 – Анализ бессобытийной (ККТ2) выживаемости в изучаемых подгруппах СД 2 типа (n=61)

3.6 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующей хронической болезнью почек

Был проведен анализ динамики, толерантности к нагрузке, систолической функции у пациентов ХСН с сопутствующей ХБП 3-5 стадий (Таблица 43).

За время наблюдения (12 мес) во всех группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН, значимо более выраженное в Группе 2 (с $2,50 \pm 0,52$ до $2,14 \pm 0,77$; $p=0,019$) по сравнению с Группами 1 ($2,33 \pm 0,49$ до $2,25 \pm 0,45$; $p=0,339$) и 0 (с $2,23 \pm 0,44$ до $2,15 \pm 0,38$; $p=0,337$). Значимая динамика ФВ ЛЖ через 12 месяцев выявлена только в Группе 2. Также во всех группах отмечена значимая динамика уровня NT-proBNP, значимо более выраженная в Группе 2 по сравнению с Группами 1 и 0.

Таблица 43 – Динамика изучаемых параметров в подгруппах

Параметр	Период	Группа 0 (n=14)	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=14)	p
6МХТ, м	Исходно	310 (265; 325)	292 (256; 332)	310 (246; 336)	0,976
	Через 12 мес	330 (289; 348)	355 (319; 392)	448 (355; 474)	0,003
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Продолжение таблицы 43

NT-proBNP, пг/мл	Исходно	929 (884; 1100)	1056 (962; 1148)	1044 (940; 1359)	0,250
	Через 12 мес	576 (548; 682)	406 (370; 442)	362 (326; 471)	<0,001
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ, %	Исходно	37,0 (27,5; 45,3)	36,0 (33,0; 43,0)	35,0 (29,3; 43,0)	0,840
	Через 12 мес	39,0 (29,3; 47,3)	40,0 (37,0; 48,0)	43,0 (36,0; 53,3)	0,047
	P	0,294	0,068	0,048	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	50,5 (47,9; 54,5)	49,6 (46,6; 54,0)	52,9 (50,8; 56,7)	0,265
	Через 12 мес	48,9 (46,4; 52,9)	49,7 (46,7; 53,7)	57,2 (54,8; 59,4)	<0,001
	P	<0,001	0,265	<0,001	
ИМТ, кг/м ²	Исходно	27,2 (24,8; 29,4)	28,4 (25,1; 31,1)	29,5 (26,4; 31,0)	0,612
	Через 12 мес	27,5 (25,0; 29,7)	28,2 (25,0; 30,9)	28,4 (25,3; 29,8)	0,896
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
ГПН, ммоль/л	Исходно	6,95 (6,70; 7,25)	7,15 (6,8; 7,72)	7,00 (6,48; 7,62)	0,769
	Через 12 мес	6,90 (6,62; 7,17)	6,70 (6,40; 7,30)	6,30 (6,03; 6,85)	0,071
	P	0,339	<0,001	<0,001	
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).					

Увеличение пройденного расстояния в 6МХТ было значимо больше в Группе 2 (43,2%, 95% ДИ 41,3-45,2) и 1 (21,6%, 95% ДИ 18,8-24,3) по сравнению с Группой 0 (8,66%, 95% ДИ 5,61-11,7; $p < 0,001$).

Первичные и вторичные конечные точки. Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния по данным 6МХТ $>20\%$ через 12 мес (вторичная конечная точка) в Группе 2, 1 и 0 составила 100% ($n=14$), 66,7% ($n=8$) и 0% соответственно ($p < 0,001$) [19].

Исходя из полученных данных на этапе 12 месяцев были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$; используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) по динамике СКФ между группами.

Развитие ККТ1 (сосудистой) отмечено в 1 случае в Группе 2 (7,1%; 0,07, 95% ДИ 0,08-0,23), в 2 (16,7%; 0,17, 95% ДИ 0,08-0,41) случаях в Группе 1 и 5 (35,7%; 0,36, 95% ДИ 0,07-0,79) – в Группе 0.

Анализ частоты наступления сосудистой комбинированной конечной точки (ККТ1) в зависимости от принадлежности к исследуемым группам проводился с

использованием критерия Фишера. Полученные результаты показали отсутствие статистически значимых различий между группами ($p = 0,339$), что указывает на сопоставимую частоту наступления сосудистых исходов вне зависимости от применяемого терапевтического подхода.

Развитие ККТ2 (общая) отмечено в 1 (10,0%; 0,07, 95% ДИ 0,08-0,23) случае в Группе 2, в 4 (33,3%; 0,33, 95% ДИ 0,02-0,65) – в Группе 1 и в 8 (57,1%; 0,57, 95% ДИ 0,13-1,01) – в Группе 0. При сравнении общей частоты наступления общей комбинированной конечной точки (ККТ2) между исследуемыми группами с использованием F-критерия Уэлча были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,046$), что свидетельствует о неоднородности исходов в зависимости от применяемого лечебного протокола. Анализ бессобытийной выживаемости в изучаемых подгруппах ХБП 3-5 стадий представлен на Рисунке 49.

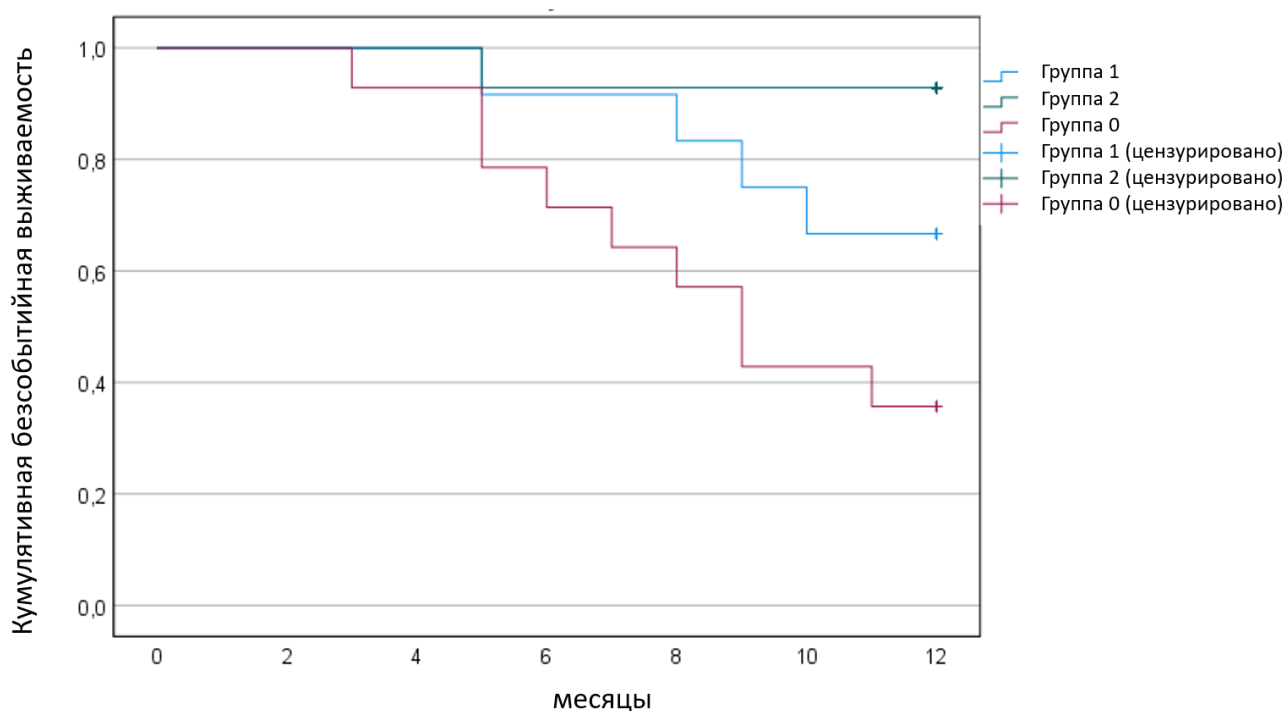


Рисунок 49 – Анализ бессобытийной (ККТ2) выживаемости в изучаемых подгруппах ХБП 3-5 стадий (n=40)

3.7 Анализ долгосрочных эффектов (12 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим ожирением

Был проведен анализ динамики маркеров гликемического контроля, толерантности к нагрузке, систолической функции у пациентов ХСН с сопутствующим ожирением (Таблица 44).

Таблица 44 – Динамика изучаемых параметров в подгруппах

Параметр	Период	Группа 0 (n=11)	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=17)	p
6МХТ, м	Исходно	308 (256; 322)	303 (273; 330)	307 (273; 333)	0,997
	Через 12 мес	328 (273; 344)	379 (334; 395)	444 (395; 479)	<0,001
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
NT-proBNP, пг/мл	Исходно	939 (825; 1086)	974 (873; 1119)	1041 (957; 1429)	0,059
	Через 12 мес	249 (196; 345)	206 (180; 233)	187 (169; 204)	0,014
	P	0,002	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ, %	Исходно	37,0 (27,5; 46,0)	38,0 (35,0; 44,0)	35,0 (27,0; 43,0)	0,945
	Через 12 мес	39,0 (29,5; 48,0)	42,0 (39,0; 48,0)	43,0 (33,0; 54,0)	0,039
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	62,9 (53,0; 70,0)	65,1 (62,5; 69,0)	68,2 (57,2; 73,9)	0,670
	Через 12 мес	62,4 (58,3; 72,9)	67,2 (52,6; 76,9)	75,0 (58,5; 91,9)	0,158
	P	0,002	0,003	<0,001	
ИМТ, кг/м ²	Исходно	32,5 (31,4; 32,7)	31,4 (30,8; 33,3)	31,4 (30,5; 32,4)	0,666
	Через 12 мес	32,8 (31,7; 33,0)	31,2 (30,6; 33,2)	30,1 (29,3; 31,1)	0,007
	P	0,002	<0,001	<0,001	
ГПН, ммоль/л	Исходно	5,80 (5,45; 6,65)	6,00 (5,70; 7,30)	6,60 (6,00; 7,40)	0,234
	Через 12 мес	5,90 (5,5; 6,65)	5,90 (5,60; 6,90)	6,00 (5,80; 6,70)	0,059
	P	0,040	<0,001	<0,001	
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).					

За время наблюдения (12 мес) во всех группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН, хотя значимые различия отмечены только в Группе 2 (с 2,42 до 2,10; p=0,007) и Группе 1 (2,44 до 2,26; p=0,028), но не в Группе 0 (с 2,42 до 2,38; p=0,081).

Увеличение пройденного расстояния в 6МХТ было значимо больше в Группе 2 (42,2%, 95% ДИ 34,4-50,0) и 1 (21,5%, 95% ДИ 19,5-23,5) по сравнению с Группой 0 (9,35%, 95% ДИ 6,82-11,9; $p < 0,001$).

Также в Группе 2 через 12 мес выявлено значимое большее увеличение ФВ ЛЖ и значимое большее снижение уровня NT-proBNP по сравнению с Группами 1 и 0. ФВ ЛЖ в Группе 0 увеличилась на 1,64% (95% ДИ 1,30-1,98), в Группе 1 – на 4,12% (95% ДИ 3,64-4,59), в Группе 2 – на 8,29% (7,12-9,47) ($p < 0,001$).

В процессе сравнения СКФ на этапе 12 месяцев при статистически значимой внутригрупповой динамике не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,158$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

В соответствии с представленной таблице 39 на этапе 12 месяцев были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по динамике ИМТ ($p = 0,007$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса), при отсутствии значимых различий в уровнях глюкозы плазмы натощак. В Группе 0 отмечено увеличение ИМТ на 1,03% (95% ДИ 0,92-1,13), по сравнению со снижением в Группе 1 и 2 – на 0,56% (95% ДИ -0,63- -0,48) и 4,00 (95% ДИ -4,07- -3,92) соответственно ($p < 0,001$).

Первичные и вторичные конечные точки. Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния по данным 6МХТ $>20\%$ через 12 мес (вторичная конечная точка) в Группе 2, 1 и 0 составила 100% ($n=17$), 64,2% ($n=11$) и 10,0% ($n=1$) соответственно ($p < 0,001$) [23].

Развитие ККТ1 (сосудистой) отмечено в 3 (27,3%; 0,27, 95% ДИ 0,16-0,71) случаях в Группе 0 и 2 (11,8%; 0,12, 95% ДИ 0,04-0,29) – в Группе 1, при их отсутствии в Группе 2. Анализ частоты сосудистых событий (ККТ1) по группам, проведённый с применением F-критерия Фишера, не продемонстрировал статистически значимых различий ($p = 0,185$). Развитие ККТ2 (общая) отмечено в 6 (54,5%; 0,55, 95% ДИ 0,08-1,01) случаях в Группе 0, в 3 (17,6%; 0,18, 95% ДИ 0,03-0,38) – в Группе 1 и в 1 (5,9%; 0,06, 95% ДИ -0,07-0,18) – в Группе 2. Оценка частоты общих неблагоприятных исходов (ККТ2) с использованием F–

критерия Уэлча не выявила статистически значимых различий между анализируемыми группами ($p = 0,089$). Анализ бессобытийной выживаемости в изучаемых подгруппах ожирения представлен на Рисунке 50.

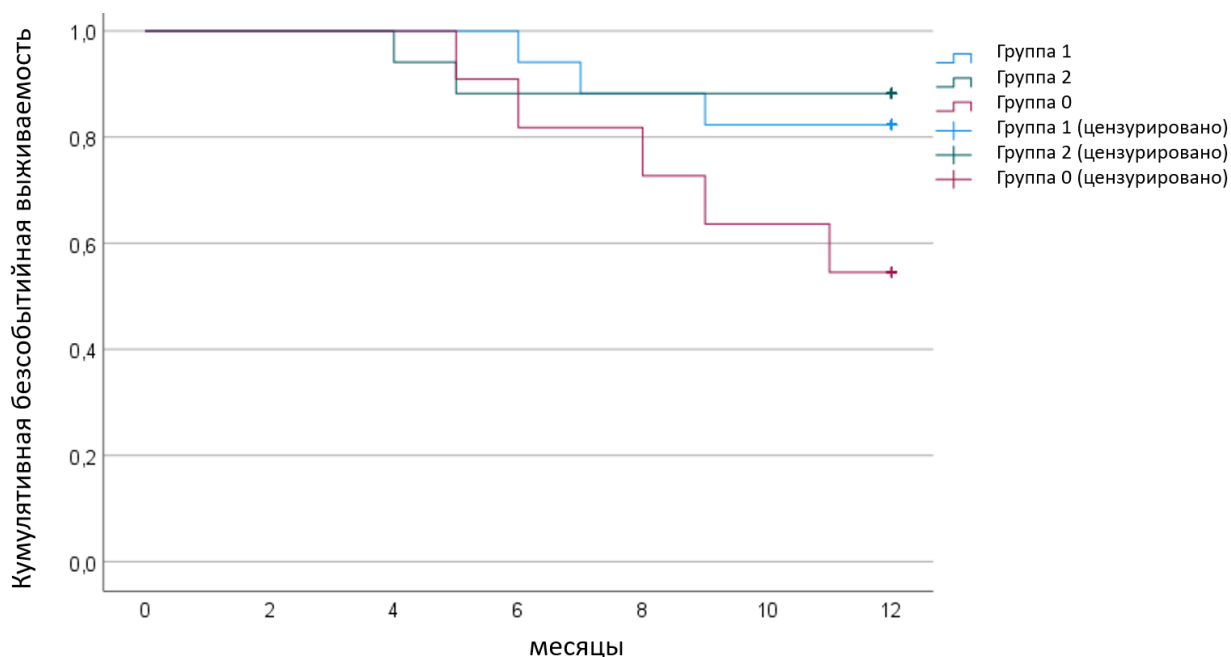


Рисунок 50 – Анализ бессобытийной выживаемости (ККТ2) в изучаемых подгруппах ожирения (n=45)

3.8 Анализ долгосрочных эффектов (36 месяцев) комплексной терапии с включением усиленной наружной контрпульсации

При анализе долгосрочных (12-36 месяцев) эффектов комплексной терапии с включением УНКП учитывалось влияние на сосудистые, эхокардиографические параметры, динамику клинического статуса, толерантности к физической нагрузке, качество жизни, а также клинические исходы [23].

3.8.1 Динамика сосудистых параметров

Проведённый сравнительный анализ показателей индекса жёсткости сосудистой стенки (SI) и индекса отражения пульсовой волны (RI) на исходной точке, а также через 12 и 24 месяца наблюдения не выявил статистически значимых различий между группами (метод сравнения: U-критерий Манна–

Уитни). Графическое представление результатов приведено на Рисунке 51, сводные данные – в Таблице 45.

Через 36 месяцев показатели SI и RI у пациентов Группы 2 были значимо ниже аналогичных в Группе 1 ($p = 0,004$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). За период 36 месяцев в Группках 1 и 2 была выявлена статистически значимая динамика SI и RI ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) [31, 32].

Исходя из полученных данных на исходном этапе также не было значимых различий PS ($p = 0,798$) и IO ($p = 0,629$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Но в отличие от SI и RI, значимые межгрупповые различия PS и IO отмечались уже с 12 месяцев и сохранялись через 24 и 36 месяцев ($p = 0,003$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). За период наблюдения 36 месяцев регистрировалась значимая положительная динамика со стороны PS и IO относительно исходных значений ($p < 0,001$ для обоих) (используемый метод: критерий Фридмана) (Таблицы 46–47).

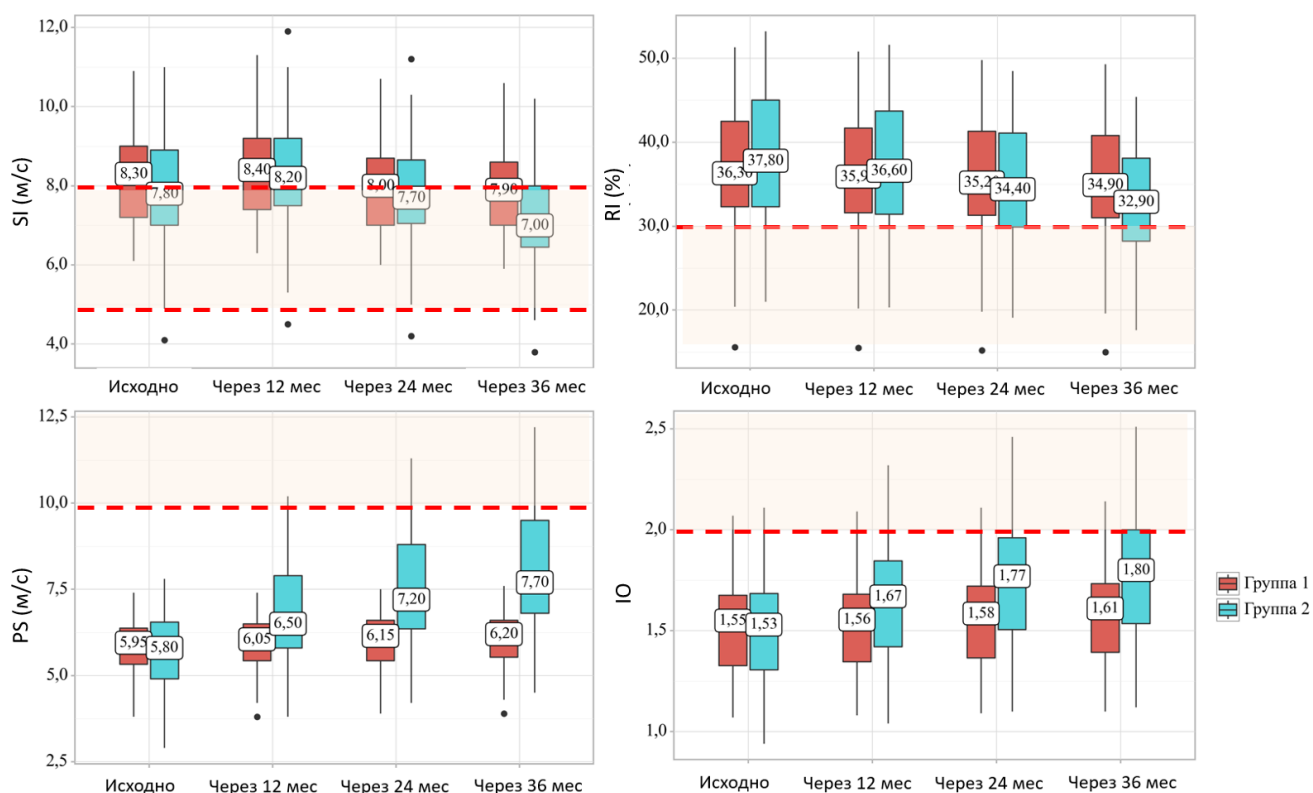


Рисунок 51 – Динамика параметров фотоплетизмографии в изучаемых группах

Таблица 45 – Долгосрочная (36 месяцев) динамика показателей состояния сосудов (фотоплетизмография)

	Исходно (1)		Через 12 мес (2)		Через 24 мес (3)		Через 36 мес (4)		
SI (м/с)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	8,30	7,20 – 9,00	8,40	7,40 – 9,20	8,00	7,00 – 8,70	7,90	7,00 – 8,60	< 0,001
Группа 2	8,10	7,00 – 8,90	8,02	7,50 – 9,10	7,70	7,05 – 8,65	7,00	6,45 – 8,00	< 0,001
p	0,311		0,349		0,084		0,004		
RI (%)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	36,30	32,3 – 42,5	35,90	31,6 – 41,7	35,20	31,3 – 41,3	34,90	31,0 – 40,8	< 0,001
Группа 2	37,80	32,3 – 45,0	36,60	31,4 – 43,7	34,40	29,9 – 41,1	32,90	28,2 – 38,1	< 0,001
p	0,395		0,566		0,629		0,048		
PS (м/с)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	5,95	5,33 – 6,38	6,05	5,43 – 6,50	6,15	5,43 – 6,60	6,20	5,53 – 6,60	< 0,001
Группа 2	5,80	4,90 – 6,55	6,50	5,80 – 7,90	7,20	6,35 – 8,80	7,70	6,80 – 9,50	< 0,001
p	0,798		0,003		< 0,001		< 0,001		
IO	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	1,55	1,33 – 1,67	1,56	1,35 – 1,68	1,58	1,36 – 1,72	1,61	1,39 – 1,73	< 0,001
Группа 2	1,53	1,31 – 1,69	1,67	1,42 – 1,85	1,77	1,50 – 1,96	1,80	1,54 – 2,00	< 0,001
p	0,629		0,038		0,004		0,003		
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (25-й процентиль; 75-й процентиль).									

Таблица 46 – Долгосрочная (36 месяцев) динамика показателей состояния сосудов (капилляроскопия)

ПКСп (кап/пзр)	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	45,00	39,25 – 50,75	45,00	39,25 – 50,75	46,00	40,25 – 50,75	46,00	40,25 – 50,75	< 0,001
Группа 2	46,00	39,85 – 50,25	46,00	40,35 – 50,80	46,00	40,45 – 50,90	46,60	40,45 – 51,10	< 0,001
р	0,832		0,998		0,866		0,550		
ПКСво (кап/пзр)	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	55,00	53,0 – 57,0	55,00	51,5 – 56,0	55,00	51,5 – 56,0	55,00	51,5 – 56,0	< 0,001
Группа 2	54,00	52,0 – 56,0	59,00	55,0 – 61,0	60,00	56,0 – 62,0	60,00	56,0 – 62,0	< 0,001
р	0,089		< 0,001		< 0,001		< 0,001		
ПКСрг (кап/пзр)	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	51,00	49,0 – 52,0	51,00	49,5 – 54,0	51,00	50,0 – 54,0	51,00	50,0 – 54,0	< 0,001
Группа 2	51,00	46,5 – 52,0	58,00	54,0 – 61,0	59,00	55,0 – 62,0	59,00	55,0 – 62,0	< 0,001
р	0,972		< 0,001		< 0,001		< 0,001		
ППК (%)	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	86,00	84,1 – 89,8	86,70	85,0 – 90,3	87,90	85,7 – 92,6	88,10	85,8 – 93,3	< 0,001
Группа 2	87,90	84,7 – 91,3	91,80	88,5 – 95,1	92,00	88,7 – 95,8	92,50	89,1 – 96,2	< 0,001
р	0,113		< 0,001		< 0,001		< 0,001		
ПКВ (%)	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	8,55	5,95 – 11,17	9,65	6,93 – 12,82	10,95	7,70 – 14,30	11,10	7,83 – 14,47	< 0,001
Группа 2	8,60	6,45 – 10,60	15,20	11,20 – 18,35	14,10	11,25 – 17,35	14,20	11,45 – 17,50	< 0,001
р	0,922		< 0,001		< 0,001		< 0,001		

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Таблица 47 – Долгосрочная (36 месяцев) динамика показателей состояния сосудов (аппланационная тонометрия)

[illegible]

Согласно полученным данным (Рисунок 52), при оценке ПКСп не отмечено значимых межгрупповых различий на исходном этапе ($p = 0,832$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни), а также через 12, 24 и 36 месяцев ($p = 0,998$, $p = 0,866$, $p = 0,566$ соответственно; Таблица 46) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом отмечена значимая динамика данного показателя по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) [31, 32].

Сравнительный анализ исходных значений процента перфузируемых капилляров (ППК) и процента капиллярного восстановления (ПКВ) между группами не выявил статистически значимых различий. Применение U–критерия Манна–Уитни показало уровни значимости $p = 0,113$ для ППК и $p = 0,922$ для ПКВ соответственно. Однако, в отличие от ПКСп, для ППК и ПКВ значимые межгрупповые различия регистрировались уже с 12 месяцев и сохранялись через 24 и 36 месяцев ($p < 0,001$ для всех) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Проведенный анализ показал, что в обеих группах были выявлены статистически значимая внутригрупповая динамика ППК и ПКВ ($p < 0,001$ для обоих) (используемый метод: критерий Фридмана).

Проведенный анализ показал, что не смотря на наличие значимой внутригрупповой динамики CASP и rAI через 36 месяцев по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$; используемый метод: критерий Фридмана; Рисунок 53) не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий для данных показателей в Группах 1 и 2 через 12, 24 и 36 месяцев (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) [31, 32].

Таким образом, положительная динамика параметров, отражающих функциональный компонент, регистрировалась намного раньше структурных изменений. Так, функциональные параметры крупных (индекс окклюзии по фазовому сдвигу) и мелких (индекс окклюзии по амплитуде, процент перфузируемых капилляров, процент капиллярного восстановления) сосудов значительно улучшались уже на первом году наблюдения, тогда как структурные

параметры (радиальный индекс аугментации, индекс жесткости, индекс окклюзии) начинали значимо меняться на 2-3-м годах [32]

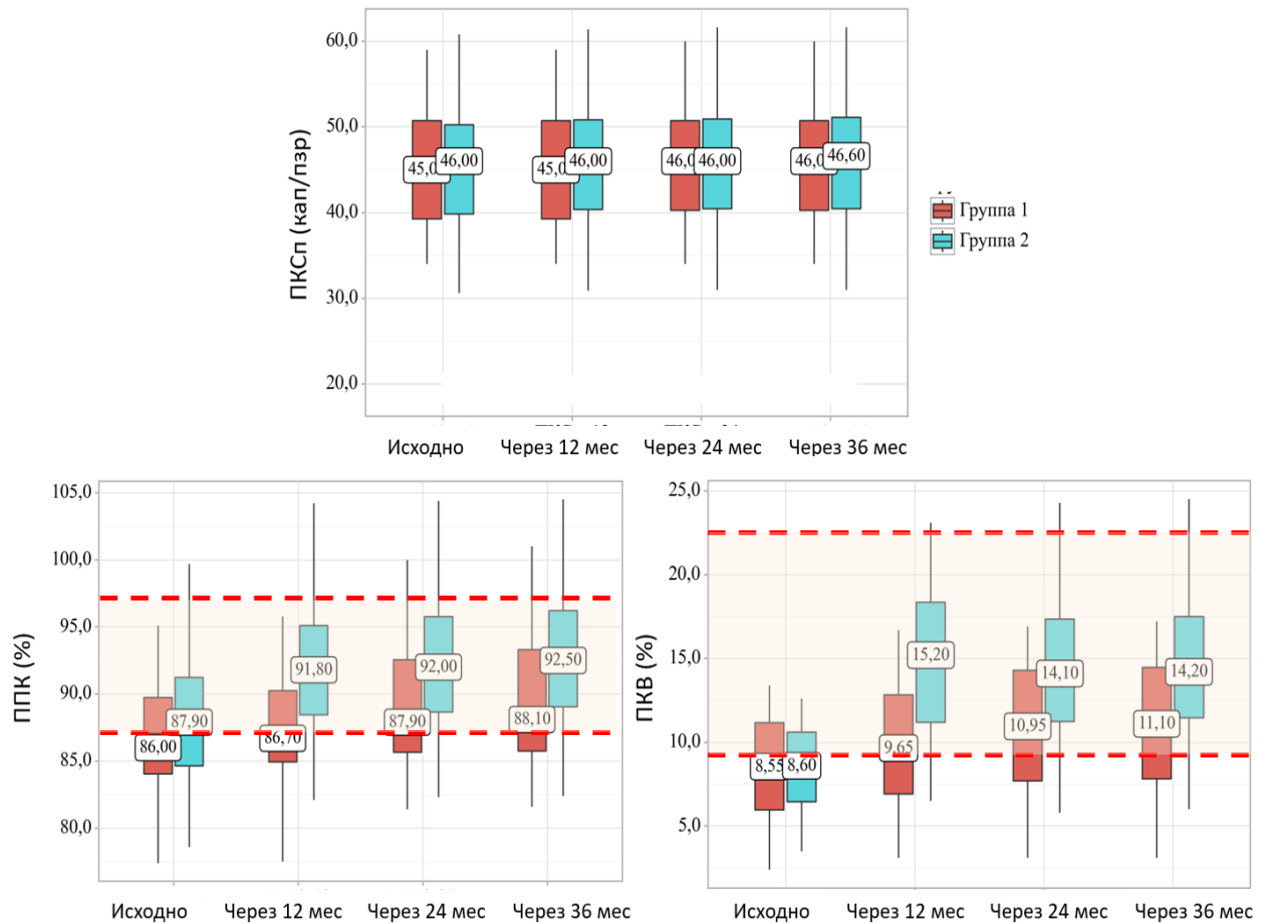


Рисунок 52 – Динамика параметров капилляроскопии в изучаемых группах

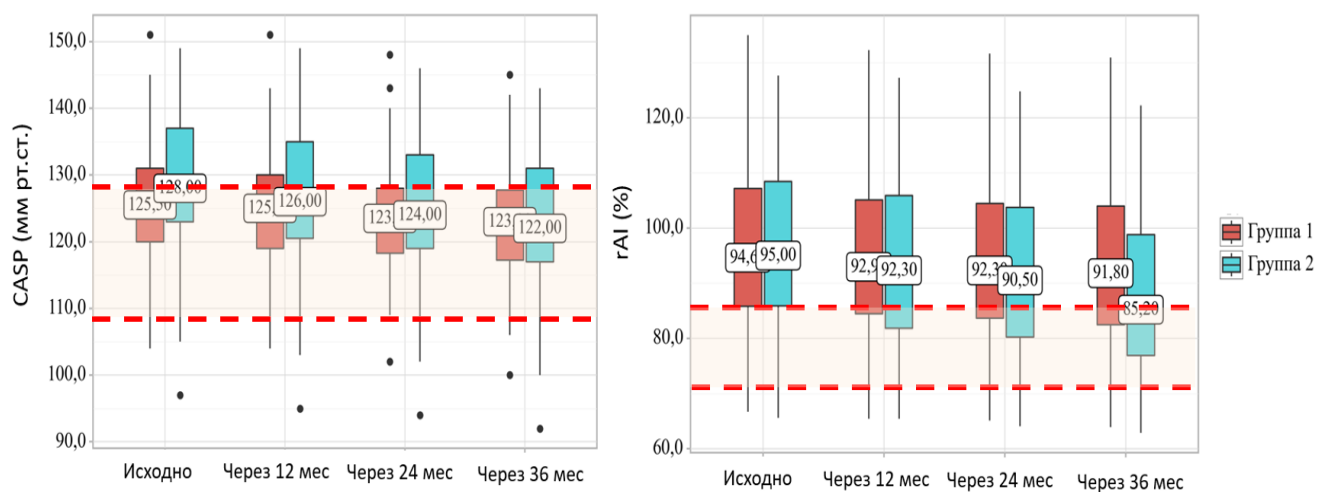


Рисунок 53 – Динамика параметров аппланационной тонометрии в изучаемых группах

3.8.2 Динамика эхокардиографических параметров

В процессе сравнения на исходном этапе не выявлено значимых межгрупповых различий для ФВ ЛЖ ($p = 0,115$), КДО ЛЖ ($p = 0,409$), КСО ЛЖ ($p = 0,350$), ИММ ЛЖ ($p = 0,761$), ОТС ($p = 0,444$) и Е/А ($p = 0,066$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Статистически значимые межгрупповые различия ФВ ЛЖ регистрировались уже через 12 месяцев и сохранялись через 24 и 36 месяцев ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с исходными значениями отмечена в обеих группах ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) [31, 32, 33].

При сравнении КДО ЛЖ и КСО ЛЖ статистически значимые межгрупповые различия регистрировались через 24 и 36 месяцев, при этом за период наблюдения 36 месяцев отмечено статистически значимое уменьшение этих показателей в обеих группах ($p < 0,001$ для обоих) (используемый метод: критерий Фридмана).

Исходя из полученных данных статистически значимые межгрупповые различия ОТС и Е/А регистрировались только через 36 месяцев ($p = 0,036$ и $p = 0,041$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Также через 36 месяцев в обеих группах установлена значимая внутригрупповая динамика ОТС и Е/А ($p < 0,001$ для обоих) (используемый метод: критерий Фридмана).

При сравнении ИММ ЛЖ (Таблица 48) как на исходном этапе, так и через 12, 24 и 36 месяцев не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,910, 0,322, 0,051$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом за период 36 месяцев отмечена статистически значимая внутригрупповая динамика ИММ ЛЖ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таким образом, отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (при отсутствии отрицательной динамики со стороны объемных размеров ЛЖ, систолического давления в легочной артерии, Е/А). При этом положительная

динамика параметров, отражающих функциональный компонент, регистрировалась намного раньше структурных изменений. Так, функциональные параметры сердца (ФВ ЛЖ) значительно улучшались уже на первом году наблюдения, тогда как структурные параметры (объемные размеры, масса миокарда ЛЖ) начинали значительно меняться (или имели тенденцию к изменению) на 2-3-м годах [32].

Таблица 48 – Динамика эхокардиографических параметров в изучаемых группах (36 месяцев) [32]

ФВ ЛЖ (%)	Исходно		Через 12 мес		Через 24 мес		Через 36 мес		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	37,00	28,5 – 44,0	41,00	31,0 – 48,5	42,10	32,5 – 50,5	43,20	33,5 – 52,0	< 0,001
Группа 2	35,00	29,5 – 43,0	45,00	37,0 – 50,5	48,00	40,5 – 54,0	51,00	43,0 – 54,0	< 0,001
p	0,416		0,043		0,012		0,017		
КДО ЛЖ (мл)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	152,00	116,5 – 173,5	152,00	116,5 – 174,0	152,00	115,5 – 173,0	150,00	115,5 – 172,5	< 0,001
Группа 2	153,00	116,0 – 170,0	144,50	109,0 – 158,5	142,80	108,0 – 158,0	141,00	106,0 – 156,0	< 0,001
p	0,979		0,052		0,049		0,033		
КСО ЛЖ (мл)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	93,00	66,0 – 122,0	86,00	60,5 – 115,5	83,00	57,5 – 112,5	82,00	55,5 – 110,0	< 0,001
Группа 2	96,00	73,0 – 119,5	79,00	56,5 – 100,5	73,00	53,5 – 95,0	70,00	52,5 – 90,5	< 0,001
p	0,761		0,061		0,018		0,012		
ИММ ЛЖ (г/м ²)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	115,10	108,10 – 121,30	114,50	107,50 – 120,70	113,90	107,00 – 120,10	113,80	106,90 – 120,00	< 0,001
Группа 2	115,80	107,80 – 121,75	114,90	106,85 – 120,55	113,30	105,70 – 119,35	111,10	103,10 – 116,95	< 0,001
p	0,761		0,710		0,322		0,051		
ОТС	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	0,39	0,34 – 0,47	0,41	0,35 – 0,48	0,41	0,35 – 0,49	0,41	0,35 – 0,48	< 0,001
Группа 2	0,41	0,34 – 0,46	0,42	0,35 – 0,46	0,43	0,36 – 0,47	0,45	0,39 – 0,52	< 0,001
p	0,634		0,802		0,624		0,036		
Е/А	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	0,82	0,77 – 0,86	0,82	0,77 – 0,86	0,83	0,78 – 0,86	0,83	0,78 – 0,87	< 0,001
Группа 2	0,86	0,78 – 1,00	0,86	0,78 – 1,00	0,86	0,78 – 1,01	0,86	0,79 – 1,01	< 0,001
p	0,106		0,075		0,061		0,041		

3.8.3 Динамика толерантности к физической нагрузке, функционального класса и клинического статуса пациентов

За период наблюдения 24 месяца в обеих группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН – средний ФК ХСН снизился в Группе 2 с $2,41 \pm 0,49$ исходно до $2,10 \pm 0,46$ через 12 мес и $1,95 \pm 0,47$ через 24 мес ($p < 0,001$), а в Группе 1 с $2,37 \pm 0,49$ до $2,20 \pm 0,43$ и $2,10 \pm 0,44$ соответственно ($p = 0,021$; $p < 0,001$ для межгрупповых различий; Рисунок 54) [17].

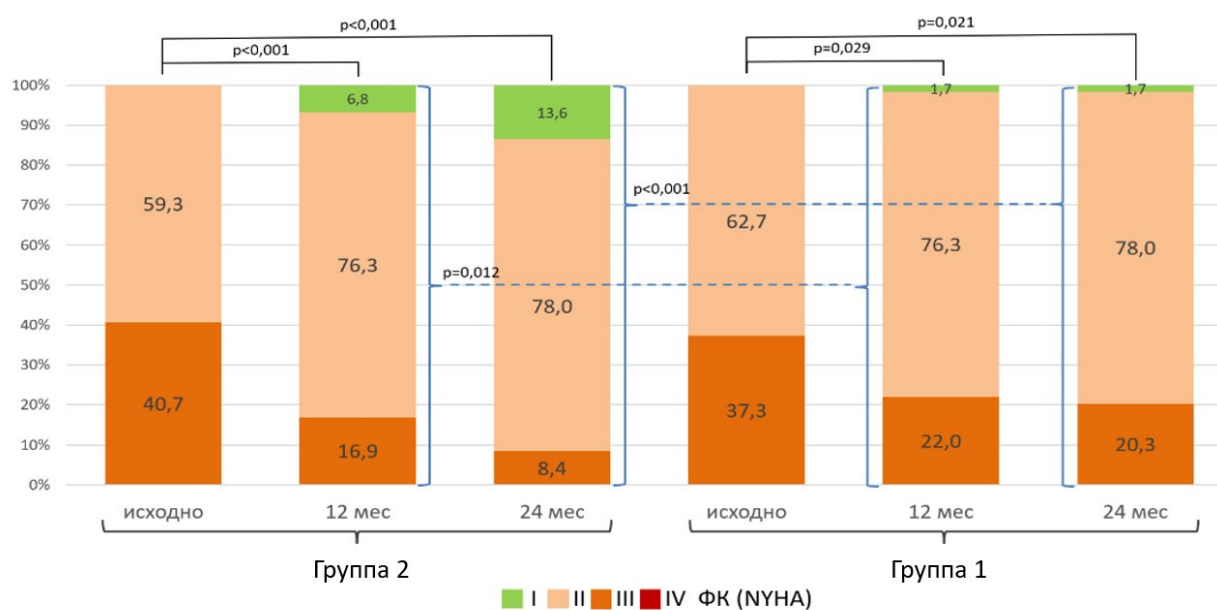


Рисунок 54 – Динамика ФК ХСН в группах за время наблюдения [19]

За время исследования (36 месяцев) во обеих группах зарегистрирована стойкая положительная динамика ФК ХСН – средний ФК снизился в 1-й группе с 2,40 исходно до 1,86 через 36 мес., а во 2-й группе с 2,37 до 2,17 соответственно [33].

За время исследования (36 месяцев) во обеих группах зарегистрирована стойкая положительная динамика ФК ХСН (Рисунок 55) – средний ФК ХСН снизился в Группе 2 с $2,40 \pm 0,49$ исходно до $1,86 \pm 0,43$ через 36 мес ($p < 0,001$), а в Группе 1 с $2,37 \pm 0,49$ до $2,17 \pm 0,43$ соответственно ($p < 0,001$).

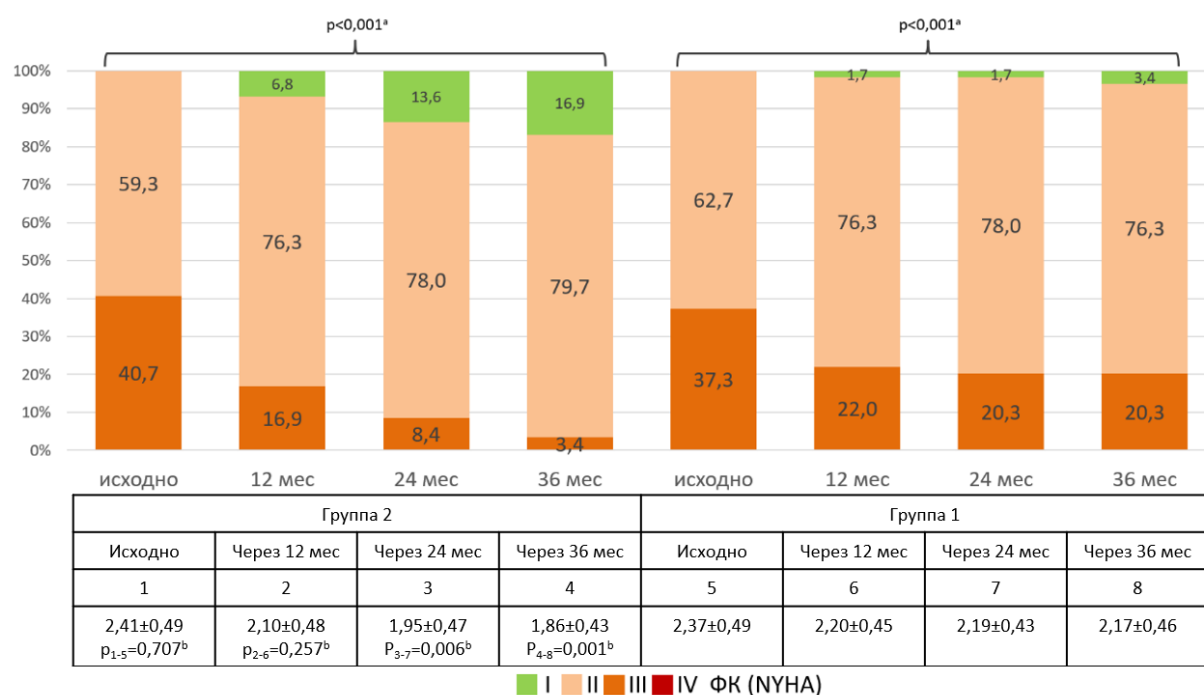


Рисунок 55 – Динамика FK ХСН в группах за время наблюдения: а – критерий Фридмана, b – критерий Манна Уитни [18]

При сравнении толерантности к нагрузке (дистанция в 6МХТ) на исходном этапе не удалось выявить значимых межгрупповых различий ($p = 0,657$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Согласно полученным данным уже через 12 месяцев проходимая в 6МХТ дистанция была значимо больше в Группе 2 по сравнению с Группой 1 ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Эти преимущества Группы 2 сохранялись и через 24 и 36 месяцев. В обеих группах за период наблюдения 36 месяцев выявлено статистически значимое увеличение проходимой в 6МХТ дистанции по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) [17].

Максимальный прирост проходимой в 6МХТ дистанции отмечен через 12 месяцев наблюдения – в Группе 1 – на 22,7% (95% ДИ 17,2-28,2), через 24 месяца – на 33,6% (+10,9%; 95% ДИ 27,3-39,9) [14], через 36 месяцев – на 34,3% (+0,7%; 95% ДИ 26,7-40,1). В Группе 2 прирост проходимой в 6МХТ дистанции составил соответственно 44,8% (95% ДИ 24,7-64,9), 56,6% (+11,8%; 95% ДИ 36,2-75,1%) и 59,4% (+2,8%; 95% ДИ 36,9-76,8) соответственно (Рисунок 56, Таблица 49) [17].

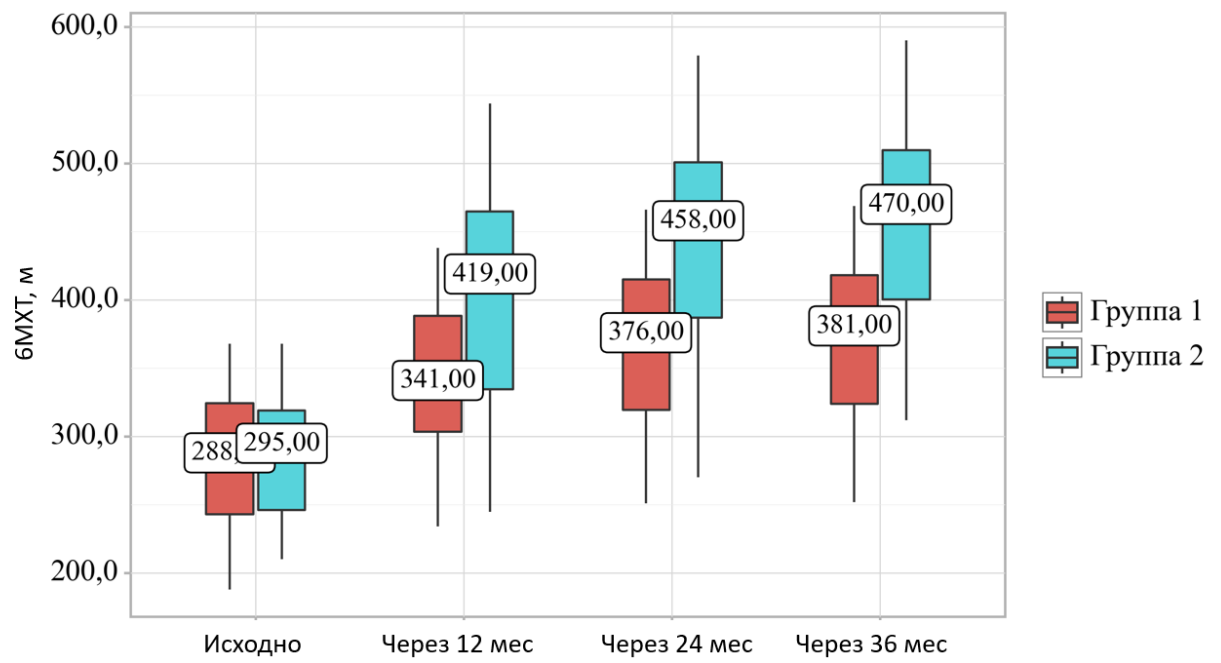


Рисунок 56 – Динамика проходимой дистанции по данным 6МХТ [17]

Таблица 49 – Динамика толерантности к нагрузке и клинического статуса в изучаемых группах

6МХТ (м)	Исходно		Через 12 мес		Через 24 мес		Через 36 мес		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	288,00	243,00 – 324,50	341,00	303,50 – 388,50	376,00	319,50 – 415,00	381,00	324,00 – 418,00	< 0,001
Группа 2	295,00	246,00 – 319,00	419,00	334,50 – 465,00	458,00	387,00 – 501,00	470,00	400,50 – 509,50	< 0,001
p	0,657		< 0,001		< 0,001		< 0,001		
ШОКС (баллы)	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	8,00	7,00 – 8,00	5,00	5,00 – 5,00	5,00	5,00 – 5,00	5,00	5,00 – 5,00	< 0,001
Группа 2	7,00	7,00 – 8,00	4,00	4,00 – 5,00	4,00	4,00 – 4,00	4,00	3,50 – 4,00	< 0,001
p	0,441		< 0,001		< 0,001		< 0,001		

Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ $>20\%$ в Группе 1 и 2 через 12 месяцев составила 71,1% (n=42) и 96,6% (n=57) ($p < 0,001$), через 24 месяцев – 77,9% (n=46) и 98,3% (n=58) ($p < 0,001$) [17, 19], через 36 месяцев – 79,7% (n=47) и 100% (n=59) ($p < 0,001$) [14, 15], соответственно.

В ходе сравнения оценки по ШОКС на исходном этапе не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,441$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В процессе сравнения оценки по ШОКС через 12, 24 и 36 месяцев в Группе 2 выявлена статистически значимо более выраженная положительная динамика ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В обеих группах за период наблюдения 36 месяцев зарегистрировано статистически значимое улучшение клинического статуса пациентов по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 57).

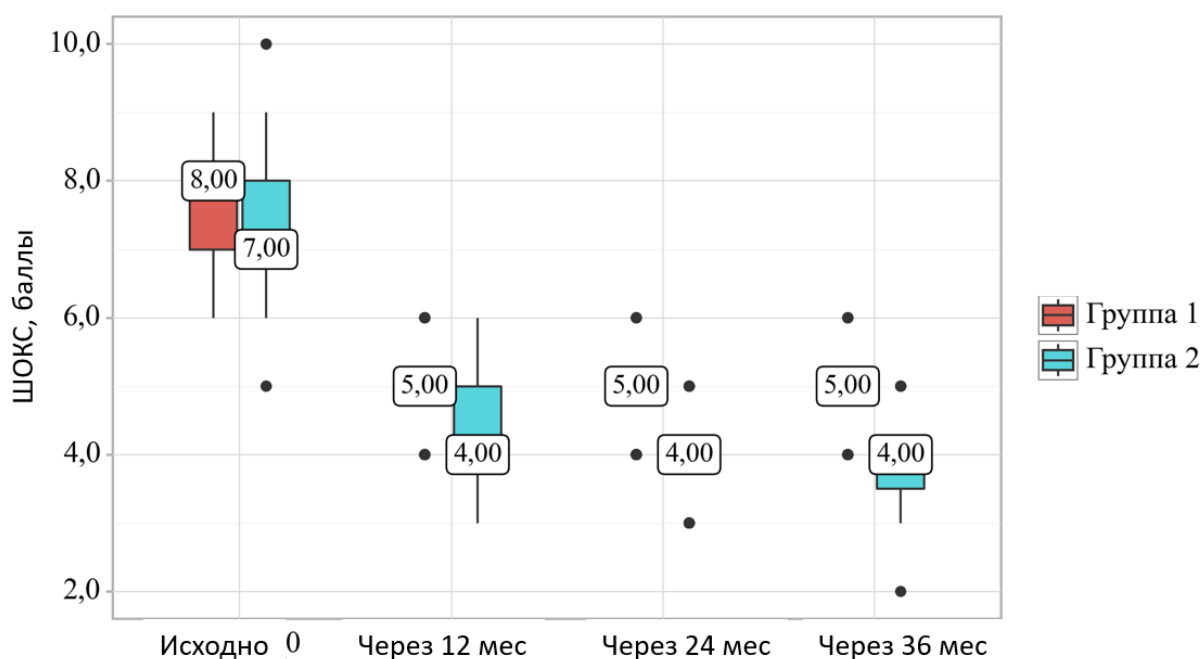


Рисунок 57 – Динамика клинического статуса в исследуемых группах (36 месяцев)

Таким образом, увеличение толерантности к нагрузке в группах сопровождалось значимым улучшением клинического статуса по ШОКС, более выраженным в Группе 2 (межгрупповое $p < 0,001$).

3.8.4 Динамика качества жизни

При сравнении показателя MLHFQ на исходном этапе не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,726$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни), однако уже через 12 месяцев отмечено значимо более выраженное улучшение качества жизни (MLHFQ) в Группе 2 по сравнению с Группой 1, которое сохранялось через 24 [19] и 36 месяцев [18] ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). За время наблюдения 36 месяцев в обеих группах выявлено статистически значимое улучшение качества жизни (MLHFQ) по сравнению с исходной оценкой ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

При оценке качества жизни с использованием опросника SF36 исходно также не выявлены статистически значимые межгрупповые различия как по физическому, так и по психическому компонентам ($p = 0,559$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Следует отметить, что статистически значимое межгрупповое различие по PH SF36 регистрировалось позже – через 24 месяца ($p = 0,002$) наблюдения [17], в то время как для MH SF36 это различие отмечено уже через 12 месяцев ($p = 0,008$). Выявленные преимущества во влиянии на качество жизни в Группе 2 сохранялись весь период наблюдения. В обеих группах за время исследования 36 месяцев выявлено статистически значимое улучшение качества жизни (PH SF36 и MH SF36) по сравнению с исходной оценкой ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 58).

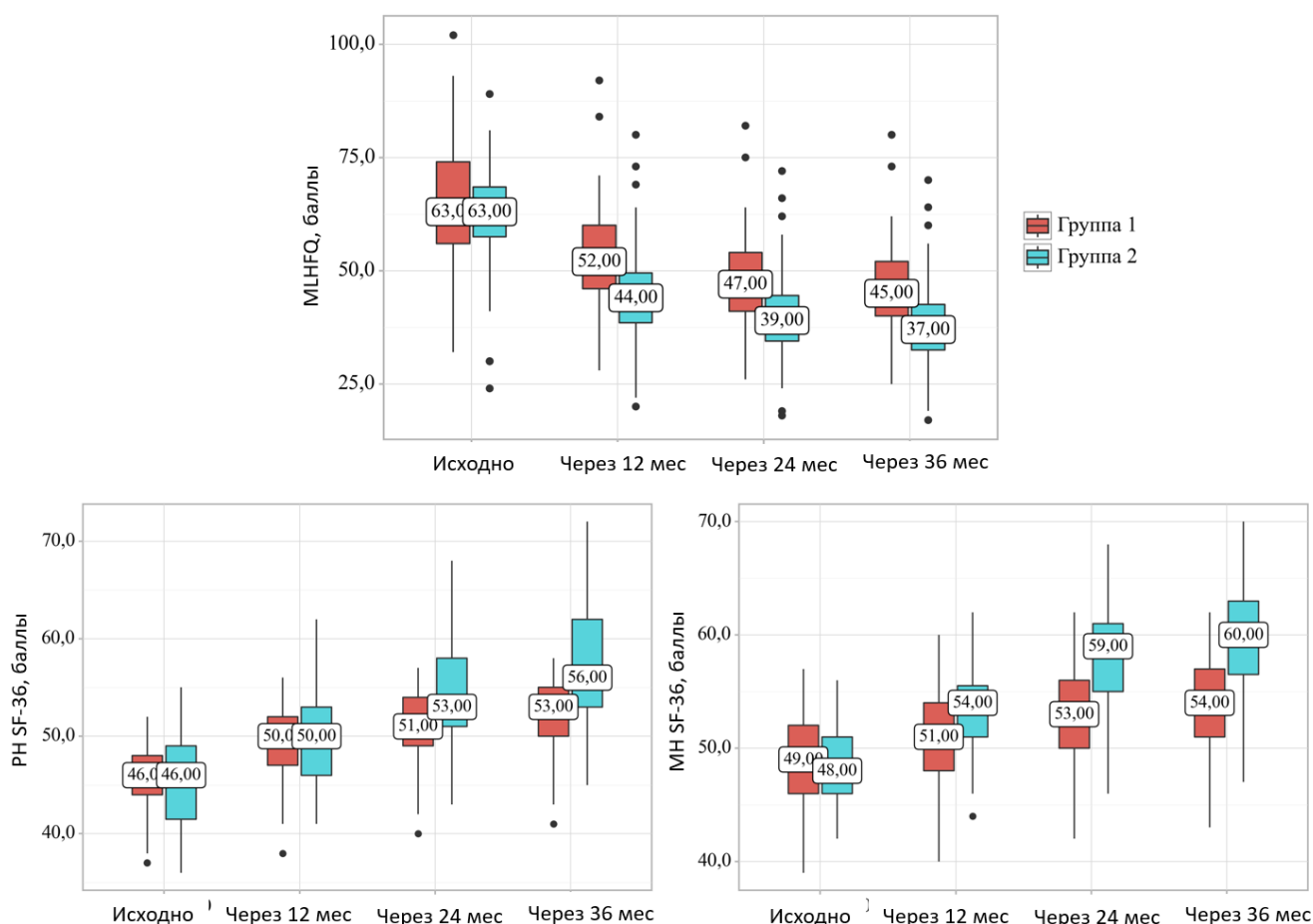


Рисунок 58 – Динамика качества жизни в изучаемых группах (36 месяцев)

Таким образом, при оценке динамики КЖ отмечено статистически значимое ее улучшение по данным опросника MLHFQ (Таблица 50). Через 12 месяцев суммарная оценка по MLHFQ в Группе 1 снизилась на 21,7% (95% ДИ 18,6-24,8), через 24 мес. – на 30,1% (95% ДИ 26,8-33,4) [19], через 36 мес. – на 30,0 (95% ДИ 26,4-33,6) [18], а в Группе 2 – на 33,6% (95% ДИ 29,8-37,4), 40,5% (95% ДИ 36,6-44,4) и 43,8% (95% ДИ 40,5-47,1) [17, 18] соответственно.

При анализе общей эффективности проведенного за 36 месяцев лечения УНКП по ВАШ по мнению самих пациентов максимальной она оказалась в Группе 2 [74,3 (69,7; 84,3)] по сравнению с Группой 1 [32,0 (24,9; 38,0)] ($p < 0,001$).

Таблица 50 – Динамика качества жизни в изучаемых группах

MLHFQ	Исходно		Через 12 мес		Через 24 мес		Через 36 мес		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	63,00	56,00 – 74,00	52,00	46,00 – 60,00	47,00	41,00 – 54,00	45,00	40,00 – 52,00	< 0,001
Группа 2	63,00	57,50 – 68,50	44,00	38,50 – 49,50	39,00	34,50 – 44,50	37,00	32,50 – 42,50	< 0,001
p	0,726		< 0,001		< 0,001		< 0,001		
РН SF36	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	46,00	44,00 – 48,00	50,00	47,00 – 52,00	51,00	49,00 – 54,00	53,00	50,00 – 55,00	< 0,001
Группа 2	46,00	41,50 – 49,00	50,00	46,00 – 53,00	53,00	51,00 – 58,00	56,00	53,00 – 62,00	< 0,001
p	0,559		0,553		0,002		< 0,001		
МН SF36	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	49,00	46,00 – 52,00	51,00	48,00 – 54,00	53,00	50,00 – 56,00	54,00	51,00 – 57,00	< 0,001
Группа 2	48,00	46,00 – 51,00	54,00	51,00 – 55,50	59,00	55,00 – 61,00	60,00	56,50 – 63,00	< 0,001
p	0,413		0,008		< 0,001		< 0,001		–

3.8.5 Динамика лабораторных параметров

При сравнении уровней NT-proBNP (Рисунок 59, Таблица 51) на исходном этапе не удалось установить статистически межгрупповых значимых различий ($p = 0,202$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом уже через 12 месяцев в Группе 2 отмечалось статистически значимо более выраженное снижение уровней NT-proBNP по сравнению с таковыми в Группе 1 ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни), которое сохранялось через 24 и 36 месяцев. В обеих группах за период 36 месяцев зарегистрировано статистически значимое снижение уровней NT-proBNP по сравнению с исходными уровнями ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) [23].

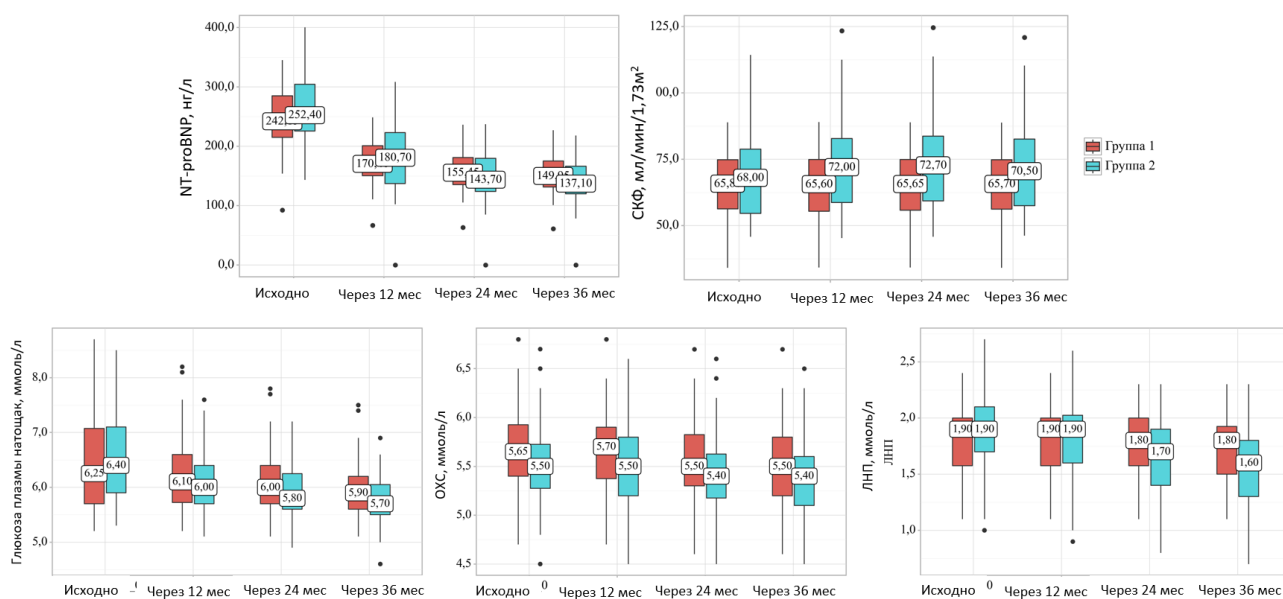


Рисунок 59 – Динамика лабораторных параметров в изучаемых группах

Согласно полученным данным, исходно не установлено статистически значимых различий в уровнях СКФ ($p = 0,325$), уровне гликемии натощак ($p = 0,381$), ОХС ($p = 0,070$) и ХС ЛНП ($p = 0,399$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 51 – Динамика лабораторных параметров в изучаемых группах (36 месяцев)

	Исходно (1)		Через 12 мес (2)		Через 24 мес (3)		Через 36 мес (4)		
NT-proBNP	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	973,00	859,50 – 1146,25	194,80	164,75 – 233,05	155,90	138,25 – 198,40	147,80	131,10 – 189,05	< 0,001
Группа 2	1011,00	904,45 – 1226,55	158,50	138,05 – 192,00	141,70	123,30 – 169,95	138,10	122,50 – 164,90	< 0,001
p	0,201		< 0,001		0,003		0,016		
СКФ	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	65,80	56,25 – 74,85	65,60	55,40 – 74,90	65,65	55,80 – 74,95	65,70	56,23 – 74,78	< 0,001
Группа 2	68,00	54,60 – 78,80	72,00	58,70 – 82,85	72,70	59,30 – 83,70	70,50	57,50 – 82,60	< 0,001
p	0,325		0,044		0,030		0,029		
Глюкоза	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	6,25	5,70 – 7,07	6,10	5,72 – 6,60	6,00	5,70 – 6,40	5,90	5,60 – 6,20	< 0,001 p ₂₋₃ =0,007
Группа 2	6,40	5,90 – 7,10	6,00	5,70 – 6,40	5,80	5,60 – 6,25	5,70	5,50 – 6,05	< 0,001
p	0,381		0,360		0,171		0,029		
ОХС	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	5,65	5,40 – 5,93	5,70	5,38 – 5,90	5,50	5,30 – 5,83	5,50	5,20 – 5,80	< 0,001
Группа 2	5,50	5,28 – 5,72	5,50	5,20 – 5,80	5,40	5,17 – 5,62	5,40	5,10 – 5,60	< 0,001
p	0,070		0,102		0,089		0,130		
ХС ЛНП	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Группа 1	1,90	1,58 – 2,00	1,90	1,58 – 2,00	1,80	1,58 – 2,00	1,80	1,50 – 1,92	< 0,001 p ₃₋₄ =0,006
Группа 2	1,90	1,70 – 2,10	1,90	1,60 – 2,02	1,70	1,40 – 1,90	1,60	1,30 – 1,80	< 0,001
p	0,399		0,862		0,103		0,001		

Проведенный анализ показал, что при сравнении СКФ через 12, 24 и 36 месяцев были установлены статистически значимо более высокие уровни СКФ в Группе 2 по сравнению с таковыми в Группе 1 ($p = 0,044$, $p = 0,030$, $p = 0,029$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом за 36 месяцев наблюдения в обеих группах отмечены статистически значимые внутригрупповые различия уровней СКФ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) – некоторое снижение СКФ в Группе 1 и повышение в Группе 2.

При оценке динамики за 36 месяцев уровней гликемии натощак, ОХС, ХС ЛНП в обеих группах регистрировалось статистически значимое их снижение ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана), более выраженное для всех показателей в Группе 2 по сравнению с Группой 1.

3.8.6 Динамика индекса массы тела

Проведенный анализ динамики ИМТ в зависимости от группы УНКП (Рисунок 60, Таблица 52) показал, что на исходном этапе, а также через 12, 24 и 36 месяцев не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий по ИМТ ($p = 0,255$, $p = 0,226$, $p = 0,102$, $p = 0,053$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В то же время в обеих группах была выявлена статистически значимая внутригрупповая динамика ИМТ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). При этом, если в Группе 1 за период 36 месяцев отмечено некоторое увеличение ИМТ, то в Группе 2 зарегистрировано его значимое снижение.

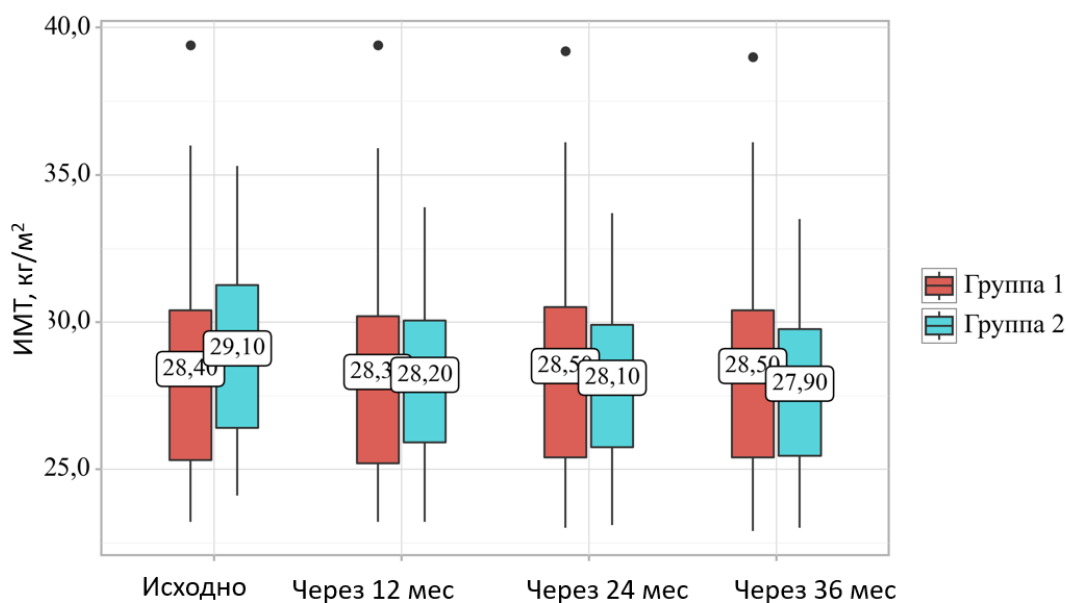


Рисунок 60 – Динамика индекса массы тела в изучаемых группах (36 месяцев)

3.8.7 Клинические исходы

Был проведен анализ динамики частоты эпизодов стенокардии и конечных точек в зависимости от исследуемой группы. Частота эпизодов стенокардии за 36 месяцев наблюдения снизилась в Группе 1 с 4,8 (1,0; 6,1) до 1,5 (1,3; 2,2) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p < 0,001$), в Группе 2 – с 5,0 (1,0; 6,0) до 0,7 (0,1; 1,1) эпизодов в неделю ($p < 0,001$; межгрупповое $p = 0,004$).

По итогам 36-месячного периода наблюдения установлено, что частота наступления сосудистых событий (ККТ1) и общей комбинированной конечной точки (ККТ2) была статистически значимо выше в Группе 1 по сравнению с Группой 2 ($p = 0,034$ и $p < 0,001$ соответственно) (Таблица 53).

Таблица 52 – Динамика индекса массы тела в изучаемых группах

ИМТ (кг/м ²)	Исходно		Через 12 мес		Через 24 мес		Через 36 мес		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	28,40	25,30 – 30,40	28,30	25,20 – 30,20	28,50	25,40 – 30,50	28,50	25,40 – 30,40	< 0,001 p ₂₋₄ =0,016 p ₃₋₄ =0,012
Группа 2	29,10	26,40 – 31,25	28,20	25,90 – 30,05	28,10	25,75 – 29,90	27,90	25,45 – 29,75	< 0,001
p	0,255		0,226		0,102		0,053		

Таблица 53 – Динамика частоты вторичных конечных точек в изучаемых группах (36 месяцев) [17, 18, 33]

Конечная точка	Группа 1 (n=59)				Группа 2 (n=59)				p
	12 мес	24 мес	36 мес	Всего	12 мес	24 мес	36 мес	Всего	
ИМ, n (%)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	1 (1,7)	0	0	0	0,364
ЧКВ/КШ, n (%)	3 (5,2)	2 (1,7)	2 (3,4)	7 (11,9)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	3 (5,2)	0,432
Смерть, n (%)	0	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	0	0	0	0	0,496
СД, n (%)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	2 (3,4)	0	0	0	0	0,496
ФП, n (%)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	0	0	0	0	0,119
ХБП 3-5, n (%)	1 (1,7)	0	0	0	1 (1,7)	0	0	0	1,000
Госпитализации ХСН, n (%)	2 (3,4)	4 (6,8)	5 (8,6)	11 (18,6)	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (5,2)	7 (11,9)	0,443
ККТ1, n (%)	5 (8,6)	4 (6,8)	4 (6,8)	13 (22,0)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	0,034
ККТ2, n (%)	11 (18,6)	9 (15,3)	11 (18,6)	31 (52,5)	4 (6,8)	4 (6,8)	4 (6,8)	12 (20,3)	<0,001

Отношение шансов для всех изучаемых событий в сравнении Группы 2 и Группы 1 не достигало статистической значимости:

Для ХБП 3–5 стадии (ОШ = 1,000; 95% ДИ: 0,061–16,372);

Для ЧКВ (ОШ = 0,473; 95% ДИ: 0,113–1,989);

Для ИМ (ОШ = 0,237; 95% ДИ: 0,026–2,187);

Для развития СД 2 типа (ОШ = 0,193; 95% ДИ: 0,009–4,114);

Для ФП (ОШ = 0,104; 95% ДИ: 0,005–1,969);

Для летального исхода (ОШ = 0,193; 95% ДИ: 0,009–4,114);

Для госпитализации по поводу ХСН (ОШ = 0,491; 95% ДИ: 0,043–5,571).

Таким образом, между сравниваемыми группами не было выявлено достоверных различий в риске неблагоприятных событий на всём протяжении наблюдения.

По итогам 36-месячного периода наблюдения установлено, что частота наступления сосудистых событий (ККТ1) и общей комбинированной конечной точки (ККТ2) была статистически значимо выше в Группе 1 по сравнению с Группой 2 ($p = 0,034$ и $p < 0,001$ соответственно).

Рассчитанные отношения шансов подтвердили данный результат:

Риск развития событий ККТ1 в Группе 2 был ниже в 3,886 раза по сравнению с Группой 1 (ОШ = 0,257; 95% ДИ: 0,079–0,843; $p = 0,034$);

Риск развития событий ККТ2 в Группе 2 был ниже в 2,502 раза относительно Группы 1 (ОШ = 0,400; 95% ДИ: 0,176–0,909; $p < 0,001$).

Таким образом, терапия УНКП по стандартному протоколу 2 курса в год (70 часов), применяемая в Группе 2, ассоциировалась со статистически значимым снижением риска неблагоприятных исходов по обоим вторичным конечным точкам.

Был проведен анализ динамики частоты развития сосудистой ККТ1 в зависимости от группы.

В Группе 1 статистически значимо чаще по сравнению с Группой 2 регистрировались случаи развития ККТ1 (Таблица 54, Рисунок 61). При этом различие стало значимым только через 36 месяцев. Нарастание частоты ККТ1 в

Группе 1 за период 12-36 месяцев также оказалось статистически значимым [17, 18].

Таблица 54 – Анализ динамики сосудистой ККТ1 в зависимости от группы

Группа	12 мес		24 мес		36 мес		p
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа 1	0,15 ± 0,45	0,04 – 0,27	0,15 ± 0,41	0,05 – 0,26	0,22 ± 0,49	0,09 – 0,35	0,035
Группа 2	0,07 ± 0,31	-0,01 – 0,15	0,05 ± 0,22	-0,01 – 0,11	0,07 ± 0,25	0,00 – 0,13	0,849
p	0,236		0,095		0,037		–

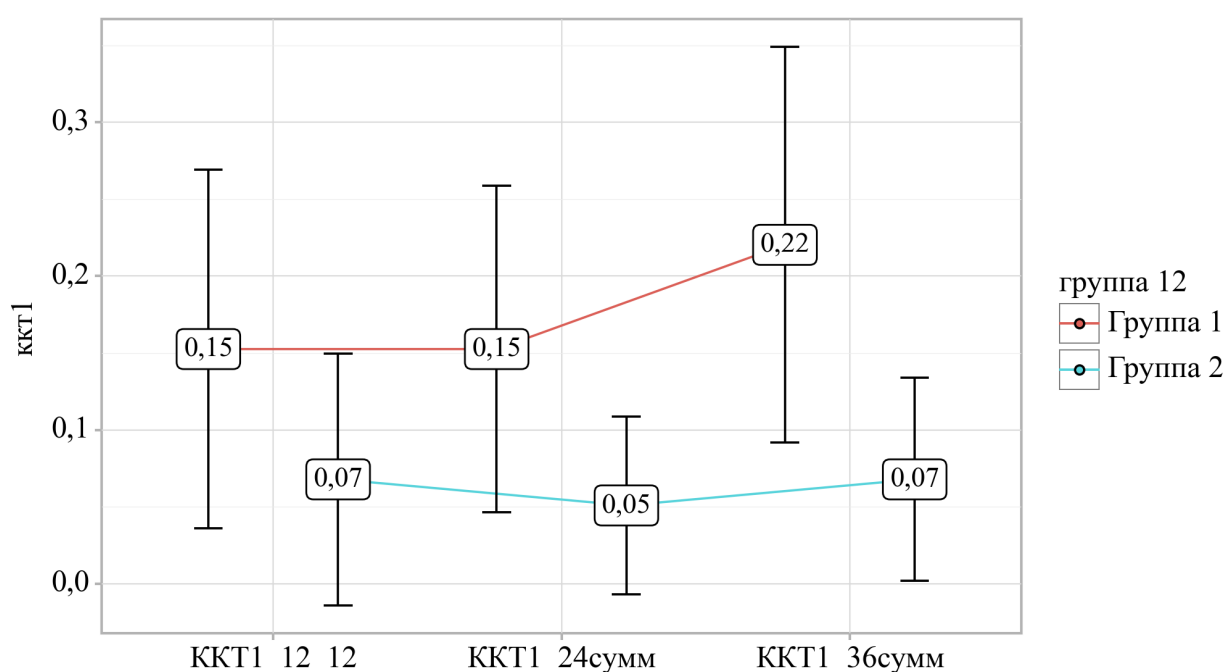


Рисунок 61 – Анализ динамики сосудистой ККТ1 в зависимости от группы (36 месяцев)

Был также выполнен анализ динамики частоты развития общей ККТ2 в зависимости от группы (Таблица 55, Рисунок 62).

Проведенный анализ частоты развития ККТ2 (общей) статистически значимо более частое развитие последней в Группе 1 по сравнению с Группой 2 через 12, 24 и 36 месяцев ($p = 0,014$, $p = 0,022$ и $p = 0,004$ соответственно; используемый метод: t-критерий Стьюдента). В период 12-36 месяцев отмечалось значимое увеличение частоты событий ККТ2 в обеих группах (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями).

Таблица 55 – Анализ динамики частоты развития общей ККТ2 в зависимости от группы

Группа	12 мес		24 мес		36 мес		p
	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95% ДИ	
Группа 1	0,25 ± 0,51	0,12 – 0,39	0,34 ± 0,58	0,19 – 0,49	0,53 ± 0,73	0,34 – 0,72	$< 0,001$ $p_{\text{ККТ2\_12\_12} - \text{ККТ2\_36сумм}} < 0,001$ $p_{\text{ККТ2\_24сумм} - \text{ККТ2\_36сумм}} = 0,003$
Группа 2	0,07 ± 0,25	0,00 – 0,13	0,14 ± 0,35	0,05 – 0,23	0,20 ± 0,41	0,10 – 0,31	$0,002$ $p_{\text{ККТ2\_12\_12} - \text{ККТ2\_36сумм}} = 0,011$
p	0,014		0,022		0,004		–

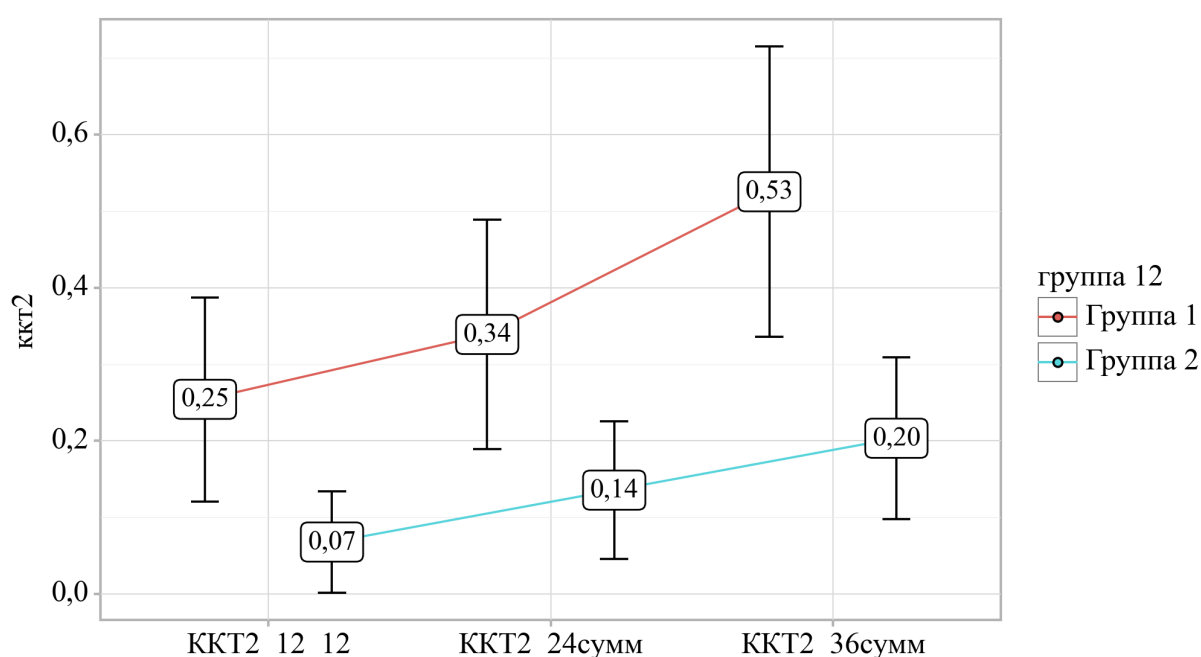


Рисунок 62 – Анализ динамики частоты развития общей ККТ в зависимости от группы (36 месяцев)

На Рисунке 63 показана матрица значимых коэффициентов корреляции показателей изучаемых эффектов. Коэффициенты корреляции от $\pm 0,5$ до $\pm 0,75$ расценивались как имеющие умеренную связь, от $\pm 0,75$ до $\pm 0,95$ – сильную, $> \pm 0,95$ как очень сильную. Динамика сосудистых показателей имела сильную связь увеличением часов УНКП, а клинические исходы – связь умеренной силы.

	Группа	Часы	ΔИМТ	ΔШОКС	ΔБМКТ	госпитализац	Смерть	НКТ1	НКТ2	ΔСКФ	ΔГлюкоза	ΔHbA1c	ΔNT-proBNP	ΔSI	ΔPS	ΔRI	ΔIO	ΔПКСп	ΔПКСр	ΔПКСв	ΔППК	ΔПКВ	ΔCASP	ΔrAI	ΔMLHFQ	ΔKDO	ΔКСО	ΔФВ	ΔЕ/А	ΔИММ	ΔОТС	
Группа	1																															
Часы	0,98118	1																														
ΔИМТ	-0,92749	0,96502	1																													
ΔШОКС	-0,81807	0,79139	0,82122	1																												
ΔБМКТ	0,81472	0,78276	-0,73814	-0,64643	1																											
госпитализац	-0,4383	-0,38809				1																										
Смерть		-0,342		0,57006			1																									
НКТ1	-0,31542	-0,38701					0,48413	1																								
НКТ2	-0,48237	-0,46657				0,61582		0,66042	1																							
ΔСКФ	0,72426	0,72521	-0,83876	-0,69169	0,56471					1																						
ΔГлюкоза	-0,32254	-0,35454			-0,3289						1																					
ΔHbA1c	-0,84339	-0,65221	0,71783	0,68663	-0,65323					-0,37124	0,58685	1																				
ΔNT-proBNP	-0,31395	-0,4383		0,34708	-0,21835								1																			
ΔSI	0,79186	0,67845	-0,62289	-0,58886	0,62148							-0,97015		1																		
ΔPS	0,83785		-0,92957	-0,75872	0,69443					0,90707	-0,33922	-0,46019		0,36342	1																	
ΔRI	0,94316		-0,97112	-0,81765	0,77328					0,86538	-0,342	-0,65158		0,57006	0,97069	1																
ΔIO	0,98831	0,89558	-0,9545	-0,82432	0,8038					0,74456		-0,85497		0,79413	0,84797	0,94733	1															
ΔПКСп	0,73839		-0,89407	-0,7	0,60565					0,89627		-0,37626			0,96502	0,90932	0,77162	1														
ΔПКСр	0,74326		-0,8581	-0,69273	0,6274					0,89319	-0,34572	-0,31542			0,98116	0,91685	0,74714	0,95718	1													
ΔПКСв	0,74466		-0,82743	-0,61106	0,63317					0,78137		-0,48237		0,40433	0,84548	0,84013	0,77829	0,81999	0,799	1												
ΔППК	0,58541	-0,97051	-0,60503	-0,48362	0,4561					0,30506		-0,84947		0,78955	0,33491	0,47435	0,67725	0,35353		0,4443	1											
ΔПКВ	0,74245		-0,89579	-0,70504	0,6167					0,90412		-0,36057			0,98118	0,92102	0,77437	0,98451	0,97787	0,83434	0,3343	1										
ΔCASP	-0,66439	-0,70541	-0,85073	-0,68484	0,61528					0,65462		-0,74423		0,66501	0,7166	0,78276	0,84735	0,72105	0,61734	0,72418	0,84216	0,72167	1									
ΔrAI	-0,58041		-0,90752	-0,71413	0,62538					0,90467		-0,38809			0,98187	0,92829	0,79139	0,98459	0,97264	0,84202	0,36747	0,99892	0,74525	1								
ΔMLHFQ	-0,3714	-0,35673	0,4905	0,51261	-0,33003		-0,53792			-0,64328					-0,87349	-0,74363	-0,49323	-0,68776	-0,76048	-0,57295		-0,89305	-0,36194	-0,87726	1							
ΔKDO	-0,99699	0,42788	0,92403	0,81141	-0,81089					-0,7199	0,31514	0,8397	0,30857	-0,78713	-0,83631	-0,94084	-0,98487	-0,7366	-0,74188	-0,74483	-0,58041	-0,74132	-0,76771	-0,75545	0,36958	1						
ΔКСО	-0,87715	-0,69901	0,80908	0,70143	-0,78265					-0,64658		0,68819		-0,65221	-0,77063	-0,8484	-0,86116	-0,66439	-0,69901	-0,65555	-0,46657	-0,69071	-0,66875	-0,70141	0,38251	0,88115	1					
ΔФВ	0,74139	0,77876	-0,69715	-0,57506	0,60518					0,60223		-0,4383		0,50752	0,6898	0,74219	0,72521	0,61875	0,64057	0,60922	0,34869	0,62778	0,56526	0,63744	-0,38701	-0,74136	-0,73283	1				
ΔЕ/А							-0,99823	-0,4881							0,49259	0,42668	0,32753					0,52291	0,33547	0,52293	0,51284				1			
ΔИММ				0,73796			-0,98287	-0,45753							-0,72997	-0,79824	-0,89628	-0,92215				-0,4478	-0,68823	-0,65339	-0,69835	0,60811			0,97831	1		
ΔОТС	0,92457	0,68959	-0,74752	-0,70262	0,74669					0,46029		-0,93429	-0,35454	0,93543	0,5677	0,74552	0,89558	0,43788	0,44044	0,53412	0,62973	0,43325	0,64989	0,45385		-0,92142	-0,78579	0,6349			1	

Рисунок 63 – Матрица коэффициентов корреляций [r(S)] между динамикой изучаемых показателей и группами УНКП

3.8.8 Анализ выживаемости

При применении лог-рангового теста показано, что кумулятивная выживаемость на протяжении всего периода наблюдения (36 месяцев) в Группе 2 была значимо выше, чем в Группе 1 (Рисунок 64), в которой кумулятивный риск развития событий был максимальным [23].

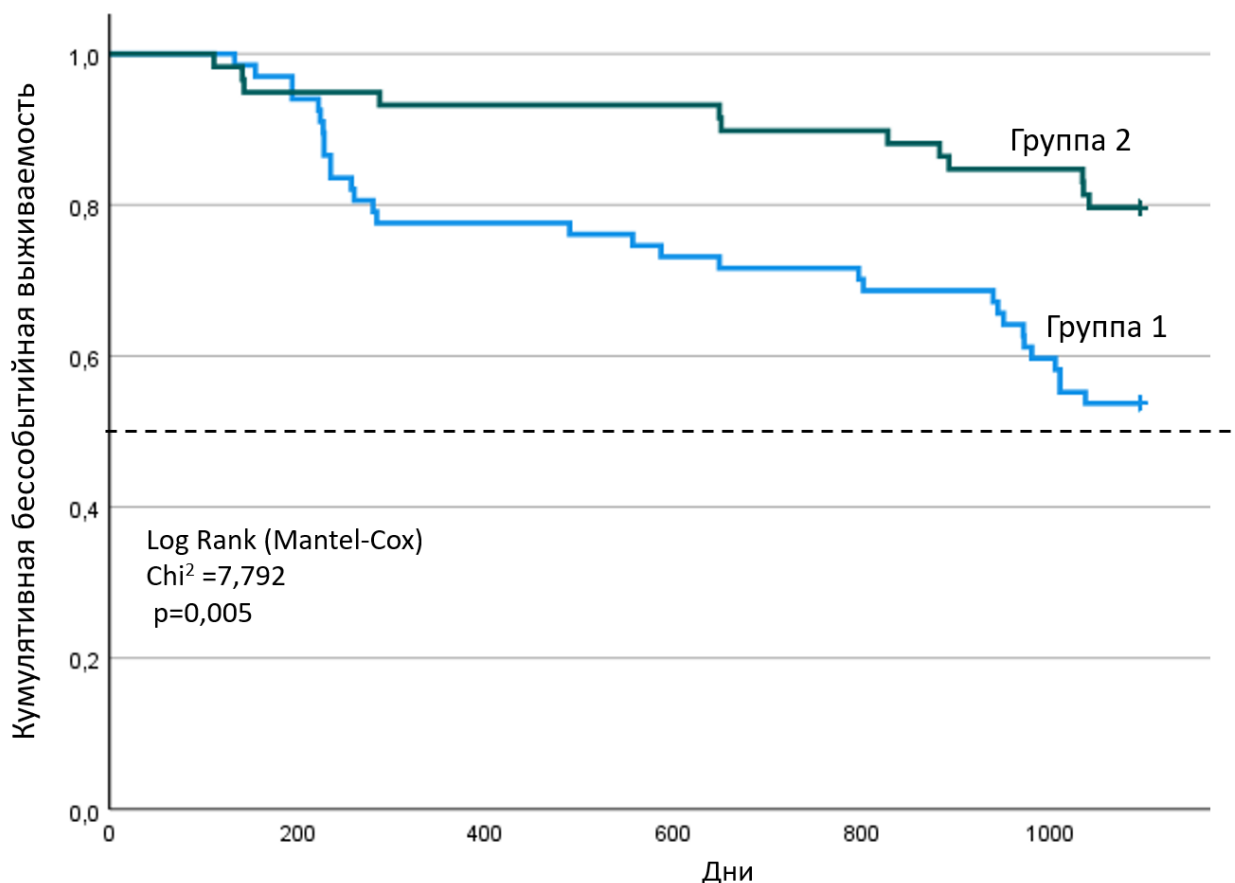


Рисунок 64 – Анализ выживаемости в изучаемых группах [17, 33]

Для оценки бессобытийной выживаемости в Группе 1 и 2 проведён анализ данных за период наблюдения в 36 месяцев. В обеих группах медианное значение времени до наступления события за данный период отсутствует, что указывает на высокую выживаемость пациентов. В группе 1 рассчитан 75-й перцентиль срока дожития, составивший 284 дня от момента начала наблюдения (95% доверительный интервал: 228–971 дней). В группе 2 достижение 75-го перцентиля на момент окончания наблюдения зафиксировано не было, что дополнительно

свидетельствует о благоприятной динамике в данной выборке. При оценке бессобытийной выживаемости в зависимости от различных факторов, значимое влияние выявлено только для наличия ЧКВ в анамнезе, ФП, СД 2 типа и нахождение пациента в группе 2 (Рисунки 65–66).

Проведён сравнительный анализ бессобытийной выживаемости пациентов с учётом наличия или отсутствия в анамнезе чрезожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У пациентов без анамнеза ЧКВ медиана срока бессобытийной выживаемости составила 892 дня с начала наблюдения (95% доверительный интервал: 235–1035 дней). В группе с наличием ЧКВ медиана зафиксирована не была в течение всего периода наблюдения (см. Рисунок 51), что указывает на высокую выживаемость в данной категории.

Дополнительно оценены 75-е процентильные значения. В группе без ЧКВ 75-й процентиль срока бессобытийной выживаемости достиг 228 дней (95% доверительный интервал: 111–650 дней). В группе с анамнезом ЧКВ достижение 75-го процентиля в течение периода наблюдения также не зафиксировано, что согласуется с ранее выявленным отсутствием медианы.

Медианное значение срока бессобытийной выживаемости не зафиксировано ни у пациентов с фибрилляцией предсердий, ни у пациентов без неё. 75-й процентиль срока бессобытийной выживаемости при отсутствии ФП составил 1010,00 от начала наблюдения (95% ДИ: 648,00 – ∞), а при наличии ФП – 287,00 от начала наблюдения (95% ДИ: 155,00 – ∞).

Медиана срока бессобытийной выживаемости не была достигнута как при отсутствии, так и при наличии СД 2 типа. 75-й процентиль срока бессобытийной выживаемости у лиц без СД 2 типа не был достигнут, а при наличии СД 2 типа составил 882,00 от начала наблюдения (95% ДИ: 228,00 – ∞). По результатам теста отношения правдоподобия выявлены статистически значимые различия в показателях бессобытийной выживаемости ($p < 0,001$).

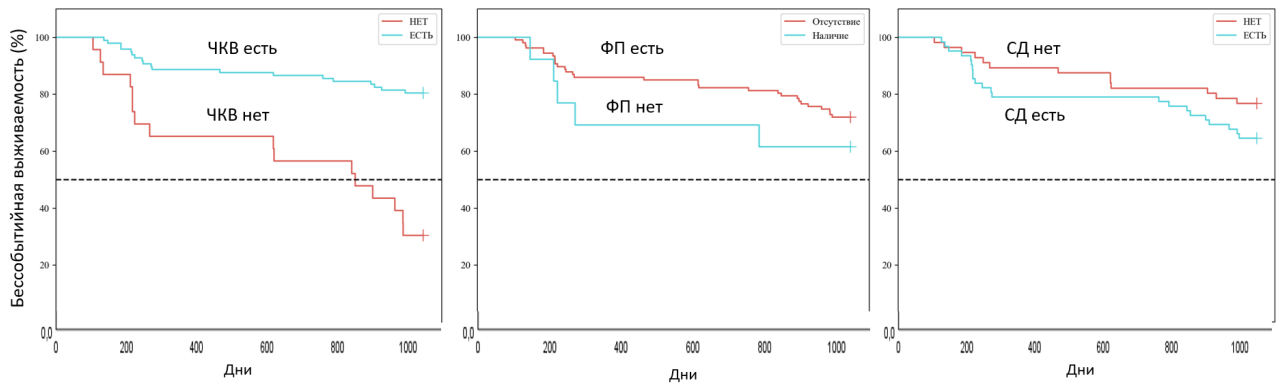


Рисунок 65 – Кривые Каплана–Майера бессобытийной выживаемости в зависимости от наличия ЧКВ, ФП и СД 2 типа (36 месяцев)

При анализе взаимосвязи бессобытийной выживаемости с клиническими факторами методом пропорциональной регрессии Кокса построена следующая модель:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-0,968 \times X_{\text{Группа 2}} - 2,077 \times X_{\text{ЧКВ}} + 1,091 \times X_{\text{ФП}} + 1,032 \times X_{\text{СД}}), \quad (21)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый мгновенный риск развития ККТ2 для i -го пациента (%), $h_0(t)$ – базовый мгновенный риск ККТ2 на момент времени t .

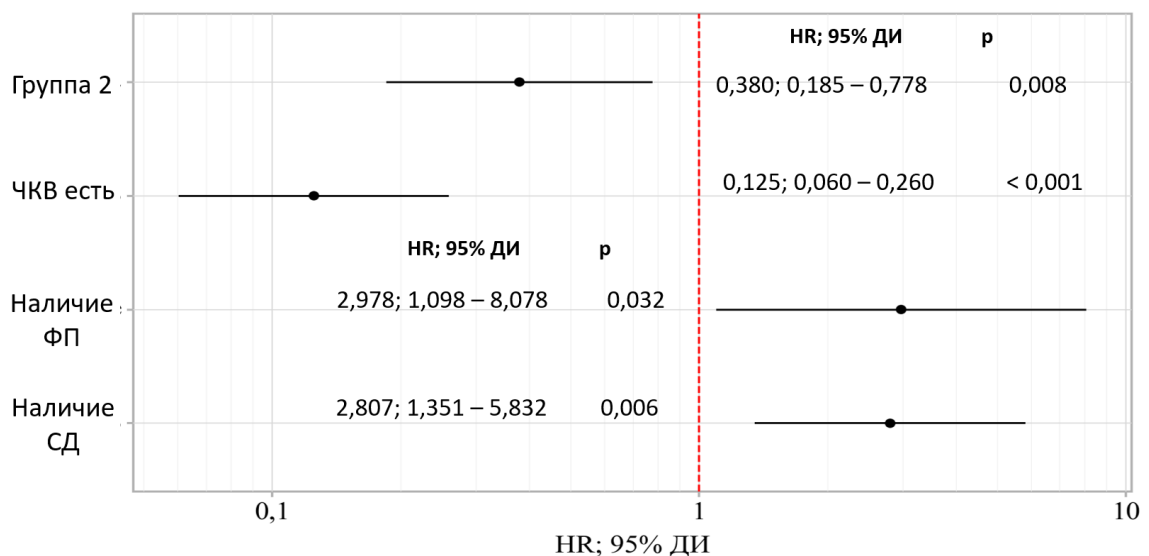


Рисунок 66 – Изменения рисков ККТ2 в зависимости от влияния отдельных факторов

При оценке за 36 месяцев риски развития ККТ2 уменьшались при наличии пациента в Группе 2 (в 2,633 раза) и при наличии ЧКВ в анамнезе (в 7,980 раза), но возрастали при наличии у пациента ФП (в 2,978 раза) и СД 2 типа (в 2,807 раза).

3.8.9 Логистический регрессионный анализ

Оценка зависимости ΔSI от количественных факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии (Таблица 56). Число наблюдений составило 116.

Таблица 56 – Модель множественной регрессии зависимости ΔSI от группы, СНпФВ, уровня NT-proBNP и показателя PH SF-36

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	1,565	2,365	0,662	0,509
Группа 2	5,152	0,380	13,560	< 0,001
СНпФВ	-0,854	0,379	-2,250	0,026
NT-proBNP	-0,008	0,003	-2,374	0,019
PH SF36	0,107	0,047	2,286	0,024

Наблюдаемая зависимость ΔSI от Группы УНКП, типа ХСН по ФВ ЛЖ, исходного уровня NT-proBNP, исходной оценки PH SF36 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta SI} = 1,565 + 5,152X_{\text{Группа 2}} - 0,854X_{\text{СНпФВ}} - 0,008X_{\text{NT-proBNP}} + 0,107X_{\text{PH\_SF36}}, \quad (22)$$

где Y – величина ΔSI (изменение индекса жесткости), $X_{\text{Группа 2}}$ – Группа 1 или 2 (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{СНпФВ}}$ – ХСН с промежуточной ФВ (0 – СНпФВ, 1 – СНпФВ), $X_{\text{NT-proBNP}}$ – исходный уровень NT-proBNP, $X_{\text{PH\_SF36}}$ – исходная оценка физического компонента SF36.

Группа 2 показала выраженное положительное влияние на ΔSI ($B = 5,152$; $p < 0,001$). При этом показатели СНпФВ ($B = -0,854$; $p = 0,026$) и NT-proBNP ($B = -0,008$; $p = 0,019$) ассоциированы с отрицательным вкладом в изменение ΔSI .

Показатель PH SF-36 продемонстрировал положительную связь с ΔSI ($B = 0,107$; $p = 0,024$). Значение свободного члена (Intercept) оказалось статистически незначимым ($p = 0,509$).

Модель множественной регрессии выявила статистически значимую ассоциацию ΔSI с принадлежностью к группе 2, снижением СНпФВ и уровнем NT-proBNP, а также увеличением показателя PH SF-36. Свободный член модели не обладает прогностической ценностью. Все включенные предикторы, за исключением Intercept, демонстрируют достоверный вклад в вариацию изменения индекса жёсткости артерий.

При изменении категории на «Группа 2» следует ожидать увеличение ΔSI на 5,152, при изменении категории на «СНпФВ» следует ожидать уменьшение ΔSI на 0,854, при увеличении исходного уровня NT-proBNP на 1 следует ожидать уменьшение ΔSI на 0,008, при увеличении исходной оценки PH SF36 на 1 следует ожидать увеличение ΔSI на 0,107.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,821$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 67,4% наблюдаемой дисперсии ΔSI .

Проведён множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на изменение показателя скорости пульсовой волны (ΔPS). В таблице приведены значения коэффициентов регрессии (B), стандартных ошибок, t -статистик и уровней значимости (p) для каждой переменной модели (Таблица 57; число наблюдений – 116).

Таблица 57 – Модель множественной регрессии зависимости ΔPS от группы и показателя PH SF-36

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	37,681	14,119	2,669	0,009
Группа 2	39,006	2,359	16,538	< 0,001
PH SF36	-0,731	0,307	-2,381	0,019

Наблюдаемая зависимость ΔPS от Группы УНКП, исходной оценки PH SF36 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta PS} = 37,681 + 39,006X_{\text{Группа 2}} - 0,731X_{\text{PH\_SF36}}, \quad (23)$$

где Y – величина ΔPS (изменение сдвига фаз), $X_{\text{Группа 2}}$ – Группа 1 или 2 (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{PH\_SF36\_0}}$ – исходная оценка физического компонента SF36.

Анализ показал, что принадлежность к группе 2 оказывает выраженное положительное влияние на ΔPS ($B = 39,006$; $p < 0,001$). Повышение значения шкалы PH SF-36 ассоциировано с достоверным снижением ΔPS ($B = -0,731$; $p = 0,019$). Свободный член модели (Intercept) также является статистически значимым ($p = 0,009$), что указывает на наличие базового уровня изменения показателя скорости пульсовой волны независимо от включённых факторов.

Модель множественной линейной регрессии, включающая факторы принадлежности к группе 2 и показатель PH SF-36, демонстрирует высокую степень согласованности с наблюдаемыми данными (коэффициент корреляции $r_{xy} = 0,846$). Построенная модель объясняет 71,5% вариабельности показателя скорости пульсовой волны (ΔPS), что указывает на высокую степень соответствия модели эмпирическим данным.

Оценка зависимости ΔRI от количественных факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии (Таблица 58). Число наблюдений составило 116.

Таблица 58 – Модель множественной регрессии зависимости ΔRI от группы и показателя PH SF-36

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	8,829	2,017	4,377	< 0,001
Группа 2	10,358	0,337	30,743	< 0,001
PH SF36	-0,107	0,044	-2,448	0,016

Наблюдаемая зависимость ΔRI от группы 12, PH SF36 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta RI} = 8,829 + 10,358X_{\text{Группа 2}} - 0,107X_{\text{PH\_SF36}}, \quad (24)$$

где Y – величина ΔRI (изменение индекса отражения), $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{PH\_SF36\_0}}$ – исходная оценка физического компонента SF36.

При изменении категории на «Группа 2» следует ожидать увеличение ΔRI на 10,358, при увеличении исходной оценки PH SF36 на 1 следует ожидать уменьшение ΔRI на 0,107.

Построенная модель множественной линейной регрессии объясняет 89,5% вариабельности изменения индекса отражения (ΔRI), что свидетельствует о высокой степени согласованности модели с эмпирическими данными ($r_{xy} = 0,946$). Принадлежность к группе 2 ассоциирована с увеличением ΔRI на 10,358 единиц. Рост показателя PH SF-36 сопровождается снижением ΔRI на 0,107 единицы на каждый балл. Все включённые в модель предикторы являются статистически значимыми.

Проведён множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на изменение индекса однородности (ΔIO). В Таблице 59 представлены значения коэффициентов регрессии (B), стандартных ошибок, t -статистик и уровней значимости (p) для каждой переменной модели (число наблюдений – 116).

Таблица 59 – Модель множественной регрессии зависимости ΔIO от группы и СНпФВ

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	4,322	0,196	22,002	< 0,001
Группа 2	14,374	0,217	66,285	< 0,001
СНпФВ	-0,501	0,218	-2,295	0,024

Наблюдаемая зависимость ΔIO от группы УНКП, типа ХСН по ФВ ЛЖ описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta IO} = 4,322 + 14,374X_{\text{Группа 2}} - 0,501X_{\text{СНпФВ}}, \quad (25)$$

где Y – величина ΔIO (изменение индекса окклюзии), $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{СНпФВ}}$ – тип ХСН по ФВ ЛЖ (0 – СНпФВ, 1 – СНпФВ).

Построенная модель выявила, что принадлежность к группе 2 ассоциирована с увеличением ΔIO на 14,374 единицы ($p < 0,001$). Снижение СНпФВ достоверно связано с уменьшением ΔIO на 0,501 единицу на каждую единицу снижения данного показателя ($p = 0,024$). Свободный член модели (Intercept) также является статистически значимым ($p < 0,001$), что указывает на наличие базового уровня индекса однородности независимо от учтённых факторов.

Коэффициент корреляции между фактическими и предсказанными значениями модели составил $r_{xy} = 0,989$, что свидетельствует о очень высокой степени линейной зависимости между предсказанными значениями изменения индекса однородности (ΔIO) и фактическими наблюдениями. Модель демонстрирует высокую прогностическую точность и надёжность описания изучаемой зависимости.

Модель множественной линейной регрессии характеризуется высокой степенью согласованности с эмпирическими данными, объясняя 92,2% дисперсии показателя ΔIO . Все включённые предикторы оказывают независимое статистически значимое влияние на изменение индекса однородности.

Выполнен множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических и лабораторных факторов на изменение показателя пульсовой проходимости крупных артерий ($\Delta\text{ППК}$). В Таблице 60 представлены значения коэффициентов регрессии (В), стандартных ошибок, t-статистик и уровней значимости (p) для включённых в модель переменных (число наблюдений – 116).

Таблица 60 – Модель множественной регрессии зависимости $\Delta\text{ППК}$ от группы, СНпФВ и уровня NT-proBNP

	В	Стд. ошибка	t	p
Intercept	4,959	0,703	7,055	< 0,001
Группа 2	2,092	0,299	6,999	< 0,001
СНпФВ	-0,965	0,299	-3,232	0,002
NT-proBNP	-0,006	0,003	-2,222	0,028

Наблюдаемая зависимость $\Delta\text{ППК}$ от группы 12, типа ХСН по ФВ ЛЖ, исходного уровня NT-proBNP описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta\text{ППК}} = 4,959 + 2,092X_{\text{Группа 2}} - 0,965X_{\text{СНпФВ}} - 0,006X_{\text{NT-proBNP}}, \quad (26)$$

где Y – величина $\Delta\text{ППК}$ (изменение процента перфузируемых капилляров), $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{СНпФВ}}$ – тип ХСН по ФВ ЛЖ (0 – СНпФВ, 1 – СНпФВ), $X_{\text{NT-proBNP}}$ – исходный уровень NT-proBNP.

Анализ показал, что принадлежность к группе 2 достоверно ассоциирована с увеличением $\Delta\text{ППК}$ на 2,092 единицы ($p < 0,001$). Понижение СНпФВ связано со снижением $\Delta\text{ППК}$ на 0,965 единицы ($p = 0,002$). Рост уровня NT-proBNP ассоциирован с уменьшением $\Delta\text{ППК}$ на 0,006 единицы на каждые дополнительные 1000 пг/мл ($p = 0,028$). Свободный член модели (Intercept) также является статистически значимым ($p < 0,001$).

Коэффициент корреляции между предсказанными и фактическими значениями составил $r_{xy} = 0,647$, что свидетельствует о высокой степени линейной связи между расчетными и наблюдаемыми значениями $\Delta\text{ППК}$. Модель объясняет 41,8% вариабельности изменения показателя $\Delta\text{ППК}$.

Проведён множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на изменение показателя пиковой скорости кровотока ($\Delta\text{ПКВ}$). В Таблице 61 представлены коэффициенты регрессии (B), стандартные ошибки, t -статистики и уровни значимости (p) для всех переменных, включённых в модель (число наблюдение – 116).

Таблица 61 – Модель множественной регрессии зависимости $\Delta\text{ПКВ}$ от группы, $\Delta 6\text{МХТ}$ и показателя PH SF-36

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	53,958	16,123	3,347	0,001
Группа 2	31,915	2,903	10,995	< 0,001
$\Delta 6\text{МХТ}$	0,933	0,086	10,830	< 0,001
PH SF36	-0,900	0,345	-2,605	0,010

Наблюдаемая зависимость $\Delta\text{ПКВ}$ от группы УНКП, $\Delta 6\text{МХТ}$, исходной оценки PH SF36 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta\text{ПКВ}} = 53,958 + 31,915X_{\text{Группа 2}} + 0,933X_{\Delta 6\text{МХТ}} - 0,900X_{\text{PH\_SF36}}, \quad (27)$$

где Y – величина $\Delta\text{ПКВ}$ (изменение процента капиллярного восстановления), $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\Delta 6\text{МХТ}}$ – динамики

дистанции в 6МХТ за первый год, X_{PH_SF3} – исходная оценка физического компонента SF36.

Анализ показал, что принадлежность к группе 2 достоверно ассоциирована с увеличением Δ ПКВ на 31,915 единицы ($p < 0,001$). Повышение прироста дистанции шестиминутной ходьбы (Δ 6МХТ) связано с увеличением Δ ПКВ на 0,933 единицы на каждые 10 метров прироста ($p < 0,001$). При этом рост показателя PH SF-36 ассоциирован с достоверным снижением Δ ПКВ на 0,900 единицы за каждый дополнительный балл ($p = 0,010$). Свободный член модели (Intercept) также является статистически значимым ($p = 0,001$).

Коэффициент корреляции между фактическими и предсказанными значениями составил $r_{xy} = 0,891$, что указывает на высокую степень линейной зависимости между расчётными и наблюдаемыми значениями изменения Δ ПКВ.

Модель объясняет 79,3% вариабельности показателя Δ ПКВ, что свидетельствует о хорошем качестве модели.

Проведён множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических и лабораторных факторов на изменение центрального аортального систолического давления (Δ CASP). В Таблице 62 представлены коэффициенты регрессии (B), стандартные ошибки, t-статистики и уровни значимости (p) для всех включённых в модель переменных (число наблюдений – 116).

Таблица 62 – Модель множественной регрессии зависимости Δ CASP от группы, СНпФВ, III ФК NYHA, уровня NT-proBNP и показателя МН SF-36

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	6,859	1,142	6,008	< 0,001
Группа 2	1,790	0,148	12,057	< 0,001
СНпФВ	-0,554	0,154	-3,591	< 0,001
III ФК NYHA	0,394	0,148	2,652	0,009
NT-proBNP	-0,003	0,001	-2,029	0,045
МН SF36	-0,067	0,021	-3,206	0,002

Наблюдаемая зависимость Δ CASP от группы 12, типа ХСН по ФВ ЛЖ, исходного ФК ХС, исходного уровня NT-proBNP, исходной оценки МН SF3 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta CASP} = 6,859 + 1,790X_{\text{Группа 2}} - 0,554X_{\text{СНпФВ}} + 0,394X_{\text{III ФК NYHA}} - 0,003X_{\text{NT-proBN}} - 0,067X_{\text{MH-SF36}}, \quad (28)$$

где Y – величина $\Delta CASP$ (изменение центрального аортального систолического давления), $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{СНпФВ}}$ – тип ХСН по ФВ ЛЖ (0 – СНнФВ, 1 – СНпФВ), $X_{\text{III ФК NYHA}}$ – ФК ХСН (0 – II ФК NYHA, 1 – III ФК NYHA), $X_{\text{NT-proBNP}}$ – исходный уровень NT-proBNP, $X_{\text{MH-SF36}}$ – исходная оценка MH SF36.

Анализ показал, что принадлежность к группе 2 ассоциирована с увеличением $\Delta CASP$ на 1,790 единицы ($p < 0,001$). Снижение СНпФВ связано с уменьшением $\Delta CASP$ на 0,554 единицы ($p < 0,001$). Наличие III функционального класса ХС по классификации NYHA сопровождается увеличением $\Delta CASP$ на 0,394 единицы ($p = 0,009$). Повышение уровня NT-proBNP и оценок по шкале MH SF-36 ассоциировано со снижением $\Delta CASP$ на 0,003 и 0,067 единицы соответственно ($p = 0,045$ и $p = 0,002$). Свободный член модели (Intercept) также является статистически значимым ($p < 0,001$).

Коэффициент корреляции между фактическими и предсказанными значениями модели составил $r_{xy} = 0,820$, что свидетельствует о высокой степени линейной зависимости между расчётными и наблюдаемыми значениями $\Delta CASP$.

Построенная модель объясняет 67,2% вариабельности показателя $\Delta CASP$, что указывает на хорошее качество подгонки модели к эмпирическим данным.

Выполнен множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на изменение индекса аугментации (ΔrAI). В Таблице 63 представлены коэффициенты регрессии (B), стандартные ошибки, t-статистики и уровни значимости (p) для каждой переменной модели (число наблюдений – 116).

Таблица 63 – Модель множественной регрессии зависимости ΔrAI от группы и показателя PH SF-36

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	11,088	3,055	3,629	< 0,001
Группа 2	6,367	0,510	12,477	< 0,001
PH SF36	-0,169	0,066	-2,542	0,012

Наблюдаемая зависимость ΔrAI от группы УНКП, исходной оценки РН SF36 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta \text{rAI}} = 11,088 + 6,367X_{\text{Группа 2}} - 0,169X_{\text{РН\_SF36}}, \quad (29)$$

где Y – величина ΔrAI , $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{РН\_SF36\_0}}$ – исходная оценка физического компонента SF36.

Анализ показал, что принадлежность к группе 2 достоверно ассоциирована с увеличением ΔrAI на 6,367 единицы ($p < 0,001$). Повышение значения РН SF-36 связано со снижением ΔrAI на 0,169 единицы на каждый балл шкалы ($p = 0,012$). Свободный член модели (Intercept) также является статистически значимым ($p < 0,001$).

Коэффициент корреляции между фактическими и предсказанными значениями составил $r_{xy} = 0,772$, что свидетельствует о выраженной линейной зависимости между расчётными и наблюдаемыми значениями изменения ΔrAI .

Модель объясняет 59,6% вариабельности показателя ΔrAI , что указывает на хорошее качество подгонки модели к исходным данным.

Выполнен множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на изменение функции выносливости ($\Delta \text{ФВ}$). В Таблице 64 приведены значения коэффициентов регрессии (В), стандартных ошибок, t-статистик и уровней значимости (p) для всех включённых в модель переменных (число наблюдений – 116).

Таблица 64 – Модель множественной регрессии зависимости $\Delta \text{ФВ}$ от группы, СНпФВ, III ФК NYHA, наличия ХБП 3–5 стадии и уровня ППК

	В	Стд. ошибка	t	p
Intercept	-8,414	12,779	-0,658	0,512
Группа 2	12,587	1,384	9,095	< 0,001
СНпФВ	-5,732	1,457	-3,934	< 0,001
III ФК NYHA	-4,197	1,385	-3,030	0,003
ХБП3-5	-3,077	1,409	-2,184	0,031
ППК	0,342	0,146	2,343	0,021

Наблюдаемая зависимость $\Delta \text{ФВ}$ от группы УНКП, типа ХСН по ФВ ЛЖ, исходного ФК ХСН, исходного наличия ХБП 3-5 стадий, исходного уровня ППК описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta\text{ФВ}} = -8,414 + 12,587X_{\text{Группа 2}} - 5,732X_{\text{СНпФВ}} - 4,197X_{\text{III ФК NYHA}} - 3,077X_{\text{ХБП 3-5}} + 0,342X_{\text{ППК}}, \quad (30)$$

где Y – величина $\Delta\text{ФВ}$, $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{СНпФВ}}$ – тип ХСН по ФВ (0 – СНнФВ, 1 – СНпФВ), $X_{\text{III ФК NYHA}}$ – исходный ФК ХС (0 – II ФК NYHA, 1 – III ФК NYHA), $X_{\text{ХБП 3-5}}$ – исходное наличие ХБП 3-5 стадий (0 – Отсутствие, 1 – Наличие), $X_{\text{ППК}}$ – исходный уровень ППК.

Принадлежность к группе 2 ассоциирована с увеличением $\Delta\text{ФВ}$ на 12,587 единицы ($p < 0,001$). Снижение СНпФВ сопровождается уменьшением $\Delta\text{ФВ}$ на 5,732 единицы ($p < 0,001$). Наличие III функционального класса ХС по NYHA связано со снижением $\Delta\text{ФВ}$ на 4,197 единицы ($p = 0,003$), а наличие ХБП стадий 3–5 – со снижением $\Delta\text{ФВ}$ на 3,077 единицы ($p = 0,031$). Повышение показателя ППК связано с увеличением $\Delta\text{ФВ}$ на 0,342 единицы на каждую дополнительную единицу ППК ($p = 0,021$). Свободный член модели (Intercept) статистически незначим ($p = 0,512$).

Коэффициент корреляции между предсказанными и фактическими значениями модели составил $r_{xy} = 0,787$, что указывает на выраженную линейную зависимость между расчётными и наблюдаемыми значениями $\Delta\text{ФВ}$.

Модель объясняет 62,0% вариабельности изменения функции выносливости, что свидетельствует о приемлемом уровне качества аппроксимации данных.

Проведён множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на изменение дистанции шестиминутной ходьбы ($\Delta\text{6МХТ}$). В Таблице 65 приведены значения коэффициентов регрессии (В), стандартных ошибок, t-статистик и уровней значимости (p) для всех переменных, включённых в модель (число наблюдений – 116).

Таблица 65 – Модель множественной регрессии зависимости $\Delta\text{6МХТ}$ от группы, наличия ожирения, III ФК NYHA и оценки по ШОКС

	В	Стд. ошибка	t	p
Intercept	8,276	9,659	0,857	0,393
Группа 2	27,794	0,955	29,096	< 0,001
Ожирение	-8,861	3,019	-2,935	0,004

Продолжение Таблицы 65

III ФК NYHA	4,188	1,656	2,528	0,013*
ШОКС	0,995	0,496	2,005	0,047

Наблюдаемая зависимость $\Delta 6\text{МХТ}$ от группы УНКП, исходного наличия ожирения, сходной оценки по ШОКС_0 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\Delta 6\text{МХ}} = 8,276 + 27,794 \times \text{Группа 2} + 4,188 \times \text{III ФК NYHA} - 8,861 \times \text{Ожирение} + 0,995 \times \text{ШОКС}, \quad (31)$$

где Y – изменение дистанции в 6МХ, $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{III ФК NYHA}}$ – ФК ХСН (0 – II ФК NYHA, 1 – III ФК NYHA), $X_{\text{Ожирение}}$ – исходное наличие ожирения (0 – Нет, 1 – 1 ст.), $X_{\text{ШОКС}}$ – исходная оценка по ШОКС.

Анализ показал, что принадлежность к группе 2 ассоциирована с увеличением $\Delta 6\text{МХТ}$ на 27,794 метра ($p < 0,001$). Наличие ожирения связано со снижением $\Delta 6\text{МХТ}$ на 8,861 метра ($p = 0,004$). Наличие III функционального класса ХС по классификации NYHA ассоциировано с увеличением $\Delta 6\text{МХТ}$ на 4,188 метра ($p = 0,013$). Рост оценки по шкале ШОКС связан с увеличением $\Delta 6\text{МХТ}$ на 0,995 метра на единицу шкалы ($p = 0,047$). Свободный член модели (Intercept) статистически незначим ($p = 0,393$).

Коэффициент корреляции между предсказанными и фактическими значениями составил $r_{xy} = 0,942$, что свидетельствует о высокой степени линейной зависимости между расчётными и наблюдаемыми значениями $\Delta 6\text{МХТ}$.

Построенная модель объясняет 88,8% вариабельности изменения дистанции шестиминутной ходьбы, что указывает на высокое качество подгонки модели к эмпирическим данным.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании достижения заданного исхода использован анализ ROC-кривых. Пороговое значение (cut-off) для каждого признака определяли на основании максимального значения индекса Юдена. Статистическая значимость различий устанавливалась при уровне $p < 0,05$.

Проведено построение прогностической модели вероятности достижения увеличения дистанции шестиминутной ходьбы (6МХТ) более чем на 20% в зависимости от принадлежности к группе. Модель построена методом бинарной логистической регрессии на выборке из 118 наблюдений. Зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%$$

$$z = 1,264 + 2,797 \times X_{\text{группа2}}, \quad (32)$$

где P – вероятность достижения прироста, $X_{\text{Группа 2}}$ – принадлежность к группе УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2).

Проведён анализ ассоциации между принадлежностью к группе и вероятностью достижения прироста дистанции шестиминутной ходьбы (6МХТ) более 20% с использованием метода бинарной логистической регрессии. В Таблице 66 и на Рисунке 67 представлены характеристики некорригированного и скорректированного отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом и уровнем статистической значимости.

Таблица 66 – Характеристики связи предиктора «Группа 2» с вероятностью достижения 6МХТ >20%

Предикторы	Некорригированный		Корригированный	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Группа 2	16,392; 2,067 – 129,931	0,008	16,392; 2,067 – 129,931	0,008

Принадлежность к группе 2 достоверно увеличивала шансы достижения прироста 6МХТ более 20%. Некорригированное отношение шансов составило 16,392 (95% ДИ: 2,067–129,931; $p = 0,008$). Скорректированное отношение шансов оставалось идентичным (AOR = 16,392; 95% ДИ: 2,067–129,931; $p = 0,008$), что свидетельствует о независимой ассоциации предиктора. Визуализация на рисунке 68 показывает точечную оценку OR с широким доверительным интервалом, не пересекающим нейтральное значение 1, что подтверждает статистическую значимость результата.

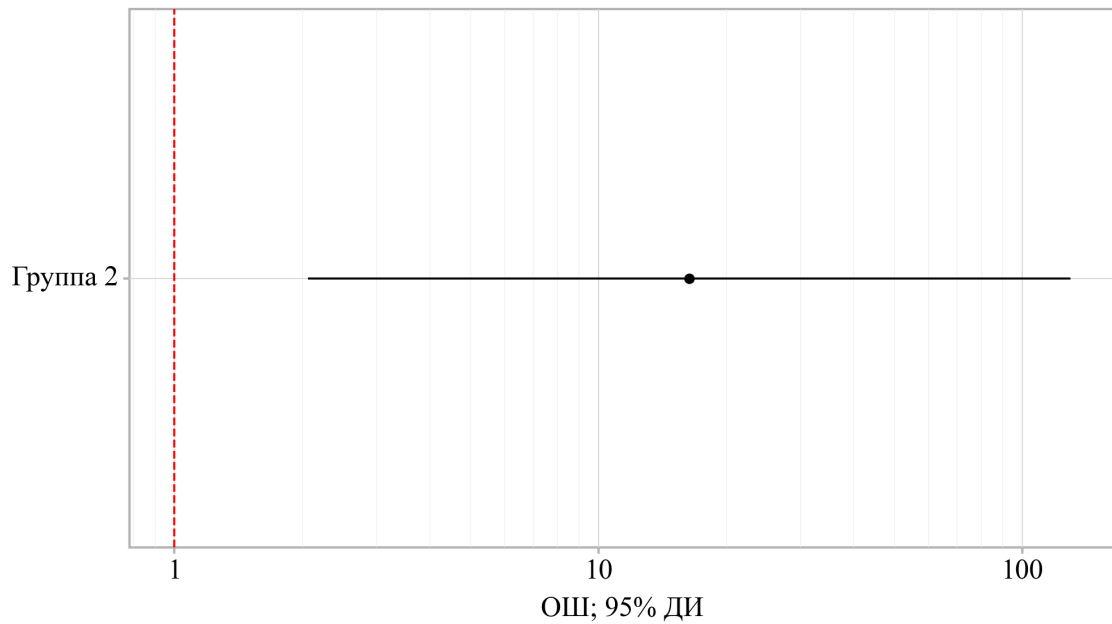


Рисунок 67 – Оценки отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом для вероятности достижения 6МХТ >20%

Полученные данные подтверждают, что принадлежность к группе 2 является сильным независимым предиктором достижения прироста дистанции 6МХТ более 20%.

Для оценки прогностической точности модели в отношении достижения прироста дистанции шестиминутной ходьбы (6МХТ) более 20% построена ROC-кривая. Кривая отражает соотношение чувствительности и (1 – специфичности) при различных пороговых значениях прогноза (Рисунок 68).

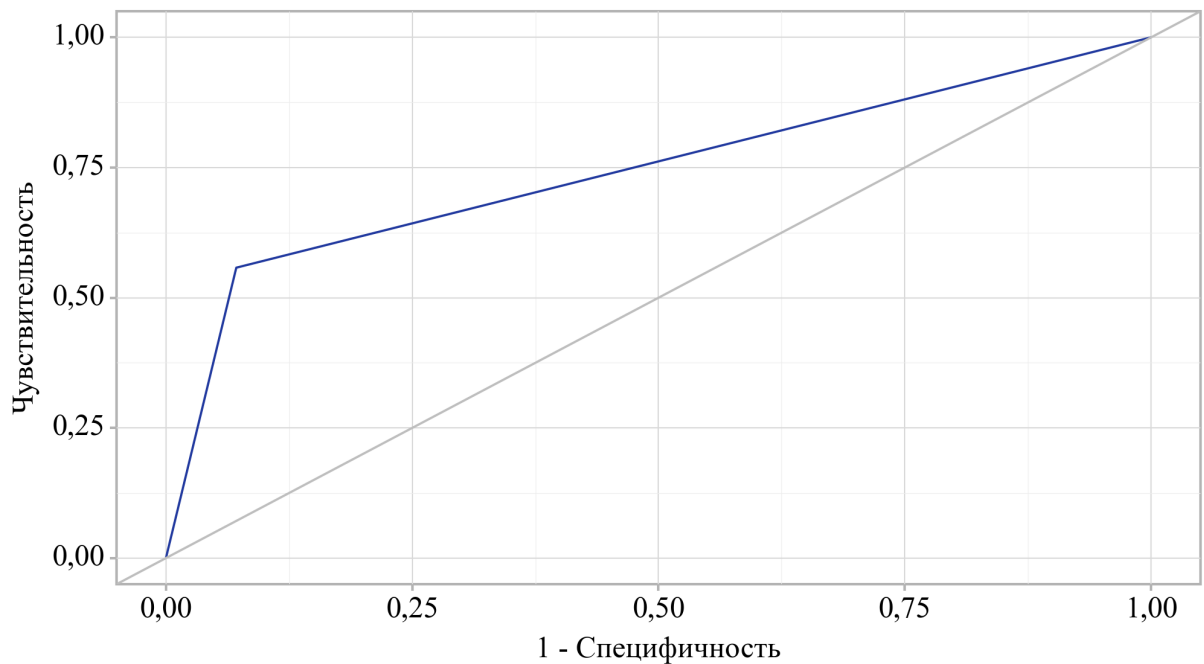


Рисунок 68 – ROC-кривая для модели прогнозирования достижения прироста 6МХТ > 20%

Анализ ROC-кривой показал приемлемую прогностическую способность модели. Наблюдается превышение линии равной вероятности, что свидетельствует о наличии диагностической ценности модели при прогнозировании достижения целевого прироста дистанции шестиминутной ходьбы.

Для определения оптимального порогового значения модели прогнозирования достижения прироста дистанции шестиминутной ходьбы (6МХТ) более 20% выполнен анализ чувствительности и специфичности в зависимости от изменения порога вероятности (Рисунок 69).

График демонстрирует обратную зависимость чувствительности и специфичности от порогового значения. Вертикальная линия соответствует выбранному оптимальному порогу, обеспечивающему баланс между максимальной чувствительностью и специфичностью модели для прогнозирования достижения целевого прироста дистанции.

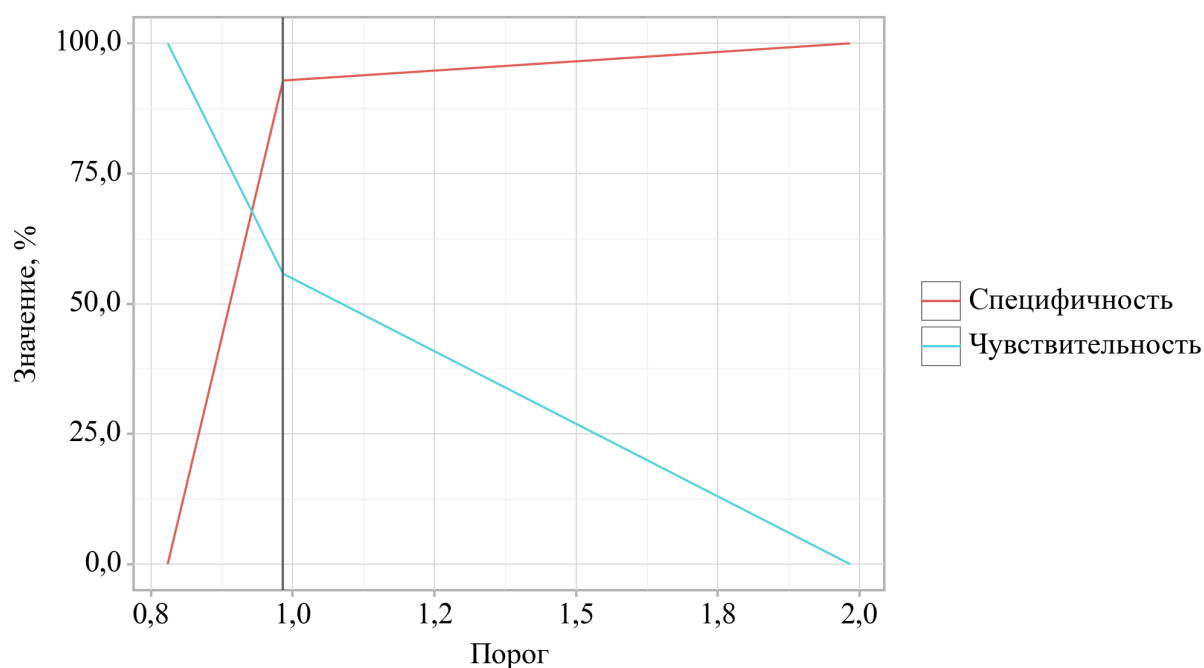


Рисунок 69 – Зависимость чувствительности и специфичности от порогового значения вероятности достижения 6МХТ >20%

Для оценки качества прогностической модели по достижению прироста дистанции шестиминутной ходьбы (6МХТ) более 20% выполнен анализ чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности в зависимости от выбранного порогового значения логистической функции Р (Таблица 67).

Таблица 67 – Пороговые значения логистической функции Р для прогнозирования достижения 6МХТ >20%

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,983	55,8	92,9	88,6	67,7

Оптимальным оказалось пороговое значение $P=0,983$, при котором чувствительность модели составила 55,8%, специфичность – 92,9%, положительная прогностическая ценность (PPV) – 88,6%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) – 67,7%. Выбранный порог обеспечил максимальное значение индекса Юдена. Модель характеризуется хорошим качеством классификации при высоких значениях специфичности.

Площадь под ROC-кривой составила 0,743 (95% ДИ: 0,625–0,861), что свидетельствует о приемлемой дискриминационной способности модели при прогнозировании достижения прироста 6МХТ более 20%.

Проведён множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на значение сосудистой компоненты комплексной кардиоваскулярной травмы (ККТ1) через 36 месяцев наблюдения. В Таблице 68 приведены значения коэффициентов регрессии (В), стандартных ошибок, t-статистик и уровней значимости (p) (число наблюдений – 118; Таблица 68).

Таблица 68 – Модель множественной регрессии зависимости ККТ1 через 36 месяцев от группы, СНпФВ и наличия сахарного диабета 2 типа

	В	Стд. ошибка	t	p
Intercept	0,201	0,069	2,902	0,004
Группа 2	-0,206	0,071	-2,885	0,005
СНпФВ	-0,185	0,073	-2,527	0,013
СД: Наличие	0,247	0,069	3,568	< 0,001

Наблюдаемая зависимость ККТ1 (сосудистой) через 36 месяцев от группы УНКП, типа ХСН по ФВ ЛЖ, исходного наличия СД 2 типа описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{ККТ1}_36\text{сумм}} = 0,201 - 0,206X_{\text{Группа 2}} - 0,185X_{\text{СНпФВ}} + 0,247X_{\text{СД}}, \quad (33)$$

где Y – величина ККТ, $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{СНпФВ}}$ – тип ХСН по ФВ (0 – СНпФВ, 1 – СНпФВ), $X_{\text{СД}}$ – исходное наличие СД 2 типа (0 – Отсутствие, 1 – Наличие).

При изменении категории группы «Группа 2» следует ожидать уменьшение сосудистой ККТ через 36 месяцев на 0,206, при изменении категории на «СНпФВ» следует ожидать уменьшение сосудистой ККТ через 36 месяцев на 0,185, при изменении категории на наличие СД следует ожидать увеличение сосудистой ККТ через 36 месяцев на 0,247.

Коэффициент корреляции между фактическими и предсказанными значениями составил $r_{xy} = 0,398$, что указывает на умеренную степень согласованности модели с эмпирическими данными. Модель объясняет 15,8% вариабельности показателя ККТ1 через 36 месяцев.

Проведён множественный регрессионный анализ для оценки влияния клинических факторов на изменение общего показателя комплексной кардиоваскулярной травмы (ККТ2) через 36 месяцев наблюдения. В Таблице 69 представлены значения коэффициентов регрессии (В), стандартных ошибок, t-статистик и уровней значимости (p).

Таблица 69 – Модель множественной регрессии зависимости ККТ2 через 36 месяцев от группы, наличия сахарного диабета и фракции выброса левого желудочка

	В	Стд. ошибка	t	p
Intercept	1,796	0,481	3,730	< 0,001
Группа 2	-0,370	0,104	-3,544	< 0,001
СД: Наличие	0,269	0,104	2,598	0,011
ФВ ЛЖ	-0,035	0,012	-2,946	0,004

Наблюдаемая зависимость ККТ2 (общей) через 36 месяцев от группы УНКП, исходного наличия СД 2 типа, исходного уровня ФВ ЛЖ описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{ККТ2}_36\text{сумм}} = 1,796 - 0,370X_{\text{Группа 2}} + 0,269X_{\text{СД}} - 0,035X_{\text{ФВ}}, \quad (34)$$

где Y – величина ККТ2, $X_{\text{Группа 2}}$ – группа УНКП (0 – Группа 1, 1 – Группа 2), $X_{\text{Наличие}}$ – исходное наличие СД 2 типа (0 – Отсутствие, 1 – Наличие), $X_{\text{ФВ}}$ – исходный уровень ФВ ЛЖ.

При изменении категории группы «Группа 2» следует ожидать уменьшение общей ККТ через 36 месяцев на 0,370, при изменении категории на наличие СД следует ожидать увеличение общей ККТ через 36 месяцев на 0,269, при увеличении ФВ на 1 следует ожидать уменьшение общей ККТ через 36 месяцев на 0,035.

Коэффициент корреляции между фактическими и предсказанными значениями составил $r_{xy} = 0,416$, что свидетельствует об умеренной степени линейной связи. Модель объясняет 17,3% вариабельности показателя ККТ2.

С увеличением количества процедур УНКП до 2 курсов в год шансы развития ККТ2 за 24-месячный период оказались ниже в 4,2 раза, а недостижения

первичной конечной точки (увеличение проходимой дистанции в 6МХТ >20%) – в 16,4 раза (Рисунок 70) [17].

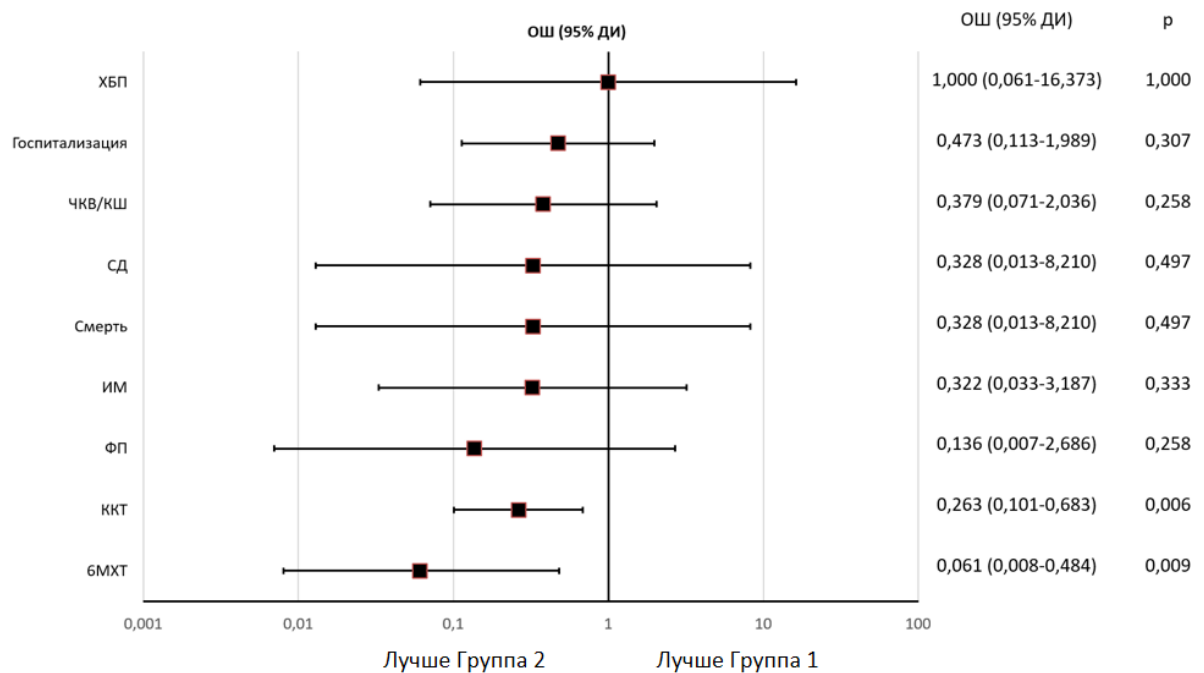


Рисунок 70 – Отношение шансов развития конечных точек за 24 месяца [17]

При росте количества процедур УНКП до 70 в год (2 курса по 35 ч) шансы развития ККТ2 за 36-месячный период исследования в Группе 2 оказались ниже, чем в Группе 1 в 4,8 раза, при этом шансы недостижения увеличения проходимой дистанции в 6МХТ на 20% и более – в 31,3 раза (Рисунок 71).

Таким образом, при увеличении сроков наблюдения увеличивается и эффективность проводимого лечения с включением УНКП. Влияние на частоту ККТ2 произошло преимущественно за счет снижения частоты новых случаев СД 2 типа, ИМ и летальных исходов.

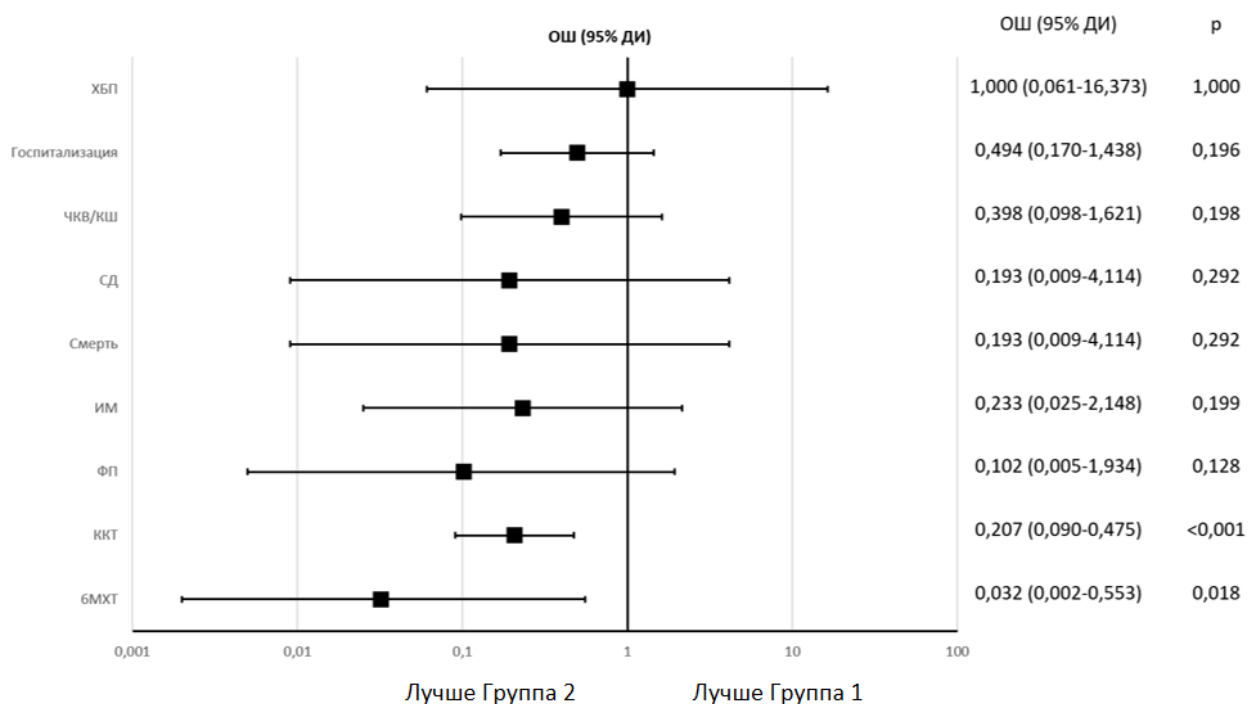


Рисунок 71 – Отношение шансов развития конечных точек за 36 месяцев [33]

Проведён анализ ассоциации между динамикой количественных показателей и вероятностью достижения целевого клинического исхода. Визуализация выполнена в формате оценки отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами для каждого из изучаемых предикторов (Рисунок 72).

Была разработана прогностическая модель (Рисунок 72) для определения вероятности ККТ2 в зависимости от $\Delta\%$ СКФ, $\Delta\%$ Ю, $\Delta\%$ ИМТ36, $\Delta\%$ ПКС, $\Delta\%$ ППК, $\Delta\%$ CASP, Количество часов УНКП (число наблюдений – 116). Запись описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = -35,669 - 1,325 \times \Delta\%СКФ + 0,117 \times \Delta\%Ю + 0,117 \times \Delta\%ИМТ36 + 0,017 \times \Delta\%ПКС + 5,312 \times \Delta\%ППК + 0,119 \times \Delta\%CASP + 0,383 \times \text{Количество часов УНКП}, \quad (35)$$

где P – оценка вероятности ЕСТЬ, z – значение логистической функции.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по

сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 74,6%.

Предикторы	OR; 95% ДИ		OR; 95% ДИ	p
% Δ СКФ			0,266; 0,046 – 0,530	0,008
$\Delta\%$ Ю			0,124; 0,095 – 0,790	0,011
$\Delta\%$ ИМТ36			0,220; 0,013 – 0,848	0,015
$\Delta\%$ ПКС			0,317; 0,135 – 0,933	0,009
$\Delta\%$ ППК			0,496; 0,119 – 0,870	<0,001
$\Delta\%$ CASP			0,627; 0,235 – 0,958	0,018
Часы УНКП			0,065; 0,003 – 0,478	<0,001

Рисунок 72 – Оценки отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами для количественных предикторов достижения клинического исхода (36 месяцев)

Для оценки прогностической эффективности модели, основанной на количественных предикторах, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и (1 – специфичности) при различных пороговых значениях вероятности достижения клинического исхода (Рисунок 73).

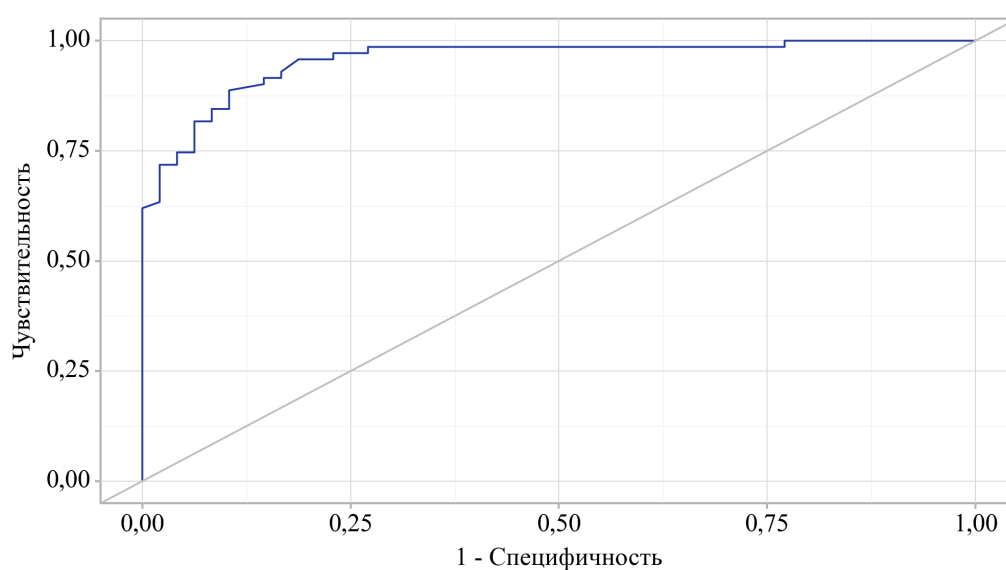


Рисунок 73 – ROC-кривая прогностической модели для достижения целевого ККТ2 (36 месяцев)

Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором ККТ2 (AUC = 0,957; 95% ДИ: 0,921 – 0,992, $p < 0,001$).

Проведённый анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показал наличие устойчивого прогностического потенциала. ROC-кривая существенно отклоняется от линии равной вероятности, что подтверждает высокую дискриминационную способность модели. Оптимальное пороговое значение составило 0,626, при котором достигнута чувствительность 88,7% и специфичность 89,6%. Выбранный порог обеспечивает надёжное разделение пациентов по вероятности достижения клинического исхода с высокой точностью классификации (Рисунок 74, Таблица 70).

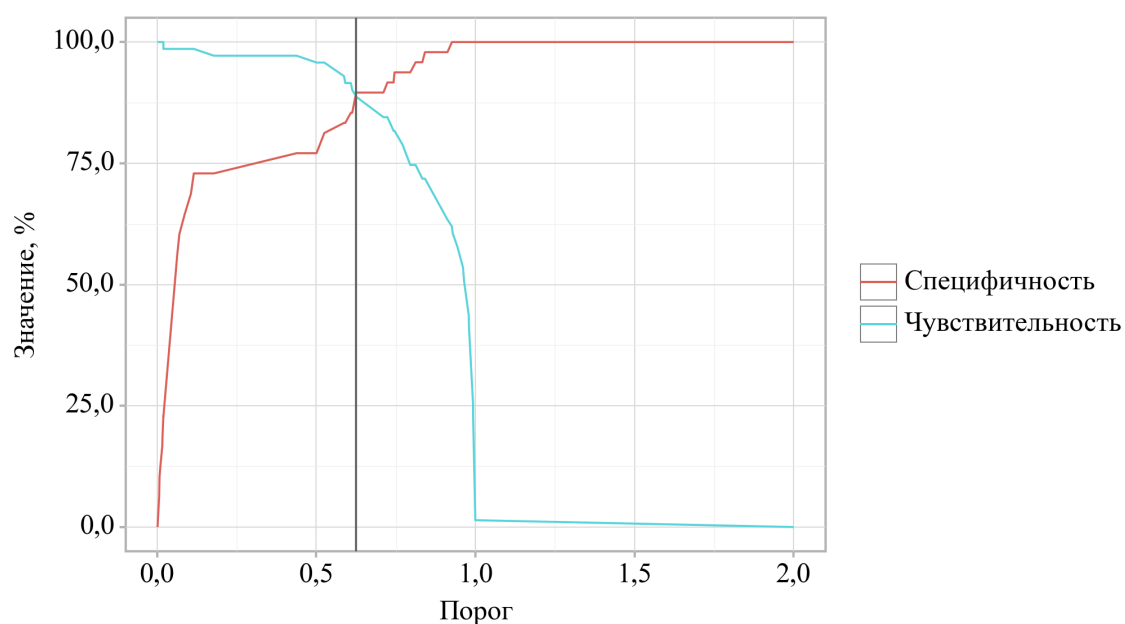


Рисунок 74 – Зависимость чувствительности и специфичности от порогового значения вероятности достижения клинического исхода

Таблица 70 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,964	50,7	100,0	100,0	67,0
0,961	53,5	100,0	100,0	68,3
0,944	57,7	100,0	100,0	70,3
0,929	60,6	100,0	100,0	71,7
0,926	62,0	100,0	100,0	72,4

Продолжение Таблицы 70

0,912	63,4	97,9	96,8	72,8
0,842	71,8	97,9	97,2	77,7
0,833	71,8	95,8	94,5	77,3
0,812	74,6	95,8	94,7	79,1
0,795	74,6	93,8	92,3	78,7
0,771	78,9	93,8	92,7	81,6
0,746	81,7	93,8	92,9	83,7
0,743	81,7	91,7	90,7	83,4
0,724	84,5	91,7	91,0	85,5
0,711	84,5	89,6	89,0	85,3
0,626	88,7	89,6	89,5	88,8
0,613	90,1	85,4	86,1	89,7
0,609	91,5	85,4	86,3	91,0
0,591	91,5	83,3	84,6	90,8
0,587	93,0	83,3	84,8	92,2
0,526	95,8	81,2	83,6	95,1
0,501	95,8	77,1	80,7	94,8
0,438	97,2	77,1	80,9	96,5
0,179	97,2	72,9	78,2	96,3
0,116	98,6	72,9	78,4	98,1
0,107	98,6	68,8	75,9	98,0
0,087	98,6	64,6	73,6	97,9
0,070	98,6	60,4	71,4	97,7
0,064	98,6	56,2	69,3	97,6

3.9 Анализ долгосрочных эффектов (36 месяцев) усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Был проведен анализ динамики маркеров гликемического контроля, толерантности к нагрузке, систолической функции у пациентов ХСН с сопутствующим СД 2 типа (Таблица 71).

Таблица 71 – Динамика изучаемых параметров в подгруппах

Параметр	Период	Группа 1 (n=31)	Группа 2 (n=31)	p
6МХТ, м	Исходно	284 (243; 325)	306 (280; 321)	0,355
	Через 12 мес	355 (304; 389)	426 (356; 471)	<0,001
	Через 24 мес	380 (325; 416)	481 (423; 502)	<0,001
	Через 36 мес	382 (328; 418)	489 (447; 511)	<0,001
	p	< 0,001	< 0,001	

Продолжение Таблицы 71

NT-proBNP, пг/мл	Исходно	1060 (921; 1148)	1038 (932; 1230)	0,827
	Через 12 мес	198 (172; 244)	157 (134; 190)	<0,001
	Через 24 мес	161 (142; 209)	145 (121; 172)	0,004
	Через 36 мес	154 (136; 196)	144 (120; 167)	0,032
	р	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ, %	Исходно	37,0 (28,5; 44,0)	35,0 (29,5; 44,5)	0,949
	Через 12 мес	40,0 (31,0; 48,0)	44,0 (37,0; 53,0)	0,044
	Через 24 мес	42,0 (32,5; 50,0)	49,0 (41,0; 54,0)	0,026
	Через 36 мес	43,0 (33,5; 51,5)	51,0 (43,0; 54,0)	0,033
	р	<0,001	<0,001	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	58,6 (50,2; 67,7)	57,2 (51,0; 76,7)	0,714
	Через 12 мес	58,5 (49,2; 67,5)	60,6 (54,4; 78,7)	0,245
	Через 24 мес	58,7 (49,7; 67,4)	61,2 (55,0; 79,0)	0,226
	Через 36 мес	58,6 (50,2; 67,6)	60,5 (53,5; 78,9)	0,304
	р	0,087	<0,001	
ИМТ, кг/м ²	Исходно	27,5 (24,5; 30,8)	29,7 (26,5; 31,3)	0,129
	Через 12 мес	27,4 (24,4; 30,6)	28,6 (25,9; 30,1)	0,482
	Через 24 мес	27,6 (24,6; 30,9)	28,5 (25,8; 29,9)	0,690
	Через 36 мес	27,6 (24,5; 30,9)	28,3 (25,6; 29,8)	0,865
	р	<0,001	<0,001	
ГПН, ммоль/л	Исходно	7,05 (6,62; 7,30)	7,10 (6,55; 7,70)	0,613
	Через 12 мес	6,60 (6,33; 6,90)	6,40 (5,90; 6,90)	0,214
	Через 24 мес	6,35 (6,12; 6,60)	6,10 (5,70; 6,60)	0,163
	Через 36 мес	6,15 (5,90; 6,45)	5,80 (5,45; 6,30)	0,055
	р	<0,001	<0,001	
HbA1c, %	Исходно	7,60 (7,30; 8,00)	7,50 (7,22; 7,78)	0,543
	Через 12 мес	7,30 (7,00; 7,60)	7,20 (6,83; 7,40)	0,361
	Через 24 мес	7,10 (6,80; 7,50)	6,90 (6,53; 7,07)	0,040
	Через 36 мес	7,00 (6,80; 7,40)	6,65 (6,33; 6,80)	<0,001
	р	<0,001	<0,001	
НОМА-IR	Исходно	6,00 (480; 6,80)	5,75 (4,88; 6,55)	0,940
	Через 12 мес	5,70 (4,50; 6,50)	4,85 (4,30; 5,57)	0,091
	Через 24 мес	5,50 (4,30; 6,10)	4,60 (4,10; 5,35)	0,072
	Через 36 мес	5,40 (4,20; 5,90)	4,40 (3,90; 5,07)	0,038
	р	<0,001	<0,001	
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (25-й процентиль; 75-й процентиль).				

За время наблюдения (36 мес) в обеих группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН в Группе 1 с 2,32 до 2,23; $p=0,047$) и в Группе 2 – с 2,48 до 1,77; $p<0,001$).

В Группе 1 (на 32,0%; 95% ДИ 29,8-34,2) и Группе 2 (на 61,6%; 95% ДИ 56,2-67,0) отмечено значимое увеличение пройденного расстояния в 6МХТ ($p<0,001$ между группами).

Также в Группы 1 и 2 через 36 мес выявлено значимое увеличение ФВ ЛЖ и снижение уровня NT-proBNP, более выраженное в Группе 2 ($p=0,032$).

При оценке динамики маркеров гликемического контроля отмечено значимое снижение через 36 мес уровней ГПН, HbA1c, а также НОМА-IR в Группы 1 и 2, причем динамика HbA1c и НОМА-IR была значимо лучше в Группе 2 по сравнению с Группой 1.

Динамика сосудистых показателей представлена в Таблице 72.

Таблица 72 – Динамика параметров капилляроскопии и фотоплетизмографии в подгруппах

Параметр	Группа	Me	$Q_1 - Q_3$	n	p
ΔSI , %	Группа 1	3,40	3,00 – 5,30	29	< 0,001
	Группа 2	8,00	7,25 – 12,85	31	
ΔPS , %	Группа 1	4,80	2,70 – 5,30	29	< 0,001
	Группа 2	55,60	18,2 – 56,4	31	
ΔRI , %	Группа 1	3,90	3,80 – 4,00	29	< 0,001
	Группа 2	16,10	10,7 – 16,1	31	
ΔIO , %	Группа 1	3,10	2,90 – 6,10	29	< 0,001
	Группа 2	18,60	17,9 – 18,9	31	
$\Delta PKC_{п}$, %	Группа 1	2,20	2,10 – 2,30	29	< 0,001
	Группа 2	10,40	4,25 – 11,60	31	
$\Delta PKC_{рг}$, %	Группа 1	4,10	1,60 – 4,50	29	< 0,001
	Группа 2	19,00	4,60 – 19,10	31	
$\Delta PKC_{сво}$, %	Группа 1	1,60	-2,20 – 1,60	29	< 0,001
	Группа 2	16,80	5,60 – 18,55	31	
$\Delta ППК$, %	Группа 1	1,50	1,50 – 6,10	29	< 0,001
	Группа 2	4,80	4,80 – 6,10	31	
$\Delta ПКВ$, %	Группа 1	27,90	27,4 – 33,9	29	< 0,001
	Группа 2	94,40	34,3 – 95,1	31	
$\Delta CASP$, %	Группа 1	2,40	1,70 – 3,80	29	< 0,001
	Группа 2	4,70	4,30 – 4,90	31	
ΔrAI , %	Группа 1	3,00	3,00 – 4,20	29	< 0,001
	Группа 2	12,50	4,20 – 12,50	31	

Первичные и вторичные конечные точки. Через 36 мес доля пациентов с уровнем HbA1c $\leq 7,5\%$ (первичная конечная точка) в Группе 1 увеличилась с 45,2% (n=14) до 83,9% (n=26), в Группе 2 – с 51,6% (n=16) до 96,8% (n=30). Доля пациентов с уровнем HbA1c $\leq 7,0\%$ (первичная конечная точка) в Группе 1 увеличилась с 16,1% (n=5) до 51,6% (n=16), в Группе 2 – с 12,9% (n=4) до 90,3% (n=28).

Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния по данным 6МХТ >20% через 36 мес (вторичная конечная точка) в Группе 1 и 2 составила 90,3% и 100% соответственно ($p=0,238$) [17].

Развитие сосудистой комбинированной конечной точки (ККТ1) зафиксировано в 35,5% случаев в Группе 1 (11 пациентов; среднее значение 0,42; 95% ДИ 0,19–0,65) и в 12,9% случаев в Группе 2 (4 пациента; среднее значение 0,06; 95% ДИ –0,03–0,16). Сравнение ККТ1 между группами показало статистически значимые различия ($p = 0,005$; t-критерий Уэлча).

Развитие общей комбинированной конечной точки (ККТ2) отмечено у 64,5% пациентов Группы 1 (20 случаев; среднее значение 0,71; 95% ДИ 0,39–1,03) и у 29,0% пациентов Группы 2 (9 случаев; среднее значение 0,23; 95% ДИ 0,07–0,38). При сравнении ККТ2 между группами также выявлены статистически значимые различия ($p = 0,008$; F-критерий Уэлча).

Графическое представление бессобытийной выживаемости в исследуемых подгруппах пациентов с сахарным диабетом 2 типа приведено на Рисунке 75.

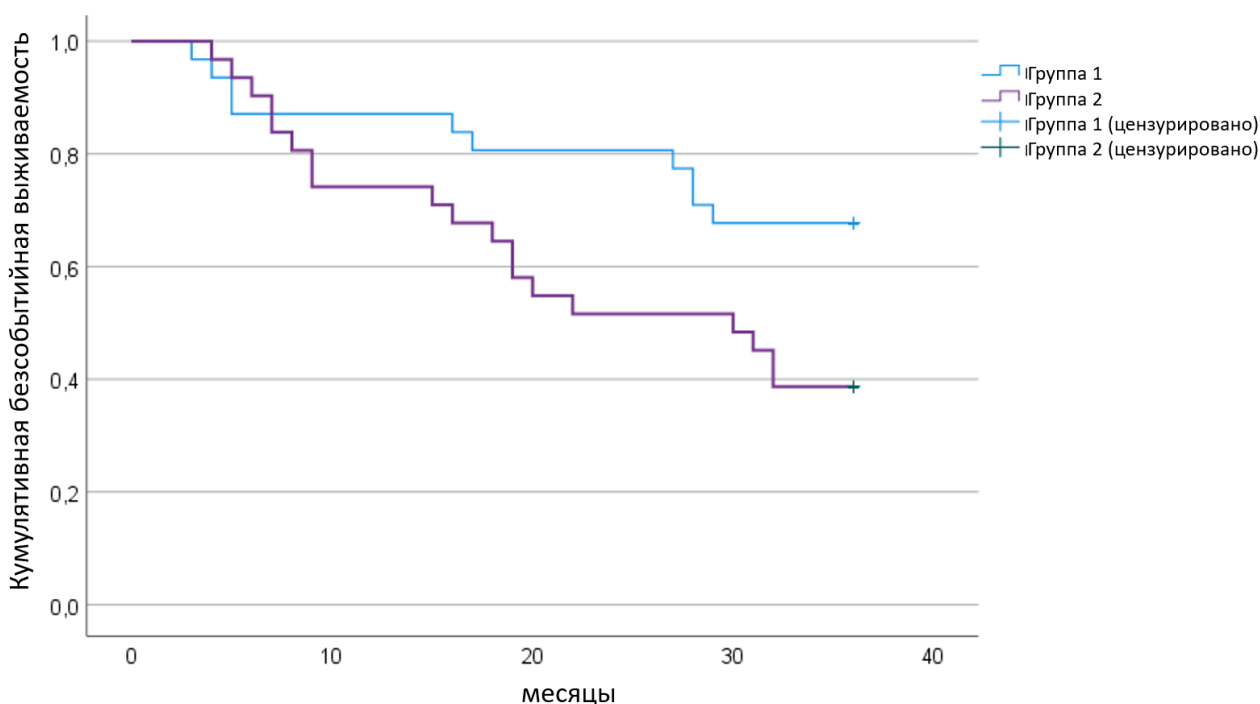


Рисунок 75 – Анализ бессобытийной (ККТ2) выживаемости в изучаемых подгруппах СД 2 типа ($n=62$)

3.10 Анализ долгосрочных (36 месяцев) эффектов усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующей хронической болезнью почек

Был проведен анализ динамики изучаемых показателей у пациентов ХСН с сопутствующей ХБП 3-5 стадий (Таблица 73).

Таблица 73 – Динамика изучаемых параметров в подгруппах

Параметр	Период	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=21)	p
6МХТ, м	Исходно	311 (250; 331)	307 (261; 321)	0,920
	Через 12 мес	365 (313; 390)	438 (330; 460)	0,011
	Через 24 мес	376 (335; 417)	481 (400; 503)	0,002
	Через 36 мес	381 (337; 420)	489 (416; 512)	<0,001
	p	< 0,001	< 0,001	
NT-proBNP, пг/мл	Исходно	1019 (884; 1148)	1022 (929; 1248)	0,473
	Через 12 мес	380 (278; 402)	332 (265; 407)	0,057
	Через 24 мес	342 (306; 401)	268 (226; 354)	<0,001
	Через 36 мес	265 (241; 325)	168 (146; 232)	<0,001
	P	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ, %	Исходно	37,0 (27,0; 45,0)	35,0 (32,0; 45,0)	0,588
	Через 12 мес	40,0 (30,0; 50,0)	44,0 (41,0; 53,0)	0,040
	Через 24 мес	41,0 (31,0; 52,0)	49,0 (45,0; 54,0)	0,032
	Через 36 мес	43,0 (32,0; 53,0)	51,0 (46,0; 54,0)	0,047
	P	<0,001	<0,001	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	51,4 (48,2; 58,6)	52,6 (50,5; 54,7)	0,860
	Через 12 мес	51,5 (48,3; 57,5)	55,5 (52,4; 59,1)	0,113
	Через 24 мес	51,4 (48,3; 58,0)	56,1 (53,0; 59,7)	0,078
	Через 36 мес	51,3 (48,2; 58,6)	54,4 (53,2; 57,9)	0,178
	P	0,265	<0,001	
ИМТ, кг/м ²	Исходно	27,2 (24,5; 28,7)	29,4 (26,1; 31,4)	0,083
	Через 12 мес	27,2 (24,4; 28,6)	29,1 (25,1; 30,1)	0,272
	Через 24 мес	27,1 (24,6; 28,6)	28,8 (24,9; 30,0)	0,393
	Через 36 мес	26,9 (24,5; 28,6)	28,5 (24,8; 29,8)	0,507
	P	0,032	<0,001	
ГПН, ммоль/л	Исходно	7,05 (6,50; 7,22)	7,00 (6,70; 7,70)	0,676
	Через 12 мес	6,60 (6,17; 6,85)	6,30 (6,00; 6,90)	0,353
	Через 24 мес	6,35 (5,95; 6,62)	6,00 (5,70; 6,60)	0,308
	Через 36 мес	6,15 (5,85; 6,53)	5,80 (5,50; 6,30)	0,166
	P	<0,001	<0,001	

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).

За время наблюдения (36 мес) во всех группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН, значимо более выраженное ($p < 0,001$) в Группе 2 ($2,43 \pm 0,51$ до $1,67 \pm 0,48$; $p < 0,019$) по сравнению с Группой 1 ($2,29 \pm 0,46$ до $2,19 \pm 0,51$; $p = 0,399$). Значимая динамика ФВ ЛЖ через 36 месяцев выявлена как в Группе 1 так и в Группе 2, однако была более выражена в последней. Также во всех группах отмечена значимая динамика уровня NT-proBNP, которая оказалась значимо более выраженной в Группе 2 по сравнению с Группой 1 только через 24 и 36 месяцев. Увеличение пройденного расстояния в 6МХТ было значимо больше в Группе 2 по сравнению с Группой 1 ($p < 0,001$).

Динамика сосудистых показателей представлена в Таблице 74.

Таблица 74 – Динамика параметров капилляроскопии и фотоплетизмографии в подгруппах

Параметр	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
ΔSI , %	Группа 1	3,40	3,00 – 5,60	17	< 0,001
	Группа 2	7,70	7,20 – 12,45	20	
ΔPS , %	Группа 1	4,80	2,70 – 5,20	17	< 0,001
	Группа 2	55,65	18,5 – 56,4	20	
ΔRI , %	Группа 1	3,90	3,80 – 3,90	17	< 0,001
	Группа 2	16,10	10,8 – 16,1	20	
ΔIO , %	Группа 1	3,10	3,00 – 6,10	17	< 0,001
	Группа 2	18,85	18,2 – 19,2	20	
$\Delta ПКСп$, %	Группа 1	2,30	2,10 – 4,05	19	< 0,001
	Группа 2	10,40	4,45 – 11,60	20	
$\Delta ПКСрг$, %	Группа 1	4,10	1,60 – 4,50	19	< 0,001
	Группа 2	18,70	4,60 – 19,10	20	
$\Delta ПКСво$, %	Группа 1	1,60	-3,95 – 1,60	19	< 0,001
	Группа 2	16,80	5,60 – 18,40	20	
$\Delta ППК$, %	Группа 1	1,50	1,50 – 6,10	17	< 0,001
	Группа 2	4,85	4,80 – 6,10	20	
$\Delta ПКВ$, %	Группа 1	27,90	27,4 – 33,9	17	< 0,001
	Группа 2	94,85	34,3 – 95,2	20	
$\Delta CASP$, %	Группа 1	2,40	2,30 – 3,80	17	< 0,001
	Группа 2	4,70	4,38 – 4,83	20	
ΔrAI , %	Группа 1	3,00	3,00 – 4,20	17	< 0,001
	Группа 2	12,50	4,28 – 12,50	20	

Первичные и вторичные конечные точки. Доли пациентов с увеличением пройденного расстояния по данным 6МХТ $>20\%$ через 36 мес (вторичная конечная точка) в Группе 2 и 1 составили 100% ($n=21$) и $85,7\%$ ($n=18$) соответственно ($p=0,232$) [23].

Исходя из полученных данных на этапе 36 месяцев были выявлены статистически значимая динамика СКФ отмечена только в Группе 2 ($p < 0,001$; используемый метод: критерий Фридмана).

Развитие ККТ1 (сосудистой) отмечено в 9 случаях в Группе 1 ($42,9\%$; $0,43$, 95% ДИ $0,12-0,74$), в 1 ($4,8\%$; $0,05$, 95% ДИ $-0,05-0,15$) случаях в Группе 2. При сопоставлении ККТ1 (сосудистой) в зависимости от группы, удалось выявить статистически значимые различия ($p = 0,022$; используемый метод: t -критерий Уэлча). Развитие ККТ2 (общая) отмечено в 13 ($61,9\%$; $0,67$, 95% ДИ $0,30-1,03$) случае в Группе 1, в 3 ($14,3\%$; $0,14$, 95% ДИ $-0,02-0,31$) – в Группе 2. В результате оценки ККТ2 (общей) в зависимости от группы, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,010$; используемый метод: F -критерий Уэлча). Анализ бессобытийной выживаемости в изучаемых подгруппах ХБП 3-5 стадий представлен на Рисунке 76.

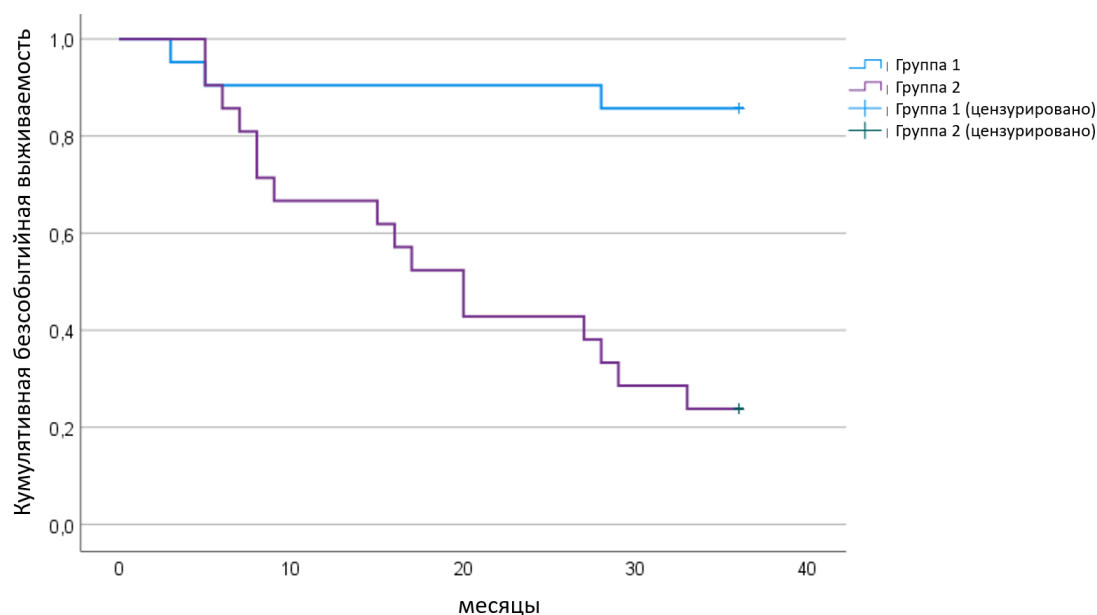


Рисунок 76 – Анализ бессобытийной (ККТ2) выживаемости в изучаемых подгруппах ХБП 3-5 стадий ($n=42$)

3.11 Анализ долгосрочных (36 месяцев) эффектов усиленной наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сопутствующим ожирением

Был проведен анализ динамики толерантности к нагрузке, систолической функции у пациентов ХСН с сопутствующим ожирением (Таблица 75).

Таблица 75 – Динамика изучаемых параметров в подгруппах с сопутствующим ожирением

Параметр	Период	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=23)	p
6МХТ, м	Исходно	303 (271, 337)	307 (260; 316)	0,652
	Через 12 мес	379 (330; 395)	419 (360; 454)	0,007
	Через 24 мес	401 (349; 416)	481 (386; 494)	0,009
	Через 36 мес	403 (352; 419)	489 (394; 503)	0,002
	P	< 0,001	< 0,001	
NT-proBNP, пг/мл	Исходно	951 (869; 1125)	1104 (941; 1393)	0,178
	Через 12 мес	202 (174; 237)	169 (141; 194)	0,018
	Через 24 мес	162 (141; 191)	147 (124; 169)	0,044
	Через 36 мес	157 (137; 181)	143 (121; 164)	0,014
	P	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ, %	Исходно	37,5 (29,0; 44,0)	39,0 (31,0; 44,5)	0,788
	Через 12 мес	41,5 (31,8; 48,3)	48,0 (39,0; 52,5)	0,086
	Через 24 мес	42,5 (32,8; 50,3)	52,0 (43,0; 55,0)	0,025
	Через 36 мес	44,5 (33,8; 52,0)	53,0 (45,0; 54,0)	0,041
	P	<0,001	<0,001	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	65,9 (63,2; 75,6)	60,5 (54,0; 72,9)	0,252
	Через 12 мес	66,3 (63,3; 75,5)	63,1 (58,3; 78,7)	0,644
	Через 24 мес	66,6 (63,3; 75,6)	62,6 (58,9; 79,5)	0,697
	Через 36 мес	66,6 (63,1; 75,6)	63,0 (57,1; 77,1)	0,543
	P	0,003	<0,001	
ИМТ, кг/м ²	Исходно	31,1 (30,6; 33,9)	31,8 (31,0; 32,6)	0,561
	Через 12 мес	30,9 (30,4; 33,7)	31,0 (29,7; 32,2)	0,189
	Через 24 мес	31,2 (30,6; 34,0)	30,8 (29,6; 31,9)	0,050
	Через 36 мес	31,1 (30,5; 33,9)	30,6 (29,4; 31,7)	0,023
	P	<0,001	<0,001	
ГПН, ммоль/л	Исходно	5,95 (5,60; 7,22)	6,60 (5,95; 7,55)	0,127
	Через 12 мес	5,85 (5,50; 6,83)	6,00 (5,70; 6,80)	0,323
	Через 24 мес	5,80 (5,50; 6,43)	5,90 (5,60; 6,50)	0,608
	Через 36 мес	5,80 (5,40; 6,22)	5,70 (5,50; 6,20)	0,912
	P	<0,001	<0,001	
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).				

За время наблюдения (12 мес) во всех группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН, при этом значимые различия отмечены как в Группе 2 (с 2,30 до 1,87; $p < 0,001$) так и в Группе 1 (2,40 до 2,15; $p = 0,013$).

Увеличение пройденного расстояния в 6МХТ было значимо больше в Группе 2 по сравнению с Группой 1 через 12, 24 и 36 месяцев.

Также в Группе 2 через 24 и 36 мес выявлено значимое большее увеличение ФВ ЛЖ и значимое большее снижение уровня NT-proBNP по сравнению с Группой 1.

При оценке изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за 36 месяцев, несмотря на статистически значимую внутригрупповую динамику, межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,543$; U-критерий Манна–Уитни).

Согласно данным Таблицы 75, на этапах 24 и 36 месяцев зафиксированы статистически значимые различия между группами по динамике индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,007$; U-критерий Манна–Уитни). При этом уровень глюкозы плазмы натощак оставался сопоставимым между группами, без выявления статистически значимых различий.

Динамика сосудистых показателей представлена в Таблице 76.

Таблица 76 – Динамика параметров капилляроскопии и фотоплетизмографии в подгруппах с сопутствующим ожирением

Параметр	Группа	Me	$Q_1 - Q_3$	n	p
ΔSI , %	Группа 1	3,30	2,85 – 3,90	19	< 0,001
	Группа 2	8,00	7,15 – 10,45	23	
ΔPS , %	Группа 1	4,90	4,60 – 5,55	19	< 0,001
	Группа 2	55,70	36,0 – 56,5	23	
ΔRI , %	Группа 1	4,00	3,90 – 4,00	19	< 0,001
	Группа 2	16,10	13,3 – 16,1	23	
ΔIO , %	Группа 1	3,10	3,00 – 3,35	19	< 0,001
	Группа 2	18,80	18,3 – 19,0	23	
$\Delta PKC_{\text{п}}$, %	Группа 1	2,20	2,10 – 2,30	20	< 0,001
	Группа 2	10,90	7,45 – 11,60	23	
$\Delta PKC_{\text{срг}}$, %	Группа 1	4,35	2,60 – 4,62	20	< 0,001
	Группа 2	18,40	11,2 – 19,1	23	
$\Delta PKC_{\text{сво}}$, %	Группа 1	-1,30	-3,38 – 1,60	20	< 0,001
	Группа 2	17,40	11,2 – 18,4	23	

Продолжение Таблицы 76

ΔППК, %	Группа 1	1,50	1,50 – 1,55	19	< 0,001
	Группа 2	4,80	4,80 – 5,50	23	
ΔПКВ, %	Группа 1	27,90	27,3 – 28,6	19	< 0,001
	Группа 2	94,40	64,1 – 95,1	23	
ΔCASP, %	Группа 1	2,30	1,70 – 2,40	19	< 0,001
	Группа 2	4,70	4,35 – 4,95	23	
ΔrAI, %	Группа 1	3,00	3,00 – 3,00	19	< 0,001

Первичные и вторичные конечные точки. Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния по данным 6МХТ >20% через 12 мес (вторичная конечная точка) в Группе 2 и 1 составила 100% (n=23) и 80,0% (n=16) соответственно (p=0,039) [23].

Развитие ККТ1 (сосудистой) отмечено в 6 (27,3%; 0,30, 95% ДИ 0,03-0,57) случаях в Группе 1, при их отсутствии в Группе 2. При сопоставлении ККТ1 (сосудистой) в зависимости от группы, выявлены статистически значимые различия (p = 0,030; используемый метод: t-критерий Уэлча). Развитие ККТ2 (общая) отмечено в 11 (50,0%; 0,55, 95% ДИ 0,23-0,87) случаях в Группе 1 и в 6 (26,1%; 0,26, 95% ДИ 0,07-0,46) – в Группе 2. В результате оценки ККТ2 (общей) в зависимости от группы, не были выявлены статистически значимые различия (p = 0,106; используемый метод: F-критерий Уэлча). Анализ бессобытийной выживаемости в изучаемых подгруппах ожирения представлен на Рисунке 77.

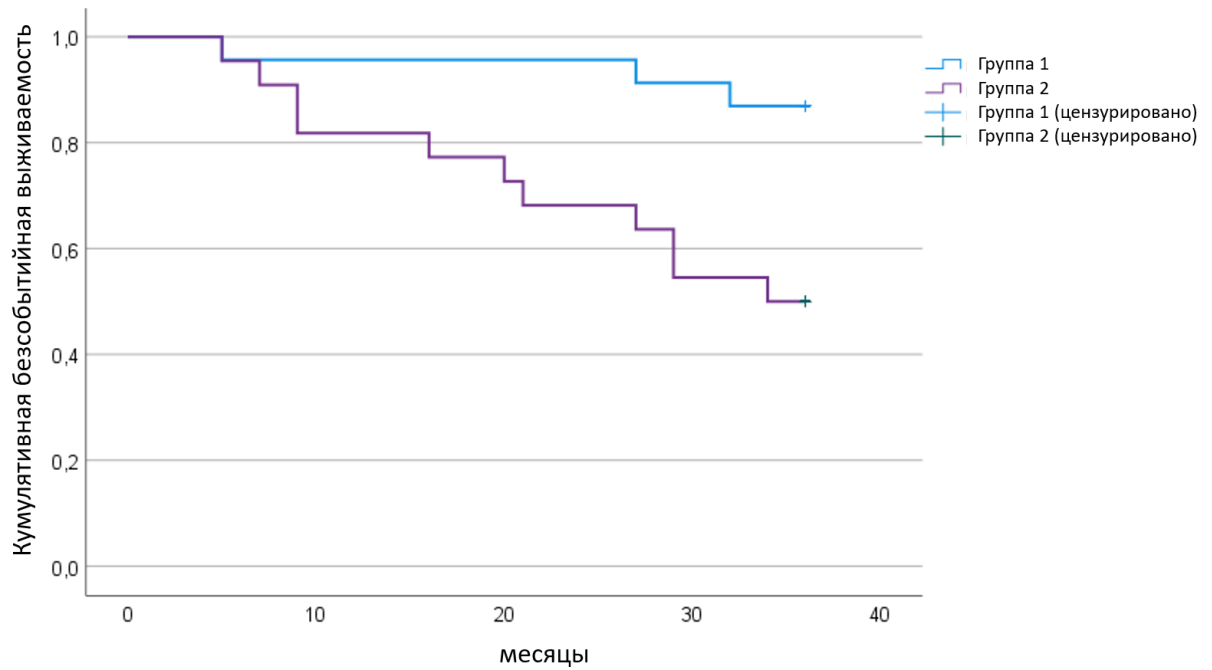


Рисунок 77 – Анализ бессобытийной выживаемости (ККТ2) в изучаемых подгруппах с сопутствующим ожирением (n=45)

С учетом результатов линейного регрессионного анализа выявлены факторы, влияющие на изучаемые показатели эффективности лечения с включением УНКП пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС (Рисунки 78–80).

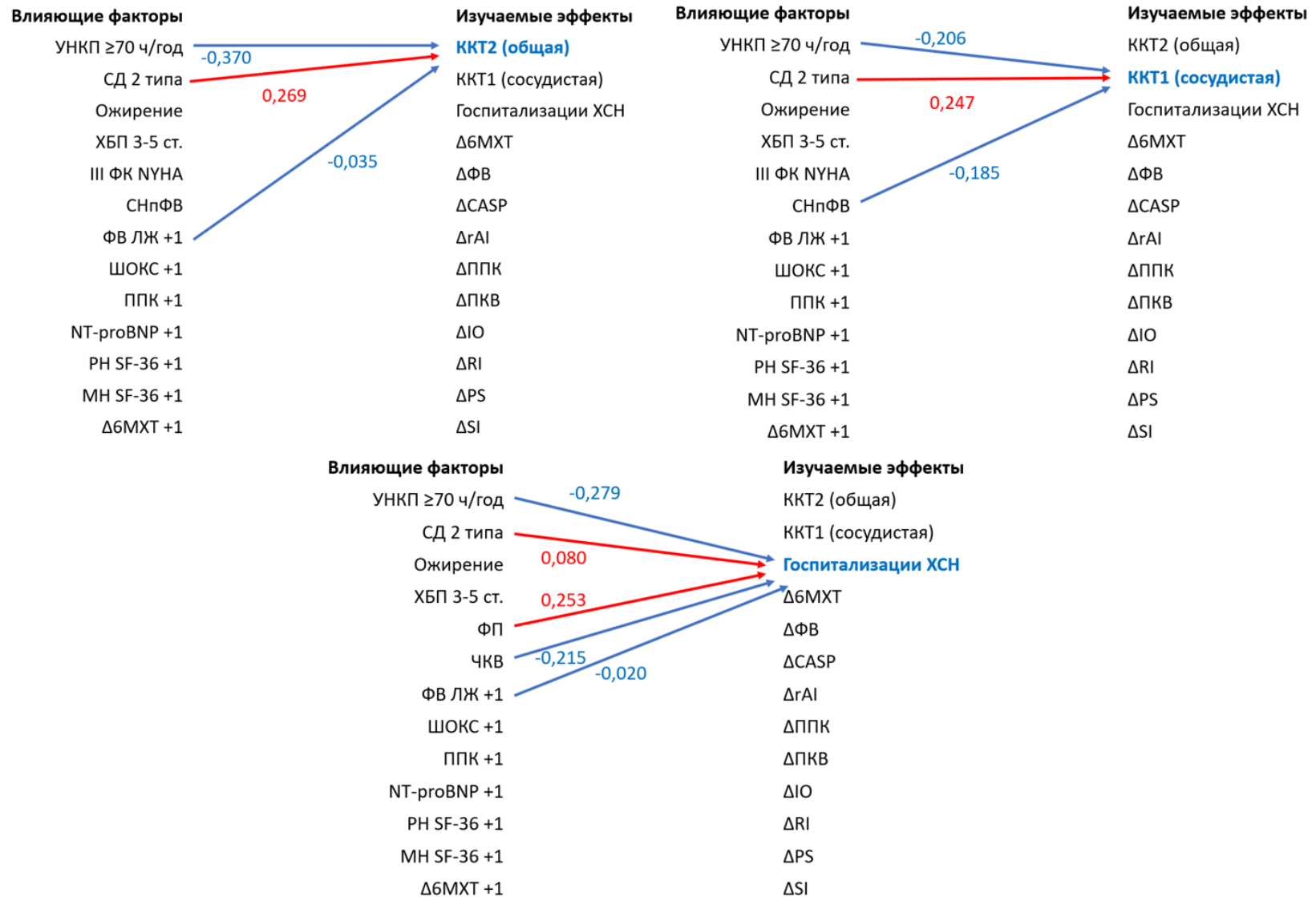


Рисунок 78 – Зависимость эффектов на исходы от различных факторов (линейный регрессионный анализ)

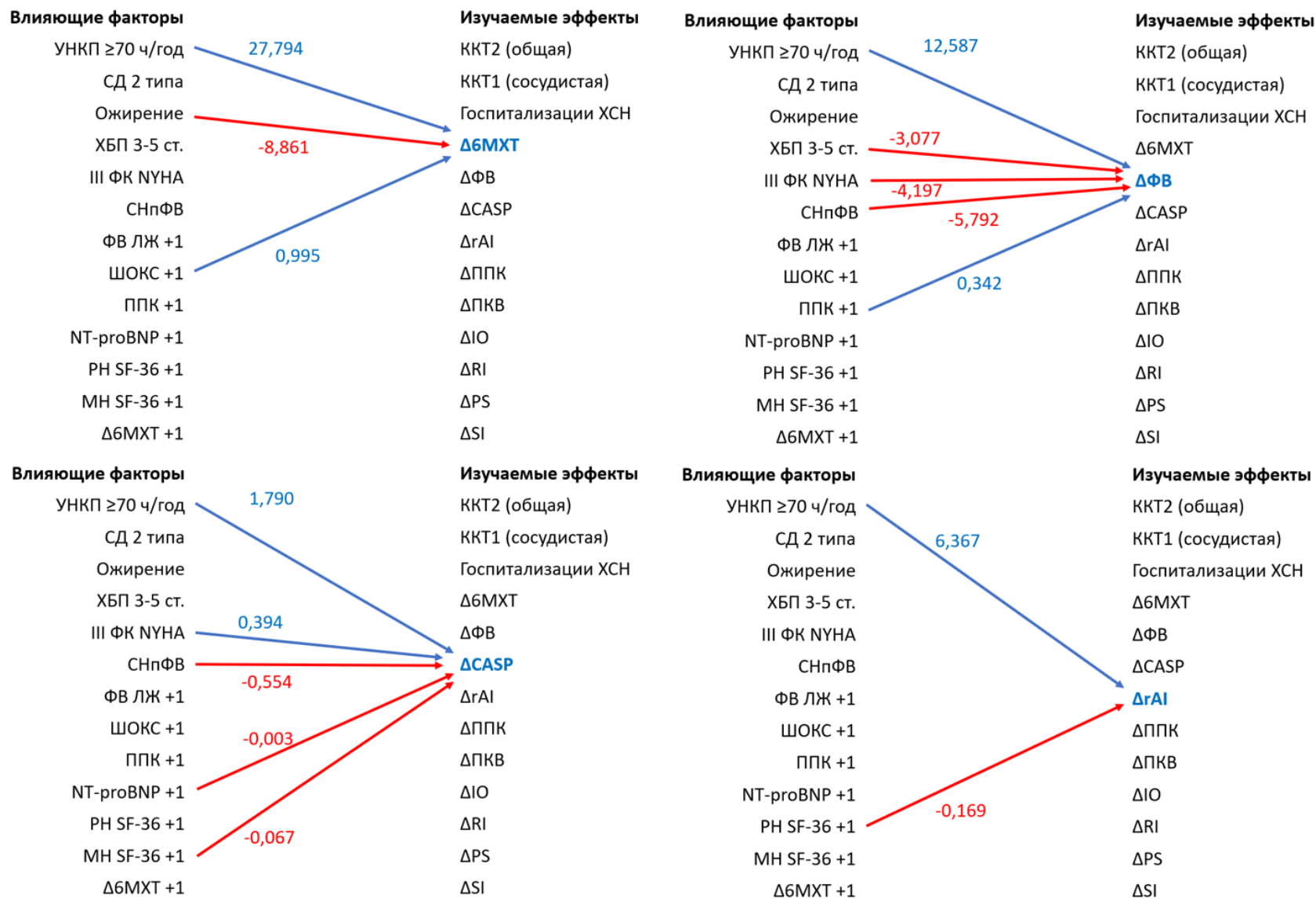


Рисунок 79 – Зависимость эффектов от различных факторов (линейный регрессионный анализ)

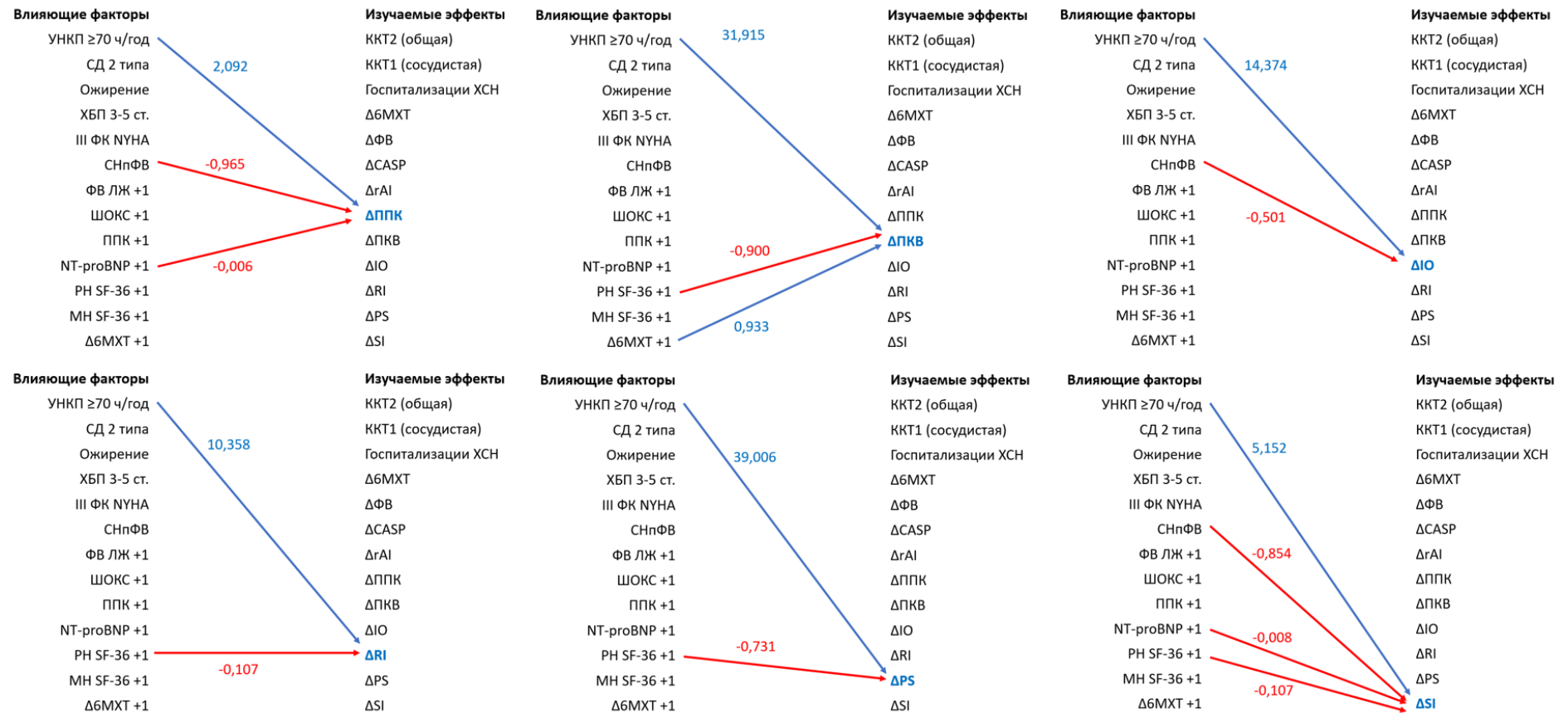


Рисунок 80 – Зависимость эффектов на показатели капилляроскопии и фотоплетизмографии от различных факторов (линейный регрессионный анализ)

3.12 Переносимость и безопасность лечения усиленной наружной контрпульсацией

За 12 месяцев наблюдения пациенты исследуемых групп лечение УНКП переносили удовлетворительно. Из побочных эффектов УНКП у 3 (7,5%) пациентов Группы 1, у 4 (10%) пациентов Группы 2, у 2 (6,7%) Группы 4 и у 3 (10,0%) – Группы 5 (все мужского пола) отмечалось появления эрекции во время процедур УНКП, а также улучшение эректильной функции в дальнейшем. Также следует отметить, что некоторые пациенты (преимущественно при ЧСС > 75 мин⁻¹) субъективно хуже переносило УНКП в режиме 1:1, что потребовало проведения процедур в режиме 1:2 (n=13; 6,2% от общего числа пациентов) [67].

За 36 месяцев наблюдения пациенты исследуемых групп лечение УНКП переносили удовлетворительно. Из побочных эффектов у 6 (10,2%) пациентов Группы 2 и 4 (6,8%) пациентов Группы 1 (все мужского пола) отмечалось появление эрекции во время процедур УНКП. Кроме того, у 24 (40,7%) и 13 (22,0%) пациентов Групп 1 и 2 соответственно отмечалась ощущение утомления в течение нескольких часов после процедур, у 12 (20,3%) и 5 (8,5%) пациентов – ощущение “жара”, “ползания мурашек” в стопах, уменьшавшиеся в течение 5-10 процедур. Все эти проявления не потребовали прекращения процедур УНКП [17, 18, 67].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Российской Федерации основными этиологическими факторами ХСН признаются АГ и ИБС. Следует отметить, что сочетание этих заболеваний наблюдается у половины пациентов. Ишемическая болезнь сердца обуславливает развитие систолической недостаточности в 67% случаев, часто комбинируясь с артериальной гипертензией и диабетом второго типа [48].

Количество пациентов с ХСН, согласно прогнозам, будет продолжать увеличиваться вследствие роста продолжительности жизни населения и сохраняющейся высокой распространенности основных причин ХСН (АГ, ИБС) [152].

В клинических рекомендациях указано, что «ХСН – это синдром, развивающийся в результате **нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению**, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, **сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем** и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отечным синдромом)» [63].

В основе развития ХСН лежит нарушение механоэнергетического сопряжения [176], развивающегося вследствие недостатка покрытия энергетических затрат при потере структурных элементов (кардиомиоцитов) или повышении энергозатрат для преодоления других факторов (избыточного сопротивления и объема). При СНнФВ изменения ионного баланса в кардиомиоцитах нарушают поглощение митохондриями Ca^{2+} , который необходим для активации цикла Кребса, вызывая энергетический дефицит и окислительный стресс в митохондриях.

При СНсФВ в отличие от СНнФВ, гиперконтрактильность часто возникает как попытка компенсировать патологическое повышение системного и легочного сосудистого сопротивления. Эта гиперконтрактильность увеличивает потребность сердца в энергии и кислороде в покое и снижает сократительный, диастолический

и коронарный резервы, препятствуя адекватному увеличению сердечного выброса во время физической нагрузки. Более того, повышенная сократимость вызывает долгосрочные неадаптивные процессы ремоделирования из-за окислительного стресса и редокс-чувствительных прогипертрофических сигнальных путей. Поскольку избыточный вес и СД, особенно во взаимодействии с гемодинамическим стрессом, являются важными факторами риска развития СНсФВ, вмешательства, направленные, в частности, на метаболизм, могут улучшить течение ХСН [176]. При сердечной недостаточности изменения в механоэнергетическом сопряжении и переутомление миокарда являются ключевыми факторами развития систолической дисфункции и нарушений ритма [180, 222]. Терапевтические стратегии направлены на снижение потребности в энергии, но появляются и новые концепции, непосредственно нацеленные на энергетический метаболизм сердца и, в частности, митохондрий.

Существенная роль в патогенезе ХСН отводится сосудистым нарушениям. Одним из них является эндотелиальная дисфункция. При ХСН имеет место нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, как у пациентов с СНнФВ, так и с СНсФВ [229]. Эти изменения выявляются в различных сосудистых бассейнах и на любом уровне и наблюдаются при атеросклерозе коронарных артерий, СД, АГ, ХБП, что объясняет важную роль нарушения функции эндотелия, независимо от фенотипа ХСН [189].

Оксид азота (NO), один из основных медиаторов нормальной функции сосудов, высвобождается эндотелием и диффундирует в стенку сосуда, вызывая расслабление гладкой мускулатуры и миофибрилл в ответ на стимуляцию эндогенными факторами (брадикинин, ацетилхолин, катехоламины), а также ишемию, изменение температуры и механические раздражители, включая напряжение сдвига [125].

Ишемическая реперфузия приводит к глубоким изменениям в гомеостазе миокарда. В постишемическом периоде сердца нарушается коронарная вазодилатация, что приводит к снижению активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Эпизоды ишемической реперфузии, вызванные коронарным

стенозом и/или дисфункцией коронарных микрососудов, приводят к выраженным изменениям в NO-путях, вызывающих последующие метаболические изменения в миокарде, приводя к хронической систолической дисфункции и ХСН.

Нарушения в регуляции уровня оксида азота (NO) в организме способны ухудшать состояние пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, а также способствовать ее развитию. Механизмы ухудшения связаны как со снижением миокардиальной перфузии, так и с прямым воздействием на сократимость сердечной мышцы. Оксид азота (NO) снижает ответ миофиламентов на кальций, стимулируя фосфорилирование тропонина I посредством циклической гуанозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы. В результате отмечается понижение базального давления в ЛЖ и улучшение расслабления миокарда, что имеет особое значение при дилатации ЛЖ. У таких пациентов, наряду со снижением систолической функции, выявляют признаки диастолической жесткости ЛЖ. Эндотелиальная дисфункция представляется патофизиологическим процессом, усугубляющим проявления ХСН. Ее наличие ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, увеличением количества госпитализаций, необходимости в трансплантации сердца и летальным исходом [120, 121].

Прогрессирование ХСН связано с дисбалансом NO и эндотелиальной дисфункцией, которая связана с увеличением постнагрузки из-за системной и легочной вазоконстрикции, региональной вазомоторной дисрегуляции в почечных и коронарных сосудах. Снижение коронарной эндотелий зависимой вазодилатации ухудшает перфузию миокарда, уменьшает коронарный кровоток и ухудшает функцию желудочков. Повреждение эндотелиальной функции ведет к увеличению жесткости сосудов и снижению эластичности артерий, что усугубляет повреждение сердечной мышцы [122]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) снижение объема крови, выбрасываемого сердцем, существенно уменьшает напряжение сдвига в эндотелии, что стимулирует продукцию синтазы оксида азота (eNOS).

Снижение уровня eNOS ведет к снижению продукции оксида азота (NO), что ослабляет зависимую от кровотока вазодилатацию и способствует развитию вазоконстрикции. Кроме того, увеличение синтеза вазоконстрикторов, особенно эндотелина-1, повышает сосудистое сопротивление, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и чрезмерное образование матрикса, что вызывает ремоделирование сосудов, эндотелиальную дисфункцию и усугубление ХСН [191]. Таким образом, образуется один из порочных кругов при ХСН. Учитывая изложенный механизм действия УНКП, применение данного метода целесообразно в ситуации, когда имеет место систолическая дисфункция ЛЖ, особенно при ее ишемическом генезе.

Общество, рекомендации		2007	2009	2010	2012	2013	2015	2016	2018	2019	2020	2021	2023	2024
РКО	ХСН		Пб, В											
	ИБС						Пб, В							
ESC	ХСН													
	ИБС					Па, В				Пб, В				
ACC/AHA	ХСН													
	ИБС				Пб, В									
	НС													

Рисунок 81 – Показания для применения УНКП в различных рекомендациях (собственный материал)

В 2007 году в рекомендациях АНА нестабильная стенокардия была впервые включена в перечень показаний для применения усиленной наружной контрпульсации (УНКП) [78]. В 2012 году, с учётом расширения возможностей реваскуляризации и её ключевой роли при острых формах ишемической болезни сердца (ИБС), использование УНКП было отражено в обновленных рекомендациях ACC/AHA по стабильной ИБС [80] как дополнительный метод терапии при рефрактерной стенокардии (Рисунок 81). В 2013 году аналогичные положения были интегрированы в рекомендации ESC [69]. В 2015 году применение УНКП при ведении пациентов с ИБС, включая случаи рефрактерной стенокардии, получило официальное одобрение Российского кардиологического общества и было включено в национальные клинические рекомендации по ИБС

[16]. В период с 2009 по 2020 годы в российских рекомендациях УНКП рекомендовалась как компонент комплексной терапии пациентов с ХСН [26, 40], в то время как рекомендации АСС/АНА и ESC не включали данный подход. Однако в 2024 году лечение УНКП было исключено из российских рекомендаций. При этом в мире сохраняется достаточно высокий интерес к этому методу.

В РФ за период 2006-2025 гг. проведено 12 диссертационных исследований УНКП (таблица 77), из которых 6 посвящено лечению ИБС, 3 – ХСН, 1 – заболеваниям артерий нижних конечностей, 1 – реабилитации после ишемического инсульта, 1 – влияние на маркеры гликемического контроля у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа [3, 11, 13, 22, 24, 27, 34, 35, 36, 50, 66]. В общей сложности в данных работах проведено 13043 часов УНКП. Во всех указанных работах изучали эффекты однократного курса УНКП в течение от 6 недель до 3 лет и продемонстрировали положительное влияние данного метода на изучаемые клинические, лабораторные, инструментальные показатели и качество жизни. Однако эффекты именно долгосрочного применения УНКП остаются недостаточно изученными. При этом, аналогично зарубежным работам, акцент изучения смещался с центральных гемодинамических эффектов УНКП к периферическим (сосудистым, тканевым).

Таблица 77 – Диссертационные исследования УНКП в РФ в период 2006-2025 гг.

Год	ФИО	Научная степень	Показание	Длительность наблюдения	n	Часы УНКП/пациент	Часы всего
2006	Байрамукова М.Х. [3]	к.м.н.	ИБС	6 нед	30	30	900
2009	Сергиенко И.В. [50]	д.м.н.	ИБС	7 нед	42	35	1470
2010	Звонова Е.В. [22]	к.м.н.	ХСН	3 мес	34	14	476
2011	Малахов В.В. [36]	к.м.н.	ИБС	12 мес	30	35	1050
2011	Колесникова И.С. [27]	к.м.н.	ИБС	6 нед	28	30	840
2011	Максимов А.И. [35]	к.м.н.	ИБС (ИМ)	21 день	22	3,5	77
2013	Камардинов Д.Х. [24]	д.м.н.	ХСН	3 года	64	35	2240

Продолжение Таблицы 77

2013	Любченко И.С. [34]	к.м.н.	ИБС	7 нед	25/22	35	805
2016	Джалилов М.А. [13]	к.м.н.	ХСН	12 мес	45	25	1125
2017	Энеева М.А. [66]	к.м.н.	Ишемический инсульт	7 нед	60	35	2100
2020	Ворошилова Д.Н. [11]	к.м.н.	ЗАНК	12 мес	36	35	1260
2023	Слепова О.А. [52]	к.м.н.	ИБС, СД	3 мес	20	35	700

Следует учитывать множество аспектов при применении УНКП. Данный метод способствует уменьшению частоты и выраженности эпизодов стенокардии и улучшению кровоснабжения тканей за счет уменьшения дефектов перфузии/ зон гипоперфузии. При тяжелой сердечной недостаточности увеличение возврата крови в вены (преднагрузка) может привести к декомпенсации, проявляющейся отеком легких. Таким образом, применение УНКП у данной группы пациентов требует осторожности и возможно лишь после стабилизации их состояния. Исследование, проведенное Стробеком Дж. Е. и его командой, оценивало безопасность и эффективность УНКП среди пациентов со стабильной стенокардией и значительной сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ меньше 35%) [10, 211]. Анализ данных около 500 участников Международного регистра показал высокую степень безопасности и эффективности этого метода лечения у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и тяжелым течением сердечной недостаточности, которые не отвечали на стандартные методы реваскуляризации. Пациенты, завершившие полный курс УНКП, продемонстрировали существенное улучшение функционального класса стенокардии и общего качества жизни (примерно на 70%). Эти положительные изменения сохранялись вне зависимости от исходной систолической функции левого желудочка в течение как минимум двух лет после завершения терапии. Еще одно исследование, завершнное в 2001 году, проведенное W.E. Lawson и коллегами, было посвящено изучению эффективности и безопасности УНКП у пациентов с ХСН [90]. Среди изначально включенных 1957 пациентов с ИБС, 548 страдали сердечной недостаточностью. Исследование показало, что у 68%

пациентов с ХСН наблюдалось снижение класса стенокардии и улучшение качества жизни. Хотя достигнутое снижение функционального класса стенокардии сохранялось через 6 месяцев, общая частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН была выше, чем у тех, кто не имел ХСН [67]. Дальнейший анализ был проведен на основе данных 746 пациентов с ИБС и ХСН, которые были разделены на две группы – с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ФВ ЛЖ $> 35\%$. В этих группах соответственно 92,0% и 90,9% пациентов имели стенокардию III/IV ФК. После курса УНКП (32 часа) снижение ФК стенокардии на 1 единицу отмечено у 72,2% и 71,9% пациентов в группах с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ФВ ЛЖ $> 35\%$ соответственно, а через 1 год достигнутый эффект сохранялся в 75,8% и 78,1% случаях. При этом частота сердечно-сосудистых осложнений в этих группах через 1 год также была сопоставимой (24,4% против 23,8%, $p>0,05$). Все пациенты показали увеличение ударного объема, сердечного индекса и уменьшение периферического сосудистого сопротивления. Исследователи приходят к выводу, что положительный эффект наружной контрпульсации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического происхождения может быть обусловлен не только влиянием на сердце, но также и на сосуды, включая снижение общего сосудистого сопротивления [10, 87].

В другой работе W.E. Lawson и соавт. оценивали эффекты УНКП у пациентов с ХСН ишемического генеза и с (n=147) или без (n=130) СД 2 типа [87]. Исходно группы были сопоставимы по ФК ХСН, ФК стенокардии, ФВ ЛЖ. При наблюдении во время лечения УНКП (в среднем 32 часа) в группе с СД 2 типа значимо чаще регистрировались серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (6,1% против 0%, $p < 0,01$), а также несколько чаще случаи декомпенсации ХСН (6,3% против 3,2%, $p>0,05$). Отмечены сопоставимые частота снижения ФК NYHA на ≥ 1 класс (42% против 30%), ФК стенокардии на ≥ 1 класс (76% против 78%), эпизодов стенокардии в неделю (8,7 в обеих группах). Несмотря на значимые улучшения функционального статуса (по индексу DASI) в группе с СД 2 типа, средняя оценка

по индексу DASI оставался хуже, чем у лиц без СД (11,3 против 14,7, $p < 0,05$). Авторы приходят к выводу, что УНКП эффективна в отношении уменьшения симптомов стенокардии и ХСН у рефрактерных пациентов как с СД 2 типа, так и без него. Однако наличие СД несколько снижает эффективность УНКП и сопровождается более высокой частотой неблагоприятных событий [134].

Одна и та же группа исследователей использовала данные Международного реестра УНКП (IEPR2; $n = 3000$), чтобы изучить долгосрочные эффекты (в течение 12 месяцев) процедуры УНКП у пациентов с ишемической кардиомиопатией на частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и эпизодов декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от общего времени проведения процедур – 30 часов и более ($n = 481$) или менее 30 часов ($n = 116$) [104]. Пациенты обеих групп были сопоставимы по: возрасту (70 ± 11 против 69 ± 11 лет), доле лиц мужского пола (72% против 68%), частоте АГ (82% против 85%), СД 2 типа (54% против 56%), III/IV ФК стенокардии по CCS (98% против 97%), перенесенного ИМ (84% против 82%), ЧКВ (72% против 70%), АКШ (76% против 75%), многососудистого поражения КА (93% против 92%), ФВ ЛЖ ($37,5 \pm 15\%$ против $35,6 \pm 15\%$), ФК NYHA. За 12-месячный период наблюдения у пациентов с меньшим количеством часов УНКП значительно чаще отмечались случаи декомпенсации ХСН (3,9% против 11,7%; $p=0,002$), летальных исходов (0,2% против 4,7%; $p<0,001$), ИМ (1,1% против 5,8%; $p=0,003$), ОКС (2,5% против 14,4%; $p<0,001$). При этом, у пациентов с >30 часов УНКП через 1 год устойчивое улучшение ФК стенокардии по CCS наблюдалось значительно чаще чем при <30 часов УНКП (63% против 23%; $p<0,001$). Авторы заключают, что завершение >30 часов УНКП связано с более благоприятным течением ишемической ХСН. Однако, даже короткие 10-часовые курсы УНКП у пациентов с тяжелой ишемической дисфункцией ЛЖ сопровождались значимым увеличением перфузии миокарда по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc ($с\ 44,1 \pm 15,8 - 48,3 \pm 16,1\%$, $p<0,01$) и ФВ ЛЖ ($с\ 26,6 \pm 9,0\%$ до $35,9 \pm 13,6\%$, $p < 0,003$) [104]. Несмотря на это, большинство исследований, касающихся безопасности и эффективности применения УНКП у пациентов с ХСН, проводились на основе ограниченного

числа участников. Пилотные исследования указывают на потенциальное использование этого метода у пациентов с ХСН II-III ФК (NYHA), имеющих ФВ ЛЖ меньше 35% при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии серьезных побочных эффектов [10, 87, 104]. Одно многоцентровое исследование было направлено на изучение эффективности УНКП у пациентов с ХСН II-III ФК с ФВ ЛЖ менее 35%. После завершения семинедельного курса УНКП продолжительностью один час в день была отмечена безопасность, хорошая переносимость лечения, а также значительное улучшение физической нагрузки, кардиореспираторной выносливости и качества жизни [10, 87].

Исследование, проведенное под руководством J. Gorcsan и соавторов, было направлено на проверку гипотезы о возможности применения наружной контрпульсации для улучшения систолической функции левого желудочка (ЛЖ). В исследовании принимали участие пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), а также пациенты с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% [23, 160]. Оценку максимальной мощности с поправкой на преднагрузку (preload-adjusted maximal power; PAMP) проводили независимо от исходного уровня преднагрузки ЛЖ до и после выполнения курса УНКП. PAMP рассчитывался как отношение произведения давления и потока к конечно-диастолической площади. Анализ отношения давления и объема также осуществлялся методом автоматической фотоплетизмографии. УНКП оказала существенное воздействие на функциональные параметры работы левого желудочка (ЛЖ), повысив показатель среднего артериального давления (РАМР) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Одновременно было зафиксировано значительное уменьшение частоты сердечных сокращений относительно начальных значений.

Следует подчеркнуть, что выявленные после курса УНКП эффекты сохранялись на протяжении 6 месяцев. По мнению авторов исследования УНКП способна эффективно дополнить традиционные схемы медикаментозного лечения сердечной недостаточности [160].

В исследовании М. Melin и соавт. изучалось воздействие УНКП на экспрессию генов скелетной мускулатуры и переносимость физической нагрузки у больных ХСН II-IV ФК [10]. Результаты работы показали, что среди пациентов, прошедших 35 часов УНКП, увеличилась физическая толерантность на 15%, что сопоставимо с результатами аэробной тренировки у подобной группы больных. Дополнительно наблюдалось увеличение экспрессии генов FGF-2 и IGF-1. Однако уровень экспрессии генов FGF-2 и IGF-1 после УНКП оказался незначимо ниже, чем после физических тренировок [118].

В ходе рандомизированного исследования, проведенного S.H. Rampengan и соавт., проводилось изучение влияния УНКП на толерантность к физическим нагрузкам больных коронарогенной ХСН (n=99) [214]. У пациентов, получавших лечение УНКП, было отмечено выраженное улучшение физической толерантности – доля пациентов с высокой толерантностью (>300 м в ходе 6МХТ) возросла с 32% до 98% ($p<0,01$). В группе контроля, где использовалась плацебо-УНКП, данный показатель уменьшился с 38,8% до 32,7%. В дополнение, средняя дистанция в 6МХТ в группе УНКП повысилась с $256,9\pm85,6$ до $449,5\pm92,1$ м ($p<0,01$), в то время как в группе плацебо-УНКП отмечено незначительное снижение – с $252,7\pm97,6$ до $243,7\pm87$ м ($p=0,18$) [214].

Исследование, проведенное К.М. Tecson и соавторами, показало, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией (количество участников исследования составило 99 человек), прошедших курс УНКП, наблюдалось значительное улучшение переносимости физических нагрузок. Это выражалось в увеличении средней проходимой дистанции во время шестиминутного теста ходьбы (6МХТ) на 18,4%. Данный результат оказался статистически значимым, поскольку вероятность случайной ошибки была крайне мала ($p<0,0001$) [156]. Кроме того, у этой группы пациентов был зафиксирован значительный регресс функционального класса (ФК) сердечной недостаточности – показатель снизился на 61%, что свидетельствует о существенном улучшении состояния здоровья. Помимо улучшения физической выносливости, исследование также выявило снижение частоты повторных госпитализаций среди испытуемых в течение 90-

дневного периода после выписки из стационара по сравнению с ожидаемой частотой. Этот факт тоже является статистически достоверным, учитывая уровень значимости $p < 0,001$ [156]. Таким образом, результаты данного исследования подчеркнули эффективность УНКП в улучшении клинических показателей у пациентов с ишемической кардиомиопатией, включая повышение физической активности и снижение потребности в повторных госпитализациях.

Согласно информации, предоставленной турецкими исследователями G. Kozdağ и соавт., применение УНКП при сердечной недостаточности способствовало улучшению как функционального состояния, так и когнитивных функций пациентов [225]. Имеющаяся доказательная база убедительно подтверждает оправданность использования УНКП при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), особенно при ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Эффективность данного метода лечения была неоднократно доказана клиническими исследованиями и зафиксирована в соответствующих научных публикациях. Включение УНКП в современные стандарты медицинской помощи свидетельствует о признании ее значимости как в отечественной, так и в международной практике ведения пациентов с ИБС. Это подчеркивает важность и целесообразность применения данной методики в комплексной терапии указанных заболеваний [14, 69, 70]. Согласно «Консенсусу экспертов о клиническом применении УНКП у пожилых людей» [171], в отличие от предшествующих исследований, сосредоточенных на изучении влияния УНКП на гемодинамику, за последние два десятилетия акцент сместился на изучение периферических эффектов (сосудистых и тканевых). Периферическое воздействие УНКП, сопровождаемое изменениями в гемодинамике (рост диастолического аортального давления на 26-157%, увеличение сердечного индекса на 25%, повышение диастолического давления в коронарной артерии на 16% и объемной скорости коронарного кровотока на 109%), делает возможным применение данной методики для терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), включая пожилых больных с сопутствующими

патологиями (например, сахарным диабетом, ожирением, хронической почечной болезнью) [23].

Факторы, влияющие на достижение эффективного отношения D/S. Соотношение мышечной массы к жировой играет важную роль в определении эффективности процедур. Мышечная ткань требует большего кровоснабжения, тогда как избыточное количество жира может затруднять доступ лекарственных препаратов и влиять на метаболические процессы. Возраст пациента влияет на общее состояние здоровья, эластичность сосудов, регенеративные способности тканей и способность организма адаптироваться к процедурам. С возрастом эти параметры могут ухудшаться, что делает необходимым индивидуальный подход к лечению. Сопутствующие заболевания. Высокое артериальное давление может увеличивать риск осложнений во время процедур и требовать дополнительного контроля и коррекции лечения. Заболевания сосудов головного мозга могут повлиять на эффективность процедур, особенно тех, которые требуют повышенной активности мозговых функций. Атеросклероз сужает просвет артерий, уменьшая приток крови к тканям, что может снизить эффективность некоторых методов лечения. Нарушения сердечного ритма могут потребовать особого внимания при проведении процедур, чтобы избежать возможных осложнений. Частота пульса является важным показателем состояния сердечно-сосудистой системы. Высокая или низкая частота сердцебиения может влиять на эффективность лечебных мероприятий и требует мониторинга во время проведения процедур. У каждого человека существует своя уникальная реакция на медицинские вмешательства. Это включает как физиологические реакции, такие как аллергические проявления или непереносимость определенных лекарств, так и психологический комфорт во время процедуры. Поэтому важно учитывать индивидуальные особенности пациентов при планировании и проведении лечения [171].

4.1 Особенности проведения лечения усиленной наружной контрпульсацией

Следует несколько остановиться на особенностях проведения лечения УНКП. Все время посещения процедур УНКП пациент находится под наблюдением медицинского персонала, и, в частности, врача, выполняющего УНКП (в РФ). Перед выполнением процедуры УНКП всегда проводится опрос пациента о самочувствии, жалобах и других изменениях (прием лекарственных средств, нарушения сна, переносимости нагрузок, нарушение питания и т.п.), а также контроль АД. Кроме того, процедура УНКП проводится под контролем ЭКГ – то есть пациенту проводится непродолжительный мониторинг ЭКГ (в течение 1-2 часов в день), что позволяет выявить некоторые патологические состояния (нарушения ритма, проводимости, ишемические изменения и прочие, например, пропуски приема ритмурежающих и других лекарственных средств). Вполне логично, что чем чаще проводится УНКП в течение года тем больше вероятность выявления у пациента различных нарушений. В частности, в ходе нашего исследования у одного пациента таким образом был выявлен бессимптомный пароксизм ФП. Таким образом, лечение УНКП для пациента (в частности, в РФ) является одновременно неким мониторингом и консультативным приемом.

Помимо этого, проведение лечения УНКП (в курсовом или интермиттирующем режиме) требует от пациента организации своей жизнедеятельности и вовлекает его в процесс лечения, что в целом способствует повышению приверженности соблюдению лечебных рекомендаций. Пациентам ежедневно (или в другом регулярном режиме) требуется добираться до центра лечения УНКП, чаще пешком при помощи общественного транспорта (в нашем исследовании это 61,7% пациентов), что дополнительно способствует повышению тренированности пациентов и переносимости ими нагрузок. При этом путь от дома до лечебного центра служит своего рода мониторингом функционального состояния пациентов. Как правило, первое время пациентам приходится несколько раз останавливаться при длительных переходах, а спустя 2-4 недели больные начинают отмечать, что потребность в остановках отсутствует. В целом

повышение толерантности к нагрузкам у пациентов, добирающихся до места лечения УНКП общественным транспортом выше, чем при использовании персонального транспорта (Рисунок 82).

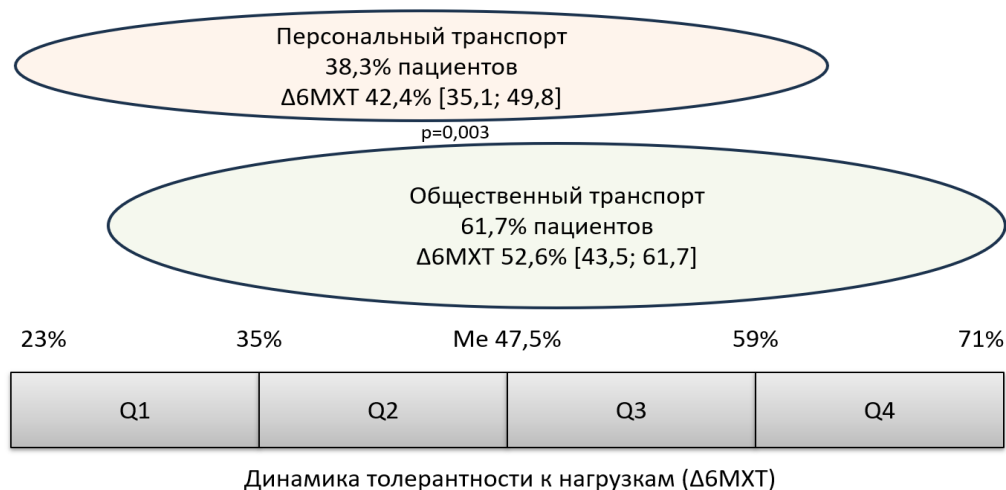


Рисунок 82 – Наглядное сравнение динамики толерантности к нагрузкам в зависимости от вида транспорта, которым пациенты добираются до места лечения (собственные данные)

Также к особенностям проведения лечения УНКП можно отнести медийный контент, демонстрация которого проводится во время процедур УНКП. Сюда следует отнести познавательные научно-популярные (сериалы о природе, истории, науке и др.) и художественные фильмы, которые не отвлекают пациента от процесса лечения, а скорее тоже способствуют его вовлечению в лечебный процесс.

4.2 Исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation)

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation) – один из первых подобных проектов применения УНКП в России [23]. Из 212 пациентов в исследование включили 120, удовлетворивших критериям включения и невключения. В течение

первого года исследования EXCEL пациентам с ХСН, осложнившей течение ИБС, проведено более 5600 часов процедур (УНКП и плацебо-контрпульсации) [17, 18].

В большинстве ранее проведенных работ с участием больных ИБС и ХСН определение эффективности лечения УНКП проводилось в период от 0 до 12 месяцев после проведенного курса [104, 127, 217, 235]. Однако, с учетом собственного опыта, можно сказать, что сосудистые и тканевые эффекты сохраняются не более 6 месяцев, а длительность сохранения клинических (в т.ч. субъективных) эффектов может достигать 12-24 месяцев. Исследование было направлено на демонстрацию временной ограниченности эффектов УНКП. Несмотря на краткосрочность сосудистых эффектов, внесосудистые (общие) воздействия, такие как повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение качества жизни, проявляли значительную вариативность как по продолжительности, так и по степени выраженности. Эти различия можно объяснить наличием различных функциональных фенотипов пациентов, включая состояние функционального резерва коронарной системы, миокарда, скелетных мышц, а также проводимое лечение [23].

4.3 Стандартный и альтернативные протоколы лечения усиленной наружной контрпульсации

Исследование, опубликованное в статье EXCEL [23], посвящено сравнению эффективности стандартных протоколов усиленной наружной контрпульсации, проводимых один или два раза в год, с контрольной группой, получающей плацебо, а также с альтернативными режимами лечения. Наибольшая терапевтическая эффективность УНКП была достигнута при применении режимов с увеличенным количеством часов воздействия. В частности, величина положительных эффектов от УНКП коррелировала с общим числом проведенных сеансов в течение года и выбранным режимом терапии. Наиболее значимые улучшения наблюдались среди пациентов, проходивших максимальное количество процедур УНКП – до 70–108 часов в год. Положительные изменения

касались различных аспектов здоровья, включая улучшение состояния сосудов, снижение уровней NT-proBNP, повышение переносимости физических нагрузок, увеличение фракции выброса левого желудочка сердца, улучшение качества жизни, уменьшение частоты неблагоприятных клинических исходов, а также положительные оценки эффективности лечения пациентами по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, многочисленные исследования, систематические обзоры и мета-анализы подтверждают положительное влияние УНКП на физическую выносливость, общее клиническое состояние и качество жизни пациентов [114, 116, 213, 219, 235]. Значительная часть этих исследовательских работ базировалась на стандартном протоколе УНКП с однократным курсом в течение года. Настоящая работа продемонстрировала, что наиболее выраженные эффекты имели место в группах с альтернативными (96 и 108 часов в год) и стандартным протоколом (70 часов в год). В этих же группах была максимальной оценка пациентами общей эффективности лечения по ВАШ. Максимально эффективным оказался комбинированный режим УНКП с месячным курсом (20 часов) и далее по 2 часа в неделю в течение всего года [67].

В исследовании выявлена прямая корреляция количества часов УНКП с изменением уровня NT-proBNP, ФВ ЛЖ, результатами 6МХТ, а также оценкой состояния по ШОКС и качества жизни. Увеличение «дозы» УНКП улучшало не только клинические эффекты, но и благоприятно сказалось на неблагоприятных исходах. Выявлена отрицательная корреляция ежегодного количества часов УНКП с частотой госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и комбинированной конечной точки, включавшей случаи коронарных событий, смерти, госпитализаций, а также новых случаев ФП, СД, ХБП). В этих же группах (70, 96 и 108 часов в год) зарегистрировано и большее снижение риска неблагоприятных исходов [67].

В литературе отсутствуют публикации результатов рандомизированных исследований сравнения различных режимов (протоколов) терапии УНКП больных коронарогенной ХСН. В данной связи мы предприняли изучение

клинической эффективности пяти схем терапии с использованием УНКП и плацебо-контрпульсации.

Исследование эффективности наружной контрпульсации проводилось не только при сахарном диабете 2-го типа, но и при других заболеваниях. В научной работе S. Coombes и соавт. было проведено изучение влияния лечения УНКП на уровень глюкозы в крови у пациентов с диабетом 2-го типа. Лечение продолжалось семь недель, причем пациенты проходили процедуры длительностью либо 60, либо 90 минут ежедневно. Результаты показали, что увеличение продолжительности сеансов УНКП привело к значительно лучшему контролю уровня сахара в крови, отражая улучшение показателей гликемии [119].

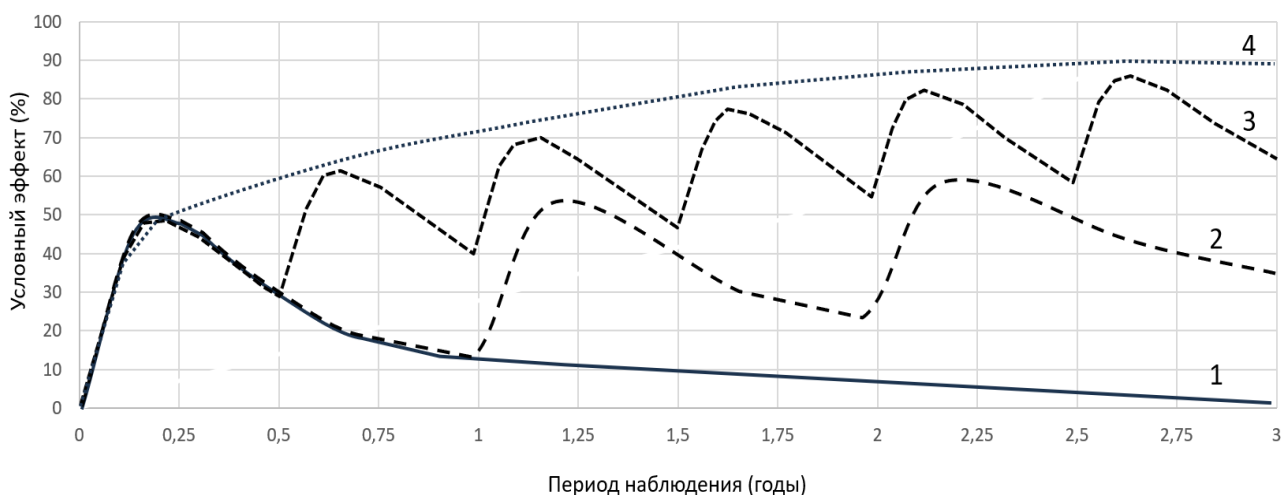
Согласно согласованному мнению экспертов по клиническому применению УНКП [171], наиболее выраженный положительный эффект терапии достигается за счет индивидуализированного подхода, который учитывает особенности состояния пациента и его клинические характеристики.

Согласно согласованному мнению экспертов [171] при атеросклероз-ассоциированных (ишемических) заболеваниях сердца или головного мозга стандартный протокол лечения Программа УНКП длится 36 часов в течение шести недель (один час шесть дней в неделю) либо 35 часов за семь недель (пять дней в неделю по одному часу). Общее число сеансов корректируется с учетом тяжести симптомов, состояния пациента и его личной реакции на лечение. В случае тяжелой формы ИБС продолжительность курса может быть увеличена на 10-12 часов, тогда как для пациентов, плохо переносящих терапию, сокращается как время одной процедуры, так и общая продолжительность лечения. Эффективность терапии УНКП находится в прямой зависимости от общего времени проведения процедур [67].

В некоторых клинических ситуациях при ИБС (много сосудистое поражение коронарного русла, наличие ХСН) более эффективным может оказаться проведение УНКП по 2 часа в день или продление лечения на 1-2 стандартных протокола [171]. Вариантов индивидуальных режимов лечения

УНКП может быть достаточно много с учетом особенностей каждого пациента, но эффективность этих режимов еще предстоит изучить (Рисунок 83).

Ранее проведенные исследования терапии УНКП подтвердили ее эффективность по влиянию на клинические или сердечно-сосудистые параметры. Тем не менее, значительное число таких работ было основано на оценке результатов после однократного курса [44, 116, 226, 235]. При таком подходе наблюдается нисходящий тренд изучаемых эффектов. Что касается сосудистых эффектов, они сохраняются до 3-6 месяцев в отличие от клинических эффектов, продолжительность которых может достигать 12-24 месяцев с постепенным угасанием их выраженности [7, 9, 25, 44, 55, 106, 116, 217, 235]. Учитывая вышеуказанные обстоятельства и анализируя текущие результаты, необходимо провести тщательный пересмотр стратегии лечения наружной контрпульсацией. Цель данного процесса – добиться значительного улучшения стабильности достигнутых терапевтических эффектов и существенно снизить вероятность возникновения нежелательных отклонений от запланированного результата лечения.



(1) Однократное прохождение курса (стандартная программа 35 часов); (2) Курс продолжительностью 35 часов (стандартная программа) каждые 12 месяцев; (3) Курс продолжительностью 35 часов (стандартная программа) каждые 6 месяцев; (4) Альтернативная схема (курс 20 часов + 2 часа в неделю на постоянной основе)

Рисунок 83 – Возможная динамика выраженности эффектов УНКП при различных режимах ее поведения [33]

4.4 Влияние усиленной наружной контрпульсации на динамику структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы

Результаты клинических исследований показывают, что в течение первых 12 месяцев терапии с использованием УНКП происходят значительные и устойчивые изменения в различных компонентах сердечно-сосудистой системы [32].

В частности, изменения затрагивают следующие параметры [32]:

- функциональные показатели сердца, такие как фракция выброса левого желудочка.
- основные магистральные сосуды, включая показатели фазового сдвига (PS), центрального систолического давления в аорте (CASP) и радиального индекса аугментации (rAI).
- система микроциркуляции, характеризующаяся такими показателями, как индекс отражения (RI), процент перфузируемых капилляров (ППК) и процент капиллярного восстановления (ПКВ).

Предыдущие исследования также показали, что УНКП оказывает позитивное влияние как на крупные сосуды, так и на систему микроциркуляции. Это подтверждается изменениями в бета-индексе жесткости и сопротивлении в области бассейна сонной артерии, что является важным показателем эффективности лечения. Указание на источник данных: ссылка на исследование [115], подтверждающее выводы о положительном воздействии УНКП наряду с улучшением эндотелиальной функции, оцениваемой по поток-зависимой вазодилатации [164]. Тем не менее, следует акцентировать внимание на временных ограничениях сосудистых эффектов УНКП – они наблюдаются в течение 3-6 месяцев [25]. Данная особенность обосновывает проведение у пациентов с ИБС и ХСН курсового лечения УНКП либо дважды в год, либо применение интермиттирующего режима (дважды или трижды в неделю) на протяжении длительного времени. После годового наблюдения после

прохождения курса УНКП, согласно ряду исследований [219, 235], было отмечено существенное улучшение фракции выброса левого желудочка и снижение уровня NT-proBNP как в группе УНКП, так и в группе, получавшей только медикаментозную терапию (плацебо-контроль). Однако значительное увеличение ФВ ЛЖ наблюдалось исключительно в группах УНКП. Улучшение показателей в группе плацебо-контроля связано с оптимальной медикаментозной терапией и высоким уровнем соблюдения режима лечения. Результаты многочисленных исследований и мета-анализов подтвердили эффективность УНКП в повышении систолической функции ЛЖ [219, 235]. В систематическом обзоре L. Xu и соавторов [235] продемонстрировано, что применение стандартной методики УНКП положительно повлияло не только на ФВ ЛЖ, но и сократило количество повторных госпитализаций и обращений в экстренные службы в течение шести месяцев после окончания терапии. Наше исследование зафиксировало статистически значимое уменьшение числа госпитализаций по причине декомпенсаций сердечной недостаточности в течение года среди пациентов, прошедших лечение методом УНКП, что подтверждает высокую эффективность данной методики.

Согласно исследованию, проведенному A. Sahlén и его коллегами [201], терапия УНКП способствует улучшению перенсимости физических нагрузок и снижению уровня NT-proBNP, т.е. уменьшению выраженности миокардиального стресса. При этом величина эффекта коррелировала с выраженностью исходных функциональных нарушений и уровнем NT-proBNP.

Xu L. и соавт. [235], оценивали клиническую эффективность УНКП у пациентов с ХСН коронарогенного генеза. В процессе анализа изучались результаты ряда небольших рандомизированных контролируемых исследований [77, 106, 147, 156, 201, 217, 226, 237]. Длительность наблюдений за пациентами составила период от непосредственно окончания курса УНКП до 12 месяцев, общее количество участников исследований – от 17 до 450 человек, а ФВ ЛЖ была в диапазоне от $30 \pm 8\%$ до $46,5 \pm 13,5\%$ [32].

Согласно результатам исследований, включенных в обзор, было показано снижение количества обращений за экстренной медицинской помощью и случаев госпитализации, связанных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также уменьшение частоты повторных госпитализаций в течение трех месяцев после выписки [201]. Кроме того, наблюдалось улучшение фракции выброса левого желудочка [77, 139, 156, 220], глобальной продольной деформации и диастолической функции левого желудочка [139, 220], переносимости физических нагрузок согласно тесту шестиминутной ходьбы [76, 139, 156], функционального класса ХСН [77, 156], радиального индекса аугментации, скорости распространения пульсовой волны и максимального потребления кислорода [106].

Наблюдаемые изменения максимального потребления кислорода и переносимости нагрузок при УНКП были сопоставимы с таковыми при физической тренировке и не зависели от исходной систолической функции ЛЖ [77, 237].

В некоторых клинических исследованиях, вошедших в анализ, не отмечены статистически значимые изменения ФВ и размеров ЛЖ [147] и степени ишемизированного миокарда [139]. Причиной этого мог быть непродолжительный период наблюдения, ограниченный временем проведения курса УНКП в первом случае и одним месяцем – во втором. Применение УНКП не всегда сопровождается положительной динамикой изучаемых показателей. На этого могут оказывать влияние особенности изучаемой выборки и применяемого протокола УНКП, а также соблюдение техники выполнения процедур.

Проводимое исследование, которое длилось три года и включало пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза, показало, что комбинация наружной контрпульсации с оптимальной медикаментозной терапией улучшает физическую выносливость и оказывает положительное влияние на параметры, отражающие структурно-функциональное состояние сердца, крупных сосудов и микроциркуляторного русла [32].

Отмеченная положительная динамика показателей состояния элементов сердечно-сосудистой системы свидетельствует о возможной обратной

перестройке этих компонентов, связанной с длительным течением существующих кардиологических патологий. При этом функциональные нарушения исчезали значительно быстрее, чем структурные, что соответствует последовательности их развития. Положительные функциональные изменения сосудистой системы при лечении УНКП наблюдались через 3-6 месяцев, тогда как со стороны сердца улучшения достигались в период от 3 до 12 месяцев, согласно результатам предыдущих исследований [9, 23, 25, 55, 235]. Однако при прекращении лечения УНКП (курсового или постоянного) достигнутый эффект постепенно убывает [9, 55, 235].

В метанализе, выполненном Q. Yin и соавт., продемонстрировано, что применение УНКП в течение периодов от трех до семи недель привело к повышению потокозависимой вазодилатации в среднем на 1,96% (95% ДИ 1,57–2,36; $p < 0,001$), что может говорить об улучшении функции эндотелия крупных сосудов [164]. Следует отметить, что более выраженные результаты зафиксированы среди лиц с исходно более сохранной эндотелиальной функцией (потокзависимая вазодилатация $\geq 5\%$) в сравнении с пациентами с более выраженной дисфункцией эндотелия.

Исследование, проведенное D.T. Beck и коллегами, показало, что использование УНКП привело к снижению индекса аугментации на 34%, среднего аортального давления на 7,5% и пульсового давления на 11% ($p < 0,05$) [139].

Мета-анализ Zhou Z.F. и соавторов продемонстрировал, что стандартная процедура УНКП у пациентов с ХСН ишемического происхождения значительно увеличила фракцию выброса левого желудочка (стандартизованная средняя разница 0,64, 95% ДИ 0,29–1,00, $p = 0,006$) и снизила уровень миокардиального стресса путем уменьшения концентрации NT-proBNP (стандартизованная средняя разница -0,61, 95% доверительный интервал -1,20--0,01, $p = 0,04$) [116].

Ю.И. Бузиашвили и соавторы провели открытое нерандомизированное исследование эффектов УНКП (стандартный протокол; 35 часов) у пациентов с ИБС ($n = 45$). Контрольная группа состояла из больных, получавших только

медикаментозное лечение ($n=26$). Длительность наблюдения составляла 3 года. После курса УНКП (35 часов) наблюдалось значительное снижение среднего класса сердечной недостаточности (с 3,18 до 2,20). Однако через 3 года показатель немного увеличился (до 2,84), но оставался значительно ниже, чем в контрольной группе. Такие изменения также наблюдались в результатах 6-минутного теста на ходьбу, оценках по шкале ШОКС и уровне NT-proBNP, которые оставались неизменными приблизительно 3-6 месяцев после завершения 35-часового лечебного курса, а затем медленно уменьшались. В группе УНКП наблюдалось незначительное улучшение фракции выброса левого желудочка ($p>0,05$) только в первые три месяца наблюдения. За период 36-месячного наблюдения в группе УНКП не было зафиксировано случаев смерти, тогда как в контрольной группе смертность составила 23,1%. Высокая смертность в исследовании, проведенном Ю.И. Бузиашили с соавторами, возможно, связана с первоначальной тяжестью заболевания (средняя степень сердечной недостаточности составляла 3,18 против 2,40) и более эффективной медикаментозной терапией (разрыв между исследованиями составил более пяти лет; большой охват оптимальной медикаментозной терапии в данном исследовании) [226]. Было выявлено, что низкий показатель фракции выброса левого желудочка ($ФВ\ ЛЖ \leq 35\%$) являлся предиктором неблагоприятного результата, особенно когда было выполнено меньшее количество процедур УНКП. У больных, не завершивших курс лечения, в течение двух лет наблюдения имело место значимое снижение выживаемости (относительный риск 2,9; 95% ДИ 1,7-4,9). При этом, у больных с $ФВ\ ЛЖ \geq 35\%$, завершивших полный курс УНКП, на протяжении 24-месячного периода наблюдения не отмечено случаев декомпенсацией ХСН. Принимая во внимание результаты проведенных исследований [25, 55, 226, 227] становится понятной необходимость проведения повторных курсов УНКП каждые полгода – основные сосудистые и тканевые эффекты сохраняются до 3-6 мес, против 12-24 месяцев для клинических эффектов (постэффект лечения). Для достижения стабильных результатов рекомендуется проводить два стандартных курса УНКП в год либо применять

альтернативные режимы лечения [67]. свидетельствуют о том, что повторные курсы УНКП, проводимые каждые полгода, обеспечивают значительное клиническое улучшение. Основные сосудистые и тканевые эффекты сохраняются до полугода, в то время как клинические результаты могут оставаться действенными в течение 12 месяцев и даже более длительного срока. Для достижения стабильных результатов рекомендуется проводить два курса УНКП в год либо применять альтернативные схемы [67].

Успешное лечение пациентов с ишемической сердечной недостаточностью методом УНКП обусловлено несколькими факторами, среди которых изменения гемодинамики (снижение систолического артериального давления и нагрузки на левый желудочек, увеличение диастолического артериального давления на 26-157%), влияние на сосудистую систему (повышение внутрикоронарного перфузионного давления, усиление напряжения сдвига и вазодилатирующего эффекта наряду с уменьшением сопротивления периферических сосудов, высвобождение вазоактивных веществ эндотелиальными клетками, подавление воспалений и окислительного стресса, стимулирование неоваскуляризации), а также тканевые изменения (увеличение пикового потребления кислорода мышечной тканью, снижение энергетических затрат миокарда и его потребностей в кислороде) [31, 32, 106, 217, 235].

Развивающееся на фоне указанных гемодинамических, сосудистых и тканевых эффектов при лечении УНКП торможение ишемической потери кардиомиоцитов улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ. Повышение уровня адреномедуллина в плазме крови также влияет на увеличение сократимости миокарда, что наблюдается во время лечения УНКП [83]. Снижение концентрации адреномедуллина связано с активизацией процессов фиброза в миокарде, снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшением числа митохондрий в кардиомиоцитах, изменением мембранного потенциала и ухудшением дыхательной функции клеток [83]. Таким образом, изменения в структуре и функции сердца и сосудов, а также в функциональном состоянии пациентов во время лечения УНКП, состоящего из двух курсов

продолжительностью 35 часов каждый в год, могут быть наглядно изображены следующим образом (Рисунок 84) [31, 32].

Возможность влиять на структурные и функциональные изменения в сердце и сосудах, характерные для сердечно-сосудистых болезней, путем замедления или полного обращения этих процессов является очевидным преимуществом наружной контрпульсации. Это дает возможность применять метод не только в лечении больных стабильной ишемической болезнью сердца, в том числе осложненной сердечной недостаточностью, но и при других заболеваниях, где нарушения тканевого кровоснабжения играют значительную роль в развитии болезни. Однако эти предположения требуют дальнейшего изучения и подтверждения в ходе новых научных исследований [31, 32].

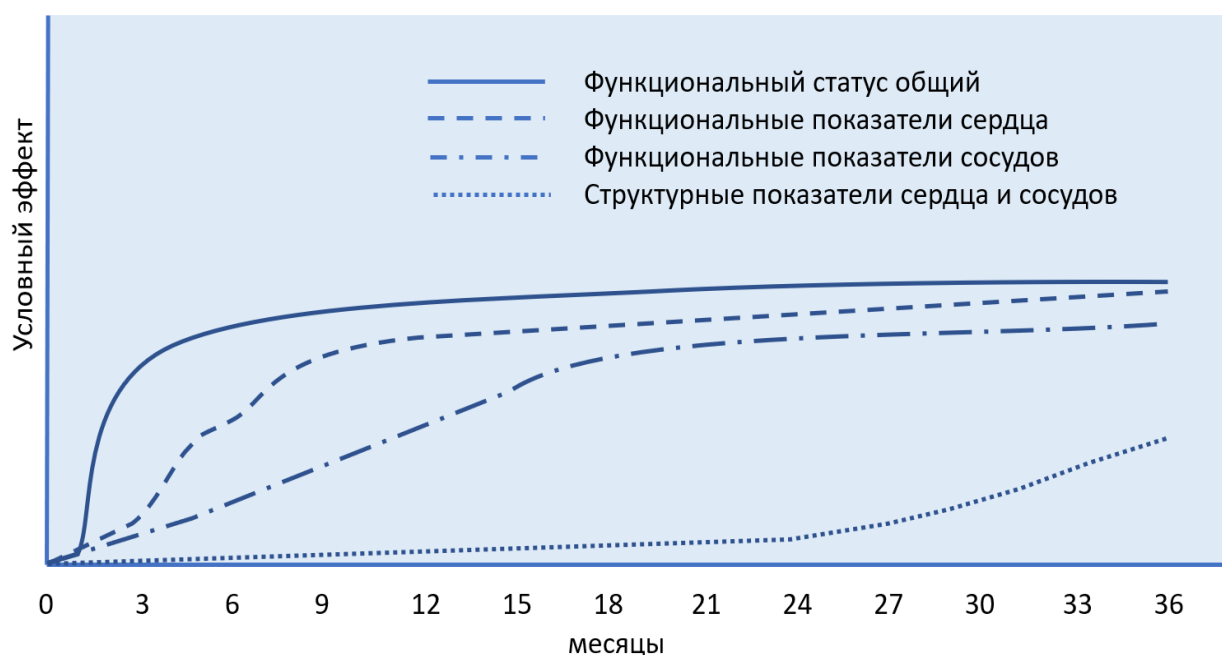


Рисунок 84 – Динамика структурно-функциональных параметров сердца и сосудов на фоне лечения УНКП (70 часов в год) [32]

Улучшение функции эндотелия является одним из ключевых механизмов, лежащих в основе клинических эффектов наружной контрпульсации. Это особенно важно в контексте заболеваний сердечно-сосудистой системы, где эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в развитии и

прогрессировании патологических процессов. Такие заболевания составляют одну из основных групп показаний для применения УНКП. Эндотелий воздействует на различные физиологические процессы, такие как контроль сосудистого тонуса, пролиферация и рост гладкомышечных клеток, образование межклеточного матрикса, а также процессы свертывания крови и растворения тромбов. Эндотелиальные клетки выделяют факторы, играющие ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса. К ним относятся сосудорасширяющие вещества, такие как простациклин I₂, монооксид азота (NO), натрий-уретический пептид С типа и адреномедуллин, а также сосудосуживающие факторы – эндотелин (ЕТ), тромбоксан А₂, простагландин F_{2α} и эндопероксиды [10].

Монооксид азота (NO) выделяется эндотелиальными клетками и обеспечивает ряд важных функций. Помимо вазодилатационного эффекта, который предотвращает тоническое сокращение сосудов, NO обладает антитромбоцитарными, антитромботическими, антипролиферативными и противовоспалительными свойствами. Эти эффекты способствуют поддержанию нормальной функции сосудистой системы и предотвращают развитие атеросклероза и других сердечно-сосудистых патологий. Во время компрессии артерий ног при наружной контрпульсации кровь движется в обратном направлении, что увеличивает сдвиговое напряжение – силу трения между слоями текущей жидкости и эндотелием [76]. Это изменение напряжения сдвига стимулирует выработку оксида азота (NO) клетками эндотелия сосудистой стенки, что позже вызывает расширение сосудов [155, 236]. Длительный низкий уровень сдвигового напряжения связан с усилением производства эндотелина-1, тогда как продолжительное увеличение этого напряжения, наоборот, подавляет его синтез [166]. После курса УНКП (35 часов) у больных ИБС выявлялось значимое повышение плазменного уровня оксида азота [108]. Значимое повышение плазменного уровня оксида азота после курса УНКП имело место в том числе и у пациентов со стабильной ИБС при исходно более низких его концентрациях по сравнению с контрольной группой (без ИБС). После завершения курса УНКП концентрация оксида азота у пациентов с ИБС была

составима с таковой у лиц б/з ИБС. Кроме роста уровня NO, у пациентов с ИБС после курса УНКП наблюдалось значимое снижение плазменной концентрации ET-1. Выявленная динамика уровней NO и ET-1 коррелировали с продолжительностью курса УНКП и сохранялись не менее месяца после окончания лечения [108].

О схожих изменениях концентраций метаболитов NO и ET-1 у пациентов со стабильной ИБС на фоне лечения УНКП сообщают М. Akhtar и соавт. при лечении УНКП [113]. После 36 часов УНКП концентрация NOx в плазме повысилась на $62 \pm 17\%$ ($p < 0,0001$), ET-1 – уменьшилась на $36 \pm 8\%$ ($p < 0,0001$). Более высокими уровни NOx и ET-1 по сравнению с исходными значениями оставались и через три месяца после окончания лечения УНКП (выше на $12 \pm 11\%$ выше ($p = 0,002$) и $11 \pm 10\%$ ($p = 0,0068$) соответственно) [113].

Исследование, проведенное D.T. Vesk с соавторами [129], показало значительное улучшение ряда показателей у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии (на фоне стабильной ИБС). В обеих исследуемых группах было зафиксировано значительное увеличение поток-зависимой вазодилатации – физиологического процесса, который заключается в расширении артерий мышечного типа в ответ на повышение скорости и объема кровотока через эти сосуды. Этот механизм играет важную роль в регуляции кровоснабжения тканей организма, обеспечивая адекватную доставку кислорода и питательных веществ к органам и мышцам. Увеличение вазодилатации свидетельствует о повышении способности сосудистой системы адаптироваться к возросшим потребностям ткани в кислороде и метаболических субстратах, что особенно важно при физической нагрузке или стрессе. Таким образом, добавлены пояснения относительно роли вазодилатации в организме и ее значения для адаптации к повышенным требованиям тканей.

В группе пациентов с ХСН этот показатель увеличился на 55%, тогда как у больных с ИБС – на 74%. Кроме того, улучшилось максимальное потребление кислорода (VO_{2max}), которое является важным показателем физической выносливости. У пациентов с ХСН оно выросло на 36%, а у тех, кто страдал от

ИБС, – на 21%. Эти улучшения сопровождались увеличением концентрации важных биологически активных веществ в крови. Так, уровень нитратов и нитритов повысился на 55% у пациентов с ХСН и на 28% у лиц с ИБС. Уровень простациклина, который играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, также значительно вырос: на 50% у группы с ХСН и на 70% у участников с ИБС [129]. Таким образом, результаты исследования указывают на положительные изменения в состоянии сердечно-сосудистой системы обследуемых групп благодаря комплексному воздействию различных факторов.

Люо С. и соавт. провели исследование, в ходе которого было обнаружено значительное улучшение ряда показателей у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, прошедших курс наружной контрпульсации. Курс лечения длился 36 часов. Несмотря на имевшиеся при включении в исследование изменения в коронарном кровообращении, отмечалось улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации (при ультразвуковом исследовании плечевой артерии). Также наблюдались улучшения в максимальной скорости диастолического коронарного кровотока и коронарного резерва. Эти результаты свидетельствуют о положительном влиянии наружной контрпульсации на сердечно-сосудистую систему пациентов с ИБС, даже несмотря на возможные временные нарушения в начальном периоде лечения [109]. Кроме того, было отмечено существенное снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка ($p < 0,001$), причем эти сосудистые эффекты сохранялись в течение шести месяцев наблюдения. В контрольной группе, где применялась только медикаментозная терапия (без УНКП), такие изменения не наблюдались. Исследователи пришли к выводу, что УНКП обладает не только сосудистыми эффектами, но также способна подавлять воспалительные процессы в сосудистой стенке при атеросклерозе [10, 109].

По данным W. E. Lawson и соавт., лечение УНКП больных ИБС сопровождалось и снижением плазменного уровня ангиотензина II [89]. Данные положительные нейрогормональные сдвиги также способствуют улучшению эндотелиальной функции у пациентов с ИБС [89].

Исследование, проведенное Y. Xiong и его коллегами, было направлено на изучение потенциального защитного эффекта наружной контрпульсации на процесс апоптоза эндотелиальных клеток. Используя животные модели, ученые исследовали изменения в экспрессии генов *BIRC2* и *Araf-1*, которые играют важную роль в регулировании процесса клеточного апоптоза. Результаты исследования помогли глубже понять механизмы влияния УНКП на апоптоз и выявили возможные пути защиты эндотелиальных клеток от повреждений, в том числе, вызванных токсичными веществами [134]. Самцы йоркширских свиней были распределены в три группы: обычная диета, диета с высоким содержанием холестерина и диета с высоким содержанием холестерина в сочетании с УНКП. Эндотелициты выделялись из эндотелия аорты и идентифицированы с помощью окрашивания CD31 и реакции DiI-Ac-LDL, а морфологические изменения определялись с помощью сканирующего и просвечивающего электронных микроскопов. Для определения индекса апоптоза эндотелиальных клеток сосудов применялась методика TUNEL, а для изучения потенциальных механизмов действия выбраны гены *Araf-1* и *BIRC2*. УНКП уменьшал ультраструктурные изменения (уменьшение и вздутие цитоплазмы, маргинализация, дегенерация и фрагментация ядра), а также значительно снижал индекс апоптоза по сравнению с контролем ($177 \pm 12\%$ против $237 \pm 23\%$, $p < 0,05$). Экспрессия *Araf-1* на уровне белка и мРНК у свиней группы УНКП была значительно ниже по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). В то же время экспрессия *BIRC2* была значительно повышена после проведения УНКП ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу что УНКП может защищать эндотелиоциты от апоптоза, замедляя тем самым прогрессирование раннего атеросклеротического поражения, возможно, за счет подавления транскрипции проапоптотического гена *Araf-1* и усиления антиапоптотического гена *BIRC2* [134].

На фоне проведения лечения УНКП отмечено увеличение перфузии миокарда, обусловленное как активацией существующих коллатералей, так и формированием новых капилляров [92, 183]. Ангиогенез и коллатерализация кровотока в миокарде происходит благодаря повышению напряжения сдвига с

последующей активацией синтеза эндотелиального и тромбоцитарного сосудистых факторов роста (VEGF и PDGF) [75, 192]. Сосудистые факторы роста запускают ангиогенез, активируя почкование эндотелиальных клеток.

Исследования, проведенные Дж.В. Барнессом, показывают, что у пациентов с рефрактерной стенокардией, прошедших лечение методом наружной контрпульсации, где наблюдалось уменьшение количества приступов стенокардии вдвое, был замечен значительный подъем уровня VEGF, чего не было зафиксировано у тех, кто не ответил на УНКП или имел слабый отклик. В группе пациентов (n=11) со стабильной стенокардией, завершивших полный курс УНКП с положительным терапевтическим результатом, также был отмечен рост концентрации VEGF и HGF (гепатоцитарный фактор роста) [137].

Результаты исследований демонстрируют взаимосвязь между процессами вазодилатации и ангиогенеза [138, 232]. Показано, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) индуцирует вазодилатацию преимущественно через активацию синтеза окиси азота (NO) [230], которая, в свою очередь, является критическим медиатором пролиферации эндотелиальных клеток при VEGF-опосредованном ангиогенезе. Таким образом, эндотелиальная дисфункция может замедлять физиологический ангиогенез, в то время как восстановление функций эндотелия стимулирует этот процесс.

Применение методов визуализации позволило оценить динамику кровоснабжения миокарда и улучшение коронарного резерва у пациентов с ИБС на фоне лечения УНКП. В исследовании, проведенном под руководством Люо С. и соавт., оценивалось влияние УНКП на гемодинамику у пациентов с замедленным коронарным кровотоком (Coronary Slow Flow Phenomenon) [10, 209], которым проводили трансторакальную доплер-эхокардиографию с применением аденозина. У больных ИБС, прошедших курс УНКП, зафиксировано уменьшение ФК стенокардии с $2,94 \pm 0,73$ до $1,83 \pm 0,86$ ($p < 0,001$), возрастание диастолической скорости кровотока (с $20,23 \pm 4,47$ до $24,12 \pm 4,40$ см/сек; $p = 0,007$) в том числе в тесте с гиперемией (с $40,82 \pm 15,57$ до $57,93 \pm 14,88$ см/сек; $p < 0,001$). Также у этих пациентов отмечен рост коронарного функционального резерва (с $1,96 \pm 0,41$ до

2,42±0,52; $p<0,001$) [10]. В группе контроля (только фармакотерапия) авторам не удалось выявить значимой динамики указанных выше параметров [209]. Исследование, выполненное Е.Е. Buschmann и коллегами, продемонстрировало эффективность УНКП (продолжительность 35 часов) в улучшении коронарного кровообращения у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. В ходе коронарной ангиографии было зафиксировано значительное повышение индекса коллатерального давления в дистальных участках (с $0,08\pm0,01$ до $0,15\pm0,02$), а также изменение фракционного резерва коронарного кровотока (увеличение с $0,68\pm0,03$ до $0,79\pm0,03$; $p=0,001$) [10, 161]. У контрольной группы, где коллатеральный кровоток был оценен в естественных условиях, значимых изменений не наблюдались. Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволило продемонстрировать, что УНКП способствует улучшению коронарного резерва и миокардиальной перфузии у пациентов со стабильной стенокардией [128]. В рамках данной работы проводилось сопоставление показателей исходно и после 35 часов УНКП, включая результаты тредмил-теста и ПЭТ с ^{13}N -аммиаком. Одновременно осуществлялся анализ уровней оксида азота (NO) и специфических нейрогуморальных маркеров, таких как ANP и BNP. Полученные данные продемонстрировали значимое увеличение миокардиальной перфузии в ишемических зонах как в состоянии покоя (с $0,71\pm0,26$ до $0,86\pm0,31$ мл×мин(-1)×г(-1); $p<0,05$), так и после введения дипиридамола (с $1,26\pm0,65$ до $1,84\pm0,94$ мл×мин(-1)×г(-1); $p<0,02$). Кроме того, было зафиксировано увеличение коронарного резерва (с $1,75\pm0,24$ до $2,08\pm0,28$; $p<0,04$), продление времени до появления депрессии сегмента ST ($p<0,01$) и рост концентрации NO ($p<0,02$), что согласовывалось со снижением уровней нейрогуморальных маркеров [10, 128].

4.5 Влияние усиленной наружной контрпульсации на клинический статус и качество жизни

Предшествующие исследования [106, 213, 219, 235], продемонстрировали, что использование УНКП оказывает положительное влияние на клинические

состояние и качество жизни пациентов. В настоящей работе осуществлялась оценка эффекта УНКП на качество жизни с применением специализированного опросника MLHFQ и общего опросника SF-36. Полученные данные свидетельствовали о статистически обоснованных улучшениях как в физическом, так и в психологическом состоянии во всех временных промежутках наблюдения. Наиболее выраженный эффект наблюдался у пациентов, проходивших курс УНКП дважды за год. Можно предположить, что регулярное посещение процедур УНКП на протяжении семи недель способствовало улучшению поведения пациентов, росту приверженности лечению, увеличению их физической и социальной активности. В группе, получавшей плацебо-контрпульсацию, также наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни по шкалам SF-36 в период с трех до шести месяцев [23, 25].

При проведении линейного регрессионного анализа увеличение исходной оценки физического компонента SF36 на 1 шансы шансы достижения $6MXT > 20\%$ увеличивались в 1,286 раза, динамика индекса жесткости по данным фотоплетизмографии увеличивалась на 0,107, при этом динамика сдвига фаз, индекса резистентности, ПКВ и индекса аугментации снижалась на 0,731, 0,107, 0,900 и 0,169 соответственно.

4.6 Влияние усиленной наружной контрпульсации на толерантность к нагрузке

В ходе настоящего исследования, через год после начала наблюдений и лечения УНКП, в Группках 0, 1 и 2 наблюдалось значимое увеличение дистанции, преодолеваемой пациентами в ходе 6МХТ (на 7,0%, 23,5% и 45,0% соответственно). При этом пациенты Групп 1 и 2 проходили значимо большую дистанцию по сравнению с Группой 0. Увеличение пройденной в ходе 6МХТ дистанции на 20% и более отмечено в изучаемых группах соответственно у 7,7%, 72,5% и 97,5% пациентов.

В мета-анализе, проведенном Z.F. Zhou и соавт., исследовали влияние УНКП на переносимость нагрузок, систолическую функцию ЛЖ, уровень маркеров миокардиального стресса (NT-proBNP) и качество жизни (MLHFQ) у пациентов с ХСН [116]. Длительность наблюдения в анализируемых исследованиях составила от 5 недель до 6 месяцев. Прирост дистанции в 6МХТ в среднем составил 84,8 м (95% ДИ 47,64-121,95; $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с ХСН зарегистрировано увеличение ФВ ЛЖ (стандартизированные средние различия 0,64; 95% ДИ 0,29-1,00; $p = 0,0004$) при уменьшении плазменной концентрации NT-proBNP (стандартизированные средние различия $-0,61$; 95% ДИ $-1,20 - -0,01$; $p = 0,04$) [31, 32]. В то же время при сравнении с контрольной группой, проведение лечения УНКП не сопровождалось значимым улучшением качества жизни (MLHFQ; средневзвешенные различия $-9,28$; 95% ДИ $-19,30 - 0,75$; $p = 0,07$).

В отличие от работы Z.F. Zhou и соавт., в нашем исследовании увеличение толерантности к нагрузке, наряду с ростом систолической функции ЛЖ и снижением маркеров миокардиального стресса сопровождалось улучшением качества жизни пациентов в группах УНКП – на 30,1% (95% ДИ 26,8-33,4) в Группе 1 и на 40,5% (95% ДИ 36,6-44,4) в Группе 2.

В исследовании S.H. Rampengan и соавт. оценивалась эффективность стандартного курса УНКП в сравнении с плацебо-контрпульсацией. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 98% участников после курса УНКП прошли дистанцию в 6МХТ более 300 метров (в сравнении с 68% на начальном этапе исследования) при росте проходимого расстояния на 75,4%. У пациентов, получивших плацебо-контрпульсацию прирост данного показателя оказался значимо ниже – с 61,2% до 67,3% ($p < 0,01$), а проходимая дистанция увеличилась только на 3,6% [31, 32, 106]. Авторы делают заключение о высокой эффективности метода УНКП в улучшении функционального состояния пациентов с ХСН.

По результатам линейного регрессионного анализа на 36-месячную динамику проходимой в 6МХТ дистанции негативно влияли наличие избыточной

массы тела или ожирения, бо́льшая исходная оценка по ШОКС и проведение 1 курса УНКП в год.

4.7 Влияние усиленной наружной контрпульсации на маркеры гликемического контроля

В рандомизированном 36-месячном исследовании EXCEL (NCT05913778) оценивали долгосрочную эффективность применения УНКП среди пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС. В рамках него сопоставили эффекты двух режимов УНКП по стандартному протоколу и плацебо-контрпульсации на маркеры гликемического контроля (глюкоза плазмы натощак, HbA1c, HOMA-IR), а также клинические исходы [9, 32, 56].

В группах УНКП (Группы 1 и 2) наряду со значимым улучшением функционального статуса и переносимости нагрузок отмечалось и улучшение профиля маркеров гликемического контроля, чего не наблюдалось при проведении плацебо-контрпульсации.

Доля пациентов, достигших $HbA1c \leq 7\%$ оказалась значимо выше в Группе 2 (с 2 курсами УНКП в год), где прирост составил 30%. При этом позитивная динамика отмечена как со стороны гликемии натощак, HOMA-IR, так и HbA1c. В этой же группе по сравнению с Группами 1 и 0 отмечены и максимальный прирост толерантности к нагрузкам и при минимальной частоте развития ККТ (как сосудистой, так и общей) [31, 32].

В предыдущих публикациях мы показали, что проведение лечения УНКП в дополнение к оптимальной фармакотерапии у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа уже через 3 месяца сопровождалось значимым ростом переносимости физической нагрузки и качества жизни, а также улучшением профиля маркеров гликемического контроля (глюкоза плазмы натощак, постпрандиальная гликемия, HOMA-IR), но не HbA1c [9, 31, 32]. Последнее можно объяснить относительно коротким периодом наблюдения (3 месяца),

которого не хватило для выявления значимой динамики HbA1c. В основе выявленной динамики маркеров гликемического контроля может лежать несколько механизмов. Проведение УНКП наряду с повышением клиренса тканей, характеризуются повышением в них метаболической активности и улучшением чувствительности тканей, в первую очередь мышечной, к инсулину [10].

Подтверждением положительного влияния УНКП на углеводный обмен являются и работы P.D. Sardina и соавт. по изучению эффектов УНКП у пациентов с СД 2 типа [124, 125].

При оценке маркеров гликемического контроля на фоне лечения УНКП (35 часов) при оценке через 48 часов и 2 недели после курса УНКП отмечено снижение гликемии натощак (-14,6% и -12,0%), постпрандиального уровня глюкозы (-14,6% и -13,5%), HbA1c (-11,5% и -19,6 %) и НОМА-IR. При этом уровень HbA1c оставался значимо сниженным и через 3 месяца наблюдения (-14,3%). Выявленная динамика маркеров гликемического контроля сопровождалась и значимым увеличением концентрации метаболитов оксида азота (NOx) как через 48 часов после курса УНКП (+48,4 %), так и спустя 2 недели (+51,9 %), а также снижением концентрации конечных продуктов гликирования (-75% и -87%), растворимых молекулы адгезии эндотелиоцитов-1 (sVCAM-1; -30% и -22%) и 8-изопростагладина 2α (8-iso-PGF2α; -49% и -22% соответственно). Выявленная значимая динамика изученных показателей сохранялась и через 3 месяца после завершения курса УНКП [124, 125].

Nagendra L. и соавт. в мета-анализе оценивали эффективность лечения УНКП у пациентов с СД 2 типа в ходе рандомизированных контролируемых исследований [184]. Изменение уровня HbA1c было выбрано в качестве первичной конечной точки, а изменение уровней гликемии натощак, маркеров воспаления и развитие любые нежелательных событий – в качестве вторичных конечных точек. В мета-анализ включены 3 рандомизированных контролируемых исследования с участием пациентов с СД 2 типа или предиабетом (n=71). Как сразу после курса УНКП, так и спустя 2-4 недели пациенты с СД 2 типа имели

значимо более низкий уровень HbA1c (среднее различие -0,70%, 95% доверительный интервал (ДИ) -0,95,-0,45; $p<0,00001$ и среднее различие -1,04%, 95% доверительный интервал -1,32, -0,77; $p<0,00001$ соответственно) по сравнению с группой плацебо. Достигнутое различие сохранялось и через 7-12 недель после курса УНКП (среднее различие -0,98%, 95% доверительный интервал -1,22, -0,74; $p<0,00001$) [56]. При этом, проводимое лечение УНКП хорошо переносилась пациентами, без развития выраженных побочных эффектов (отношение рисков 2,36, 95% ДИ 0,11–52,41; $p=0,59$). По мнению авторов, терапия УНКП эффективна в снижении уровня маркеров гликемического контроля и сохраняет свой эффект до 7-12 недель после завершения 35-часового курса УНКП.

4.8 Влияние усиленной наружной контрпульсации на клинические исходы

ХСН ассоциируется с высокой частотой госпитализаций и смертности. Госпитализации из-за сердечной недостаточности достигают 1–2% от общего количества госпитализаций, при этом ХСН является одной из наиболее частых причин госпитализаций среди лиц старше 65 лет [63, 64]. До 30–40% пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе уже госпитализировались из-за декомпенсации ХСН, а половина больных имели повторные госпитализации в течение 1 года после верификации диагноза [72, 152].

В ранее проведенных исследованиях, направленных на оценку эффективности лечения УНКП, даже с длительностью наблюдения до нескольких лет, преимущественно использовался однократный курс (35-36 часов по стандартному протоколу). Работ с применением регулярного лечения УНКП по стандартному протоколу на протяжении длительного времени крайне мало, а публикаций, посвященных альтернативным протоколам УНКП, практически не встречаются.

Для уточнения эффективности лечения УНКП в рандомизированных исследованиях целесообразно сосредоточиться на долгосрочных прогнозах.

Данные международного регистра IEPH [226] показали, что среди пациентов с ХСН II и III-IV ФК (NYHA), находившихся под наблюдением свыше двух лет после курса УНКП, 74% и 70% больных соответственно не имели серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Частота летальных исходов за 36 месяцев была сопоставима с таковой у пациентов с реваскуляризацией (АКШ).

У пациентов, продемонстрировавших положительный ответ на лечение УНКП по данным сцинтиграфии миокарда, частота неблагоприятных событий в пятилетний период наблюдения была достоверно ниже по сравнению с пациентами, у которых значимого увеличения перфузии по результатам сцинтиграфии не отмечено [52, 67, 226].

Анализ результатов лечения УНКП пациентов с ХСН ишемического генеза свидетельствует о значимом снижении риска госпитализации по поводу ХСН как в течение 90-дневного периода после выписки [31, 32, 77], так и за 6 месяцев наблюдения [237]. При этом, также значительно уменьшилось количество обращений за неотложной помощью и госпитализаций из-за декомпенсаций ХСН (на 78% и 73% соответственно) в течение 180 дней после выписки из стационара [171].

Soran O. и соавт. в многоцентровом исследовании с участием больных (n=363) рефрактерной стенокардией и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq$ 35%) изучали эффекты УНКП на протяжении 2 лет [226]. Курсы УНКП со средней длительностью 32 часа выполнялись ежегодно с использованием стандартного протокола. Повторный курс лечения УНКП в течение года имели только 20% пациентов. Из пациентов, включенных в исследование, наблюдение завершили 81%, 12% прервали наблюдение по причине развития клинических событий, а 7% - по собственному желанию. За 2-летний период наблюдения умерло 17% пациентов. Бессобытийная (смерть, ИМ, ЧКВ, АКШ) выживаемость составила 70%, при этом 43% пациентов не имели госпитализаций по поводу ССЗ, 81% не имели эпизодов декомпенсации ХСН [31, 32, 226].

Согласно данным, представленным К.М. Tecson и соавт., после проведения стандартного курса УНКП пациентам с ХСН, осложнившей течение ИБС, госпитализации в течение последующих 90 дней имели лишь 6,1% при

прогнозируемых 34% [156]. При этом у пациентов наблюдалось увеличение толерантности к нагрузке в виде увеличения дистанции в 6МХТ на 18%.

В нашем исследовании в группах УНКП не было пациентов, которые досрочно прекратили лечение по собственному желанию. Только в группе плацебо-контрпульсации через 12 месяцев наблюдения 1 пациент решил выйти из исследования по собственному желанию.

Анализ динамики конечных точек уже через 12 месяцев выявил статистически значимое сокращение частоты общей комбинированной конечной точки, включающей коронарные события, летальные исходы, госпитализации из-за ХСН, новые случаи ФП, СД, снижения функции почек, у пациентов с двумя курсами УНКП ежегодно ($p=0,002$). Выживаемость в группах УНКП за первый год наблюдения составила 100%, против 97,5% в группе плацебо-контрпульсации [67].

Значимые различия за первые 12 месяцев наблюдения были получены только для госпитализаций по поводу ХСН и общей комбинированной конечной точки. За этот период реже всего неблагоприятные события, составляющие общую ККТ, регистрировались при применении альтернативных протоколов УНКП (Группы 4 и 5 – 6,6% и 3,3% соответственно). При использовании стандартного протокола с двумя курсами в год частота общей ККТ составила 7,5%. В группа с плацебо-контрпульсацией частота общей ККТ была значимо выше, чем остальных группах (45,0%; $p<0,001$).

При дальнейшем наблюдении групп УНКП, через 24 месяца наблюдения, общая комбинированная конечная точка имела место у 33,9% пациентов Группы 1 и 13,6% - Группы 2, а кумулятивный риск бессобытийной выживаемости составил соответственно 66,1% и 88,1%. Вероятность появления ККТ2 и ухудшения результатов теста на 6-минутной ходьбе более чем на 20% в группе, принимавшей УНКП, была статистически значимой и значительно ниже, чем в контрольной группе. За 24 месяца наблюдения госпитализации по поводу ХСН имели место в 10,2% случаев в Группе 1 и 6,8% случаев в Группе 2, при этом за первые 90 дней после первого курса УНКП госпитализаций не было [32].

Увеличение срока наблюдения (лечения) способствовало повышению эффективности терапии больных ХСН, развившейся на фоне ИБС, что повлияло на снижение вероятности неблагоприятных последствий, включая новые случаи СД 2 типа, ФП и коронарных событий. Межгрупповое различие с увеличением периода наблюдения также становилась более выраженной. Так за 36-месячный период выживаемость составила 96,6% в Группе 1 против 100% в Группе 2. Бессобытийная выживаемость за 3-летний период составила соответственно 47,5% и 79,7% соответственно ($p < 0,001$).

Различия в показателях выживаемости, в том числе бессобытийной, могут быть обусловлены несколькими причинами. На это может повлиять различная тяжесть ХСН с различной выраженностью систолической дисфункции, проводимая фармакотерапия, которая существенно улучшилась со времени проведения более ранних исследований, различия в приверженности пациентов лечению, а также изменение подходов (в том числе протоколов) к лечению с применением УНКП.

Кроме того, существенное влияние на состояние микроциркуляции и прогноз у пациентов с ХСН оказывают и коморбидные состояния (СД, ХБП, ожирение). Так, в Группе 1 частота общей ККТ за 36-месячный период наблюдения и при сопутствующем СД 2 типа составила соответственно 64,5%, а в Группе 2 – 29,0%. При исходном наличии ХБП (3-5 стадии) общая ККТ встречалась соответственно в 61,9% и 14,3% случаях, а при наличии ожирения – 50,0% и 26,1%. В то же время у лиц без этих коморбидностей развитие общей ККТ имело место у 25,0% и 5,9% пациентов. Однако, при увеличении сроков проведения лечения УНКП влияние сопутствующих заболеваний снижалось. Так, шансы развития любого неблагоприятного события у лиц с СД 2 типа при увеличении периода лечения с 24 до 36 месяцев снижались в 1,68 раза.

Если обратить внимание на предикторы развития общей ККТ у пациентов с ХСН ишемического генеза через 12 и 36 месяцев наблюдения, то можно отметить смещение акцента с наличия коморбидности, динамики клинического состояния, толерантности к нагрузке (через 12 месяцев) к динамике параметров,

характеризующих сосудистый статус (динамика СКФ, индекса окклюзии, ПКС, ППК, CASP), а также динамике ИМТ (через 36 месяцев). Неизменным оставался показатель «часы УНКП», отражающий экспозицию лечения УНКП в период наблюдения. Здесь можно предположить, что факторами, определяющими развитие осложнений с увеличением периода лечения УНКП становится именно состояние сосудистой системы – от крупных сосудов до микроциркуляции.

С учетом полученных в ходе исследования результатов (влияние на конечные точки; факторы, влияющие на эффективность лечения УНКП) нами предложен алгоритм выбора режима (протокола) УНКП в различных клинических ситуациях (Рисунок 85).

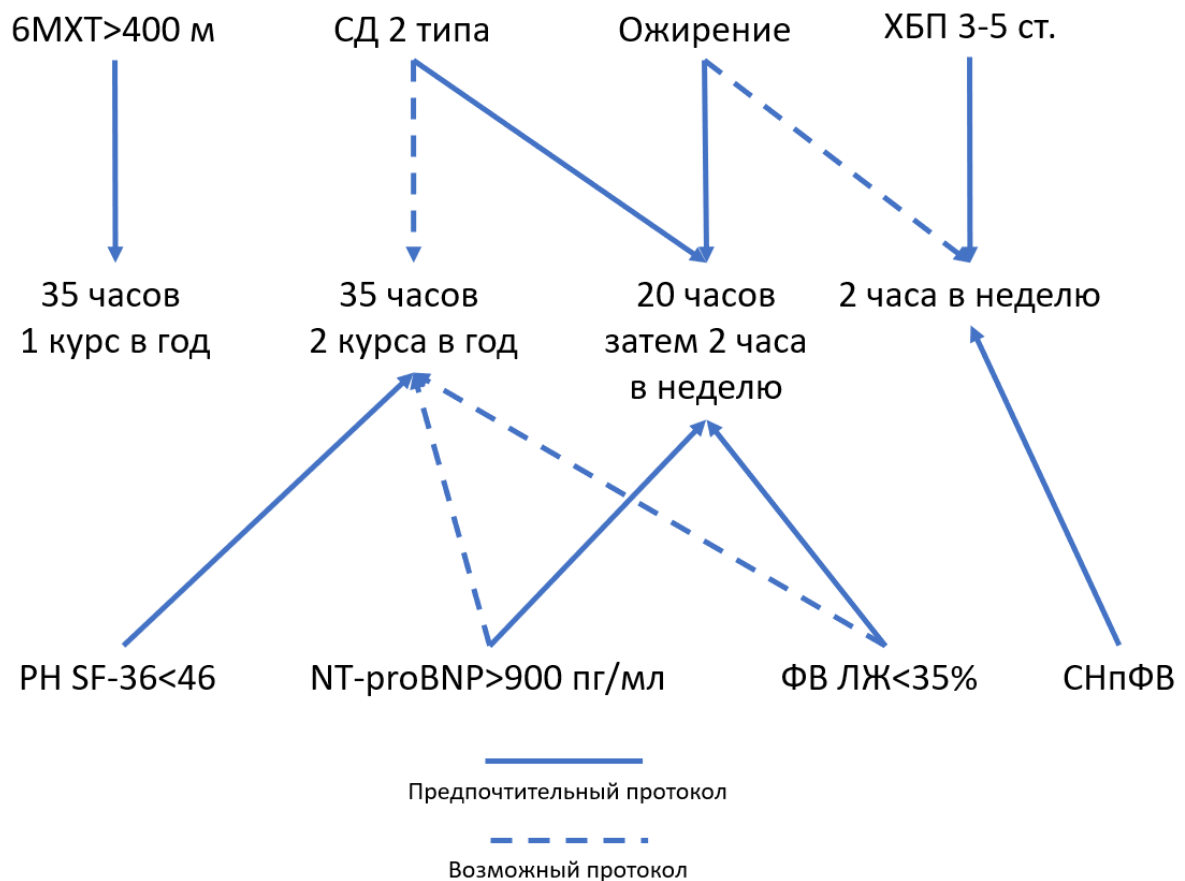


Рисунок 85 – Алгоритм выбора протокола лечения УНКП в зависимости от клинической ситуации (собственные данные)

При наличии хорошей толерантности к нагрузке (дистанция в 6МХТ > 400 м) рекомендован ежегодный однократный курс по стандартному протоколу (35

процедур по 60 минут). При наличии сопутствующих СД типа и/или ожирения рекомендован курс из 20 процедур по 60 минут дальнейшим продолжением лечения по 2 часа в неделю. Возможными режимами УНКП в этих ситуациях также могут быть курсы по 35 процедур дважды в год или выполнение процедур УНКП по 2 часа в неделю в течение года. При наличии сопутствующей ХБП 3-5 стадий рекомендовано лечение УНКП по 2 часа в неделю неопределенно долго. При исходно высоком уровне NT-proBNP (>900 пг/мл) или ФВ ЛЖ $<35\%$ рекомендован курс из 20 процедур с последующим переходом на лечение по 2 часа в неделю неопределенно долго. Возможными режимами в этих ситуациях также может быть курс по 35 процедур дважды в год. При наличии СНпФВ рекомендовано лечение УНКП по 2 часа в неделю неопределенно долго. При исходно низкой оценке РН SF36 (<46 баллов) рекомендован курс по 35 процедур 2 раза в год.

4.9 Переносимость лечения усиленной наружной контрпульсацией

Лечение УНКП пациенты переносили удовлетворительно. За 36-месячный период наблюдения отмечались ощущение утомления после процедур, ощущение “жара”, “ползания мурашек” в стопах во время процедур, ощущение дискомфорта на передней поверхности голеней после процедур, а также появление эрекции во время процедур [32]. Все побочные эффекты носили временный характер, либо были не выражены и не потребовали прекращения лечения. Некоторые из перечисленных побочных эффектов связаны с особенностями проведения процедур УНКП и влиянием на кровоснабжение тканей. Некоторые пациенты субъективно несколько хуже переносили УНКП при более высокой ЧСС (преимущественно при $\text{ЧСС} > 75 \text{ мин}^{-1}$) в режиме 1:1, что потребовало временного проведения процедур в режиме 1:2.

За 12 месяцев наблюдения у 3 (7,5%) пациентов Группы 1, у 4 (10%) пациентов Группы 2, у 2 (6,7%) Группы 4 и у 3 (10,0%) – Группы 5 (все мужского пола) отмечалось появления эрекции во время процедур УНКП, а также

улучшение эректильной функции в дальнейшем. За 36-месячный период наблюдения эрекция во время процедур имела место у 6 (10,2%) пациентов Группы 2 и 4 (6,8%) пациентов Группы 1 [23]. Следует отметить, что самим пациентам этот «побочный эффект» мешал во время процедур только эстетически и позитивно воспринимался самими пациентами [67].

По данным E. Wu и соавт. [84] наиболее частыми побочными эффектами при проведении процедур УНКП были болезненность в месте наложения манжет, повреждение кожи, парестезии в ногах [23].

О связи эректильной дисфункции и ИБС, а также о способности УНКП улучшать эректильную функцию у мужчин сообщалось и ранее [110, 126]. G. Jackson и соавт. [144] указывают, что ИБС в среднем развивается через 2–3 года после появления эректильной дисфункции, а начало лечения УНКП улучшало как течение ИБС, так и эректильной дисфункции [23].

По нашему опыту, соблюдение техники наложения манжет (с правильным выбором размера манжет) и проведения процедур (выбор режима компрессии), наряду с тщательным отбором пациентов для УНКП (исключение противопоказаний) позволяют уменьшить вероятность развития побочных эффектов.

4.10 Ограничения исследования

Необходимо также остановиться и на ограничениях исследования, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Таковыми являются одноцентровый характер исследования и относительно небольшой размер выборки. Однако, даже в мультицентровое исследование MUST-ЕЕСР [105], являющееся одним из ключевых в доказательной базе УНКП, было включено 139 пациентов. Технические сложности (ограниченное количество аппаратов УНКП) не позволяют существенно увеличить пропускную способность центров.

Период проведения исследования, с учетом технических возможностей, занял около 7 лет. За это время были внесены изменения в клинические

рекомендации по лечению больных ХСН, в том числе изменения коснулись и оптимальной медикаментозной терапии, что делает ее оценку на данный момент несколько затруднительной. Длительный период наблюдения (36 месяцев) не позволяет исключить другие виды вмешательства у пациентов с ХСН ишемического генеза, поэтому в данном исследовании речь может идти об изучении влияния комплексного лечения (медикаментозное, немедикаментозное) с включение УНКП. Наличие на первом этапе исследования группы с плацебо-контрпульсацией позволила выявить преимущества включения УНКП в программу лечения пациентов с ХСН ишемического генеза по сравнению с плацебо. Более длительный период проведения плацебо-контрпульсации сложно реализуем и неприменим с этических позиций. Лечение с добавлением УНКП имеет долгосрочный накопительный эффект по аналогии с таким же эффектом фармакотерапии [221].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрировано позитивное влияние применения УНКП в дополнение к оптимальной фармакотерапии у пациентов с ХСН ишемического генеза на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы – как сосудов, так и сердца. Положительный эффект начинал проявляться уже в течение первых 3 месяцев после курса УНКП по стандартному протоколу. В первую очередь регистрировались изменения показателей функционального состояния крупных сосудов (сдвиг фаз) и микроциркуляции (индекс окклюзии, процент перфузируемых капилляров, процент капиллярного восстановления) и сердца (фракция выброса левого желудочка, уровень NT-proBNP).

Структурные изменения, связанные с ремоделированием сердечно-сосудистой системы, фиксировались лишь через два-три года после начала терапии УНКП. К таким параметрам относятся индекс жесткости, индекс отражения, радиальный индекс аугментации, диастолическая функция левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка.

Данные изменения сопровождались значимым улучшением клинического статуса, толерантности к нагрузке, а также качества жизни (MLHFQ, SF-36) пациентов с ХСН ишемического генеза.

Значимые изменения исследуемых показателей в обеих группах УНКП с диапазоном давления сжатия от 220 до 280 мм рт. ст. проявили высокую статистическую значимость по сравнению с данными плацебо-контрольной группы. Сравнение между группами УНКП выявило, что наилучшие результаты наблюдались у участников, получавших более интенсивные протоколы (70 часов в год для курсовых схем, 96 и 108 часов в год для смешанных схем). Этот факт свидетельствует о наличии дозозависимого эффекта терапии. Доказанная связь между интенсивностью и длительностью воздействия УНКП и режимом терапии оказалась значимой: изменения функциональных показателей микроциркуляции сохранялись менее стабильно (эффект исчезал через 3-6 месяцев). Тем не менее,

улучшение клинического состояния, увеличенная физическая выносливость и рост качества жизни сохранялись на высоком уровне на протяжении 12 и более месяцев.

У пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, с сопутствующим СД 2 типа отмечены статистически значимые позитивные изменения со стороны маркеров гликемического контроля, что может подтверждать положительное влияние УНКП на нарушения углеводного обмена.

Выраженность эффекта на толерантность к нагрузке больше всего зависела от группы УНКП (количества часов УНКП в год), наличия избыточной массы тела/ожирения, исходной оценки физического компонента SF-36. Выраженность эффекта на сосудистые показатели зависели группы УНКП (часов УНКП), наличия СНпФВ, исходного уровня NT-proBNP, исходной оценки физического компонента SF-36. Вероятность развития сосудистой комбинированной конечной точки зависела от группы УНКП (часов УНКП), наличия СНпФВ и СД 2 типа. Вероятность развития общей комбинированной конечной точки зависела от группы УНКП (часов УНКП), наличия СД 2 типа и исходной ФВ ЛЖ.

По мнению самих пациентов (оценка общей эффективности лечения по ВАШ), проведенное лечение имело хороший эффект при удовлетворительной переносимости лечения больными. Все зарегистрированные побочные эффекты носили временный характер и не вызывали необходимости прекращения лечения, или не оказывали отрицательного воздействия на общее состояние пациента.

Продemonстрированное улучшение лабораторно-инструментальных показателей отразилось и на влиянии на клинические исходы у наблюдаемых пациентов. Так, при сравнении с группой плацебо-контрпульсации, в группах УНКП за 12-месячный период наблюдения частота госпитализаций по поводу ХСН, а также частота комбинированной конечной точки (комбинация сосудистых событий, смерти, новых случаев ФП, СД ХБП 3-5 стадий) была значимо ниже, а бессобытийная выживаемость, соответственно, значимо выше. При 3-летнем наблюдении частота комбинированной конечной точки в группе УНКП с 2 курсами в год была статистически значимо ниже (а бессобытийная выживаемость

выше) чем в группе с 1 курсом УНКП в год. Длительный период наблюдения (36 месяцев) позволил выявить изменение роли различных факторов в качестве предикторов неблагоприятных событий. Если в течение первого года в качестве таких предикторов выступали «общие» параметры (коморбидность, динамика клинического состояния, толерантности к нагрузке), то к концу третьего года таковыми становились изменения сосудистых параметров, отражающих структурно-функциональное состояние как крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ, осложнившей течение ИБС, применение УНКП дополнительно к ОМТ приводит к значимому улучшению структурно-функционального состояния сосудистого русла, морфометрических показателей сердца, клинического статуса, толерантности к физической нагрузке, качества жизни и клинических исходов.

2. У пациентов ХСН ишемического генеза альтернативные протоколы УНКП по 96-108 часов в год не уступают по эффективности УНКП по стандартному протоколу (2 курса в год по 35 часов). При наличии у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, коморбидных состояний УНКП по альтернативным протоколам (96-108 часов в год) значимо превосходят УНКП по стандартным протоколам – при СД 2 типа – по влиянию на маркеры гликемического контроля, при ожирении – на индекс массы тела, при ХБП 3-5 стадий – на скорость клубочковой фильтрации. Применение любого из протоколов УНКП значимо превосходит по изучаемым эффектам плацебо-контрпульсацию.

3. Между группами УНКП и плацебо-контрпульсацией через 12 месяцев не отмечено значимых различий в частоте по каждой отдельно взятой конечной точке, кроме частоты госпитализаций по поводу ХСН ($p=0,034$). В группе плацебо-контрпульсации значимо чаще регистрировалась сосудистая ($p=0,039$) и общая комбинированная ($p<0,001$) конечные точки. За период наблюдения 36 месяцев частота регистрации сосудистой и общей комбинированной конечной точек была в 3 ($p=0,037$) и 2,5 ($p=0,004$) раза ниже в группе с 2 курсами УНКП в год по сравнению с группой с 1 курсом УНКП в год. Значимая динамика функциональных параметров после курса УНКП наступает быстрее и сохраняется до 3-6 месяцев, клинические эффекты УНКП сохраняются до 6-12 месяцев. Долгосрочное наблюдение пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, позволяет выявить устойчивую положительную динамику структурных сердечно-

сосудистых параметров, которая наступает со 2-3-го года комплексного лечения с добавлением УНКП.

4. Анализ выживаемости показал значимо более высокую бессобытийную выживаемость в группе активной УНКП 2 курса в год, а также в группах с альтернативными протоколами лечения УНКП (96-108 часов в год) по сравнению с плацебо-контрпульсацией и 1 курсом УНКП в год. При росте количества процедур УНКП до 70 в год (2 курса по 35 ч) шансы развития комбинированной конечной точки за 3-летний период исследования оказались ниже чем в группе с 1 курсом в год в 4,8 раза, при этом шансы недостижения увеличения проходимой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 20% и более – в 31,3 раза.

5. Выявлены статистически значимые положительные корреляции между кумулятивной дозой УНКП (в часах) и динамикой толерантности к физической нагрузке, клинического состояния, уровнем NT-proBNP, ФВ ЛЖ, качества жизни, а также значимые отрицательные корреляции между этими показателями и частотой госпитализаций по поводу ХСН. Кроме того, отмечена статистически значимая отрицательная корреляция между режимом УНКП и уровнем NT-proBNP. Динамика сосудистых показателей имела сильную связь увеличением часов УНКП, а клинические исходы – связь умеренной силы.

6. Установлено, что предикторами развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, являются наличие СД 2 типа и ФП. Предикторами недостаточного влияния на динамику функциональных и сердечно-сосудистых параметров являются наличие ожирения, ХБП 3-5 стадий, СНпФВ, исходно более высоких ФК ХСН и/или уровня NT-proBNP, исходно низкой оценки физического компонента SF-36.

7. Разработан алгоритм выбора режима лечения УНКП в зависимости от исходных клинических характеристик пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС (более высокий ФК ХСН, наличие СНпФВ, сопутствующие СД 2 типа, ФП, ожирение, ХБП 3-5 стадий).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано включать усиленную наружную контрпульсацию в комплексную программу ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной или промежуточной фракцией выброса, осложнившей течение ишемической болезни сердца, в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии.

2. При проведении лечения усиленной наружной контрпульсацией пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза проводить выявление предикторов недостаточного ответа или развития неблагоприятных исходов (наличие СД 2 типа, ФП, ожирения, ХБП 3-5 стадий, исходно низкое значение ФВ ЛЖ, наличие сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса, исходного высокого уровня NT-proBNP, исходно низкой оценки физического компонента SF-36).

3. Рекомендовано проведение лечения усиленной наружной контрпульсацией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза без сопутствующих коморбидных состояний по стандартному протоколу 2 курса в год по 35 часов.

4. Выбор режима лечения УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, проводить на основе разработанного алгоритма в зависимости от исходных клинических характеристик. При наличии предикторов недостаточного ответа и/или коморбидных состояний рекомендовано применение более эффективных протоколов усиленной наружной контрпульсации (стандартный протокол 2 курса в год по 35 часов или альтернативные протоколы по 96-108 часов в год).

5. Рекомендуются проведение обучающих мероприятий с целью повышения информированности специалистов здравоохранения и пациентов о возможностях включения в программу комплексного лечения пациентов с хронической сердечной недостаточности ишемического генеза усиленной

наружной контрпульсации, выборе режимов проведения лечения в зависимости от клинической ситуации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

иНГКТ2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

КА – коронарная артерия

КДО – конечный диастолический объем

КЖ – качество жизни

ККТ – комбинированная конечная точка

ККТ1 – сосудистая комбинированная конечная точка (сочетание случаев реваскуляризации, инфаркта миокарда, смертельных исходов)

ККТ2 – общая комбинированная конечная точка (сочетание случаев реваскуляризации, инфаркта миокарда, смертельных исходов, развитие новых случаев фибрилляции предсердий, сахарного диабета, снижения функции почек)

КСО – конечный систолический объем

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

МНО – международное нормализованное отношение

МЦР – микроциркуляторное русло

НС – нестабильная стенокардия

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОТС – относительная толщина стенок

ОХС – общий холестерин

ПКВ – процент капиллярного восстановления

ПКС – плотность капиллярной сети

ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией

ПКСп – плотность капиллярной сети

ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией

ППК – процент перфузируемых капилляров

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты

РАС – ренин-ангиотензиновая система

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТЭО – тромбоэмболических осложнений

УНКП – усиленная наружная контрпульсация

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкал оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

6МХТ – тест 6-минутной ходьбы

ACC/АНА – American College of Cardiology / American Heart Association

AOR – adjusted odds ratio

bFGF – основной фактор роста фибробластов

CASP – central aortic systolic pressure (центральное аортальное систолическое давление)

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий

COR – crude odds ratios

D/S – отношение диастолической и систолической аугментации

EECP – Enhanced External Counterpulsation

EXCEL – Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation

FGF-2 - основной фактор роста фибробластов

HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при фибрилляции предсердий

HbA1c – гликированный гемоглобин

IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста 1

IO – occlusion index (индекс окклюзии)

MH SF36 – психический компонент здоровья опросника Short Form-36

MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

NO – оксид азота

NO-Цгмф - оксида азота-циклический гуанозинмонофосфат

NPV – negative predictive values

NT-proBNP – N-концевой пропептид (N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide)

NYHA – New York Heart Association

PAMP – preload-adjusted maximal power (максимальная сила, заданная преднагрузкой)

PH SF36 – физический компонент здоровья опросника Short Form-36

PPV – positive predictive values

PS – phase shift (сдвиг фаз)

rAI – radial augmentation index (радиальный индекс аугментации)

RI – reflexion index (индекс отражения)

SI – stiffness index (индекс жесткости)

SpO₂ – сатурация кислородом

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 1S. – С. 1-112.
2. Андреев, Д. А. Анкеты для оценки качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью: зарубежный опыт / Д. А. Андреев, Н. Н. Камынина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2023. – № 7-8. – С. 24-30.
3. Байрамукова, М.Х. Метод наружной контрпульсации в лечении больных ишемической болезнью сердца : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.06 / Байрамукова Мариям Хасановна; [Место защиты: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН]. – Москва, 2006. – 120 с.
4. Бокерия, Л. А. Наружная контрпульсация в лечении больных ишемической болезнью сердца: от механизмов действия до клинических результатов / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, У. А. Полякова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 54, №2. – С. 47-54.
5. Бубнова, М. Г. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации / М. Г. Бубнова, А. Л. Персиянова-Дуброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №4. – С. 102-111.
6. Влияние наружной контрпульсации на перфузию миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Сергиенко, С. А. Габрусенко, В. В. Малахов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. – Т. 7, № 7. – С. 85-90.
7. Влияние наружной контрпульсации на состояние микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, после хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда / Д. Б. Кульчицкая, Т. В. Шовкун, Е. В. Ярных [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96, № 5. – С. 5-10.

8. Влияние усиленной наружной контрпульсации на показатели капиллярного русла и маркеры гликемического контроля у больных стабильной ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / О. А. Слепова, А. С. Лишута, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // Медицина, социология, философия, прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 51-58.
9. Влияние усиленной наружной контрпульсации на состояние сосудистого русла, показатели гликемического контроля и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / О. А. Слепова, А. С. Лишута, Е. Ю. Васильцова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 274-281.
10. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике / З. А. Мамиева, А. С. Лишута, Ю. Н. Беленков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 238-247.
11. Ворошилова, Д.Н. Применение усиленной наружной контрпульсации в комплексных программах реабилитации больных с заболеваниями артерий нижних конечностей : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.11 / Ворошилова Дарья Николаевна; [Место защиты: : ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»]. – Москва, 2020. – 149 с.
12. Габрусенко, С. А. 15-летний опыт применения лечебного метода усиленной наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью / С. А. Габрусенко, В. В. Малахов, В. В. Кухарчук // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2019. – № 2S. – С. 157-158.
13. Джалилов, М.А. Возможности применения метода наружной контрпульсации в комплексном лечении больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Джалилов Мурад Абдуллаевич; [Место защиты: ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ]. – Москва, 2016. – 165 с.

14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации 2008 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6 (4). – С. 1-24.
15. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4s3. – С. 5-100.
16. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации 2015 / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3-33.
17. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А. С. Лишута, О. А. Слепова, Н.А. Николаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 194-201.
18. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL / А. С. Лишута, О. А. Слепова, Н. А. Николаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 116-123.
19. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL / А. С. Лишута, О. А. Слепова, Н. А. Николаева [и др.] // Креативная кардиология. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 194-201.
20. Драпкина, О. М. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О. М. Драпкина, Т. А. Деева, В. Т. Ивашкин // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 5. – С. 76-83.
21. Жбанов, К.А. Клиническая и прогностическая значимость нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.20. / Жбанов Константин Александрович; [Место защиты: Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.21]. – Москва, 2023. – 96 с.

22. Звонова, Е.В. Оценка эффективности метода усиленной наружной контрпульсации в комплексном лечении больных сердечной недостаточностью : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Звонова Елена Владимировна; [Место защиты: ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»]. – Москва, 2010. – 125 с.

23. Исследование EXCEL: длительное наблюдение эффективности медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Ю. Н. Беленков, А. С. Лишута, О. А. Слепова [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 1. – С. 14-24.

24. Камардинов, Д.Х. Новые подходы к нехирургическому лечению хронической сердечной недостаточности у больных ИБС : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.05 / Камардинов Джамшед Хушкадамович; [Место защиты: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН]. – Москва, 2013. – 269 с.

25. Караганов, К. С. Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца / К. С. Караганов, А. С. Лишута, Ю. Н. Беленков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 579-584.

26. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.

27. Колесникова, И.С. Изучение механизмов воздействия наружной контрпульсации у больных с ишемической болезнью сердца : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Колесникова Ульяна Александровна; [Место защиты: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН]. – Москва, 2011. – 173 с.

28. Коробкова, Е. О. Метаболомное профилирование у больных артериальной гипертонией с дисфункцией эндотелия и метаболическим синдромом : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Коробкова Екатерина Олеговна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2021. – 101 с.
29. Кривова, А. В. Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.20. / Кривова Анастасия Викторовна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.21]. – Москва, 2023. – 153 с.
30. Лечение морбидного ожирения у взрослых / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, №. 1 – С. 53-70.
31. Лишута, А.С. Долгосрочная эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А. С. Лишута, Н. А. Николаева, Ю. Н. Беленков // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 63-70.
32. Лишута, А.С. Долгосрочные сосудистые эффекты усиленной наружной контрпульсации у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / А. С. Лишута, Н. А. Николаева, Ю. Н. Беленков // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 81-89.
33. Лишута, А. С. Усиленная наружная контрпульсация в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: долгосрочное влияние на клинические исходы / А. С. Лишута, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 8. – С. 25-32.
34. Любченко, И.С. Сравнительная оценка эффективности усиленной наружной контрпульсации и медикаментозной терапии у больных стенокардией при

невозможности выполнения реваскуляризации миокарда : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Любченко Инна Сергеевна; [Место защиты: ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2013. – 124 с.

35. Максимов, А.И. Применение усиленной наружной контрпульсации в остром периоде инфаркта миокарда для профилактики соматогенного делирия у больных пожилого возраста : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05, 14.01.30 / Максимов Александр Иванович; [Место защиты: Научно-исследовательском институте кардиологии Сибирского отделения РАМН]. – Томск, 2011. – 131 с.

36. Малахов, В.В. Применение метода наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Малахов Владимир Владимирович; [Место защиты: НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ]. – Москва, 2011. – 153 с.

37. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2003. – Т. 3, № 2. – С. 5-17.

38. Милягин, В. А. Современные методы определения жесткости сосудов / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров // Артериальная Гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 134-143.

39. Наружная контрпульсация в спорте – механизмы воздействия / З. Г. Орджоникидзе, В. И. Павлов, Н. А. Ганьшина, Е. М. Цветкова // Физкультура, лечение, профилактика, реабилитация. – 2008. – № 1. – С. 56-61.

40. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. 2012. – Т. 11, № 1. – С. 3-62.

41. Непосредственные результаты применения кардиосинхронизированной последовательной антеградной пневмокомпрессии у больных мультифокальным

- атеросклерозом / О. Ю. Атьков, А. М. Зудин, З. Х. Шугушев [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2015. – Т. 119, № 3. – С. 82-88.
42. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных ревматоидным артритом / Л. А. Князева, Н. С. Мещерина, И. И. Горяйнов [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 4. – С. 78-84.
43. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Ф. М. Богатырева, В. Ю. Каплунова, М. В. Кожевникова [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 12. – С. 16-21.
44. Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / Б. Ю. Иосифович, М. С. Теймуразович, Т. Э. Фаатовна [и др.] // CardioСоматика. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 5-12.
45. Применение фотоплетизмографии для оценки состояния микроциркуляторного русла в качестве метода диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы / М. В. Лущик, А. В. Макеева, О. Н. Остроухова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 91-95.
46. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4s4. – С. 1-27.
47. Рефрактерная стенокардия: особенности диагностики и подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии / И. С. Любченко, Д. А. Андреев, А. А. Долецкий [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 46-60.
48. Российский статистический ежегодник // Росстат. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/1299>. – Текст : электронный.
49. Сафонова, Ю. И. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень Е-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Сафонова Юлия Игоревна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2022. – 109 с.

50. Сергиенко, И.В. Сравнительная оценка эффективности усиленной наружной контрпульсации и медикаментозной терапии у больных стенокардией при невозможности выполнения реваскуляризации миокарда : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.05 / Сергиенко Игорь Владимирович; [Место защиты: Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ]. – Москва, 2009. – 234 с.

51. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8. – С. 7-37.

52. Слепова, О.А. Влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональное состояние сосудистого русла и маркеры гликемического контроля у больных стабильной ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Слепова Ольга Александровна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2023. – 109 с.

53. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии / Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович [и др.] // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 11-16.

54. Сравнительная оценка эффективности усиленной наружной контрпульсации и медикаментозной терапии у больных стенокардией при невозможности выполнения реваскуляризации миокарда / И. С. Любченко, Д. А. Андреев, А. А. Долецкий [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 12-18.

55. Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца / К. С. Караганов, О. А. Слепова, А. С. Лишута [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 557-563.
56. Среднесрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации на маркеры гликемического контроля у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генез / А. С. Лишута, О. А. Слепова, Н. А. Николаева, Ю. Н. Беленков // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2024. – Т. 26, № 5. – С. 92-99.
57. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, А. В. Панов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 166-229.
58. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201-250.
59. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская, А. А. Щендрыгина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № Т. 5, № 2. – С. 49-56.
60. Сыркин, А. Л. Наружная контрпульсация / А. Л. Сыркин, Н. В. Хапилов, Ю. И. Гурфинкель // Кардиология. – 1973. – Т. 13, № 2. – С. 136-141.
61. Томилова, Д. И. Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием / Д. И. Томилова, Ю. А. Карпов, В. В. Лопухова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 148, № 8. – С. 7-12.

62. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4-14.
63. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251-349.
64. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374.
65. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 344 с.
66. Энеева, М.А. Эффективность применения усиленной наружной контрпульсации в комплексной реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.11 / Энеева Малика Ахматовна; [Место защиты: ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»]. – Москва, 2016. – 138 с.
67. Эффективность различных режимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / А. С. Лишута, О. А. Слепова, Н. А. Николаева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 35-45. 055
68. 10-year follow-up after revascularization in elderly patients with complex coronary artery disease / M. Ono, P. W. Serruys, H. Hara [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, № 22. – P. 2761-2773.
69. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European

Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949-3003.

70. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S. D. Fihn, J. C. Blankenship, K. P. Alexander [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 18. – P. 1929-1949.

71. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407-477.

72. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145, № 18. – P. e895-e1032.

73. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S. S. Virani, L. K. Newby, S. V. Arnold [et al.] // *Circulation.* – 2023. – Vol. 148, № 9. – P. e9-e119.

74. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie // *J Chron Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.

75. A new therapeutic approach to acute coronary occlusion / J. A. Jacobey, W. J. Taylor, G. P. Smith [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1963. – Vol. 11, № 2. – P. 218-227.

76. A numerical model for simulating the hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation on coronary arteries / B. Li, K. Xu, J. Liu [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2021. – Vol. 12. – P. e656224.

77. Abdelwahab, A.A. Can enhanced external counter pulsation as a non-invasive modality be useful in patients with ischemic cardiomyopathy after coronary artery bypass grafting? / A.A. Abdelwahab, A.M. Elsaied // The Egyptian heart journal: (EHJ): official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology. – 2018. – Vol. 70, № 2. – P. 119-123.
78. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine / J. L. Anderson, C. D. Adams, E. M. Antman [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50, № 7. – P. e1-e157.
79. Accelerated reperfusion of poorly perfused retinal areas in central retinal artery occlusion and branch retinal artery occlusion after a short treatment with enhanced external counterpulsation / D. Werner, F. Michalk, J. Harazny [et al.] // Retina. – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 541-547.
80. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S. D. Fihn, J. M. Gardin, J. Abrams [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 25. – P. 354-471.
81. Acute Effect of Enhanced External Counterpulsation on the Carotid Hemodynamic Parameters in Patients with High Cardiovascular Risk Factors / Y. Zhang, Z. Mai, J. Du [et al.] // Front Physiol. – 2021. – Vol. 17, №12. – P. 615443.

82. Acute hemodynamic responses to enhanced external counterpulsation in patients with coronary artery disease / Y. Zhang, Z. Chen, Z. Mai [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 721140.
83. Adrenomedullin-RAMP2 and -RAMP3 Systems Regulate Cardiac Homeostasis during Cardiovascular Stress / N. Cui, T. Sakurai, A. Kamiyoshi [et al.] // *Endocrinology*. – 2021. – Vol. 162, № 3. – P. 1-20.
84. Adverse events and their management during enhanced external counterpulsation treatment in patients with refractory angina pectoris: observations from a routine clinical practice / E. Wu, J. Mårtensson, L. Desta, A. Broström // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 152-160.
85. Altered blood vessel responses in the eye and finger in coronary artery disease / R. Heitmar, R. P. Cubbidge, G. Y. H. Lip [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2011. – Vol. 52, № 9. – P. 6199-6205.
86. Aly, A.H. New Directions in Coronary Revascularization for Refractory Angina: Gene Therapy and the Lizard Heart / A. H. Aly, N. A. Mokadam // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2025. – Vol. 37, № 1. – P. 28-33.
87. Angina patients with diastolic versus systolic heart failure demonstrate comparable immediate and one-year benefit from enhanced external counterpulsation / W. E. Lawson, M. A. Silver, C. K. Hui [et al.] // *J Card Fail*. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 61-66.
88. Application of enhanced external counterpulsation in treating patients with stable ischemic heart disease / K. Karaganov, A. Lishuta, Y. Belenkov // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – P.1072.
89. Beneficial effects of EECP on the renin-angiotension system in patients with coronary artery disease / W. E. Lawson, J. C. K. Hui, L. Lu [et al.] // *Eur Heart J*. – 2001. – Vol. 22. – P. 538.
90. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure / W. E. Lawson, E. D. Kennard, R. Holubkov [et al.] // *Cardiology*. – 2001. – Vol. 96. – P. 78-84.

91. Borg, A.L. The accuracy of radial artery applanation tonometry and intra-arterial blood pressure monitoring in critically ill patients: An evidence-based review / A. L. Borg, J. Trapani // *Nurs Crit Care*. – 2024. – Vol. 29, № 6. – P. 1751-1757.
92. Cai, D. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities / D. Cai, R. Wu, Y. Shao // *Clin Invest Med*. – 2000. – Vol. 23. – P. 239-247.
93. Chu, H. Therapeutic angiogenesis: controlled delivery of angiogenic factors / H. Chu, Y. Wang // *Therapeutic Delivery*. – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 693-714.
94. Clinical development and proof of principle testing of new regenerative vascular endothelial growth factor-D therapy for refractory angina: rationale and design of the phase 2 ReGenHeart trial / A. J. Leikas, J. E. K. Hartikainen, J. Kastrup [et al.] // *Open Heart*. – 2024. – Vol. 11, № 2. – P. e002817.
95. Cohen, L. S. Sequenced External Counterpulsation and Intraaortic Balloon Pumping in Cardiogenic Shock / L. S. Cohen, C. B. Mullins, J. H. Mitchell // *The American journal of cardiology*. – 1973. – Vol. 32, № 5. – P. 656-661.
96. Comparison of long-term clinical outcomes, event free survival rates of patients undergoing enhanced external counterpulsation for coronary artery disease in the United States and Turkey / Ö. Soran, C. Ikizler, A. Şengül [et al.] // *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 323-330.
97. Compromised angiogenesis and vascular Integrity in impaired diabetic wound healing / U. A. Okonkwo, L. C. Id, D. Ma [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. e0231962.
98. Computerized Video-Capillaroscopy Alteration Related to Diabetes Mellitus and Its Complications / G. Lisco, G. Cicco, A. Cignarelli [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2018. – Vol. 1072. – P. 363-368.
99. Contemporary Management of Refractory Angina / R. Lantz, O. Quesada, G. Mattingly, T. D. Henry // *Interventional cardiology clinics*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 279-292.
100. Cost-effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) for the treatment of stable angina in the United Kingdom / C. McKenna, N. Hawkins, K.

Claxton [et al.] // International Journal of Technology Assessment in Health Care. – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 175-182.

101. Death and myocardial infarction following initial revascularization versus optimal medical therapy in chronic coronary syndromes with myocardial ischemia: A systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials / A. Soares, W. E. Boden, W. Hueb [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. e019114.

102. Die pneumatische externe Gegenpulsation (PECP): Neue Behandlungsmöglichkeit bei therapierefraktaren Innenohrstorungen? / C. Offergeld, D. Werner, M. Schneider [et al.] // Laryngo-Rhino-Otologie. – 2000. – Vol. 79, № 9. – P. 503-509.

103. Does Completion of Enhanced External Counterpulsation Treatment Course Improve Outcomes in Heart Failure Patients? / W. E. Lawson, C. K. Hui, M. A. Silver, [et al.] // J Card Fail. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. S115.

104. Echocardiographic characteristics including tissue Doppler imaging after enhanced external counterpulsation therapy / G. Estahbanaty, N. Samiei, M. Maleki [et al.] // The American heart hospital journal. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 241-246.

105. Effect of counterpulsation upon the myocardial oxygen consumption and heart work / H. S. Soroff, W. C. Birtwell, H. J. Levine [et al.] // Surgical forum. – 1962. – Vol. 13. – P. 174-176.

106. Effect of enhanced external counter pulsation treatment on aortic blood pressure, arterial stiffness and ejection fraction in patients with coronary artery disease / R. Subramanian, S. Nayar, C. Meyyappan [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2016. – Vol. 10, № 10. – P. 30-34.

107. Effect of Enhanced External Counterpulsation (EECP) on Exercise Time Duration and Functional Capacity in Patients with Refractory Angina Pectoris / A. Bozorgi, E. M. Nasab, A. Sardari [et al.] // The journal of Tehran Heart Center. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 33-37.

108. Effect of enhanced external counterpulsation and cardiac rehabilitation on quality of life, plasma nitric oxide, endothelin 1 and high sensitive CRP in patients with

- coronary artery disease: A pilot study / S. K. Shakouri, Z. Razavi, F. Eslamian [et al.] // *Annals of Rehabilitation Medicine*. – 2015. – Vol. 39, № 2. – P. 191-198.
109. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: A mid-term follow-up study / C. Luo, D. Liu, G. Wu [et al.] // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 260-268.
110. Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina patients with erectile dysfunction / W. E. Lawson, J. C. K. Hui, E. D. Kennard [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2007. – Vol. 61, № 5. – P. 757-762.
111. Effect of enhanced extracorporeal counterpulsation in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / W. Zhu, R. Liao, Y. Chen [et al.] // *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. – 2015. – Vol. 253, № 1. – P. 127-133.
112. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis / T. T. Ma, I. C. K. Wong, K. K. C. Man [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. e0210988.
113. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and Endothelin-1 levels / M. Akhtar, G. Wu, Z. Du [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2006. – Vol. 98, № 1. – P. 28-30.
114. Effectiveness of enhanced external counterpulsation treatment on symptom burden, medication profile, physical capacity, cardiac anxiety, and health-related quality of life in patients with refractory angina pectoris / E. Wu, L. Desta, A. Broström, J. Mårtensson // *The Journal of cardiovascular nursing*. – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 375-385.
115. Effects of enhanced external counterpulsation on carotid circulation in patients with coronary artery disease / J. Levenson, A. Simon, J. L. Megnien [et al.] // *Cardiology*. – 2007. – Vol. 108, № 2. – P. 104-110.
116. Effects of enhanced external counterpulsation on exercise capacity and quality of life in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / Z. F. Zhou, D. J. Wang, X. M. Li [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100, № 27. – P. e26536.

117. Effects of enhanced external counterpulsation on heart rate recovery in patients with coronary artery disease / A. Sardari, S. K. Hosseini, A. Bozorgi [et al.] // The journal of Tehran Heart Center. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 13-17.
118. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure / M. Melin, A. Montelius, L. Rydén [et al.] // Clin Physiol Funct Imaging. – 2018. – Vol. 38, №1. – P. 118-127.
119. Efficacy of two doses of external counterpulsation (ECP) on glycemic control in people with type 2 diabetes mellitus: A randomized SHAM-controlled trial / J. S. Coombes, K. A. Dias, R. Lal [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2023. – Vol. 200. – P. e110701.
120. Endothelial Dysfunction in Heart Failure: What Is Its Role? / A. Drera, L. Rodella, E. Brangi [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 9. – P. 2534.
121. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser [et al.] // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 65-69.
122. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure / C. N. Marti, M. Gheorghiade, A. P. Kalogeropoulos [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60, № 16. – P. 1455-1469.
123. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, C. Bull [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1994. – Vol. 24, № 6. – P. 1468-1474.
124. Enhanced external counterpulsation (EECP) decreases advanced glycation end products and proinflammatory cytokines in patients with non-insulin-dependent type II diabetes mellitus for up to 6 months following treatment / P. D. Sardina, J. S. Martin, W. K. Dzieza, R. W. Braith // Acta Diabetologica. – 2016. – Vol. 53, № 5. – P. 753-760.

125. Enhanced external counterpulsation (EECP) improves biomarkers of glycemic control in patients with non-insulin- dependent type II diabetes mellitus for up to 3 months following treatment / P. D. Sardina, J. S. Martin, J. C. Avery, R. W. Braith // *Acta Diabetologica*. – 2016. – Vol. 53, № 5. – P. 745-752.
126. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction / S. E. Froschermaier, D. Werner, S. Leike [et al.] // *Urologia Internationalis*. – 1998. – Vol. 61, № 3. – P. 168-171.
127. Enhanced external counterpulsation efficacy on exercise endurance in COPD patients and healthy subjects: A pilot randomized clinical trial / M. Zhao, Y. Huang, L. Li [et al.] // *International Journal of COPD*. – 2020. – Vol. 15. – P. 25-31.
128. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography / D. Masuda, R. Nohara, T. Hirai [et al.] // *European heart journal*. – 2001. – Vol. 22, № 16. – P. 1451-1458.
129. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function and exercise capacity in patients with ischaemic left ventricular dysfunction / D. T. Beck, J. S. Martin, D. P. Casey [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2014. – Vol. 41, № 9. – P. 628-636.
130. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure / A. M. Feldman, M. A. Silver, G. S. Francis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1198-1205.
131. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease / H. Urano, H. Ikeda, T. Ueno [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 93-99.
132. Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion / M. J. Hilz, D. Werner, H. Marthol [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2004. – Vol. 34. – P. 385-391.

133. Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Angina Patients with Heart Failure and Diabetes / W. E. Lawson, J. C. K. Hui, E. D. Kennard [et al.] // J Card Fail. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. S130.
134. Enhanced external counterpulsation inhibits endothelial apoptosis via modulation of BIRC2 and Apaf-1 genes in porcine hypercholesterolemia / Y. Xiong, Y. F. Ren, J. Xu [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 171, № 2. – P. 161-168.
135. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress-responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs / Y. Zhang, X. He, X. Chen [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 5. – P. 526-534.
136. Enhanced external counterpulsation is cost-effective in reducing hospital costs in refractory angina patients / W. E. Lawson, J. C. K. Hui, E. D. Kennard, G. Linnemeier // Clinical cardiology. – 2015. – Vol. 349, № 6. – P. 344-349.
137. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina / D. Masuda, K. Nohara, K. Kataoka [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 445.
138. Enhanced external counterpulsation promotes growth cytokines-mediated myocardial angiogenesis in a porcine model of hypercholesterolemia / J. Y. Luo, G. F. Wu, Y. Xiong [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2009. – Vol. 122, № 10. – P. 1188-1194.
139. Enhanced external counterpulsation reduces indices of central blood pressure and myocardial oxygen demand in patients with left ventricular dysfunction / D. T. Beck, D. P. Casey, J. S. Martin [et al.] // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 315-320.
140. Enhanced External Counterpulsation Therapy: Past, Present, and Future / A. Raza, K. Steinberg, J. Tartaglia [et al.] // Cardiol Rev. – 2017. – Vol. 25, № 2. – P. 59-67.
141. Enhanced external counterpulsation: A unique treatment for the “No-Option” refractory angina patient / J. Caceres, P. Atal, R. Arora, D. Yee // Journal of clinical pharmacy and therapeutics. – 2021. – Vol. 46, № 2. – P. 295-303.

142. Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple pro-angiogenic and pro-maturation factors / Y. Brudno, A. B. Ennett-Shepard, R. R. Chen [et al.] // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34, № 36. – P. 9201-9209.
143. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1574-1585.
144. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus / G. Jackson, N. Boon, I. Eardley [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 64, № 7. – P. 848-857.
145. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes // C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas [et al.] // *Eur Heart J*. – 2024. – Vol. 45, № 36. – P. 3415-3537.
146. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions // M. G. Crespo-Leiro, S. D. Anker, A. P. Maggioni [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 613-625.
147. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic regional function after enhanced external counter pulsation therapy using strain rate imaging / M. Esmaeilzadeh, A. Khaledifar, M. Maleki [et al.] // *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 120-126.
148. External counterpulsation improves angiogenesis by preserving vascular endothelial growth factor-a and vascular endothelial growth factor receptor-2 but not regulating microrna-92a expression in patients with refractory angina / A. M. Ambari, G. Lilihata, E. Zuhri [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. e761112.

149. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris / M. Shechter, S. Matetzky, M. S. Feinberg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 12. – P. 2090-2095.
150. Flow mediated dilation with photoplethysmography as a substitute for ultrasonic imaging / G. Mashayekhi, E. Zahedi, H. Movahedian Attar, F. Sharifi // *Physiological Measurement*. – 2015. – Vol. 36, № 7. – P. 1551-1571.
151. Genetic Association of Finger Photoplethysmography-Derived Arterial Stiffness Index with Blood Pressure and Coronary Artery Disease / S. M. Zekavat, K. Aragam, C. Emdin [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 1253-1261.
152. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2023. – Vol. 118, №17. – P. 3272-3287.
153. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 1789-1858.
154. Hemodynamic Responses in Carotid Bifurcation Induced by Enhanced External Counterpulsation Stimulation in Healthy Controls and Patients with Neurological Disorders / S. Tian, W. Pan, J. Peng [et al.] // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 717080.
155. Hydrostatic pressure and shear stress affect endothelin-1 and nitric oxide release by endothelial cells in bioreactors / F. Vozzi, F. Bianchi, A. Ahluwalia [et al.] // *Biotechnol J*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 146-154.
156. Impact of Enhanced External Counterpulsation on Heart Failure Rehospitalization in Patients with Ischemic Cardiomyopathy / K. M. Tecson, M. A. Silver, S. D. Brune [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 117, № 6. – P. 901-905.

157. Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction / J. A. Starr, N. A. Pinner, K. M. Lisenby, A. Osmonson // *Pharmacotherapy*. – 2021. – T. 41, № 6. – P. 526-536.
158. Impact of smoking on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease / N. Bouabdallaoui, N. Messas, N. Greenlaw [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № 13. – P. 1460-1466.
159. Impaired Microvascular Dilatation and Capillary Rarefaction in Young Adults with a Predisposition to High Blood Pressure / J. P. Noon, B. R. Walker, D. J. Webb [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1997. – Vol. 99, № 8. – P. 1873-1879.
160. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure / J. III Gorcsan, L. Crawford, O. Z. Soran [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 901-905.
161. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial) / E. E. Buschmann, W. Utz, N. Pagonas [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2009. – Vol. 39, №10. – P. 866-875.
162. Increased arterial stiffness elevates the risk of heart failure in diabetic patients / L. Wu, M. Wu, X. Zhang [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 385. – P. 26-33.
163. Increases in cardiac output and oxygen consumption during enhanced external counterpulsation / M. Ahlbom, I. Hagerman, M. Ståhlberg [et al.] // *Heart Lung and Circulation*. – 2016. – Vol. 25, № 11. – P. 1133-1136.
164. Influence of enhanced external counterpulsation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials / Q. Yin, H. Jiang, Z. Zhang [et al.] // *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. – 2023. – Vol. 57, № 1. – P. e2273223.
165. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study / J. Mesnier, G. Ducrocq, N. Danchin [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144, № 7. – P. 512-523.
166. ISCHEMIA: Establishing the Primary End Point / S. Bangalore, D. J. Maron, H. R. Reynolds [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. e004791.

167. Jia, S. Evidence in Guidelines for Treatment of Coronary Artery Disease / S. Jia, Y. Liu, J. Yuan // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 1177. – P. 37-73.
168. Kantrowitz, A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse / A. Kantrowitz, A. Kantrowitz // *Surgery*. – 1953. – Vol. 34, № 4. – P. 678-687.
169. Kuchan, M. J. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells / M. J. Kuchan, J. A. Frangos // *Am J Physiol*. – 1993. – Vol. 264. – P. 150-156.
170. Latest updates on structure and recommendations of cardiac rehabilitation programs in chronic heart failure / C. Kourek, A. Briasoulis, D. E. Magouliotis [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2024. – Vol. 12, № 8. – P. 1382-1387.
171. Lin, S. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019) / S. Lin, W. Xiao-Ming, W. Gui-Fu // *Aging Medicine (Milton (N.S.W))*. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 16-24.
172. Long term outcome after treatment of de novo coronary artery lesions using three different drug coated balloons / D. Venetsanos, E. Omerovic, G. Sarno [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2021. – Vol. 325. – P. 30-36.
173. Long-term hemodynamic mechanism of enhanced external counterpulsation in the treatment of coronary heart disease: a geometric multiscale simulation / B. Li, W. Wang, B. Mao [et al.] // *Med Biol Eng Comput*. – 2019. – Vol. 57, № 11. – P. 2417-2433.
174. Long-term morbidity and mortality among medically managed patients with angina and multivessel coronary artery disease / M. A. Cavender, K. P. Alexander, S. Broderick [et al.] // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 158, № 6. – P. 933-940.
175. Long-term survival in patients with refractory angina / T. D. Henry, D. Satran, J. S. Hodges [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34, №34. – P. 2683-2688.
176. Maack, C. / Mechano-energetic defects in heart failure / C. Maack // *Herz*. – 2023. – Vol. 48, № 2. – P. 123-133.

177. Makowski, M. Refractory Angina-Unsolved Problem / M. Makowski, J. S. Makowska, M. Zielińska // *Cardiol Clin.* – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 629-637.
178. Management of refractory angina: An update / A. Davies, K. Fox, A. R. Galassi [et al.] // *European heart journal.* – 2021. – Vol. 42, № 3. – P. 269-283.
179. Martin, J. S. Peripheral resistance artery blood flow in subjects with abnormal glucose tolerance is improved following enhanced external counterpulsation therapy / J. S. Martin, D. T. Beck, R. W. Braith // *Applied physiology, nutrition, and metabolism.* – 2014. – Vol. 39, № 5. – P. 596-599.
180. Mechanoenergetic coupling in heart failure with preserved, mid-range and reduced left ventricular ejection fraction / K. B. Hansen, J. Sorensen, N. H. Hansson [et al.] // *European Heart Journal.* – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. e724.0271.
181. Mitochondrial mechanisms by which gasotransmitters (H₂S, NO and CO) protect cardiovascular system against hypoxia / I. Shemarova, V. Nesterov, L. Emelyanova, S. Korotkov // *Frontiers in bioscience (Scholar edition).* – 2021. – Vol. 2, № 13. – P. 105-130.
182. Modified photoplethysmography signal processing and analysis procedure for obtaining reliable stiffness index reflecting arteriosclerosis severity / M. T. Wu, I. F. Liu, Y. H. Tzeng, L. Wang // *Physiological measurement.* – 2022. – Vol. 43, № 8. – P. e85001.
183. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia / J. R. Kersten, P. S. Pagel, W. M. Chilian, D. C. Warltier // *Cardiovasc Res.* – 1999. – Vol. 43. – P. 44-57.
184. Nagendra L. Impact of Enhanced External Counter-pulsation Therapy on Glycaemic Control in People with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Nagendra, D. Dutta, M. Sharma, H. Bg // *TouchREVIEWS in Endocrinology.* – 2023. – Vol. 19, № 2. – P. 9-15.
185. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus / G. Maldonado, R. Guerrero, C. Paredes, C. Ríos // *Microvascular Research.* – 2017. – Vol. 112. – P. 41-46.

186. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: a case of neo-angiogenesis after achieving normoglycemia / G. Maldonado, A. Chacko, R. Lichtenberg [et al.] // Oxford Medical Case Reports. – 2022. – Vol. 9. – P. 293-296.
187. Nailfold video-capillaroscopy in the study of cardiovascular disease: a systematic review / M. W. S. Lim, D. Setjiadi, S. J. H. Dobbin [et al.] // Blood Pressure Monitoring. – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 24-32.
188. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells / J. Y. Jeremy, D. Rowe, A. M. Emsley, A. C. Newby // Cardiovascular research. – 1999. – Vol. 43, № 3. – P. 580-594.
189. Nitric Oxide Regulation of Cardiovascular Physiology and Pathophysiology / R. A. Dulce, S. Kulandavelu, I. H. Schulman [et al.] // Nitric Oxide (Third Edition). – Academic Press, 2017. – P. 313-338.
190. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial / R. Al-Lamee, D. Thompson, H. M. Dehbi [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 391, № 10115. – P. 31-40.
191. Perl, L. "No option" patients for coronary revascularization: the only thing that is constant is chang / L. Perl, R. Kornowski // J Thorac Dis. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 300-302.
192. Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element / N. Resnick, T. Collins, W. Atkinson [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1993. – Vol. 90, № 16. – P. 4591-4595.
193. Predictors of treatment benefits after enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris / E. Wu, J. Mårtensson, L. Desta, A. Broström // Clinical Cardiology. – 2021. – Vol. 44, № 2. – P 160-167.
194. Preliminary findings of external counterpulsation for ischemic stroke patient with large artery occlusive disease / J. H. Han, T. W. Leung, W. W. Lam [et al.] // Stroke. – 2008. – Vol. 39, № 4. – P. 1340-1343.
195. Preoperative intra-aortic balloon pump inserted in acute myocardial infarction patients without cardiogenic shock undergoing surgical coronary revascularization / F.

Yang, L. Wang, D. Hou [et al.] // *Perfusion (United Kingdom)*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 145-153.

196. Preoperative prophylactic intraaortic balloon pump reduces the incidence of postoperative acute kidney injury and short-term death of high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 17 studies / J. Wang, W. Yu, M. Gao [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2016. – Vol. 101, № 5. – P. 2007-2019.

197. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease data from the international observational CLARIFY registry / P. G. Steg, N. Greenlaw, M. Tendera [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 174, № 10. – P. 1651-1659.

198. Pulse-wave analysis: Clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function / I. B. Wilkinson, I. R. Hall, H. MacCallum [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 147-152.

199. Raman, J. Mean Perfusion Pressure and Venous Congestion: Important but Often Forgotten Aspects of Heart Failure / Raman, J, Hu R, Bellomo R. // *Heart Lung Circ*. – 2024. – Vol. 33, №3. – P. 263-264.

200. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies / G. Gallone, L. Baldetti, G. Tzanis [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 1-19.

201. Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and response to enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris / A. Sahlén, E. Wu, A. Rück [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 45-51.

202. Relationship between physical activity and long-term outcomes in patients with stable coronary artery disease / S. Biscaglia, G. Campo, E. Sorbets [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 426-436.

203. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi, I. Tritto, E. Carluccio [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 21-30.

204. Role of Vascular Function in the Prognosis of Heart Failure Patients / S. Kiuchi, S. Hisatake, S. Dobashi [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 9. – P. 2719.
205. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF / M. Vaduganathan, R. J. Mentz, B. L. Claggett [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44, № 31. – P. 2982-2993.
206. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation / H. Y. Chang, A. N. Feng, M. C. Fong [et al.] // Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 4. – P. 372-380.
207. Safety and effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) in refractory angina patients: A systematic reviews and meta-analysis / S. M. Rayegani, S. Heidari, M. Maleki [et al.] // Journal of cardiovascular and thoracic research. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 265-276.
208. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials / F. Zannad, J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // Lancet – 2020. – Vol. 396, № 10254. – P. 819-829.
209. Short-term effects of enhanced external counterpulsation on transthoracic coronary flow velocity and reserve in patients with coronary slow flow / C. Luo, D. Liu, Z. Du [et al.] // Int J Cardiol. – 2012. – Vol. 154, №1. – P. 84-85.
210. Silver, M. A. Mechanisms and evidence for the role of enhanced external counterpulsation in heart failure management / M. A. Silver // Current heart failure reports. – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 25-32.
211. Strobeck, J.E. Enhanced external counterpulsation in congestive heart failure: possibly the most potent inodilator to date / J. E. Strobeck // Congest Heart Fail. – 2002. – Vol. 8, № 4. – P. 201-203.
212. Studies on external counterpulsation as a potential measure for acute left heart failure / C. Dennis, J. R. Moreno, D. P. Hall [et al.] // American Society for Artificial Internal Organs. – 1963. – Vol. 9, № 1. – P. 186-191.

213. The effect of enhanced external counterpulsation (eecp) on quality of life in patient with coronary artery disease not amenable to PCI or CABG / R. Jan, A. Khan, S. Zahid [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 6-13.
214. The Effect of Enhanced External Counterpulsation Therapy and Improvement of Functional Capacity in Chronic Heart Failure patients: a Randomized Clinical Trial / S. H. Rampengan, J. Prihartono, M. Siagian, S. Immanuel // *Acta Med Indones*. – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 275-282.
215. The effects of enhanced external counterpulsation on myocardial perfusion in patients with stable angina: A multicenter radionuclide study / A. D. Michaels, A. Raisinghani, O. Soran [et al.] // *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 150, № 5. – P. 1066-1073.
216. The importance of the nitric oxide-cGMP pathway in age-related cardiovascular disease: Focus on phosphodiesterase-1 and soluble guanylate cyclase / K. Golshiri, E. Ataei Ataabadi, E. C. Portilla Fernandez [et al.] // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. – 2020. – Vol. 127, № 2. – P. 67-80.
217. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during Enhanced External Counterpulsation in patients with coronary heart disease / L. Xu, X. Chen, M. Cui [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. e0230144.
218. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures / A. Bilbao, A. Escobar, L. García-Perez [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2016. – Vol. 14. – P. 23.
219. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes / R. R. Arora, T. M. Chou, D. Jain [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33, № 7. – P. 1833-1840.
220. Therapeutic effects of Enhanced External Counter Pulsation (EECP) on clinical symptoms, echocardiographic measurements, perfusion scan parameters and exercise tolerance test in coronary artery disease patients with refractory angina / F. Eslamian, N.

Aslanabadi, B. Mahmoudian, S. K. Shakouri // *Int J Med Sci Public Health*. – 2013. – Vol. 2. – P. 187-195.

221. Therapy duration and improvement of ventricular function in de novo heart failure: the Heart Failure Optimization study / C. Veltmann, D. Duncker, M. Doering [et al.] // *Eur Heart J*. – 2024. – Vol. 45, № 30. – P. 2771-2781.

222. Tran, P. Myocardial Fatigue: a Mechano-energetic Concept in Heart Failure / P. Tran, H. Maddock, P. Banerjee // *Curr Cardiol Rep*. – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 711-730.

223. Travensolo, C. F. Validity and reliability of the 6-min step test in individuals with coronary artery disease / C. F. Travensolo, J. F. Arcuri, M. D. Polito // *Physiotherapy Research International*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. e1810.

224. Treating heart failure with enhanced external counterpulsation (EECP): design of the Prospective Evaluation of EECP in Heart Failure (PEECH) Trial / D. E. Lame, A. M. Feldman, M. A. Silver [et al.] // *Journal of cardiac failure*. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 240-245.

225. Treatment with enhanced external counterpulsation improves cognitive functions in chronic heart failure patients / G. Kozdağ, P. Işeri, G. Gökçe [et al.] // *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi*. – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 418-428.

226. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (Report from the International EECP Patient Registry) / O. Soran, E. D. Kennard, A. G. Kfoury, S. F. Kelsey // *American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 97, № 1. – P. 17-20.

227. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation / W. E. Lawson, J. C. K. Hui, E. D. Kennard [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2006. – Vol. 29, № 2. – P. 69-73.

228. Usefulness of physical function sub-item of SF-36 survey to predict exercise intolerance in patients with heart failure / K. Ueno, K. Kamiya, N. Hamazaki [et al.] // *Eur J Cardiovasc Nurs*. – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 174-177.

229. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S. D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 3. – P. 310-314.
230. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries / D. D. Ku, J. K. Zaieski, S. Liu, T. A. Brock // *Am J Physiol*. – 1993. – Vol. 265. – P. 586-592.
231. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen induced angiogenesis and muscle regeneration / N. Yamamoto, T. Oyaizu, M. Enomoto [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. e2744.
232. VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells / J. D. Hood, C. J. Meininger, M. Ziche, H. J. Granger // *Am J Physiol*. – 1998. – Vol. 274. – P. 1054-1058.
233. Why the radial augmentation index is low in patients with diabetes: The J-HOP study / K. Eguchi, S. Hoshide, H. Miyashita [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 338-343.
234. Wu, E. Enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris: A pilot study with six months follow-up regarding physical capacity and healthrelated quality of life / E. Wu, J. Mårtensson, A. Broström // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 437-445.
235. Xu, L. The Effect of EECP on Ischemic Heart Failure: a Systematic Review / L. Xu, M. Cui, W. Zhao // *Current Cardiology Reports*. – 2023. – Vol. 25, № 10. – P. 1291-1298.
236. Yamazaki, Y., Estimation of shear-stress-induced endothelial nitric oxide production from flow-mediated dilation / Y. Yamazaki, Y. Kondo, Y. Kamiyama // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2013. – P. 4521-4524.
237. Yavari, M. Effects of enhanced external counterpulsation on anginal symptoms and improvements in objective measures of myocardial ischaemia / M. Yavari, H. R. Montazeri // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 154-156.

238. Zaheditochai, M. Non-invasive Techniques for Assessing the Endothelial Dysfunction: Ultrasound Versus Photoplethysmography / M. Zaheditochai, R. Jaafar, E. Zahedi // Springer Berlin Heidelberg. – 2009. – Vol. 23. – P. 65-68.