

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



Слепова Ольга Александровна

**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**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Привалова Елена Витальевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Ишемическая болезнь сердца	15
1.2 Стабильная ИБС и сопутствующий СД 2 типа	17
1.3 Методы терапии стабильной ИБС	20
1.3.1 Консервативная терапия стабильной ИБС	20
1.3.2 Хирургическое лечение стабильной ИБС	22
1.4 Усиленная наружная контрпульсация	26
1.4.1 История развития УНКП	27
1.4.2. Возможности терапии УНКП	28
1.4.3 Практическая значимость метода УНКП	31
1.4.4 Применение УНКП у больных с ИБС и СД 2 типа	33
1.5 Методы оценки состояния сосудистого русла	35
1.6. Заключение	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов	40
2.1.1 Критерии включения пациентов в исследование	40
2.1.2 Критерии невключения пациентов в исследование	42
2.1.3 Критерии исключения пациентов из исследования	43
2.2. Клиническая характеристика больных	44
2.3 Дизайн исследования	51
2.4 Этапы исследования	52
2.5 Проведение процедуры УНКП	53
2.6 Лабораторные методы оценки показателей гликемического контроля	56
2.7 Инструментальные методы оценки показателей сосудистого русла	57
2.7.1. Протокол исследования структурно-функциональных параметров микроциркуляторного русла с применением компьютерной видеокапилляроскопии	58

2.7.2	Протокол исследования структурно-функциональных показателей сосудистого русла с применением пальцевой фотоплетизмографии.....	61
2.7.3.	Протокол исследования показателей состояния крупных артерий мышечного типа (аорта) с применением аппланационной тонометрии	63
2.8	Методы оценки качества жизни и толерантности к физической нагрузке	65
2.9	Статистический анализ	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		68
3.1	Сопоставление характеристик клинического состояния, показателей специфической инструментальной и лабораторной диагностики у пациентов обеих групп до начала терапии	68
3.2	Результаты, полученные на фоне терапии	71
3.2.1	Результаты, полученные в группе УНКП на фоне терапии	71
3.2.2	Результаты, полученные в группе ОМТ на фоне терапии	81
3.2.3	Сравнение результатов, полученных в обеих группах на фоне 3 месяцев терапии.....	88
3.3	Оценка наличия взаимосвязи показателей клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля	95
3.3.1	Оценка наличия взаимосвязи показателей клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля в группе УНКП	95
3.3.2	Оценка наличия взаимосвязи показателей клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля в группе ОМТ	99
3.4	Клинический пример.....	100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ		105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		119
ВЫВОДЫ		122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ		125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения в мире [1]. Особое место в ряду ССЗ принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), которая является одной из основных причин убыли населения [2-4]. В России, как и во всем мире, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистая патология занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности [5].

Наиболее важными из числа модифицируемых факторов риска ИБС, оказывающими влияние на исходы заболевания, остаются артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет (СД), ожирение, курение, неправильное питание, малоподвижный образ жизни и влияние стрессовых факторов [6]. СД продолжает оставаться одним из самых распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с ИБС и значимым фактором риска смертности от всех причин, в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний, а также госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Кроме того, наблюдающееся в настоящее время повышение продолжительности жизни населения влечет за собой рост числа пожилых больных как с ИБС, так и СД 2 типа. Согласно данным проведенных исследований, в 2021 г. в общемировой популяции СД был выявлен у 10,5%, или 536,6 млн человек, и, по оценкам, к 2045 г. данный показатель увеличится до 12,2% (783,2 млн) [8-10]. В России, согласно данным Федерального регистра больных СД, число больных СД 2 типа к началу 2021 г. достигло 4,43 миллионов человек [11]. Основной причиной смертности таких пациентов остаются ССЗ, и, в частности, инфаркт миокарда (ИМ) [12-14].

СД представляет важный фактор развития и прогрессирования ИБС, в значительной мере ухудшает исходы после хирургического вмешательства, а также

приводит к учащению рестенозов стентов и увеличению рисков повторной реваскуляризации [15-18]. Однако, зачастую, даже успешно проведенное хирургическое вмешательство не является гарантией долгосрочного улучшения прогноза. В отдаленные сроки, через 6 лет после реваскуляризации, СД является значимым фактором риска рецидивирующей стенокардии, которая наиболее часто обусловлена такими причинами, как закрытие шунтов и гемодинамически значимая окклюзия коронарных артерий (КА) [19-21]. Таким образом, коронарные шунты и стенты имеют ограниченный срок эффективной службы. По данным исследования Buszman P.E. и соавт., частота повторной реваскуляризации через 10 лет после оперативного лечения составила 26,1% для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и 31,3% для коронарного шунтирования (КШ), в то время как распространенность основных неблагоприятных ССЗ достигла значений в 52,2% и 62,5% для ЧКВ и КШ соответственно [22, 23].

По данным исследований ISCHEMIA, пациенты со стабильной ИБС и СД 2 типа имели худший прогноз в отношении инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами без СД, а польза от рутинного хирургического лечения в этой группе не превышает положительного эффекта консервативной терапии [24]. Кроме того, хирургическая тактика нередко не может быть применена у пациентов с распространенным многососудистым поражением КА, после ранее неоднократно проведенных реваскуляризирующих вмешательств, а также ввиду тяжести сопутствующих заболеваний.

Таким образом, СД 2 типа является важным отягощающим фактором для пациентов с ИБС. С учетом сложности подбора оптимальной медикаментозной терапии, а также недостаточной эффективности реваскуляризирующих вмешательств актуальным становится вопрос о применении дополнительных методов терапии совместно с уже существующими. Появление неинвазивных методов вспомогательной терапии могло бы значительно облегчить ведение пациентов с ИБС в сочетании с СД, а также улучшить их качество жизни. В качестве одного из таких методов может выступать усиленная наружная контрпульсация (УНКП),

включенная в стандарты ведения больных стабильной ИБС от 2021 г. приказом Минздрава России от 28.04.2021 N 410н).

СД 2 типа долгое время считался ограничивающим фактором при отборе пациентов на курс УНКП в силу как тяжести поражения коронарного русла у таких больных, так и отсутствия доказательной базы в отношении эффективности такой терапии. Тем не менее, в настоящее время уже появляются первые данные о положительном воздействии метода на показатели гликемического контроля у этой группы больных [25]. Однако исследования, проведенные без сопутствующей подробной оценки состояния сосудистого русла и клинического состояния пациентов не позволяют предположить механизм влияния УНКП.

Таким образом, более углубленное исследование, которое позволило бы оценить размер эффекта терапии УНКП в отношении клинического статуса, состояния сосудистого русла и показателей гликемического контроля, в том числе в трехмесячной перспективе, а также изучить предположительный механизм реализации данного эффекта, представляется весьма актуальным.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день существуют единичные исследования, посвященные изучению влияния УНКП на клинический статус, состояние сосудистого русла и маркеры гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. Так, в исследовании Sahebjamí F. и соавт. было определено положительное действие УНКП в отношении частоты приступов стенокардии, в том числе у пациентов с СД 2 типа [26]. Martin J.S. и соавт. на малой группе больных (15 пациентов) была доказана эффективность влияния УНКП на периферическое сопротивление сосудов и функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [27]. Однако в данной работе не была проведена подробная оценка динамики структурно-функционального состояния сосудистого русла на фоне курса УНКП, а также не оценивались отдаленные результаты влияния. В 2016 г. Sardina P.D. и соавт. было выполнено исследование, доказавшее

эффективность воздействия УНКП на показатели гликемии [25]. Немногом ранее, Martin J.S. и соавт. в своем исследовании оценили влияние УНКП на показатели гликемии и маркеры системного воспаления у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа [28]. Тем не менее, в данной работе не проводилась оценка состояния сосудистого русла и не определялась возможная взаимосвязь между сосудистыми изменениями и динамикой маркеров гликемии.

Таким образом, опыт применения УНКП у данной категории пациентов ограничен. На сегодняшний день в России не было проведено исследований относительно применения УНКП в терапии больных с ИБС и сопутствующим СД 2 типа, несмотря на широкие возможности использования данного метода. Вопрос об эффективности такого лечения у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Изучить 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.

Задачи исследования

1) Изучить динамику клинического статуса: гемодинамических показателей, индекса массы тела (ИМТ), частоты приступов стенокардии, функционального класса (ФК) стенокардии по классификации CCS у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа в группе пациентов, получавших курс УНКП совместно с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) через 7 недель и 3 месяца лечения, и группе ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца лечения.

2) Изучить динамику качества жизни пациентов и толерантности к физической нагрузке у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа в

группе пациентов, получавших курс УНКП совместно с ОМТ через 7 недель и 3 месяца, и группе ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца лечения.

3) Изучить динамику структурно-функционального состояния сосудистого русла у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа в группе УНКП с сопутствующей ОМТ через 7 недель и 3 месяца лечения и группе ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца лечения.

4) Изучить динамику маркеров гликемического контроля у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа в группе пациентов, получавших курс УНКП с сопутствующей ОМТ, через 7 недель и 3 месяца лечения и группе ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца лечения.

5) Сопоставить динамику клинического статуса, качества жизни, толерантности к физической нагрузке, структурно-функционального состояния сосудистого русла и маркеров гликемического контроля у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа в группе пациентов, получавших курс УНКП совместно с ОМТ и группе ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца лечения.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые изучено влияние УНКП на структурное и функциональное состояние сосудистого русла у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа, включая микроциркуляторное русло дистальных отделов верхних конечностей, при помощи компьютерной видеокапилляроскопии (КВК), фотоплетизмографии (ФПГ) и аппланационной тонометрии в качестве неинвазивных методов диагностики. Впервые у подобной группы больных на фоне терапии УНКП совместно с ОМТ выполнен анализ взаимосвязи между изменениями структурного и функционального состояния сосудистого русла и динамикой гемодинамических показателей (САД, ДАД, ЧСС), ИМТ, частотой приступов стенокардии и ФК стенокардии по классификации CCS, толерантностью к физической нагрузке, а также качеством жизни.

Впервые проведена оценка влияния терапии УНКП на показатели гликемического контроля в сочетании с эффективностью в отношении качества жизни больных. Впервые высказано предположение о возможном механизме такого эффекта посредством влияния структурных и функциональных изменений микроциркуляторного русла на инсулинорезистентность.

Впервые на фоне терапии УНКП проведена оценка состояния пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа, включая клинический статус, толерантность к физической нагрузке и качество жизни с повторной оценкой динамики показателей через 3 месяца наблюдения и выполнением сравнительного анализа с группой без УНКП-терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящем исследовании впервые получены данные о влиянии курсовой терапии УНКП на состояние сосудистого русла, как микроциркуляции, так и крупных артерий, у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа. Данные результаты демонстрируют значимость использования УНКП в качестве метода терапевтического неоангиогенеза, способствующего развитию коллатерального кровотока в том числе в коронарном русле при многососудистом диффузном поражении при СД 2 типа, что влияет на снижение частоты приступов стенокардии, улучшение толерантности к физической нагрузке и ФК стенокардии и повышение качества жизни.

Также, были получены достоверные данные об относительной стойкости положительной динамики влияния УНКП на структурно-функциональное состояние сосудистого русла, как крупных артерий, так и микроциркуляторного русла, и маркеры гликемического контроля у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа, с учетом оценки отсроченных эффектов по истечении трех месяцев от момента включения в исследование.

Принимая во внимание имеющиеся на сегодняшний день научные данные, результаты динамики параметров сосудистого русла и гликемического контроля

позволяют выстроить предположительную модель реализации оказываемых эффектов и более точно определить механизмы влияния УНКП на инсулинорезистентность и микроциркуляторное русло. Стимуляция эндотелия посредством усиления напряжения сдвига при УНКП представляет собой сложный каскад реакций, в конечном итоге приводящих к улучшению клинического статуса больного и его качества жизни. Установление основных логических связей является особенно значимым с научной точки зрения для понимания возможностей метода, уточнения показаний и противопоказаний к его применению, а также определения перспектив дальнейшего изучения эффектов указанной терапии.

Полученные результаты позволят улучшить подходы к терапии пациентов со стабильной ИБС при наличии у них сопутствующего СД 2 типа, в частности, при отсутствии возможностей для хирургического лечения и недостаточности принимаемой оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). Практическая значимость исследования обусловлена в первую очередь возможностью использования полученных данных в качестве подтверждения эффективности УНКП в качестве дополнительного метода лечения в практическом здравоохранении на амбулаторном этапе, с целью оказания более качественной медицинской помощи данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

При проведении данной работы было получено одобрение Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, протокол №34-20 от 09.12.2020 года. У всех участников исследования было получено информированное добровольное согласие на участие в работе. Отбор пациентов проводился строго в соответствии с критериями включения/невключения, при дальнейшем проведении исследования учитывались критерии исключения.

Дизайн исследования предусматривал разделение пациентов на две группы с назначением одной из групп дополнительного неинвазивного лечения, во время

которого осуществлялся постоянный контроль за нежелательными побочными реакциями. До начала работы было выполнено комплексное клиническое обследование пациентов на предмет выявления противопоказаний к участию. На всех этапах исследования всем участникам проводилось специфическое лабораторное и инструментальное исследование с использованием современных методов диагностики. В дальнейшем осуществлялась статистическая обработка полученных результатов. Методы статистической обработки данных соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1) Совместное использование УНКП и ОМТ у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа оказывает положительный эффект на гемодинамические показатели, частоту приступов стенокардии и ФК стенокардии по классификации CCS, а также качество жизни и толерантность к физической нагрузке, сохраняющийся в течение 1,5 месяцев после курса УНКП

2) Назначение терапии УНКП в дополнение к ОМТ у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа оказывает положительное влияние на структурное и функциональное состояние сосудистого русла, как крупных артерий, так и мелких артерий мышечного типа и капилляров. Динамика сосудистых изменений имеет относительно стойкий характер и сохраняется на протяжении до 1,5 месяцев после завершения курса УНКП, что обуславливает стойкость положительного влияния УНКП на клинический статус таких больных.

3) Позитивное влияние УНКП совместно с ОМТ у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа на динамику маркеров гликемического контроля, оцененное сразу после окончания курса (35 процедур) и через 3 месяца от начала курса, обусловлено влиянием метода на инсулинорезистентность, что обусловлено положительным эффектом УНКП в отношении структурного и функционального состояния сосудистого русла.

4) Применение терапии УНКП в дополнение к ОМТ у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа оказывает значимо больший эффект в отношении гемодинамических показателей, частоты приступов стенокардии и ФК стенокардии по классификации CCS, качества жизни пациентов, толерантности к физической нагрузке, структурного и функционального состояния сосудистого русла, а также ряда маркеров гликемического контроля при сравнении с изолированной медикаментозной терапией, через 3 месяца наблюдения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.20. Кардиология, направления исследований: пункты паспорта специальности № 3 (заболевания коронарных артерий сердца), 6 (атеросклероз), 13 (современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией), 14 (медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация, диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационное исследование было проведено с соблюдением принципов доказательной медицины и этических норм. Достоверность результатов исследования базируется на достаточности объема выборки и использования адекватных методов статистической обработки.

Результаты диссертационного исследования были представлены на IX Евразийском конгрессе кардиологов (24-25 мая 2021 г., онлайн-формат), X Евразийском конгрессе кардиологов 2022 (16-17 мая 2022 г., онлайн-формат), IV международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2022» (19-20 октября 2022 г., Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол заседания кафедры № 19 от 10 мая 2023 года.

Личный вклад

Автором научно-исследовательской работы самостоятельно были проведены тест 6-ти минутной ходьбы, анализ опросника SF-36, инструментальные исследования структурно-функционального состояния сосудистого русла: компьютерная видеокапилляроскопия, пальцевая фотоплетизмография и аппланационная тонометрия, а также осуществлялось непосредственное проведение 700 часов усиленной наружной контрпульсации пациентам из группы УНКП.

Внедрение в практику

Результаты настоящего исследования были внедрены и используются в клинической практике отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 в терапии пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа. Основные научные положения исследования внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus; 1 научная статья из числа иных публикаций; а также 6 публикаций в сборниках материалов международных и российских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных данных, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературных источников, включающего 40 отечественных и 205 зарубежных источников. Диссертация содержит 28 таблиц, 31 рисунок.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемическая болезнь сердца

ССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП) и СД входят в число ведущих мировых и региональных причин смертности населения. За период с 1990 г. по 2010 г., смертность от ССЗ во всем мире возросла более чем на 25%, а число смертей от ХБП и СД увеличилось практически вдвое [29]. Так, по статистическим оценкам, в 2015 г. было зарегистрировано 422,7 миллионов случаев ССЗ и 17,92 миллионов смертей от них. При этом ИБС была основной причиной утраты здоровья по причине ССЗ во всем мире [30, 31].

ИБС, к которой относятся острый инфаркт миокарда, хроническая стабильная стенокардия, хроническая ИБС и ассоциированная с ней сердечная недостаточность, сопряжена с наиболее значимым социально-экономическим бременем среди всех ССЗ [32-34]. Данные проведенных исследований свидетельствуют, что в течение ближайших десяти лет постепенный рост численности и повышение ожидаемой продолжительности жизни населения приведет к увеличению числа лиц пожилого возраста и дальнейшему росту числа пациентов с ИБС. По текущим оценкам, уровень распространенности ИБС в мире, составлявший 1655 случаев на 100 000 населения в 2020 году, к 2030 году превысит 1845 случаев [35]. Так, в 2018 г. количество впервые выявленных случаев ИБС в Российской Федерации составило 645,4 человек на 100 тысяч населения, в то время как смертность достигла значения в 347,3 человек на 100 тысяч населения [36].

В Российской Федерации среди причин смерти и потерянных лет потенциальной жизни населения в экономически активном возрасте первое место принадлежит группе ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом КА: атеросклеротической болезни сердца, прочим формам хронической ИБС, а также так называемым другим формам острой ИБС [37]. Среди факторов риска ССЗ и

ИБС, наиболее значимыми из числа модифицируемых остаются ожирение, высокое артериальное давление (АД), уровень холестерина и глюкозы крови [6, 38].

Wang и соавт. в своем исследовании сообщают, что с 1990 по 2019 г. метаболические факторы риска стали ведущими факторами развития и прогрессирования ИБС во всем мире, а смертность, ассоциированная с ИБС, в значительной степени сместилась из регионов с более высоким социально-демографическим индексом в регионы с более низким социально-демографическим индексом. Быстрое экономическое развитие и социальные достижения значительно увеличили частоту развития и ускорили прогрессирование метаболических факторов риска [39]. В свою очередь, особую важность в числе указанных факторов приобретает в настоящее время уровень гликемии и ассоциированные с ним клинические состояния: нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, и, наконец, СД 2 типа.

С учетом значительного роста заболеваемости СД в последние десятилетия немалое значение приобретает вопрос гликемии как фактора риска ССЗ [1]. С 1980 г. по 2016 г. распространенность СД 2 типа среди взрослых увеличилась или в лучшем случае осталась неизменной во всех странах мира, а с учетом прогрессивного роста численности населения и его старения такая динамика заболеваемости привела к практически четырехкратному увеличению численности взрослых пациентов с СД 2 типа [40].

Согласно последним данным, распространенность СД в мире составляла 10,5% (537 миллионов человек) в 2019 году, однако это число продолжает увеличиваться и может достичь 11,3% (643 миллионов человек) уже к 2030 году и 12,2% (783 миллиона человек) к 2045 году [41]. С 1980 года бремя СД среди взрослого и пожилого населения увеличивалось более высокими темпами в странах с низким и средним уровнем дохода, чем в странах с высоким уровнем дохода. СД и его макрососудистые и микрососудистые осложнения приводят более чем к 2 миллионам смертей ежегодно и являются седьмой по значимости причиной инвалидности во всем мире [40, 42]. Таким образом, СД и гипергликемия являются одной из наиболее важных причин развития и прогрессирования ИБС, и, не смотря

на достижения современной медицины, на сегодняшний день не наблюдается дальнейший рост распространенности этого фактора риска ССЗ.

1.2 Стабильная ИБС и сопутствующий СД 2 типа

ИБС в целом представляет собой групповое понятие, объединяющее несколько нозологических форм данного заболевания. В классификацию МКБ-10 на сегодняшний день включены острая и хроническая ИБС [43]. В отечественной литературе при использовании термина “хроническая ИБС” наиболее часто подразумевают стабильную ИБС, в связи с чем на сегодняшний день указанные термины принято считать синонимами [44].

В терапевтической практике среди всех форм ИБС отдельного рассмотрения требует вопрос ведения больных со стабильной ИБС [45]. Клиническая классификация стабильной ИБС, согласно данным Клинических Рекомендаций Министерства здравоохранения РФ от 2020 г. представлена ниже [5].

1 Стенокардия:

1.1. Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса по канадской классификации).

1.2. Стенокардия вазоспастическая.

1.3. Стенокардия микрососудистая.

2 Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием даты перенесенного инфаркта, локализации, типа (в соответствии с универсальным определением ИМ, подготовленным объединенной рабочей группой Европейского общества кардиологов, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Всемирной Кардиологической Федерации [46]).

3 Безболевого ишемия миокарда.

4 Ишемическая кардиомиопатия.

У пациентов со стабильной ИБС метаболические факторы риска приобретают особое значение. Так, присутствие гипергликемии, вызванной СД, ассоциировано с учащением ИМ и с большим избыточным относительным риском ИМ у женщин, чем у мужчин. На каждый 1% повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), независимо от статуса СД, приходится повышение риска ИМ на 18% как у женщин, так и у мужчин [47].

У пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями предиабет был связан с повышенным риском смертности от всех причин, комбинированных сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС [48]. Пациенты с СД 2 типа также имеют более высокий уровень смертности, и 80% этих смертей вызваны сердечно-сосудистыми осложнениями, среди которых наиболее часто отмечается инфаркт миокарда [49, 50]. Кроме того, нарушения углеводного обмена и СД увеличивают риск ССО у мужчин в 3 раза, у женщин в 5 раз — по сравнению с лицами без диагноза СД [5].

СД индуцирует ускоренное прогрессирование атеросклеротического поражения сосудистого русла, что приводит к раннему развитию сердечно-сосудистых событий. Согласно последним данным, основное воздействие на состояние сосудистого русла оказывает повышенный уровень глюкозы, который имеет перекрестные связи с развитием дислипидемии [51]. Одним из возможных механизмов такого влияния служит образование конечных продуктов гликирования (AGEs), избыточные концентрации которых прямо ассоциированы с развитием ССЗ [52, 53]. Высокий уровень глюкозы индуцирует липоксигеназный путь формирования эндотелиальной дисфункции посредством стимуляции адгезии моноцитов, которая является важным этапом в развитии атеросклероза [54]. Кроме того, в процессе гликирования липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) становятся более чувствительными к окислению и образованию конечных продуктов гликирования, что увеличивает атерогенный потенциал ЛПНП [55]. Таким образом, повышенный уровень глюкозы при СД 2 типа оказывает непосредственное проатерогенное действие на сосудистое русло, что влияет на

развитие диффузного многососудистого поражения коронарного русла и, в дальнейшем, повышает риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Доказано, что у пациентов с СД клинически чаще встречается бессимптомная ишемия миокарда, что отрицательно влияет скорость постановки диагноза и приводит к более высокому уровню смертности [56-59]. Согласно данным Rokicka D. И соавт., пациенты с длительным течением СД 2 типа имеют высокую распространенность безболевого ишемии миокарда [60]. Тем не менее, несмотря на значимую долю пациентов с безболевого ишемией среди пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа, у этой группы больных тяжесть симптомов стенокардии не менее значима, чем у пациентов без СД [61].

Среди осложнений СД 2 типа у больных ИБС также следует отдельно выделить диабетическую кардиальную автономную нейропатию (cardiac autonomic neuropathy, CAN). Ее распространенность может варьировать от 2% до 91% при диабете 1 типа и от 25% до 75% при диабете 2 типа, в зависимости от клинических и демографических факторов [62]. CAN является известным осложнением СД, но в то же время мало диагностируемым состоянием, несмотря на высокий риск заболеваемости и смертности.

Многочисленными исследованиями также была выявлена взаимосвязь между CAN и безболевого формой ишемии миокарда [63-65]. Пациенты с этим диагнозом зачастую не предъявляют жалоб на типичные ангинозные боли за грудиной при физической нагрузке, однако страдают от одышки, тошноты, утомляемости, кашля или других неспецифических симптомов, которые могут быть не расценены в качестве проявлений ишемии, но уже являться первыми признаками развивающегося ИМ [62, 66]. Такие пациенты могут не испытывать потребности в нитратах, и началом ишемического анамнеза у них считается первичная госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда. Согласно данным проведенных исследований, ИМ является первым проявлением заболевания приблизительно для 50% больных [5].

1.3 Методы терапии стабильной ИБС

В настоящее время широко распространены как медикаментозное, так и хирургическое лечение пациентов со стабильной ИБС. Однако у обеих стратегий имеются определенные ограничения, препятствующие их повсеместному эффективному применению. Известно, что медикаментозное лечение и терапия, модифицирующая течение заболевания, требуют определенного времени до появления первых признаков эффективности терапии и уменьшения клинических проявлений заболевания [67]. Значимой проблемой в вопросах фармакотерапии стабильной ИБС также является рефрактерная стенокардия. По статистическим оценкам, распространенность рефрактерной стенокардии среди больных стабильной ИБС варьирует от 5% до 10%, что составляет от 50 000 до 100 000 новых случаев в год в США и от 30 000 до 50 000 новых случаев в год в Европе [68]. Недостаточная эффективность стандартной медикаментозной терапии при ведении таких больных представляет немалые сложности, и зачастую является показанием к применению дополнительных методов лечения.

1.3.1 Консервативная терапия стабильной ИБС

На сегодняшний день оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) является основой лечения стабильной ИБС. В то время как хирургические вмешательства используются для экстренного лечения жизнеугрожающих состояний (прогрессирующая и нестабильная стенокардия при наличии обструктивного поражения коронарного русла, а также острый инфаркт миокарда) и плановой реваскуляризации стенозированных КА, фармакотерапия применяется в качестве поддерживающего лечения на всех этапах терапии ИБС. Кроме того, по данным исследований ISCHEMIA и ORBITA, включение ЧКВ в схему лечения

пациентов ≥ 65 лет со стабильной ИБС дополнительно к ОМТ значимо не влияло на исходы заболевания в течение 4,6 лет наблюдения [24, 69].

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС и нарушение мозгового кровообращения) ОМТ способствует снижению риска смертности от всех причин на 40% и основных сердечно-сосудистых событий - на 25-30%. Антиагреганты, бета-адреноблокаторы и статины являются наиболее стабильными составляющими комбинированной терапии при вторичной профилактике ИБС [70]. Таким образом, применение ОМТ рекомендовано для всех категорий пациентов со стабильной ИБС. Комбинированная фармакотерапия из 3 препаратов уже является достаточной для получения максимальной долгосрочной пользы у этой группы больных [71].

Однако, несмотря на обширные возможности медикаментозного лечения стабильной ИБС, существующие в настоящее время, по-прежнему остается немалая группа пациентов, у которых консервативная терапия не оказывает значимого эффекта на клиническое состояние. В первую очередь, значительные трудности с точки зрения медикаментозной терапии представляет рефрактерная стенокардия. В лечении таких пациентов обязателен персонализированный подхода с использованием всех доступных методов терапии [72].

Большую значимость в отношении эффективности медикаментозной терапии стабильной ИБС имеет приверженность пациентов к лечению, а также сопутствующие факторы, такие, как уровень физической активности и отказ от вредных привычек [5, 73-75]. Тем не менее, фармакологическая терапия не решает основной патогенетической основы ИБС: силами только ОМТ невозможно устранить атеросклеротическое поражение коронарного русла, хотя ряд лекарственных препаратов может заметно повлиять на снижение прогрессирования коронарной обструкции и улучшить прогноз заболевания. СД является важным отягощающим фактором у пациентов со стабильной терапией и зачастую сопровождается развитием многососудистого обструктивного поражения коронарного русла [5, 76]. Для восстановления проходимости КА требуется более радикальное лечение, включающее ЧКВ или КШ.

1.3.2 Хирургическое лечение стабильной ИБС

Кардиологи, занимающиеся лечением пациентов с ИБС и сопутствующим СД2, а также врачи смежных специальностей должны совместно принимать решение о неотложном хирургическом вмешательстве в случае обструкции КА. [77]. Однако известно, что в этой группе больных даже у пациентов с высоким риском проведение рутинного инвазивного вмешательства не связано с улучшением выживаемости по сравнению с консервативным лечением. Согласно данным исследования ISCHEMIA, инвазивная стратегия не снижает риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД, вне зависимости от пола и инсулинопотребности. При проведении анализа данных в подгруппах исследования, ни один из критериев «высокого риска» (в частности, многососудистое поражение, поражение проксимального отдела левой передней нисходящей артерии или тяжелая ишемия) не был ассоциирован с улучшением результатов лечения пациентов в группах хирургического лечения по сравнению с консервативным [24, 45]. У пациентов с хроническими коронарными синдромами и ишемией миокарда начальная реваскуляризация с ЧКВ или КШ в сочетании с ОМТ также не снижала долгосрочную смертность по сравнению с только ОМТ [78].

На сегодняшний день более выгодным с точки зрения выживаемости у больных с ИБС и СД 2 типа при наличии многососудистого поражения коронарного русла считается проведение КШ. Однако наличие у этой группы больных СД было связано с повышенным риском смерти от всех причин через 10 лет у пациентов с трехсосудистым поражением и/или стенозированием ствола левой КА, перенесших ЧКВ или КШ. У больных СД с тяжелым поражением коронарного русла КШ не снижала риск смерти от всех причин через 10 лет по сравнению с ЧКВ, хотя пациенты с диабетом, получающие инсулин, имели некоторые преимущества в выживаемости после КШ [79]. Согласно данным другого исследования, в течение 10 лет наблюдения существенной разницы в

смертности от всех причин между группой больных, перенесших ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием и группой больных после КШ выявлено не было. Тем не менее, проведение КШ обеспечивало значительное улучшение выживаемости у пациентов с трехсосудистым поражением, в отличие от пациентов с поражением ствола левой КА [80]. Одним из положительных факторов применения КШ также является снижение инсулинорезистентности, что приводит к меньшей частоте сердечно-сосудистых событий [77].

Стабильное течение ИБС в настоящее время не подразумевает стратегии раннего хирургического вмешательства. Согласно данным исследования BARI 2D, пациентам с клинически стабильной ИБС и СД 2 типа не требуется немедленная реваскуляризация ни с помощью КШ, ни методом ЧКВ [81]. Кроме того, была показана важная роль непосредственно медицинского наблюдения после проведенного хирургического вмешательства в динамике симптомов стенокардии у больных стабильной ИБС, что несколько уменьшает значимость собственно хирургического вмешательства. Так, в исследовании ORBITA было проведено сравнение ЧКВ и плацебо-процедуры у пациентов со стабильной стенокардией и анатомически и гемодинамически значимым коронарным стенозом. На уровне первичной конечной точки не было продемонстрировано увеличения длительности физической нагрузки между группами. Таким образом можно предположить, что обычное клиническое наблюдение симптоматического улучшения после ЧКВ может содержать значительный компонент плацебо [82].

Тем не менее, несмотря на противоречивые данные о применении хирургического вмешательства у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа, одним из ограничивающих факторов продолжает оставаться срок эффективного функционирования реваскуляризованных артерий [83]. Хирургическая реваскуляризация у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа не является гарантией дальнейшего благоприятного течения болезни. Так, установка венозных шунтов сопряжена с 75% несостоятельности через 30 лет, что приводит к высокому риску рецидива стенокардии, позднего инфаркта миокарда и необходимости повторных вмешательств; таким образом, через 10–15 лет после

первой операции до 30% пациентов (преимущественно с венозным кондуитом) могут нуждаться в повторном КШ [84]. Наличие сопутствующего СД 2 типа служит фактором риска рецидивирования ангинозных болей у больных ИБС после успешно проведенной реваскуляризации [19]. В частности, у пациентов с промежуточной степенью стеноза КА и сопутствующим СД исходы через 40 месяцев наблюдения были сопоставимы с группой тяжелого стенозирующего поражения КА без СД 2 типа [85]. Пациенты с диабетом представляют собой сложную в лечении популяцию, которая продолжает оставаться группой высокого риска повторной госпитализации и повторной реваскуляризации. По данным исследований, более половины больных СД, перенесших ЧКВ, были повторно госпитализированы в течение 1 года [86].

КШ традиционно считается более результативной тактикой хирургического лечения пациентов с ИБС и СД. Согласно результатам исследования Xie Q. и соавт., различия в эффективности ЧКВ и КШ становятся значимыми не ранее 3 лет после оперативного лечения, и лишь через 5 лет после КШ коронарная смертность относительно снижается по сравнению с ЧКВ [87]. Однако существуют определенные категории пациентов, для которых хирургическая тактика не может быть применена в силу выявления у них распространенного многососудистого поражения КА, ранее неоднократно проведенных реваскуляризирующих вмешательств, а также сопутствующих заболеваний.

Малоинвазивное хирургическое вмешательство с использованием стентов с лекарственным покрытием не решает вопроса лечения таких больных еще и по той причине, что в настоящее время отмечается высокая частота рестеноза стентов у больных СД 2 типа [88]. Согласно имеющимся данным, в течение первых 5 лет после установки стента с лекарственным покрытием общая частота сердечно-сосудистых событий у пациентов достигает 24% [89]. По данным 10-летнего наблюдения за пожилыми (>70 лет) пациентами, перенесшими хирургическое вмешательство на КА, средняя продолжительность жизни составила 7,7 и 7,9 лет, в то время как общая смертность за 10 лет достигала 28% и 24% после ЧКВ и КШ соответственно [80, 90].

Другим фактором, ограничивающим проведение реваскуляризации у больных со стабильной ИБС, может являться объективная невозможность использования хирургической тактики лечения. Согласно данным исследования CLARIFY, большинству пациентов с симптомами стенокардии и признаками ишемии до включения в регистр была предложена реваскуляризация, однако вмешательство не было проведено по причине общего состояния пациентов: ввиду диффузного многососудистого поражения КА, в частности, у больных с ИБС и СД, а также с учетом тяжести общего состояния и сопутствующих заболеваний [91].

Естественным механизмом повышения кровоснабжения миокарда у больных с поражением КА выступает неоангиогенез, способствующий росту мелких коллатеральных сосудов в коронарном русле. Ангиогенез способствует улучшению кровоснабжения миокарда, благодаря чему становится возможной длительная компенсация состояния таких пациентов. Однако процессы неоангиогенеза нарушаются на фоне СД, что приводит к срыву компенсаторных механизмов, развитию и прогрессированию многососудистого поражения коронарного русла [92, 93]. Таким образом, стимуляция естественных процессов ангиогенеза у пациентов со стабильной ИБС и СД может способствовать частичному восстановлению коронарной перфузии и повышению коронарного резерва кровотока. Улучшение коронарной микроциркуляции, в свою очередь, прямо взаимосвязано со снижением частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах и повышением толерантности к физической нагрузке.

Одним из перспективных методов терапии для больных со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа может выступить УНКП. Данный метод способствует улучшению коронарной перфузии и повышению коронарного резерва кровотока двумя путями [94-96]. Первым является прямое воздействие метода путем повышений диастолической аугментации, увеличения коронарного перфузионного давления и поток-зависимой вазодилатации [97-99]. Второй путь реализуется посредством стимуляции неоангиогенеза через усиление напряжения сдвига и каскад реакций, опосредованных повышением продукции NO [100]. Таким образом, возможность неинвазивной стимуляции ангиогенеза при УНКП

представляет немалый интерес, в особенности у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа.

1.4 Усиленная наружная контрпульсация

На сегодняшний день УНКП представляется одним из перспективных методов терапии у больных стабильной ИБС. Критический обзор множества исследований показал, что терапия УНКП у даже у больных с рефрактерной стенокардией способствует уменьшению симптомов, увеличивает время до возникновения ишемии, вызванной физической нагрузкой, уменьшает потребность в препаратах нитроглицерина, увеличивает максимальную рабочую нагрузку и улучшает качество жизни. Кроме того, УНКП является хорошо переносимым методом лечения для подавляющего большинства пациентов, и такая терапия сопровождается относительно небольшим количеством побочных эффектов [101].

УНКП – неинвазивный и безопасный метод лечения пациентов с заболеваниями ишемического генеза [102]. В настоящее время приказом Минздрава России от 28.04.2021 № 410н УНКП была включена в стандарты медицинской помощи пациентам со стабильной ИБС. Основным показанием к применению этой методики по-прежнему остается стабильная ИБС, в том числе при наличии изменений коронарного русла, которые не позволяют провести хирургическую реваскуляризацию [103, 104]. По данным проведенных исследований, метод УНКП доказал свою эффективность в лечении пациентов в первую очередь с заболеваниями, обусловленными нарушением кровоснабжения тканей (ИБС, ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, когнитивные нарушения, окклюзия центральной артерии сетчатки, болезни внутреннего уха, эректильная дисфункция ишемического генеза, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, хроническая обструктивная болезнь легких и многие другие) [105-113]. Наиболее широко

возможности УНКП применяются в терапии стабильной ИБС, рефрактерной к проводимому медикаментозному и хирургическому лечению.

1.4.1 История развития УНКП

Появление метода ведет свое начало с середины XX века, когда начали появляться первые теоретические предпосылки к развитию механических устройств для поддержания искусственного кровообращения. В 1953 г. братьями Adrian и Arthur Kantrowitz была доказана возможность усиления коронарного кровотока у животных на 20-40% путем повышения давления в аорте во время диастолы [114]. Данное исследование послужило отправной точкой для создания в последующем внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), которая на сегодняшний день применяется в терапии острых сердечно-сосудистых событий [115, 116]. Собственно термин «контрпульсация» появился немного позднее, и впервые был применен H.S. Soroff и соавт. в 1962г. с целью описания эффекта быстрого ретроградного перемещения крови в аорте [117]. Уже в 1963г. С. Dennis и соавт. в условиях эксперимента на животных был испытан новый неинвазивный метод поддержки кровообращения, позволивший создавать эффект «диастолического» прироста путем раздувания манжеток, надетых на нижние конечности собак, и сдавления мягких тканей конечностей [118]. Впоследствии, на основании этих опытов, H.S. Soroff и соавт. было создано первое устройство для проведения УНКП у человека. Последующие исследования не только послужили первым шагом на пути к разработке и внедрению в клиническую практику первых аппаратов УНКП, но и позволили сформулировать основные показания и противопоказания к такой терапии. Тем не менее, ранние аппараты наружной контрпульсации, в основе которых лежал гидравлический принцип работы, обладали рядом недостатков. Лишь со временем цельные манжеты были для удобства и облегчения конструкции разделены на три участка, последовательно

сдавливавших нижние конечности пациента, а жидкость, нагнетаемая с целью сдавления конечности, успешно заменена на воздух.

Немаловажный вклад в развитие и внедрение в клиническую практику метода УНКП внесли работы по вакуумной контрпульсации, применявшейся с целью подготовки и реабилитации космонавтов после длительного пребывания в условиях невесомости. Вакуумная контрпульсация позволяет эффективно бороться с ортостатической гипотонией, а также противодействует таким факторам, как астенизация, нарушение сосудодвигательной функции, перераспределение жидкости, мышечная детренированность, изменение геометрии и эффективности работы сердца [119, 120].

Еще на ранних этапах исследования метода, при сравнении эффективности наружной контрпульсации с ВАБК у лабораторных животных до и после индукции кардиогенного шока, было доказано, что УНКП не уступает в эффективности инвазивному методу [121]. Однако, в отличие от ВАБК, УНКП более проста в применении и не является инвазивной процедурой, что предпочтительно для большинства пациентов, и в то же время позволяет добиваться эффективного повышения перфузионного давления в КА во время диастолы и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы [122].

1.4.2. Возможности терапии УНКП

Самым первым крупным рандомизированным исследованием возможностей УНКП считается проведенное в 1999 году многоцентровое исследование MUST-ЕЕСР, которое позволило доказать положительное действие УНКП на частоту приступов загрудинной боли, увеличение длительности периода безболевого нагрузки у пациентов с ИБС, а также дало представления о показаниях и противопоказаниях к проведению процедуры, побочных эффектах от ее проведения [102]. По данным последующих исследований, среди основных

побочных явлений выделялись дискомфорт и боль в ногах или в области живота, сыпи на коже или экхимозы, а также парестезии в области нижних конечностей [123, 124]. Несмотря на ряд противопоказаний к проведению процедуры, указанный метод лечения может применяться у значительной когорты больных, в то время как экономическая эффективность метода в отношении снижения числа госпитализаций по причине ССЗ продолжает оставаться высокой [123, 126]. В последние десятилетия наметилась тенденция к расширению спектра показаний для применения УНКП, в частности, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Активно исследуется положительное влияние УНКП на качество жизни, толерантность к физической нагрузке, потребность в применении препаратов нитроглицерина, частоту приступов стенокардии и частоту сердечно-сосудистых событий, а также структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [105, 113, 127-132]. Детальному рассмотрению подвергнут вопрос положительного влияния УНКП на сократительную функцию левого желудочка при ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [133, 134]. По данным Subramanian и соавт., фракция выброса левого желудочка после курса УНКП увеличилась с $46,40 \pm 15,88\%$ до $50,05 \pm 13,20\%$ ($p < 0,001$) в группе с исходным САД >100 мм рт.ст. [135]. Похожие результаты продемонстрировала также работа A. Sardari и соавт.: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) после курса УНКП увеличилась с $42,65 \pm 11,82\%$ до $44,26 \pm 11,86\%$ (значение $p < 0,001$) [136].

Основой гемодинамического эффекта УНКП является повышение перфузионного давления в КА в диастолу и снижение сопротивления сердечному выбросу во время систолы левого желудочка [96, 137, 138]. Кроме того, применение УНКП позволяет уменьшить резистивное сопротивление крупных артерий (постнагрузку), что снижает нагрузку на сердечную мышцу и количество потребляемого ею кислорода [139].

Обнаружено, что сеансы УНКП улучшают атромбогенную активность сосудистой стенки, повышая уровни антитромбина III и плазминогена, снижая уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена [140]. Также, по данным

проведенных исследований, курсовая терапия УНКП вызывает повышение уровня NO и снижение уровня эндотелина-1 продолжительностью до нескольких месяцев после окончания курса, а также способствует активации неоангиогенеза [141, 142]. Данный эффект реализуется благодаря явлению напряжения сдвига, возникающему в клетках эндотелия сосудов в результате трения между слоем крови и сосудистой стенкой [143]. Ускорение кровотока через артерии во время компрессии нижних конечностей вызывает увеличение этого показателя в эндотелиальных клетках: повышенное напряжение сдвига приводит к деформации эндотелиоцитов, что стимулирует выделение, в частности, оксида азота (NO) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), основного фактора роста фибробластов, а также других вазоактивных веществ, обладающих дезагрегантным, антикоагулянтным, антипролиферативным и вазодилатирующим эффектом [100, 144]. Оксид азота тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также играет важную роль в торможении пролиферации гладкомышечных клеток, индуцированную гиперлипидемией и свободными радикалами [145-147]. Дефицит эндотелиального NO ускоряет утолщение интимы и формирование атеросклеротических бляшек, что приводит к морфологическому повреждению эндотелия, дополнительным нарушениям эндотелийзависимого расслабления сосудов и ишемии [148]. Кроме того, эндотелиальный оксид азота усиливает действие сосудистого эндотелиального фактора роста на эндотелиальные клетки и их организацию в сетевидные структуры, что в сочетании с продукцией основного фактора роста фибробластов (bFGF) является важным этапом неоангиогенеза [149]. Повышение уровня продукции VEGF играет значительную роль в процессе заживления ран, что особенно важно при СД [150]. Также, стимуляция неоангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла имеет важное значение в борьбе с проявлениями диабетической микроангиопатии [151].

Наиболее важным из оказываемых УНКП эффектов является неинвазивная стимуляция неоангиогенеза. Кроме УНКП, в кардиологии существуют другие методики, стимулирующие рост новых сосудов микроциркуляторного русла: это ударно-волновая терапия сердца, генная, белковая и клеточная терапия, однако их

эффективность остается спорной [152]. У обеих методик отсутствует обширная доказательная база, достаточная для их внедрения в рутинную медицинскую практику. Таким образом, из трех методов на сегодняшний день только УНКП была включена в стандарты ведения пациентов с ИБС.

Лечение УНКП следует рассматривать в качестве необходимого метода терапии в первую очередь для пациентов с выраженными функциональными нарушениями, признаками систолической дисфункции левого желудочка и меньшим количеством перенесенных ЧКВ или КШ [153]. Также одним из важных показаний является рефрактерная стенокардия напряжения [154]. В то же время, несмотря на обширную доказательную базу, назначение УНКП-терапии на сегодняшний день сопряжено с рядом сложностей, основной среди которых является недостаточная осведомленность как пациентов, так и медицинских специалистов о принципе работы о основных показаниях к применению метода. Несмотря на высокий терапевтический потенциал, относительная редкость процедуры препятствует ее распространению. Расширение показаний к применению УНКП может отчасти решить этот вопрос и улучшить качество получаемой медицинской помощи в стационарах терапевтического профиля и амбулаторных пунктах. Снижение частоты госпитализаций по причине сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение качества жизни больных после курса УНКП способно хотя бы отчасти снизить бремя нагрузки на медицинские учреждения, что также представляет экономический потенциал для системы здравоохранения.

1.4.3 Практическая значимость метода УНКП

Физиологические механизмы воздействия УНКП позволяют эффективно применять данную методику у пациентов с ИБС, в том числе с рефрактерной стенокардией, наряду с оптимальной фармакотерапией, хирургическими и эндоваскулярными вмешательствами. Прошедшее в 2006 г. исследование Soran

и соавт. было одним из первых, позволивших оценить влияние УНКП на качество жизни. После завершения лечения отмечалось достоверное уменьшение тяжести стенокардии ($p < 0,001$). У 77% пациентов было отмечено снижение ФК стенокардии на 1 класс, среднее количество эпизодов стенокардии в неделю снизилось на $8,2 \pm 12,9$ эпизода ($p < 0,001$). Среди пациентов, использовавших нитроглицерин по мере необходимости, 52% пациентов прекратили его приём после курса УНКП. Следует отметить, что ФК и улучшение качества жизни сохранялись в течение 2-х лет у 55% пациентов, а двухлетняя выживаемость без серьезных сердечно-сосудистых событий составила 70% [105].

УНКП не требует высокой степени тренированности организма и может быть применима для лечения пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и ХСН, которые не способны выполнять физические упражнения. Одно из первых рандомизированных контролируемых мультицентровых исследований влияния УНКП на состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью (РЕЕСН) было проведено в 2005 г. Feldman и соавт. [155]. Результаты данного исследования свидетельствуют, что воздействие УНКП позволило увеличить длительность выполнения физической нагрузки на 60 с и более у 35,4% пациентов, по сравнению с 25,3% пациентов в группе фармакологического лечения при контрольном визите через 6 месяцев ($p=0,016$). Схожий результат был получен в исследовании Wu и соавт.: по результатам теста 6-ти минутной ходьбы, проходимое пациентами расстояние увеличилось после курса УНКП в среднем приблизительно на 7% с 410 м до 439 м ($p < 0,01$) [156].

Включение методики УНКП в схему лечения пациентов со стабильной ИБС приводит к улучшению их физической работоспособности путем уменьшения частоты и интенсивности ангинозных приступов. Также, УНКП способствует повышению физической активности и удовлетворенности жизнью у пациентов с рефрактерной стенокардией [130]. В согласии с имеющимися данными, УНКП способна уменьшать симптомы рефрактерной стенокардии, а также увеличивать длительность переносимой нагрузки, с сохранением указанных эффектов в течение

6 месяцев [156]. УНКП также способна значительно улучшать функциональный класс по NYHA и качество жизни у пациентов с ХСН [127].

Исследование R. Jan и соавт. продемонстрировало значительное влияние УНКП на восприятие качества жизни пациентами на основании данных опросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ). Так, до начала курса УНКП, 98,2% участников исследования характеризовали качество своей жизни как “посредственное” и 0% - как “превосходное”. В то же время, после курса УНКП указанные показатели составили 9,5% и 65,9% соответственно ($p < 0.05$) [104]. Таким образом, можно говорить об улучшении качества жизни и увеличении толерантности к физической нагрузке у пациентов, прошедших курс УНКП.

1.4.4 Применение УНКП у больных с ИБС и СД 2 типа

Особого внимания заслуживает исследование лечения УНКП пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями, прежде всего - СД 2 типа. Согласно имеющимся данным, применение УНКП снижает частоту приступов стенокардии у пациентов с ИБС и сопутствующим СД, а также оказывает положительное влияние на уровень маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухолей- α) и способствует улучшению гликемического контроля у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. В исследовании Martin J.S. и соавт. было показано положительное влияние УНКП на периферическое сопротивление сосудов и функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [28].

Однако, несмотря на эффективность указанного метода лечения и положительное воздействие на качество жизни пациентов, на сегодняшний день отсутствуют достоверные данные относительно влияния УНКП на состояние сосудистого русла и параметры гликемии у пациентов со стабильной ИБС и

сопутствующим СД 2 типа. Количество исследований, в том числе зарубежных, посвященных указанной теме, в настоящий момент весьма ограничено.

В 2016 г. Sardina P.D. и соавт. было проведено единственное на сегодняшний день исследование, в котором была доказана эффективность влияния УНКП на показатели гликемического контроля: уровень глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина и индекса инсулинрезистентности НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) у пациентов с СД 2 типа [25]. В 2019 г. Sahebjami F. и соавт. оценили влияние УНКП (7-недельный курс) на частоту приступов рефрактерной стенокардии у пациентов с сопутствующим СД 2 типа (n=30) и без него (n=64). По данным работы, после курса УНКП отмечалось снижение частоты болевых приступов в обеих группах, более значимое у группы без сопутствующего СД [26]. Однако, в вышеуказанных исследованиях не проводилась оценка состояния сосудистой структуры и функции, что не позволяет оценить значимость и стойкость изменений как крупных артерий, так и микроциркуляторного русла.

Исследование, посвященное вопросам влияния УНКП на маркеры воспаления у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа, было проведено Martin J.S. и соавт. Авторами было доказано положительное влияние УНКП на циркулирующие маркеры системного воспаления: СРБ и ФНО- α , а также выявлена положительная динамика показателей гликемического контроля: индекса инсулинорезистентности и постпрандиальной гликемии у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [28].

В 2014 году было проведено исследование, доказавшее эффективность влияния курса УНКП на периферическое сопротивление сосудов и функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [27]. При проведении сравнительного анализа с группой контроля, в которой не проводился курс УНКП, в группе УНКП было отмечено более выраженное увеличение пикового кровотока предплечья в ответ на пробу с реактивной гиперемией, общего пикового кровотока предплечья и пикового кровотока икр, которые оценивали на основании плетизмографии. Данные

результаты свидетельствуют, что УНКП совместно с ОМТ оказывают большее влияние на функциональное состояние артериального русла, чем только ОМТ.

Несмотря на эффективность метода в лечении сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза и улучшении качества жизни пациентов, в настоящее время отсутствуют достоверные данные относительно механизма воздействия УНКП на состояние сосудистого русла и параметры гликемического контроля у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа. На сегодняшний день в России не было проведено ни одного исследования относительно применения УНКП в терапии больных с ИБС и СД 2 типа, даже с учетом существования широких возможностей для использования указанного метода. Опыт применения УНКП у данной категории пациентов незначителен, и вопрос об эффективности этого метода лечения у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа остается открытым и требует дальнейшего изучения.

1.5 Методы оценки состояния сосудистого русла

В основе положительного воздействия УНКП на показатели клинического состояния и толерантности к физической нагрузке лежат долгосрочные изменения сосудистого русла (как крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла) органического и функционального характера. Оценка сосудистых изменений позволяет уточнить эффективность проведенной терапии и оценить длительность влияния. У большинства пациентов, независимо от тяжести состояния, для этих целей могут применяться неинвазивные методы исследования.

УНКП способствует улучшению оксигенации тканей кожи и снижает нагрузку углекислым газом, в том числе у пожилых пациентов с ИБС, что свидетельствует о положительном влиянии контрпульсации на перфузию поверхностных слоев кожи [157]. Капилляроскопия околоногтевого ложа является одним из наиболее простых неинвазивных методов диагностики нарушений

капиллярного русла кожи. Так, у больных СД выявлена характерная капилляроскопическая картина, включающая дилатацию и извитость капиллярной петли, а также появление аваскулярных зон [158]. Кроме того, изменения капиллярного русла имеют определенную взаимосвязь с показателями гликемического контроля и тяжестью СД, и могут улучшаться на фоне долгосрочной (6 месяцев) стабилизации гликемических показателей [159, 160].

Наиболее важным в диагностическом плане является взаимосвязь микроциркуляторных нарушений сосудов околоногтевого ложа со значимостью поражения коронарного русла при ИБС [161]. Несмотря на отсутствие специфичности изменений при ИБС, структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров кожи коррелируют со степенью тяжести ССЗ, поэтому оценка капиллярных нарушений кожи может использоваться в качестве показателя эффективности различного рода терапии, влияющей на микроциркуляцию [162, 163].

Широкими возможностями в оценке структурно-функционального состояния сосудистого русла обладают такие неинвазивные методы исследования, как аппланационная тонометрия и фотоплетизмография (ФПГ). При помощи аппланационной тонометрии проводится неинвазивная оценка показателей состояния крупных сосудов: центрального систолического давления в аорте (CASP) и радиального индекса аугментации (rAI), что позволяет косвенно судить о жесткости сосудистой стенки [164-165]. В свою очередь, в группе пациентов с СД более низкий rAI ассоциирован с более высоким центральным пульсовым давлением по сравнению с группой без СД, что может свидетельствовать о преобладании повышенной жесткости проксимальных отделов артерий [166].

ФПГ, в свою очередь, также имеет существенный потенциал при оценке значимости сосудистых изменений при различных ССЗ. Динамика индекса жесткости по данным ФПГ достоверно связана с уровнем АД, в то время как изменения индекса отражения характеризуют уровень тонуса артериол и мелких сосудов, степень вязкости крови. Оба показателя могут свидетельствовать о наличии атеросклеротического поражения сосудистого русла и его выраженности

[167-169]. На сегодняшний день, единственным устройством, одобренным Food and Drug Administration (FDA) для изучения эндотелиальной дисфункции, является EndoPAT (Itamar Medical Ltd (Israel)), который позволяет проводить оценку постокклюзионного индекса реактивной гиперемии на основании изменения сосудистого тонуса [170, 171]. Постокклюзионное состояние эндотелия, и, в частности, индекс окклюзии, также оценивается при проведении фотоплетизмографии по данным окклюзионной пробы.

Сдвиг фаз отражает нарушения функции эндотелия на уровне крупных сосудов и может выступать одним из показателей снижения скорости распространения пульсовой волны на фоне повышения ригидности стенки [172]. Кроме того, показатели аппланационной тонометрии и ФПГ не только имеют определенную степень зависимости от тяжести поражения сосудистого русла, но и зависят от медикаментозной коррекции ССЗ. При высокой эффективности терапии, параметры могут демонстрировать положительную динамику, что позволяет использовать эти методы исследования в качестве неинвазивной диагностики тяжести поражения сосудистого русла у пациентов с ИБС и СД [173].

1.6. Заключение

В последние годы, несмотря на развитие медицинских технологий и повышение качества жизни, ССЗ, и, в частности, ИБС остаются основной причиной смертности населения во всем мире. Стабильная ИБС приобретает особую важность в терапевтической практике по мере увеличения продолжительности жизни и постепенного старения населения. В условиях высокой экономической и социальной значимости стабильной ИБС, дальнейшие исследования новых методов терапии и диагностики этого заболевания представляются весьма актуальными.

СД 2 типа является значимым независимым отягощающим фактором у пациентов со стабильной ИБС, в то время как его осложнения приводят более чем к 2 миллионам смертей ежегодно. Пациенты с ИБС и СД 2 типа также имеют более высокий уровень смертности, и 80% этих смертей вызваны сердечно-сосудистыми осложнениями, среди которых наиболее часто отмечается ИМ. Терапия этой группы больных представляет определенные сложности, несмотря на активное внедрение в практику новых стратегий лечения. Безболевого ишемия миокарда при СД препятствует ранней постановке диагноза и своевременному началу медикаментозной терапии, тогда как рефрактерная стенокардия является одной из причин неэффективности ОМТ. Развитие и прогрессирование многососудистого поражения коронарного русла у этих пациентов нередко исключает возможность проведения реваскуляризации. В то же время, успешно проведенное хирургическое лечение обладает рядом недостатков, наиболее важным из которых является ограниченный срок эффективной службы стентов и шунтов.

Сложности в лечении этой группы больных ставят вопрос либо о включении в рутинную клиническую практику новых методов терапии, либо о расширении показаний к уже существующим, при их доказанной эффективности. У больных стабильной ИБС и СД наиболее актуальным представляется поиск неинвазивных методов лечения, применяемых в дополнение к оптимальной фармакотерапии и коррекции факторов риска. Одним из таких методов может выступить УНКП – метод, включенный в стандарты лечения больных стабильной ИБС, но еще не получивший широкого распространения. Кроме того, в Российской Федерации на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные эффективности применения УНКП у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа.

В ранее проведенных исследованиях были представлены ограниченные данные о влиянии УНКП на показатели гликемического контроля, в частности, инсулинорезистентность, гликированный гемоглобин и краткосрочные показатели гликемии, однако не был рассмотрен механизм полученных изменений и влияние терапии на сосудистое русло. В качестве методов оценки сосудистого русла могут быть использованы видеокапилляроскопия, аппланационная тонометрия и

фотоплетизмография. Данные методики способны отражать динамику изменений как крупных артерий, так и микроциркуляторного русла на фоне проводимой терапии и позволяют уточнить механизмы реализации эффектов УНКП в отношении сосудистого русла.

Таким образом, учитывая значимость СД в развитии атеросклероза и прогрессировании ИБС, проведение оценки влияния УНКП на гликемические маркеры в сочетании с изменениями структурного и функционального состояния сосудистого русла представляется наиболее актуальным, а отсутствие ранее проведенных аналогичных исследований определяет новизну данной научно-исследовательской работы. Определение клинического эффекта УНКП позволит выделить дополнительные критерии успешности проведения процедуры.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов

В исследование были включены 40 пациентов, соответствующих критериям включения/невключения. Все пациенты проходили обследование и наблюдались в условиях отделения кардиологии № 1 Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет), Москва, Россия, в период с сентября 2020 г. по сентябрь 2022 г. Средний возраст группы пациентов с ИБС составил 67,5 [60; 73,5] года; из них - 24 мужчины (60,0%) и 16 женщин (40,0 %).

2.1.1 Критерии включения пациентов в исследование

1. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Возраст: 30-75 лет.
3. Пол: мужской и женский.
4. Установленный диагноз стабильная ИБС (I-IV ФК по CCS).
5. Верифицированный диагноз СД 2 типа.
5. Наличие возможности для регулярного посещения УКБ №1 на протяжении 35 сеансов УНКП, а также через 3 месяца после включения пациента в исследование.

Диагноз ИБС у всех пациентов был подтвержден на основании проведенного ранее «золотого стандарта» диагностики поражения коронарного русла при ИБС — коронароангиографией (КАГ), и сформулирован в соответствии с клиническими

рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации как «стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020 г.) [5].

Диагноз стабильной ИБС подтверждался данными анамнеза пациентов, характерными жалобами и клинической картиной заболевания, а также данными клинических исследований, в частности, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) - отсутствие ишемической динамики конечной части желудочкового комплекса. Степень поражения коронарного русла и количество стенозов КА верифицировалось на основании данных КАГ. Оценка ФК стабильной стенокардии проводилась с учетом классификации Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Таблица 1).

Таблица 1 - ФК стабильной стенокардии по классификации CCS

ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
Обычная для пациента физическая нагрузка не вызывает приступов стенокардии. Стенокардия возникает при физической нагрузке высокой интенсивности и продолжительности	Приступы стенокардии возникают при физической нагрузке средней интенсивности: быстрой ходьбе, после приема пищи, при выходе на холод, ветер, при эмоциональном стрессе, подъеме в гору, по лестнице более чем на один этаж (>2 пролетов) или в течение нескольких часов после пробуждения	Приступы стенокардии резко ограничивают физическую активность: возникают при незначительной физической нагрузке: ходьбе в среднем темпе до 500 м, при подъеме по лестнице на 1-2 пролета. Изредка возникают в покое.	Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии. Приступы возникают в покое.
Примечание: ФК – функциональный класс			

Диагноз «СД 2 типа» был выставлен первично или подтвержден на момент включения в исследование с учетом диагностических критериев и клинических рекомендаций «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». Соответствие глюкозы плазмы и гликированного гемоглобина целевым уровням для пациентов с СД 2 типа определялось на основании данных клинических рекомендаций по диагностике и лечению СД 2 типа у взрослых, которые представлены ниже (Таблица 2; Таблица 3) [174].

Таблица 2 - Алгоритм индивидуального выбора целей терапии по уровню гликированного гемоглобина

Категории пациентов Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/ или деменции	Старческая астения или деменция	Завершаю щий этап жизни
Нет атеросклеротических ССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликем ий и симптомов гиперглике мии
Есть атеросклеротические ССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

Таблица 3 - Соответствие гликированного гемоглобина целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы

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
<8,5	<8,5	<12,0
Примечания: Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам. HbA1c – гликированный гемоглобин		

2.1.2 Критерии не включения пациентов в исследование

1. Возраст: до 30 и старше 75 лет.
2. Беременность, кормление грудью.
3. Наличие сопутствующей патологии:
 - тромбофлебиты и/или флебиты в анамнезе, варикозная болезнь вен нижних конечностей;

- аневризма грудной или брюшной аорты; тяжелая патология клапанного аппарата сердца, аортальная недостаточность выше I степени;
- высокая лёгочная гипертензия (2-3 степень; >45 мм рт.ст.);
- аритмии, способные повлиять на синхронизацию УНКП с ЭКГ;
- декомпенсация сердечной недостаточности у больных с фракцией выброса левого желудочка менее 30%;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (>180/110 мм.рт.ст.);
- коагулопатии;
- выраженные хронические заболевания лёгких.
- алкоголизм, наркомания, токсикомания.
- психические заболевания и недееспособность.
- острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование.

4. Катетеризация сердца, проведенная в течение 2-4 недель до исследования.
5. Лечение антикоагулянтами с протромбиновым временем >15 сек/ МНО >3.
6. Участие в другом клиническом исследовании.
7. Отказ от включения в исследование.

Исключение основных противопоказаний к проведению УНКП осуществлялось на основании проведения исходного клинического осмотра и опроса больных, а также инструментального и лабораторного обследования: анализов крови и мочи, данных Эхо-КГ, ХМ ЭКГ, ультразвукового доплеровского исследования вен нижних конечностей на предмет наличия тромбоза.

2.1.3 Критерии исключения пациентов из исследования

В число критериев исключения входили остро возникшие в течение исследования состояния, требующие прерывания курса УНКП-терапии. К числу таких состояний относились:

1. Появление во время курса УНКП какого-либо состояния из числа критериев невключения в исследование.
2. Отказ от дальнейшего участия в исследовании.
3. Летальный исход.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были предупреждены о добровольном характере такого участия и возможности отказаться от дальнейшего наблюдения. Несмотря на это, все пациенты, рандомизированные в группу УНКП, не изъявили желания прекратить участие в исследовании ввиду длительности курса терапии либо по ряду других причин, и завершили полноценный курс из 35 процедур. Пациенты из группы ОМТ также полноценно завершили участие в исследовании про шестствии 3 месяцев, после повторного обследования и оценки клинического состояния.

2.2. Клиническая характеристика больных

Для включения в исследование исходно были отобраны 73 пациента со стабильной ИБС (I-IV ФК по классификации CCS) и СД 2 типа. Однако в процессе оценки состояния пациентов у части больных были выявлены состояния, препятствующие проведению курса УНКП в случае их возможного распределения в данную группу. Несколько пациентов изъявили отказ от участия в работе по причине длительности курса лечения, ввиду невозможности постоянного амбулаторного наблюдения в условиях отделения Кардиологии №1. Итого для включения в работу было отобрано 40 человек. Все вошедшие в исследование пациенты подписывали информированное добровольное согласие, утвержденное Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, № протокола: 34-20 от 09.12.2020 года. Участники исследования были проинформированы о цели, задачах

исследования и его методах. После включения в работу проводилась рандомизация пациентов на группы с использованием генератора случайных чисел (Statistica 12; StatSoft Inc.). Таким образом, были сформированы две группы пациентов. Клинико-демографические данные групп представлены ниже (Таблица 4).

Таблица 4 - Демографические и гемодинамические показатели исследуемых групп

Показатель	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
Мужской пол, n (%)	11 (55)	12 (60)	1,00
Возраст, лет	69,0 [63,0; 74,0]	70 [60,5; 74,5]	0,989
Курение, n (%)	2 (10)	2 (10)	1,00
ИМТ, кг/м ²	30,25 [28,01; 35,18]	33,16 [29,23; 35,71]	0,461
АГ, n (%)	20 (100)	20 (100)	1,00
САД, мм рт.ст.	124,5 [118,5; 130,5]	127,5 [118,5; 135,0]	0,799
ДАД, мм рт.ст.	77,0 [73,0; 84,0]	81,5 [72,0; 88,0]	0,698
ЧСС, уд./мин	74,5 [70,0; 83,0]	75,5 [64,5; 81,0]	0,698
Примечания: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений			

При проведении сравнительного анализа демографических и гемодинамических характеристик, обе сформированные группы были полностью сопоставимы по ведущим показателям: полу, возрасту. В группе УНКП было на 1 пациента мужского пола меньше, чем в группе ОМТ. В обеих группах курили по 2 пациента. ИМТ в группе ОМТ был несколько выше, чем в группе УНКП (33,16 кг/м² и 30,25 кг/м² соответственно), однако это не оказало значимого влияния на результат межгруппового сравнения ($p=0,461$). Все пациенты из групп УНКП и ОМТ страдали артериальной гипертензией, однако благодаря приему ОМТ цифры АД у больных соответствовали целевым значениям АД у пациентов с сочетанием АГ и ИБС, АГ и ХБП, а также АГ и ФП, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» от 2020 г., принятыми на момент начала исследования [175]. Значения САД и ДАД в группе УНКП были несколько ниже, чем в группе ОМТ, однако также были сопоставимы между группами ($p>0,05$).

Повышение ЧСС у ряда пациентов обеих групп, обусловившее значения ЧСС в 3 квантиле >80 уд./мин, связано с наличием у данных пациентов нормосистолической формы ФП, не препятствовавшей синхронизации УНКП с

ЭКГ, и является целевым в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых» от 2020 г., действующими на момент начала исследования [176].

Следующим шагом была оценка клинико-anamнестических характеристик стабильной ИБС у пациентов обеих групп (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-anamнестические характеристики стабильной ИБС в обеих группах

Показатель	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
Давность ИБС, лет	8,0 [7,0; 11,0]	7,5 [5; 10,5]	0,355
Приступы стенокардии, раз в неделю	6,0 [3,0; 8,5]	5,5 [3,0; 9,0]	0,968
Инфаркт миокарда, n (%)	11 (55)	8 (40)	0,527
Стентирование КА, n (%)	11 (55)	13 (75)	0,748
КШ, n (%)	2 (10)	1 (5)	1,00
Многососудистое поражение КА, n (%)	11 (55)	10 (50)	1,00
Поражение ЛКА, n (%)	20 (100)	20 (100)	1,00
Поражение ПКА, n (%)	7 (35)	8 (40)	1,00

Примечания: КШ – коронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ПКА – правая коронарная артерия

Анализ характеристик стабильной ИБС показал, что пациенты двух групп были сравнимы по клинико-anamнестическим характеристикам стабильной ИБС. Давность постановки диагноза ИБС определялись по данным предоставленной медицинской документации либо анамнеза, собранного со слов пациента. Частоту стенокардии оценивали на основании как типичных ангинозных приступов, так и эквивалентов стенокардии (чувство нехватки воздуха). Межгрупповое сравнение показало, что у несколько большего числа пациентов группы ОМТ (13 человек) было проведено стентирование, тогда как в группе УНКП таких пациентов было 11 ($p=0,748$). При этом в группе УНКП было отмечено большее число пациентов после КШ, что не повлияло на сопоставимость двух групп. Оценка локализации поражения коронарного русла не обнаружила значимых различий между группами УНКП и ОМТ. Частота выявления многососудистого поражения КА, поражения ПКА и ЛКА были сопоставимы между группами.

Учитывая характеристики стабильной ИБС и поражения коронарного русла, все пациенты, включенные в исследование, имели ряд безусловных показаний к

проведению УНКП. К таким показаниям относились: наличие тяжелого многососудистого поражения КА и/или неоднократное проведение реваскуляризации при невозможности повторной ЧКВ либо КШ, а также рефрактерная стенокардия (при условии ОМТ). Таким образом, для пациентов, включенных в группу УНКП, данный метод терапии являлся методом выбора в дополнение к ОМТ. Анализ ФК стенокардии по классификации CCS был проведен для оценки исходной сопоставимости ФК в обеих группах (Таблица 6).

Таблица 6 – Функциональный класс стенокардии по классификации CCS в обеих группах

Показатель	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
ФК I, n	5	3	0,694
ФК II, n	9	11	0,752
ФК III, n	5	5	1,00
ФК IV, n	1	1	1,00
Примечания: ФК – функциональный класс			

Сравнение ФК стенокардии по CCS показало, что в группе УНКП исходно большее число пациентов имело I ФК стенокардии ($p=0,694$), тогда как в группе ОМТ наблюдалось большее число пациентов со II ФК ($p=0,752$). Однако, группы были полностью сопоставимы по количеству пациентов с каждым из ФК стенокардии. Далее проводилась оценка сопоставимости групп по характеристикам СД 2 типа и других клинических состояний (Таблица 7).

Таблица 7 - Характеристики СД 2 типа и других клинических состояний

Показатель	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
Давность СД, лет	10,5 [7,5; 14,0]	8,0 [5,0; 10,0]	0,076
Инсулинозависимость, n (%)	2 (10)	3 (15)	1,00
Целевой уровень HbA1c (%)	7,5 [7,0; 7,5]	7,5 [7,0; 7,5]	0,904
ФВЛЖ (%)	57,5 [53,0; 61,5]	58,0 [55,0; 61,5]	0,758
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	62,5 [52,0; 72,5]	63 [53,0; 79,0]	0,602
ФП, n (%)	3 (15)	1 (5)	0,605
Дислипидемия, n (%)	18 (90)	19 (95)	1,00
Перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19, n (%)	9 (45)	10 (50)	1,00
Примечания: HbA1c – гликированный гемоглобин; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий			

Все показатели из числа характеристик СД 2 типа и других клинических состояний были полностью сопоставимы между группами УНКП и ОМТ. Давность течения СД 2 типа определялись по данным предоставленной медицинской документации либо анамнеза, собранного со слов пациента. В группе УНКП давность СД 2 типа была несколько выше, чем в группе ОМТ, однако значения показателей оставались сопоставимыми ($p=0,076$). Сравнение количества инсулинозависимых пациентов и целевого уровня HbA1c не выявило значимых различий между группами.

ФВЛЖ в обеих группах находилась в пределах нормальных значений. Отмечалось снижение СКФ у пациентов обеих групп, соответствующее уровню С2 ХБП. Число пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, было сопоставимо в обеих группах, что исключает наличие исходного достоверного различия поражения эндотелия, обусловленного COVID-19, у пациентов групп УНКП и ОМТ.

С учетом избыточной массы тела у пациентов обеих групп, а также наличия сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как ИБС, ФП и артериальная гипертензия, скорректированная назначением антигипертензивной терапии, все включенные пациенты представляли тяжелую группу коморбидных больных с наличием факторов кардиометаболического риска.

Таким образом, демографические и гемодинамические, а также клинико-анамнестические характеристики, ФК стенокардии и характеристики СД 2 типа и сопутствующих заболеваний были сопоставимы между группами УНКП и ОМТ. Обе группы подлежали полноценному сравнению при проведении дальнейшего исследования.

В течение всего времени наблюдения пациенты обеих групп получали ОМТ в отношении основного (стабильная ИБС) и сопутствующих заболеваний, в частности, АГ и СД 2 типа. Более подробно состав медикаментозной терапии указан ниже (Таблица 8).

Таблица 8 - Медикаментозная терапия стабильной ИБС и АГ в обеих группах

Группа препаратов	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
иАПФ, n (%)	13 (75)	11 (55)	0,748
АРА II, n (%)	5 (25)	8 (40)	0,501
Статины, n (%)	18 (90)	19 (95)	1,00
Эзетимиб, n (%)	7 (35)	6 (30)	1,00
Дезагреганты, n (%)	15 (75)	18 (90)	0,408
БАБ, n (%)	18 (90)	19 (95)	1,00
Блокаторы Са-каналов, n (%)	9 (45)	6 (30)	0,515
Цитопротекторы, n (%)	4 (20)	7 (35)	0,480
Нитраты, n (%)	2 (10)	4 (20)	0,661
Примечания: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БАБ – β -адреноблокаторы			

Профили медикаментозной терапии стабильной ИБС и АГ были полностью сопоставимы между группами УНКП и СД 2 типа. Количество пациентов, принимавших блокаторы Са-каналов, было незначимо больше в группе УНКП ($p=0,515$). Больше число пациентов из группы УНКП принимало ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в то время как пациентам в группе ОМТ чаще были назначены препараты из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) ($p>0,05$).

При анализе принимаемой гиполипидемической не было определено достоверных различий между группами УНКП и ОМТ в приеме статинов и эзетимиба. Кроме того, группы были полностью сопоставимы по дозировкам принимаемых препаратов. В группе ОМТ незначимо чаще встречались в профиле медикаментозной терапии дезагреганты, цитопротекторы и препараты нитроглицерина ($p>0,05$). Общее количество пациентов в двух группах, принимавших нитраты, составляло 6 человек. При этом, четверо из них состояли в группе ОМТ и двое являлись пациентами из группы УНКП.

Далее был проведен анализ профиля медикаментозной терапии СД в обеих группах. Результаты сравнения представлены ниже (Таблица 9).

Таблица 9 - Медикаментозная терапия СД 2 типа в обеих группах

Группа препаратов	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
Инсулины, n (%)	2 (10)	3 (15)	1,00
Бигуаниды, n (%)	18 (90)	18 (90)	1,00
SGLT2, n (%)	7 (35)	5 (25)	0,731

Продолжение Таблицы 9

иДПП4, n (%)	1 (5)	3 (15)	0,605
аГПП-1, n (%)	2 (10)	1 (5)	1,00
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	5 (25)	4 (20)	1,00
Примечания: SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; иДПП – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; аГПП1 – антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1			

Медикаментозная терапия СД 2 типа в обеих группах пациентов была полностью сопоставима. В группу УНКП входило незначимо меньшее количество пациентов с инсулинопотребным СД. При этом, одинаковое количество пациентов из обеих групп принимало препараты из группы бигуанидов, а именно - метформин. Также было отмечено, что в группе ОМТ состояло меньшее количество больных, принимавших ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Таким образом, профили медикаментозной терапии ИБС, АГ, а также сахароснижающей терапии пациентов в обеих группах были сопоставимы, что позволяло полноценно провести дальнейшее сравнение.

Пациентам первой группы дополнительно к ОМТ на протяжении первых 7 недель наблюдения проводился курс УНКП (35 1-часовых процедур, по 5 процедур в неделю, с перерывом на выходные) с использованием кардиотерапевтического комплекса EECР® Therapy System Model TS3 (Vasomedical Inc., США). Во время процедуры давление в манжетах находилось в пределах благоприятного терапевтического диапазона: 220-280 мм рт.ст., и индивидуально определялось в течение первых 1-2 процедур в зависимости от характеристик пульсовой волны, индивидуальной переносимости пациентов и исходной тяжести состояния.

Перед началом курса с каждым пациентом проводилась разъяснительная беседа в отношении показаний и противопоказаний к проведению процедуры, возможных побочных эффектов и индивидуальных нежелательных реакций. Обеспечивалась подготовка пациента к началу курса посредством ознакомления с кабинетом УНКП и уведомления о необходимости ношения во время процедуры одежды с минимальным количеством элементов, осуществляющих трение о кожу. Контроль безопасности лечения проводился путем наблюдения за нежелательными

побочными реакциями во время процедур УНКП. В числе зарегистрированных реакций отмечались: умеренный дискомфорт в области голеней, головокружение после завершения процедуры в первые 2-3 дня, а также незначительное чувство трения в области голеностопного сустава.

Пациенты второй группы получали только ОМТ без добавления УНКП. При необходимости, за пациентами данной группы также осуществлялся амбулаторный контроль с возможностью своевременной коррекции симптомов.

2.3 Дизайн исследования

Проведено проспективное рандомизированное исследование на базе отделения кардиологии №1 УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Метод вмешательства: УНКП, курс из 35 процедур продолжительностью 60 мин каждая, по 1 процедуре в день, 5 процедур в неделю (с перерывом на выходные дни). Общий курс УНКП для всех пациентов из группы УНКП составил 7 недель.

Количество групп пациентов: 2 группы по 20 человек, n=40 человек.

I группа: n=20. Пациенты с верифицированной стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа, получавшие ОМТ, проходившие курс УНКП в течение первых 7 недель наблюдения и находившиеся на амбулаторном наблюдении в течение оставшихся 5-6 недель. Суммарно в группе УНКП было проведено 700 процедур (700 часов) УНКП.

II группа: n=20. Пациенты с верифицированной стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа, получавшие ОМТ и находившиеся на амбулаторном наблюдении в течение всех 3 месяцев наблюдения. Курс УНКП не проводился.

Основные контрольные точки:

- 1) Исходно: день включения пациента в исследование для группы ОМТ или 1 день до начала курса – для группы УНКП;
- 2) 1-й день после окончания курса (после 35 процедур) – только для группы УНКП;
- 3) 3 месяца со дня включения в исследование.

Дизайн исследования поэтапно представлен ниже (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.4 Этапы исследования

1 этап: включение пациента в исследование. Всем пациентам (n=40) на этом этапе было проведено:

- 1) Первичный осмотр, сбор анамнестических данных;
- 2) Забор венозной крови строго натощак, при исключении приема медикаментозной терапии, для оценки уровня HbA1c, инсулина и гликемии

натошак (с дальнейшим расчетом НОМА-индекса). Забор крови на каждом этапе исследования проводился одномоментно, что являлось наиболее удобным, переносимым и безопасным для всех пациентов, с учетом сопутствующих заболеваний и возможности пациентов участвовать в исследовании.

3) Компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) околоногтевого ложа на аппарате «Капилляроскан-1», Россия; фотоплетизмография (ФПГ) на аппарате «Ангиоскан-01», Россия; аппланационная тонометрия на аппарате «A-pulse CASPro», США.

4) Тест 6-ти минутной ходьбы, заполнение опросника SF-36.

2 этап: только для группы УНКП (n=20), сразу после завершения курса УНКП.

1) Забор крови для проведения анализа уровня глюкозы натощак;

2) КВК околоногтевого ложа на аппарате «Капилляроскан-1», Россия; ФПГ на аппарате «Ангиоскан-01», Россия; аппланационная тонометрия на аппарате «A-pulse CASPro», США.

3) Тест 6-ти минутной ходьбы, заполнение опросника SF-36.

II группа (n=20): оптимальная медикаментозная терапия в течение 3 месяцев.

3 этап: через 3 месяца после включения пациента в исследование. Всем пациентам (n=40) выполнено:

1) Забор крови для оценки уровня HbA1c, инсулина и гликемии натощак с расчетом НОМА-индекса;

2) КВК околоногтевого ложа на аппарате «Капилляроскан-1», Россия; ФПГ на аппарате «Ангиоскан-01», Россия; аппланационная тонометрия на аппарате «A-pulse CASPro», США.

3) Тест 6-ти минутной ходьбы, заполнение опросника SF-36.

2.5 Проведение процедуры УНКП

Аппарат УНКП представляет собой механизированное устройство неинвазивного типа действия. Приказом Росздравнадзора от 15 марта 2018г. №

1615 медицинское изделие (аппарат УНКП: ЕЕСР LUMENAIR с принадлежностями) допущено к обращению на территории Российской Федерации. Комплекс УНКП включает в себя кушетку, на которой во время проведения процедуры располагались пациенты, а также блок управления, позволяющий при помощи трех электродов, наложенных на грудную клетку пациента в проекции сердца, синхронизировать работу аппарата с собственным сердечным ритмом больного. Графическое изображение аппарата УНКП представлено ниже (Рисунок 2).

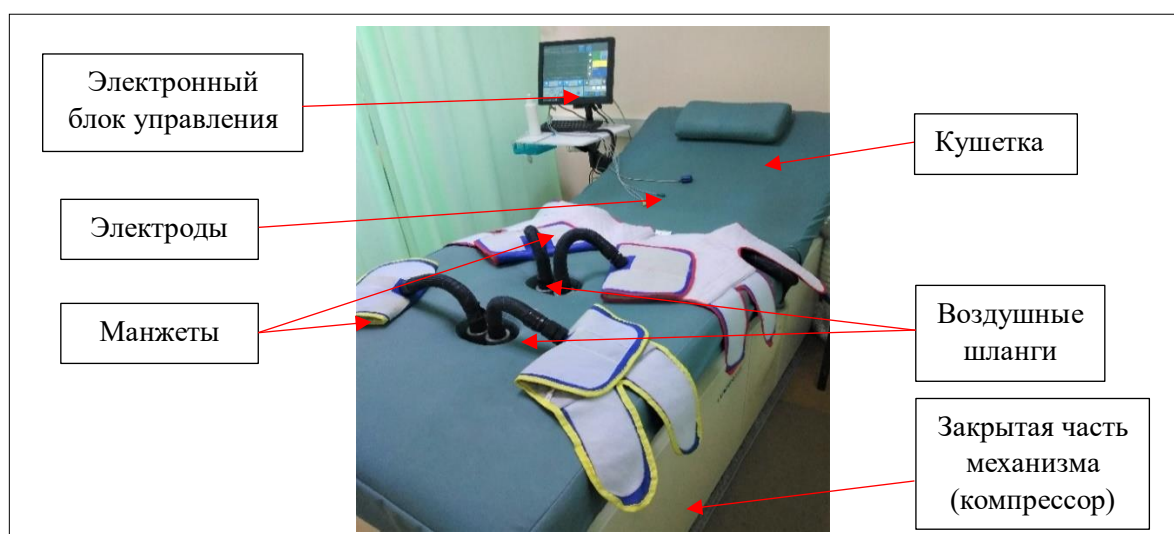


Рисунок 2 – Строение аппарата УНКП

Во время процедуры пациенты находились в горизонтальном положении на индивидуальной пеленке, в индивидуальных комфортных штанах, позволяющих избежать трения швов о кожу при компрессии нижних конечностей. На ноги пациента, от икр к ягодицам, надевались подобранные по размеру манжеты. На кожу грудной клетки пациента прикреплялись электроды для снятия электрокардиограммы, на палец руки накладывался датчик пульсоксиметра. Синхронизированно со снятием электрокардиограммы, во время диастолы, в манжеты с высокой скоростью нагнетался воздух до давления в 220-280 мм рт.ст.. Сокращение манжет осуществляется поочередно, от голеней к ягодицам.

Компрессия раздутыми манжетами конечностей и ягодиц приводит к обратному артериальному кровотоку и увеличению диастолического давления в

аорте, что, в свою очередь, ведет к увеличению перфузионного давления в коронарных сосудах и увеличению кровоснабжения сердца. При исходном сужении просвета КА счет разницы перфузионного давления в участках сердечной мышцы, которые питаются различными артериями, происходит открытие и формирование коллатералей. Возникающее в сосудах благодаря обратному артериальному кровотоку «напряжение сдвига» стимулирует выделение эндотелием монооксида азота (NO), который является важным фактором вазодилатации и активатором ангиогенеза.

Применение метода УНКП также способствует улучшению функции эндотелия, увеличивает эластичность сосудистой стенки, стимулирует неоангиогенез. Компрессия прекращается незадолго до начала систолы, обеспечивая поступление крови в частично опустошенные сосуды. Работа аппарата УНКП схематично представлена ниже (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Схематичное изображение принципа работы аппарата УНКП

Курс состоит из 35 процедур УНКП длительностью по 60 мин. каждая, по 1 процедуре в день. Курс проводился в течение 7 недель, ежедневно, с перерывом в 2 дня (суббота, воскресенье). Давление воздуха, нагнетаемого в манжеты,

составляло от 220 до 280 мм рт.ст. и подбиралось для каждого пациента по отдельности, с учетом данных анализа пульсовой волны, образованной обратным артериальным кровотоком в диастолу. Пульсовая волна оптимальных характеристик представлена ниже (Рисунок 4).

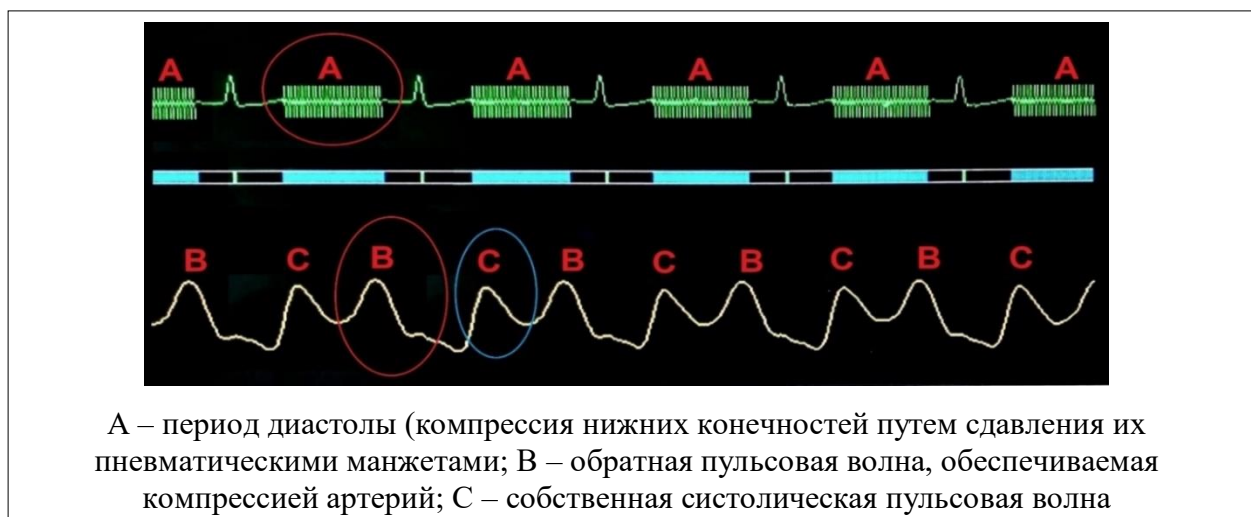


Рисунок 4 – Пульсовая волна во время проведения УНКП

Система УНКП использовалась строго в клинических условиях, в специализированном кабинете, в условиях кардиологического отделения №1. Обеспечивался постоянный контроль за всеми процедурами в течение курса у каждого пациента. Всего проведено 700 часов (процедур) УНКП.

2.6 Лабораторные методы оценки показателей гликемического контроля

Для определения уровня гликемии натощак, инсулина и HbA1c проводился дополнительный однократный забор крови на каждом этапе исследования (трижды в группе УНКП для гликемии натощак: исходно, после курса УНКП – 7 недель, через 3 месяца от включения; дважды для обеих групп – исходно и через 3 месяца).

Дополнительный забор крови представлял стандартную процедуру забора венозной крови и проводился в условиях процедурного кабинета отделения кардиологии №1 УКБ №1. Для взятия крови на HbA1c использовались вакуумные

пробирки для гематологических исследований с ЭДТА, объем необходимой венозной крови – 9 мл. После взятия крови пробирку переворачивали 8-10 раз для полного перемешивания крови с антикоагулянтом, помещали в штатив и давали отстояться 30 минут в вертикальном положении. Далее пробирка была помещена в холодильник и доставлена лабораторию УКБ №1 для проведения исследования. Время хранения и транспортировки при температуре +2...+8°C составляло не более 24 часов с момента взятия биоматериала. Для выполнения анализа на гликемию натощак и инсулин с дальнейшим расчетом НОМА-IR использовались вакуумные пробирки для исследования сыворотки крови, объем необходимой венозной крови – 10 мл. Во избежание гемолиза, пробирку не встряхивали. Транспортировка исследуемого материала в лабораторию УКБ №1 осуществлялась в термоконтейнерах при $t^{\circ} +4 +8^{\circ}\text{C}$.

Индекс НОМА-IR был рассчитан по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Нормальные значения индекса инсулинорезистентности составляют $<2,7$.

2.7 Инструментальные методы оценки показателей сосудистого русла

Для оценки структурных и функциональных характеристик сосудистого русла, включая как крупные сосуды, так и капилляры, проводились следующие неинвазивные визуализирующие исследования:

1) Компьютерная видеокапилляроскопия пальцев кисти с оценкой плотности капиллярной сети (ПКС) в покое (ПКСп), что является характеристикой структуры капиллярного русла, а также ПКС в пробе с реактивной гиперемией (ПКСрг) и пробе с венозной окклюзией (ПКСво) – структурно-функциональных характеристик капиллярной сети.

2) Фотоплетизмография с оценкой таких структурных показателей сосудистого русла, как индекс жесткости (stiffness index, SI) крупных артерий;

индекс отражения (reflexion index, RI) мелких артерий мышечного типа; и функциональных показателей, таких как индекс окклюзии (occlusion index, IO) мелких резистивных артерий, артериол; индекс окклюзии по фазовому сдвигу, или сдвиг фаз (phase shift, PS) крупных магистральных сосудов.

3) Аппланационная тонометрия с оценкой центрального систолического давления в аорте (central aortic systolic pressure, CASP) и радиального индекса аугментации (radial augmentation index, rAI) крупных артерий.

2.7.1. Протокол исследования структурно-функциональных параметров микроциркуляторного русла с применением компьютерной видеокапилляроскопии

Компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) проводилась натощак, утром, до приема медикаментозных препаратов. Перед выполнением исследования в течение 4-х часов пациенты исключали курение. Для исключения вазоспастических реакций капилляров, в помещении поддерживалась оптимальная температура (21,5-22,5 С) [177]. Перед проведением исследования пациенту разъяснялся ход процедуры, уточнялось его самочувствие. Капилляроскопия не проводилась пациентам, которые в недавнее время (до 2-3 недель) подверглись уходовым косметическим процедурам для пальцев рук и области ногтевого ложа. КВК выполнялась с использованием аппарата «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008 ООО «Новые энергетические технологии», Россия).

Во время проведения исследования, в течение 10-15 минут, пациенты находились в сидячем положении на стуле. Предплечье и ладонь правой/левой руки помещались на мягкую, но прочную опору на предметном столике. Состояние капиллярного русла оценивалось на уровне +2-4 мм медиальнее кутикулы пальцев рук, в области эпонихия, на 3 или 4 пальце руки. Для удаления излишков кожного жира перед процедурой околоногтевое ложе обрабатывалось спиртовым

раствором. Далее, с целью для уменьшения светопреломления и светорассеяния с поверхности кожи, на область кутикулы наносилась капля иммерсионного масла, которая кончиком пипетки равномерно распределялась по околоногтевому ложу капля иммерсионного масла. Выбранный для исследования палец помещался в ложе под объективом микроскопа. Под увеличением $\times 200$ производились три последовательных снимка капиллярного русла в различной проекции с дальнейшей оценкой ПКСп. Далее проводилась проба с реактивной гиперемией. Для проведения пробы использовалась методика окклюзии плечевой артерии по методике, описанной в исследовании Celermajer D. S. для оценки эндотелий-зависимой дилатации артерий системного кровообращения [178]. На следующем этапе проводилась проба с венозной окклюзией по методике Noon J. P. [179]. После окончания вышеуказанных проб, выполнение исследования завершалось.

Определение капиллярной плотности производилось в ручном режиме посредством подсчета количества капилляров на единицу площади (Ед/ мм²) на каждом из статичных снимков с последующим определением средних значений для каждых 3 снимков: ПКСп, ПКСрг, ПКСво (Рисунок 5).

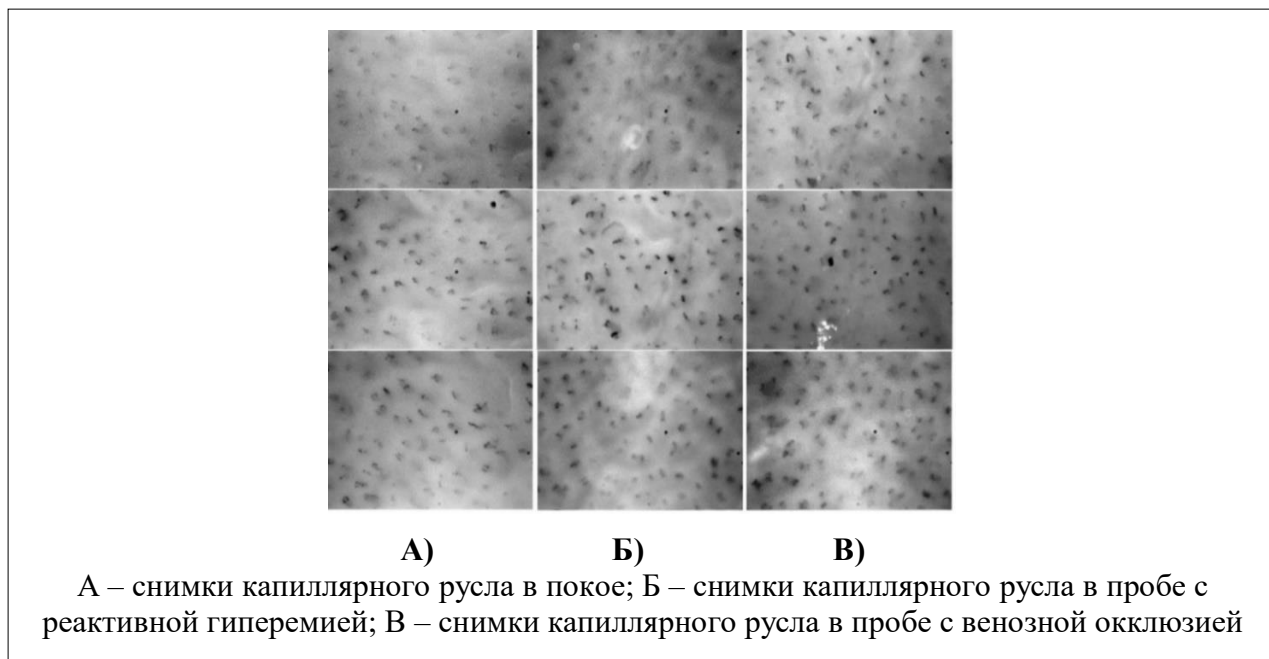


Рисунок 5 – Снимки для проведения оценки плотности капиллярной сети

В данном исследовании структурный и функциональные показатели капиллярного русла оценивались на основании:

1) Плотности капиллярной сети в покое (ПКСп), что является отражением количества капилляров, способных к перфузии в состоянии покоя.

2) Плотности капиллярной сети по результатам пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг). При увеличении количества перфузируемых капилляров в поле зрения в пробе с реактивной гиперемией реакция капиллярного русла расценивалась как физиологически нормальная.

3) Плотности капиллярной сети по результатам пробы с венозной окклюзией (ПКСво). Данная проба представляет точное количество капилляров кожного русла, включая капилляры, не перфузируемые в состоянии покоя [180].

4) Процент перфузируемых капилляров (ППК) является расчетным показателем, отражающим долю капилляров, вовлеченных в действие после пробы с реактивной гиперемией. Данный параметр вычисляется по формуле:

$$\text{ППК} = (\text{ПКСрг} / \text{ПКСво}) \times 100\%, \text{ и составляет в норме составляет } 92,5 \pm 5,3\%.$$

5) Процент капиллярного восстановления (ПКВ) также является расчетным параметром и отражает процент капилляров, дополнительно включенных в работу после пробы с реактивной гиперемией, от максимального значения. Данный показатель рассчитывается по формуле:

$$\text{ПКВ} = (\text{ПКСрг} - \text{ПКСп}) / \text{ПКСво} \times 100\% \text{ (в норме: } 16,5 \pm 7,1\%).$$

В настоящее время в клинической медицине нет достоверно утвержденных нормативов для оценки значений плотности капиллярного русла, что представляет сложности при соотнесении результатов различных исследований. С учетом предыдущих исследований капиллярной плотности, в норме ПКСп составляет >53 кап/мм², в то время как ПКСрг >59 кап/мм² и ПКСво >87 кап/мм² [181]. В данной работе результаты двух групп оценивались только в сравнении друг с другом, во избежание ошибки, связанной с различными референсными значениями.

2.7.2 Протокол исследования структурно-функциональных показателей сосудистого русла с применением пальцевой фотоплетизмографии

Структурные и функциональные показатели как крупных артерий, так и микроциркуляторного русла оценивались на основании пальцевой фотоплетизмографии. Данное исследование представляет собой неинвазивный и безопасный метод оценки сосудистого русла на основании анализа пульсовой волны [171]. При подготовке к исследованию с пациентами проводилась разъяснительная беседа о необходимости отказа от курения, употребления алкогольных напитков, кофеинсодержащих напитков и вазоактивных препаратов.

Исследование проводилось натощак, в утренние часы, до приема медикаментозной терапии. В помещении для исследования поддерживалась комфортная для пациента температура (21,5-22,5 С). После получасового отдыха в комфортном положении тела пациенту выполнялось измерение уровня АД на левой руке (трехкратно) с использованием механического тонометра. Собственно пальцевая фотоплетизмография выполнялась при помощи аппарата «Ангиоскан-01» («Ангиоскан», Россия).

Во время исследования, в течение 10-15 минут, пациент свободно сидит на стуле. Предплечье и ладонь руки помещаются на мягкую, но прочную опору. Датчики от аппарата фотоплетизмографии будут свободно размещаются по одному на каждой руке, на концевой фаланге 3 или 4 пальца. Датчик №1 (основной) надевался на правую руку, на которой впоследствии проводилась проба с реактивной гиперемией на фоне окклюзии плечевой артерии. Датчик №2 (контрольный) надевался на левую руку, которая на протяжении всего времени исследования находилась в покое, в расслабленном состоянии.

На первом этапе исследования выполнялась калибровка датчиков и проба в покое. Далее проводится проба с реактивной гиперемией на фоне окклюзии плечевой артерии: после повторной калибровки датчиков на плечо пациента накладывалась и раздувалась до 200-220 мм рт.ст. манжета тонометра. В таком

положении пациент находился в течение 5 минут, в течение времени, в которое производилась запись сигнала с датчиков в пробе с окклюзией. После получения сигнала от аппарата о возможности завершения окклюзии манжета тонометра сдувалась. На этом исследование заканчивалось.

Оценка контурного анализа пульсовой волны в рамках пробы в покое включала в себя:

1) Индекс жесткости SI - показатель, отражающий степень эластичности и скорости прохождения пульсовой волны по крупным артериям - аорте и ее ветвям. SI определяется в м/с и рассчитывается по формуле: $SI=L/T$, где L - длина аорты (м), T - время распространения пульсовой волны (с). В норме значения SI: 5-8 м/с.

2) Индекс отражения RI - показатель, отражающий структурное состояние мелких артерий мышечного типа. $RI = (B/A)*100\%$, где B-отраженная пульсовая волна, A-прямая пульсовая волна. Значения RI в норме составляют <30%.

Оценка вазомоторной функции эндотелия по данным окклюзионной пробы включала в следующие показатели в рамках данного исследования:

1) Индекс окклюзии по амплитуде (IO), отражающий вазомоторную функцию эндотелия мелких артерий мышечного типа (в частности, мелких резистивных артерий и артериол). IO является расчетным показателем и определяется по следующей формуле:

$IO=A_{рг}/A$, где $A_{рг}$ - амплитуда пульсовой волны по результатам пробы с реактивной гиперемией, A - амплитуда пульсовой волны в состоянии покоя. Значение $IO<2$ свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия на уровне микроциркуляторного русла (МЦР).

2) Индекс окклюзии по фазовому сдвигу (PS) отражает вазомоторную функцию эндотелия на уровне крупных сосудов. Значение данного показателя определяется длительностью (в сек) отставания пульсовой волны после проведения окклюзионной пробы от пульсовой волны с датчика на конечности, на которой окклюзионная проба не была проведена. При сохранной функции эндотелия крупных сосудов величина PS имеет значения >10 м/с. Графическое отображение окклюзионной пробы представлено ниже (Рисунок 6).

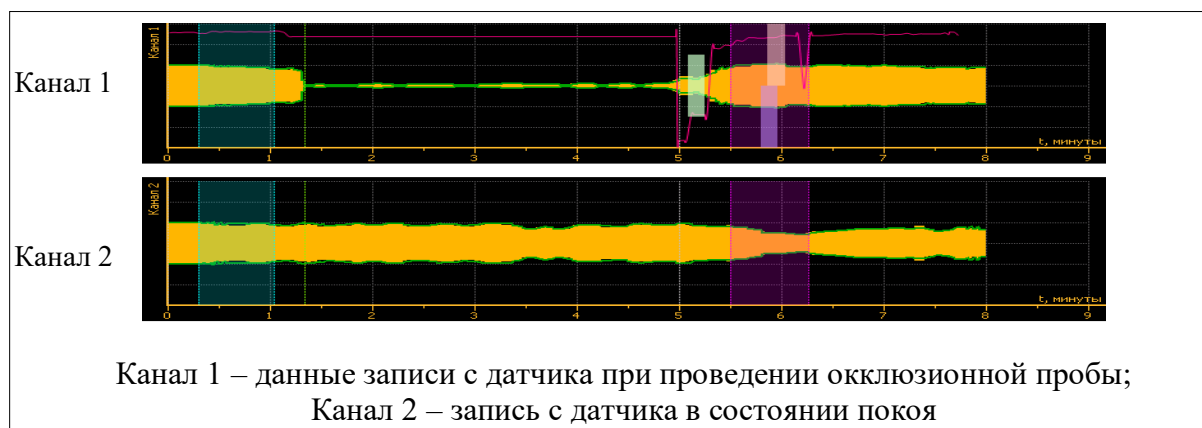


Рисунок 6 – График выполнения окклюзионной пробы

2.7.3. Протокол исследования показателей состояния крупных артерий мышечного типа (аорта) с применением аппланационной тонометрии

Аппланационная тонометрия представляет собой неинвазивную методику определения уровня центрального артериального давления в аорте. Для проведения исследования использовался аппарат «A-PULSE CASPro® Full System» (США), с дальнейшим расчетом индекса аугментации (Номер регистрационного удостоверения: ФСЗ 2012/12525). Устройство A-PULSE CASPro состоит из калибратора АД, принцип работы которого основан на осциллометрическом методе измерения АД при помощи пневматической плечевой манжеты, а также сенсорный модуль (датчик), фиксируемый над уровнем пульсации лучевой артерии для замера пульсовой волны при проведении аппланационной тонометрии. Пульсовая волна имеет различные характеристики в зависимости от состояния стенки артерий [182].

Во время проведения процедуры в течение 10-15 минут пациент свободно сидел на стуле с наложенной на плечо манжетой для измерения уровня артериального давления. На запястье пациента, над точкой наибольшей пульсации лучевой артерии, был зафиксирован датчик. После трехкратного раздувания манжетки до 200 мм рт.ст. и оценки характеристик пульсовой волны, манжету и

датчик снимали с руки пациента. Графическое изображение усредненной пульсовой волны у пациента со стабильной ИБС и СД представлено ниже (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Пульсовая волна по данным аппланационной тонометрии

Значения CASP – центрального систолического давления в аорте - отражают систолическое давление крови на уровне луковицы аорты. В норме значения данного показателя ниже, чем значения систолического артериального давления (САД) на уровне плечевой артерии [183].

Разница между САД и CASP может достигать 30 мм рт. ст. у здоровых молодых людей, однако с возрастом, по мере повышения жесткости аорты и крупных артерий, эта разность может значительно снижаться. Благодаря встроенному алгоритму устройство автоматически осуществляет вычисление CASP и индекса аугментации крупных артерий (rAI) на основании откалиброванной радиальной пульсовой волны.

Значения rAI позволяют косвенно судить об изменениях состояния сосудистой стенки на фоне длительного течения СД [166].

Вычисление rAI производится системой по следующей формуле: второй пик САД – диастолическое АД / первый пик САД – диастолическое АД \times 100 %.

2.8 Методы оценки качества жизни и толерантности к физической нагрузке

Для оценки качества жизни пациентов был использован опросник SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36), который является наиболее распространенным стандартизованным средством для изучения качества жизни в популяции, позволяющим оценить различные составляющие жизни пациента в условиях болезни [184]. Несмотря на субъективность оценки качества жизни на основании опросника, он представляет собой простой и всесторонне ориентированный тест для определения не только физического, но и психологического компонентов здоровья, а также влияния различных факторов риска [185]. Опросник включает 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал: по 4 шкалы на физический и психологический компоненты здоровья.

Физический компонент здоровья (Physical health, PH) составляют следующие шкалы: физическое функционирование (physical functioning, PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical functioning, RP); интенсивность боли (Bodily pain - BP); общее состояние здоровья (General health - GH). При расчете психологического компонента здоровья (Mental health, MH) учитывают следующие шкалы: психическое здоровье (Mental health, MH), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional functioning - RE); социальное функционирование (Social Functioning — SF), жизненная активность (Vitality - VT).

Полученные по восьми исходным шкалам баллы требуют перекодирования с использованием специальных ключей. При подсчете точных значений используются Z-оценки, позволяющие перекодировать исходные значения по формулам:

$$PF-Z = (PF - 84,52) / 22,89;$$

$$RP-Z = (RP - 81,19) / 33,79;$$

$$BP-Z = (BP - 75,49) / 23,55;$$

$$GH-Z = (GH - 72,21) / 20,16;$$

$$VT-Z = (VT - 61,05) / 20,86;$$

$$SF-Z = (SF - 83,59) / 22,37;$$

$$RE-Z = (RE - 81,29) / 33,02;$$

$$MH-Z = (MH - 74,84) / 18,01;$$

Наконец, физический компонент здоровья вычисляется по формуле:

$$PHsum = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF -Z * -0,00753) + (MH-Z * -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954)$$

$$\text{Физический компонент здоровья} = (PHsum * 10) + 50$$

Психологический компонент здоровья вычисляется по формуле:

$$MHsum = (PF-Z * -0,22999) + (RP-Z * -0,12329) + (BP-Z * -0,09731) + (SF * 0,26876) + (MH-Z * 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * -0,01571)$$

$$\text{Психологический компонент здоровья} = (MHsum * 10) + 50$$

2) Для оценки толерантности к физической нагрузке проводился тест 6-ти минутной ходьбы (6МХТ). Данное исследование было выбрано за его простоту и достоверность при оценке переносимости физических нагрузок [186]. Перед началом теста пациентам рекомендовалось избегать интенсивных физических нагрузок в течение около 1 часа, не принимать пищу около 2-х часов, не употреблять алкогольные напитки, не курить до 4-х часов. До начала теста проводилось определение уровня АД, частоты пульса, уровня оксигенации крови (SpO₂), ЧДД. Во время проведения указанного теста в течение 6-ти минут пациент проходил как можно большее расстояние по коридору, размеченному через каждые 1 м. При возникновении пациенты могли остановиться и отдохнуть, после чего, по возможности, возобновить ходьбу. После окончания ходьбы проводилась повторная оценка АД, частоты пульса, SpO₂, ЧДД. По завершении теста проводился подсчет пройденного расстояния. Тест 6-ти минутной ходьбы выполнялся трехкратно в группе УНКП и двукратно в группе ОМТ.

2.9 Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). При расчете размера выборки (калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>) с учетом размера эффекта, зафиксированного в ранее проведенных исследованиях, численность каждой группы составила 20 человек. На основании выполненного ранее пилотного исследования, динамика теста 6-ти минутной ходьбы с достижением наибольшей минимально обнаруживаемой разницы для таких пациентов (50 м) составила 73% в группе вмешательства и 7% в группе сравнения. С учетом данного результата, при уровне значимости 5% и мощности исследования в 90%, минимальная численность каждой группы составляет не менее 12 человек [187-189]. Таким образом, малый размер групп является оправданным. Тем не менее, с учетом малого размера выборки анализ вида распределения количественных и качественных порядковых переменных не проводился, поэтому были использованы непараметрические методы статистики. Описательная статистика количественных показателей составлена в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения изменения от исходного уровня в каждой группе (внутри группы) применялся тест Вилкоксона. U-критерий Манна-Уитни был использован для сравнения изменений от исходного уровня в группах УНКП + ОМТ или только ОМТ (межгрупповые). Для оценки различий в категориальных переменных внутри каждой группы был использован хи-квадрат МакНемара. При проведении межгруппового сравнения категориальных переменных применялся двусторонний тест Фишера. Для оценки изменений количественных и качественных порядковых переменных по сравнению с исходным уровнем также определяли дельта-%, который рассчитывали по формуле: $\Delta\% = (N1 - N0) / N0 \times 100\%$, где N0 – значение показателя исходно, N1 – значение показателя в динамике. Статистический анализ связи признаков проводился с помощью непараметрического метода корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За время проведения исследования не было зафиксировано значимых сердечно-сосудистых событий у пациентов из обеих групп: случаев ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и летальных исходов. Также не было получено отказа от дальнейшего участия в исследовании или дальнейшего проведения курса УНКП в группе УНКП. Оптимальная медикаментозная терапия оставалась неизменной в течение исследования у пациентов обеих групп. Таким образом, все 40 пациентов завершили участие через 3 месяца. Суммарно в группе вмешательства было проведено 700 часов УНКП. С учетом длительности курса, процедуры выполнялись с октября 2020 года по июнь 2022 года.

3.1 Сопоставление характеристик клинического состояния, показателей специфической инструментальной и лабораторной диагностики у пациентов обеих групп до начала терапии

До начала лечения были проанализированы параметры клинического статуса: гемодинамические показатели, частота приступов стенокардии и ФК стенокардии по классификации CCS. Указанные показатели в обеих группах были рассмотрены в главе Материалы и методы. Также оценивалась толерантность к физической нагрузке, физический и психологический компоненты качества жизни (Таблица 10).

Таблица 10 - Результаты оценки клинического статуса и дистанции 6-ти минутной ходьбы до лечения в обеих группах

Показатель	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
Дистанция 6МХ, м	365,0 [323,5; 469,0]	340 [293,5; 450,5]	0,445
РН, баллов	45,90 [41,70; 50,95]	45,35 [42,10; 50,45]	0,841
МН, баллов	48,20 [46,55; 53,60]	47,75 [46,20; 54,70]	0,968
Примечания: 6МХ – тест шестиминутной ходьбы; РН – физическое здоровье; МН - психологическое здоровье			

Значения физического и психологического компонентов качества жизни в группах УНКП и ОМТ были полностью сопоставимы на этапе начала исследования. На основании субъективной оценки больных, физический компонент здоровья в обеих группах находился на более низком уровне, чем психологический.

Дистанция шестиминутной ходьбы исходно была несколько выше в группе УНКП, чем в группе ОМТ, но значения показателя были сопоставимы ($p=0,445$), что позволило перейти к следующему этапу исследования. Далее была проведена инструментальная диагностика состояния сосудистого русла с последующим сравнением полученных значений показателей между группами УНКП и ОМТ (Таблица 11).

Таблица 11 - Результаты оценки сосудистого русла в обеих группах до лечения

Показатель	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
Показатели строения капиллярного русла			
ПКСп, кап/мм ²	65,0 [54,2; 70,0]	63,0 [58,35; 72,20]	0,968
ПКСрг, кап/мм ²	66,0 [56,4; 73,2]	66,70 [62,30; 76,85]	0,414
ПКСво, кап/мм ²	69,7 [60,5; 76,2]	69,0 [63,65; 75,90]	0,862
ППК, %	95,76 [91,40; 99,50]	98,63 [95,16; 106,13]	0,157
ПКВ, %	5,24 [-0,63; 9,95]	7,19 [1,07; 10,08]	0,659
Показатели состояния крупных артерий			
CASP, мм рт.ст.	115,5 [110,5; 124,0]	121,0 [110,0; 126,5]	0,718
rAI, %	84,0 [77,0; 92,0]	82,0 [71,0; 88,0]	0,383
SI, м/с	8,1 [7,3; 8,8]	7,30 [6,50; 8,35]	0,114
PS, м/с	5,2 [3,6; 8,3]	3,95 [2,40; 5,50]	0,056
Показатели состояния микроциркуляторного русла			
RI, %	29,10 [21,35; 35,55]	33,15 [29,10; 38,75]	0,142
Ю, усл. ед.	1,4 [1,1; 1,5]	1,20 [1,0; 1,45]	0,369
Примечания: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКС РГ – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво - плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией; ППК - процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; CASP – центральное систолическое давление в аорте; rAI – радиальный индекс аугментации; SI – индекс жесткости; PS – сдвиг фаз; RI – индекс отражения; Ю – индекс окклюзии			

Показатели состояния капиллярного русла были полностью сопоставимы по данным капилляроскопии ($p>0,05$). При этом, плотность капиллярной сети в покое и в пробе с реактивной гиперемией, а также процент перфузируемых капилляров в обеих группах находилась в пределах условно принятой нормы, что подтверждает

компенсаторное развитие коллатерального кровотока на уровне капиллярного русла у пациентов со стабильной ИБС и СД на фоне ОМТ. Значения плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией и процент капиллярного восстановления также были сопоставимы между группами, однако не соответствовали нормальным значениям, что является отражением нарушения структурно-функционального состояния капиллярного русла на фоне сопутствующего СД 2 типа.

Исходные параметры структурного и функционального состояния крупных артерий были полностью сопоставимы между группами. Уровень центрального аортального систолического давления соответствовал нормальным значениям в среднем по каждой группе, однако его значения в группе УНКП были незначимо ниже, чем в группе ОМТ.

Уровни радиального индекса аугментации, индекса жесткости и сдвига фаз не соответствовали нормальным значениям, что свидетельствует о повышении жесткости крупных артерий у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД. Значения сдвига фаз были снижены в обеих группах, больше в группе ОМТ, но оставались сопоставимыми при проведении межгруппового анализа ($p=0,056$).

Исходно в группе ОМТ были выявлены худшие значения индекса отражения и индекса окклюзии по сравнению с группой УНКП ($p>0,05$). Индекс отражения имел пограничные значения в группе УНКП и превышал значения нормы в группе ОМТ, что является отражением структурной патологии артерий мелкого калибра.

Уровень индекса окклюзии в обеих группах был ниже значений нормы, что может свидетельствовать о выраженности функциональных нарушений в бассейне мелких мышечных артерий. Тем не менее, значения показателей между группами были сопоставимы.

Проведение специфического лабораторного исследования позволило оценить сопоставимость исходных значений маркеров гликемического контроля в обеих группах (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты оценки показателей гликемического контроля в обеих группах до лечения

Показатель	Группа УНКП	Группа ОМТ	p
FPG, ммоль/л	6,90 [5,80; 8,00]	6,07 [5,50; 7,85]	0,512
НОМА-IR, усл. ед.	3,72 [2,43; 6,88]	3,57 [1,96; 8,27]	0,678
Инсулин, мкЕд/мл	12,54 [9,05; 21,94]	11,45 [6,85; 20,61]	0,678
HbA1c, %	7,05 [6,2; 8,4]	7,15 [6,55; 8,43]	0,547
Примечания: FPG – гликемия натощак; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; HbA1c – гликированный гемоглобин			

До начала исследования уровни глюкозы плазмы натощак, инсулина и гликированного гемоглобина соответствовали принятым значениям нормы для пациентов с СД, что подтверждает эффективность проводимой сахароснижающей терапии. Исходно также наблюдалось повышение индекса инсулинорезистентности в обеих группах, что говорит о нарушении процессов метаболизма глюкозы и присутствии важного фактора риска у пациентов, принимавших участие в исследовании. Все изучаемые параметры гликемии были сопоставимы на этапе начала исследования.

3.2 Результаты, полученные на фоне терапии

3.2.1 Результаты, полученные в группе УНКП на фоне терапии

В самом начале наблюдения объективное состояние пациентов группы УНКП было определено как “удовлетворительное, стабильное”. На фоне проводимого лечения (УНКП + ОМТ) пациенты не отмечали ухудшения самочувствия, потребовавшего госпитализации и смены терапии. На каждом этапе исследования, трехкратно, пациентам группы УНКП проводилась оценка клинического состояния: САД и диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также индекса массы тела (ИМТ) (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика гемодинамических показателей и ИМТ в группе УНКП

Показатель	УНКП (исходно)	УНКП (7 нед.)	УНКП (3 мес.)	p (7 нед.)	p (3 мес.)
САД, мм рт.ст.	124,5 [118,5; 130,5]	123,5 [116,5;131,0]	123,5 [110,0;128,5]	0,647	0,135
ДАД, мм рт.ст.	77,0 [73,0; 84,0]	74,5 [67,5; 82,5]	73,5[66,0; 79,0]	0,103	0,005
ЧСС, уд./мин	74,5 [70,0; 83,0]	69,0 [62,5; 73,0]	65,5 [58,5; 71,0]	0,006	0,001
ИМТ, кг/м ²	30,25 [28,01; 35,18]	29,74 [27,71; 35,03]	29,74 [27,87; 34,83]	0,002	0,002
Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела					

При проведении исследования динамика уровней артериального давления и ЧСС исходно не рассматривалась в качестве потенциально важного исследуемого критерия, однако при обработке результатов обратило на себя внимание снижение уровня ДАД в группе УНКП при наличии только умеренной тенденции к снижению САД. Так, через 7 недель отмечалось уменьшение ДАД в среднем на -4,40 [-16,23; 3,91]% ($p>0,05$), тогда как через 3 месяца от исходного снижение составило -9,84 [-14,95; 2,41]% ($p<0,05$). Кроме того, через 3 месяца лечения отмечалась значимая динамика ЧСС: -11,14 [-22,43; -3,18]% ($p<0,05$). Указанные изменения положительно отразились на стабилизации гемодинамических показателей пациентов из группы УНКП. Полученные данные свидетельствовали также о стабильной динамике ИМТ: -1,18 [-1,75; -0,44]% и -1,18 [-2,43; -0,46]% через 7 недель и 3 месяца соответственно. Таким образом, результаты группы УНКП свидетельствуют, что добавление УНКП к ОМТ способствует стабилизации гемодинамических показателей, и эффект терапии сохраняется до 1,5 месяцев после завершения курса УНКП.

При оценке клинического состояния пациентов в обеих группах значительное внимание также уделялось оценке ФК стенокардии. Определение ФК стенокардии проводилось в соответствии с оценкой тяжести стенокардии на основании классификации CCS. Вместе с анализом частоты ангинозных приступов оценивалась частота эквивалентов стенокардии, в частности, чувства нехватки воздуха. Результаты представлены ниже (Рисунок 8).

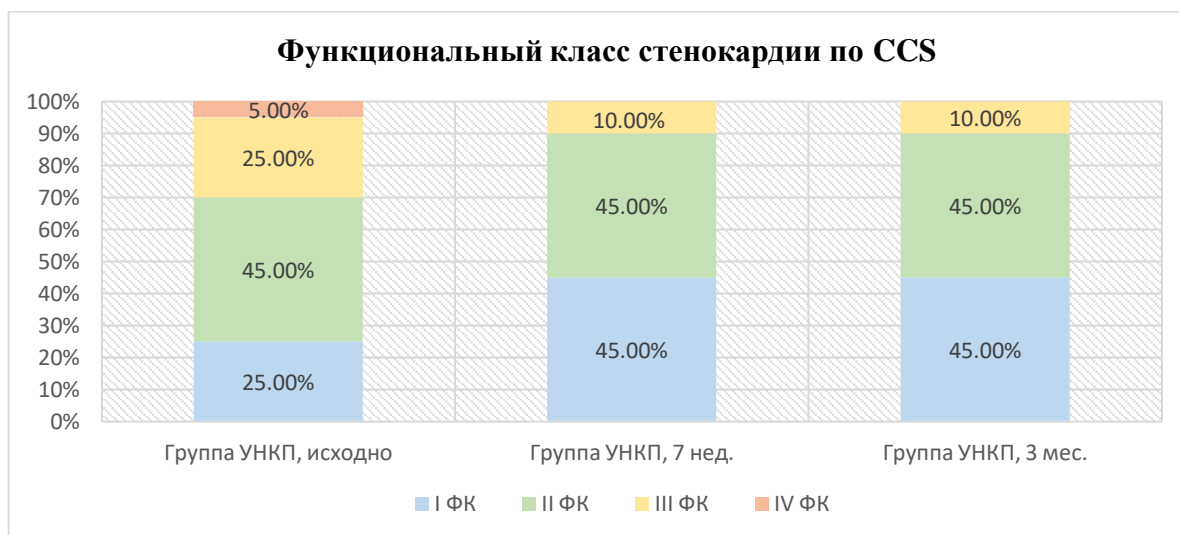


Рисунок 8 – Функциональный класс стенокардии в группе УНКП

На фоне проводимой УНКП и ОМТ некоторые пациенты при повторной оценке переходили в более низкий ФК стенокардии. Так, на этапе завершения исследования было выявлено улучшение ФК стенокардии у 9 пациентов (усредненный ФК стенокардии по группе уменьшился с 2,10 до 1,65). Обращало на себя внимание увеличение в группе УНКП числа пациентов с I ФК стенокардии через 7 недель от начала лечения. Пациенты I и II ФК составляли 70% от группы УНКП до лечения и 90% - сразу после завершения курса УНКП ($p > 0,05$). Кроме того, через 7 недель и 3 месяца полностью отсутствовали пациенты с IV ФК стенокардии ($p < 0,001$), а число больных с III ФК значительно сократилось ($p = 0,012$). Отсутствие отрицательной динамики через 3 месяца по сравнению со значениями ФК через 7 недель терапии отражает стойкость положительного влияния УНКП в отношении клинических проявлений стабильной ИБС.

При дальнейшей оценке клинического состояния пациентов на фоне терапии внимание уделялось определению частоты ангинозных приступов, толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-ти минутной ходьбы, а также оценке физического и психологического компонентов качества жизни. Результаты представлены ниже (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика частоты приступов стенокардии, показателей качества жизни и толерантности к физической нагрузке в группе УНКП

Показатель	УНКП (исходно)	УНКП (7 нед.)	УНКП (3 мес.)	p (7 нед.)	p (3 мес.)
Приступы стенокардии, раз в нед.	6,0 [3,0; 8,5]	4,5 [2,5; 7,0]	4,0 [2,0; 6,5]	0,003	0,002
Дистанция 6МХ, м	365,0 [323,5; 469,0]	423,5 [377,5; 485,5]	455,0 [375,0; 497,5]	<0,001	<0,001
РН, баллов	45,90 [41,70; 50,95]	49,15 [45,60; 52,05]	50,75 [45,70; 53,35]	0,002	0,002
МН, баллов	48,20 [46,55; 53,60]	51,40 [48,40; 54,35]	52,85 [48,50; 58,20]	<0,001	0,003

Примечания: 6МХ – тест шестиминутной ходьбы; РН – физическое здоровье; МН – психологическое здоровье

Таким образом, в группе УНКП было выявлено значимое снижение частоты приступов стенокардии, а также ее эквивалентов (чувства нехватки воздуха при физической нагрузке). Динамика снижения частоты приступов стенокардии составила -17,15 [-33,33; 0,0]% и -33,33 [-46,65; 0,0]% через 7 недель и 3 месяца соответственно, что подтверждает положительное влияние УНКП совместно с ОМТ в отношении клинических проявлений стабильной ИБС. Толерантность к физической нагрузке была трехкратно определена в группе УНКП на основании теста 6-ти минутной ходьбы. Динамика частоты приступов стенокардии и дистанции шестиминутной ходьбы представлены ниже (Рисунок 9).

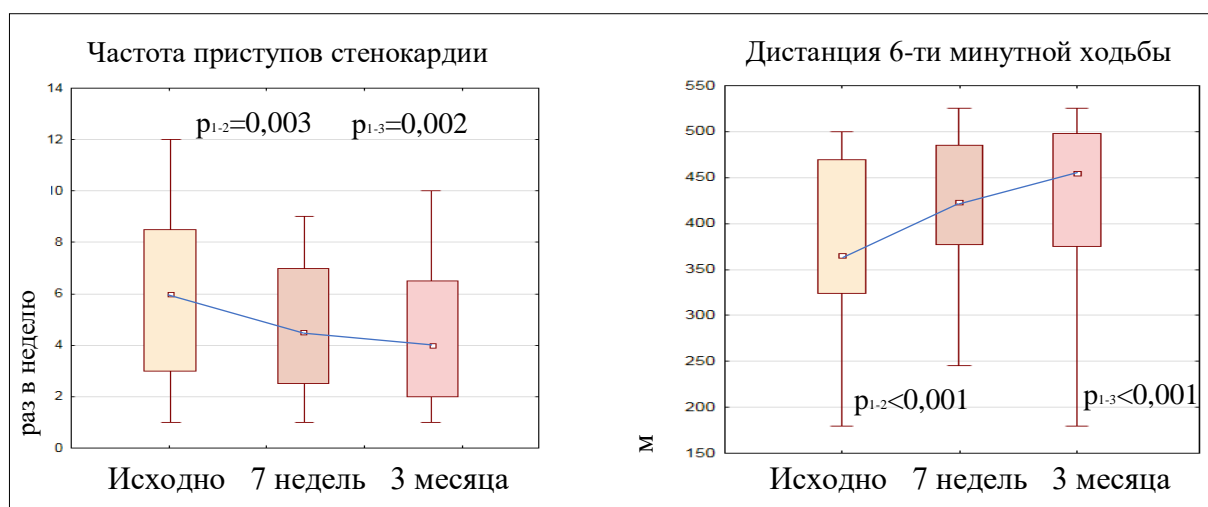


Рисунок 9 – Динамика частоты приступов стенокардии и дистанции шестиминутной ходьбы в группе УНКП

Через 7 недель наблюдалось увеличение проходимой дистанции на 41,0 [21,5; 61,0] м ($p < 0,001$). По истечении 3 месяцев от начала наблюдения, несмотря на завершение курса УНКП более 5 недель назад, данный показатель оставался в пределах высоких значений (+41,5 [23,5; 74,0] м от исходного, $p < 0,001$). Таким образом, назначение УНКП-терапии в дополнение к ОМТ оказывало значимый положительный эффект на толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа.

Оценка физического и психологического компонентов здоровья, проведенная на основании расчетов по данным теста SF-36, позволила выявить в группе УНКП существенные улучшения качества жизни по обоим параметрам (Рисунок 10).

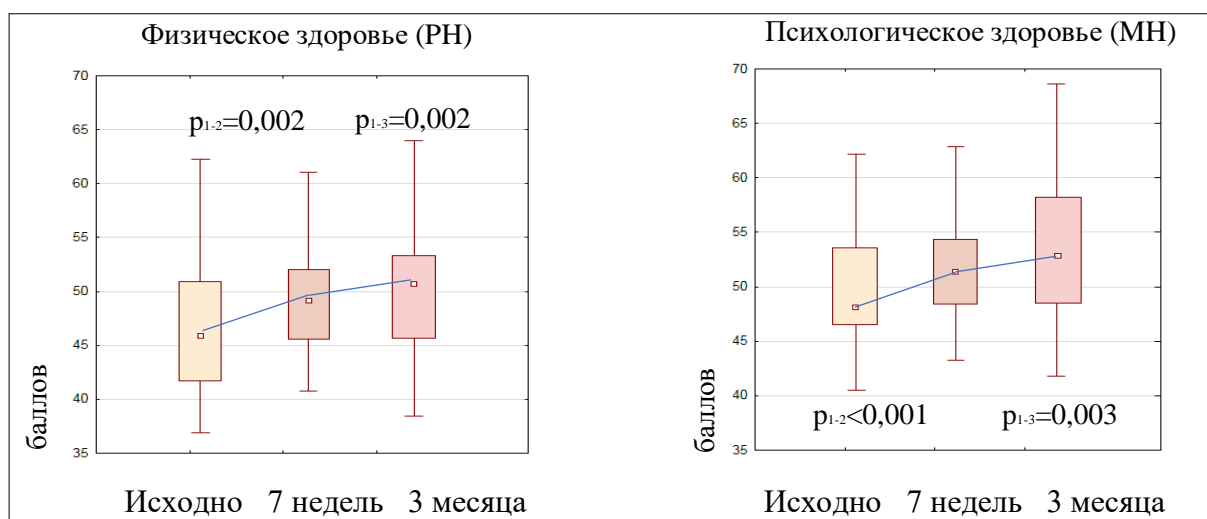


Рисунок 10 – Динамика физического (РН) и психологического (МН) компонентов качества жизни в группе УНКП

Положительная динамика физического и психологического компонентов здоровья через 3 месяца лечения составила +7,50 [0,10; 16,02]% и +5,82 [0,82; 14,84]% соответственно, что подтверждает позитивное действие терапии УНКП на субъективное восприятие пациентами собственного физического и психологического состояния.

Выявленные положительные клинические изменения предположительно ассоциированы с позитивной динамикой структурного и функционального

состояния сосудистого русла, поэтому наиболее значимым разделом данного исследования служило определение динамики сосудистых показателей у пациентов обеих групп.

Структурные изменения микроциркуляции и улучшение состояния крупных артерий позволяют говорить о стойкости позитивной динамики, поэтому в данном исследовании была проведена подробная оценка динамики структурных и функциональных параметров как капиллярного русла и мелких сосудов, так и крупных артерий.

Результаты оценки динамики состояния параметров капиллярного русла в группе УНКП представлены ниже (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика показателей капиллярного русла в группе УНКП

Показатель	УНКП (исходно)	УНКП (7 нед.)	УНКП (3 мес.)	p (7 нед.)	p (3 мес.)
ПКСп, кап/мм ²	65,0 [54,2; 70,0]	68,65 [58,7; 74,0]	70,15 [60,0; 80,6]	0,059	0,001
ПКСрг, кап/мм ²	66,0 [56,4; 73,2]	71,5 [65,0; 78,7]	74,0 [67,2; 80,7]	0,001	<0,001
ПКСво, кап/мм ²	69,7 [60,5; 76,2]	73,35 [67,25; 80,55]	73,0 [65,5; 80,9]	<0,001	0,015
ППК, %	95,76 [91,40; 99,50]	96,70 [92,09; 99,54]	99,17 [97,12; 107,44]	0,852	0,093
ПКВ, %	5,24 [-0,63; 9,95]	8,83 [1,56; 11,68]	9,42 [2,03; 14,63]	0,296	0,093
Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в состоянии покоя; ПКС РГ – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво - плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией; ППК - процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления					

По истечении 3 месяцев наблюдения и терапии в группе УНКП была отмечена положительная динамика структурного (плотность капиллярной сети в покое) и функциональных (плотность капиллярной сети в пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией) показателей капиллярного русла.

Значимые изменения состояния микроциркуляторного русла у пациентов группы УНКП представлены ниже (Рисунок 11).

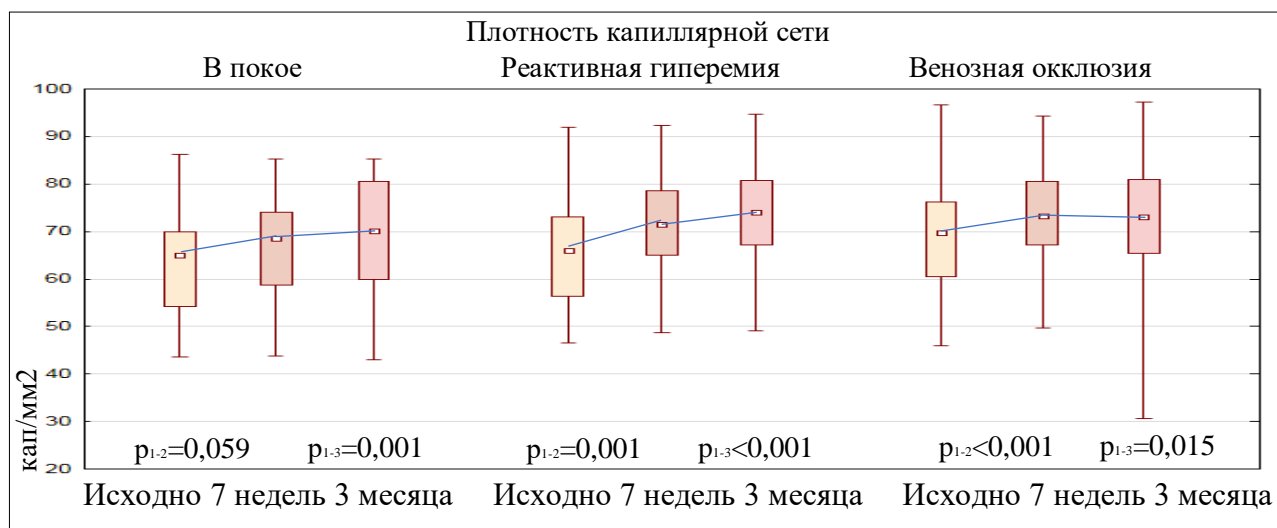


Рисунок 11 – Динамика плотности капиллярной сети в группе УНКП

Прирост плотности капиллярной сети в покое составил +4,62 [-0,08; 13,10]% ($p=0,001$), в то время как улучшение капиллярного наполнения в пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией составило +7,04[4,90; 22,41]% и +5,03[0,43; 9,84]% соответственно, что говорит о значимом улучшении капиллярной перфузии. Вместе с тем, на фоне одновременного улучшения капиллярной плотности в покое и по данным функциональных проб, расчетные показатели (процент перфузируемых капилляров и процент капиллярного восстановления) не продемонстрировали значимой динамики.

Структурное и функциональное состояние крупных артерий оценивалось в группе УНКП через 7 недель и 3 месяца от начала исследования (Таблица 16).

Таблица 16 – Динамика показателей состояния крупных сосудов в группе УНКП

Показатель	УНКП (исходно)	УНКП (7 нед.)	УНКП (3 мес.)	p (7 нед.)	p (3 мес.)
CASP, мм рт.ст.	115,5 [110,5; 124,0]	116,5 [107,5; 120,5]	115,5 [103,0; 119,0]	0,546	0,038
rAI, %	84,0 [77,0; 92,0]	84,0 [69,0; 89,0]	79,5 [67,5; 91,5]	0,260	0,586
SI, м/с	8,1 [7,3; 8,8]	7,9 [7,1; 8,4]	7,15 [6,70; 8,30]	0,184	0,005
PS, м/с	5,2 [3,6; 8,3]	6,5 [5,2; 8,9]	7,2 [5,2; 9,2]	0,048	0,048

Примечание: CASP – центральное систолическое давление в аорте; rAI – радиальный индекс аугментации; SI – индекс жесткости; PS – сдвиг фаз

Таким образом, на фоне приема медикаментозной терапии и проведенного в первые 7 недель курса УНКП, в группе вмешательства наблюдалось значимое

снижение уровня такого функционального показателя состояния крупных сосудов, как центральное систолическое давление в аорте (-6,64 [-15,64; 4,53]%) через 3 месяца. Положительная динамика была отмечена в отношении такого структурного показателя, как индекс жесткости: -5,62 [-10,70; 37,86]%. Также обращало на себя внимание увеличение уровня сдвига фаз сразу по окончании курса УНКП (через 7 недель от включения в исследование) с сохранением умеренно повышенных значений показателя через 3 месяца лечения относительно результата сразу после завершения курса УНКП (Рисунок 12).

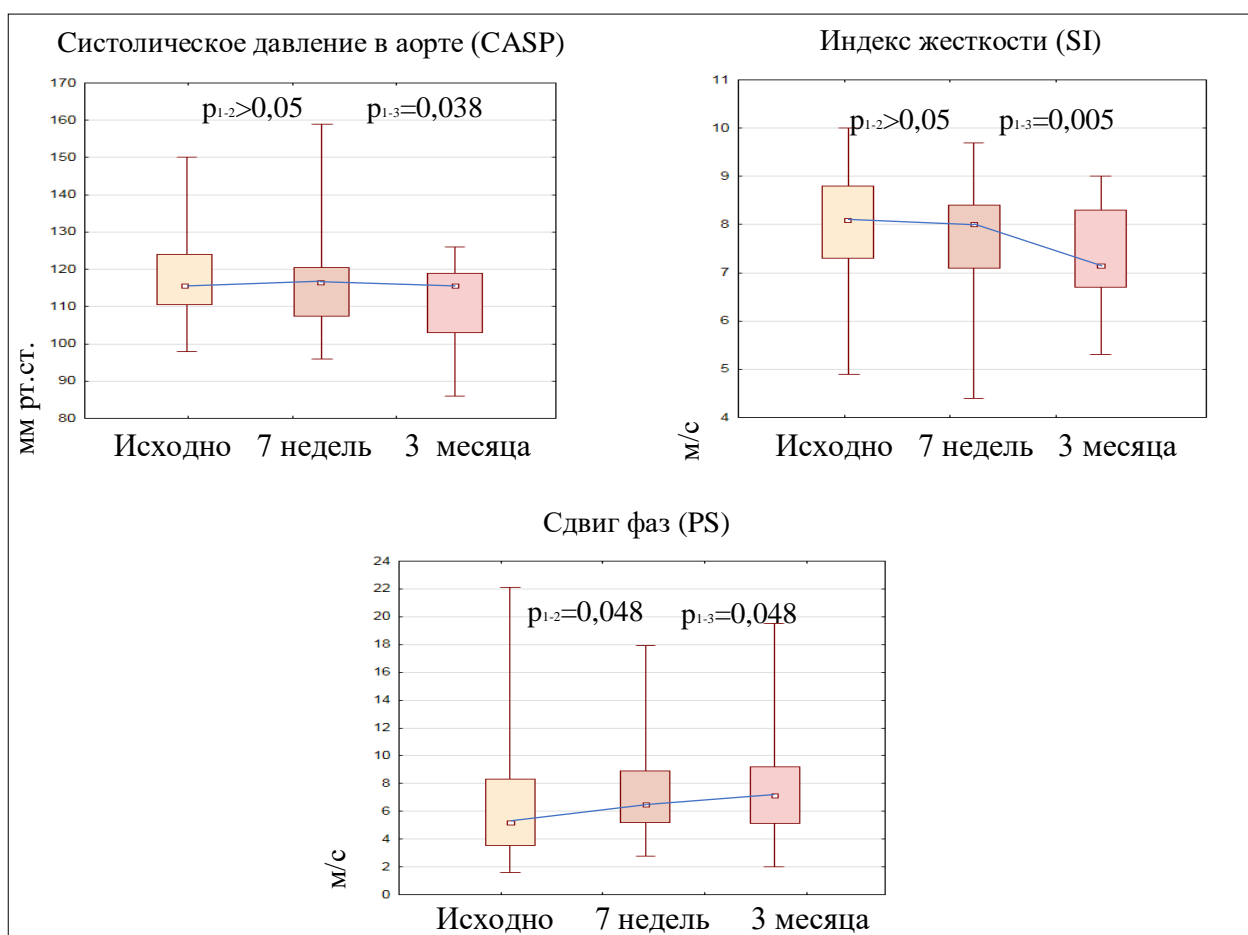


Рисунок 12 – Динамика систолического давления в аорте, индекса жесткости и сдвига фаз в группе УНКП

В числе параметров состояния сосудистого русла были исследованы показатели структурного состояния мелких мышечных артерий (индекс отражения) и функционального состояния мелких резистивных артерий и артериол

(индекс окклюзии). Динамика индекса отражения и индекса окклюзии за 7 недель и 3 месяца от исходного представлены ниже (Рисунок 13).

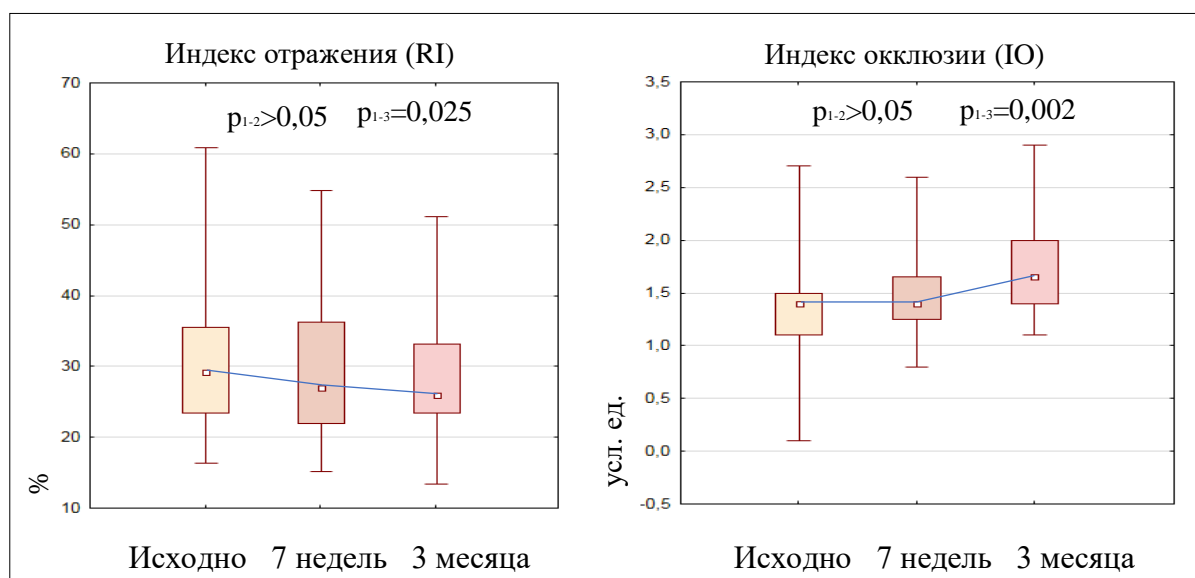


Рисунок 13 – Динамика индекса отражения и индекса окклюзии у пациентов группы УНКП

В группе УНКП динамика обоих показателей была положительной ($p < 0,05$) через 3 месяца наблюдения и терапии. При этом, сразу по завершению курса УНКП наблюдалась только тенденция к улучшению индекса окклюзии ($p > 0,05$) в отсутствие снижения индекса отражения, что может свидетельствовать о первичном возникновении функциональных изменений состояния артерий малого калибра и постепенном развитии положительных изменений структурного характера. Через 3 месяца снижение индекса отражения составило 11,98 [-18,81; 2,86]% ($p = 0,025$), в то время как индекс окклюзии увеличился на 15,38 [6,70; 37,86]% ($p = 0,002$).

Полученные результаты подтверждают возможность терапии УНКП оказывать воздействие не только на вазомоторную функцию эндотелия артерий малого калибра, но и на морфологическое состояние их стенки.

Маркеры гликемического контроля в данном исследовании выступали в качестве одного из важных показателей эффективности проводимой терапии, в том числе, для уточнения возможностей УНКП влиять на уровень инсулинорезистентности и оценки развития побочных эффектов. Умеренная

положительная динамика была продемонстрирована в отношении ряда показателей гликемического контроля на фоне курса УНКП совместно с ОМТ (Таблица 17).

Таблица 17 - Динамика показателей гликемического контроля в группе УНКП

Показатель	УНКП (исходно)	УНКП (7 нед.)	УНКП (3 мес.)	p (7 нед.)	p (3 мес.)
FPG, ммоль/л	6,90 [5,80; 8,00]	6,50 [5,85; 7,40]	6,30 [5,25; 7,05]	0,083	0,006
НОМА-IR, усл. ед.	3,72 [2,43; 6,88]	_____	3,48 [1,93; 6,40]	_____	0,009
Инсулин, мкЕд/мл	12,54 [9,05; 21,94]	_____	11,88 [7,04; 22,04]	_____	0,911
HbA1c, %	7,05 [6,2; 8,4]	_____	7,28 [6,35; 8,15]	_____	0,171

Примечания: FPG – гликемия натощак; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; HbA1c – гликированный гемоглобин

Значимая динамика уровня гликированного гемоглобина отсутствовала, но наблюдалась некоторая тенденция к повышению его уровня ($p > 0,05$). Несмотря на это, уровень гликированного гемоглобина в среднем по группе по-прежнему находился в пределах целевых значений.

Положительная динамика через 3 месяца терапии наблюдалась в отношении таких лабораторных маркеров гликемического контроля, как глюкоза плазмы крови натощак: $-10,15 [-19,07; -3,93]\%$ ($p < 0,05$); и индекс инсулинорезистентности: $-7,56 [-19,30; 1,44]\%$ ($p < 0,05$). Результаты представлены ниже (Рисунок 14).

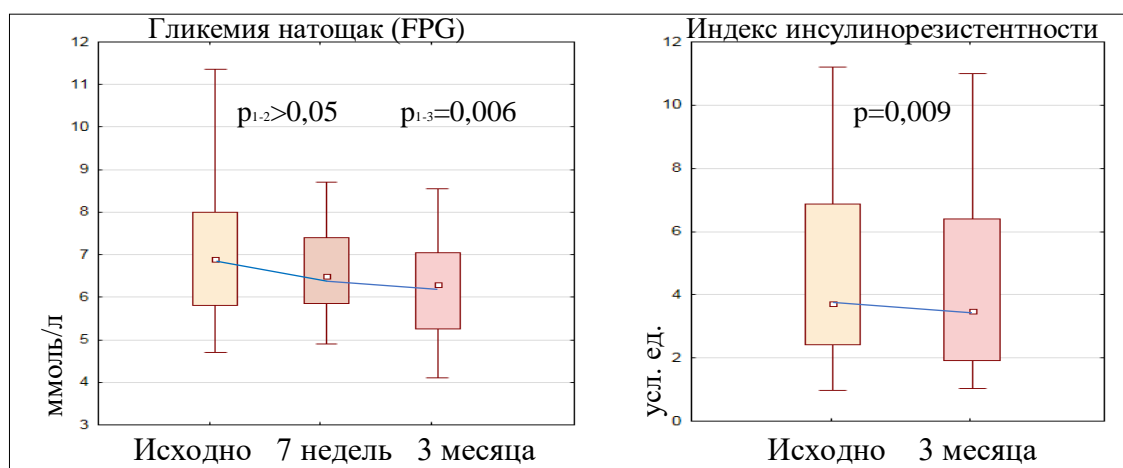


Рисунок 14 – Динамика гликемии натощак и индекса инсулинорезистентности у пациентов группы УНКП

Таким образом, в группе УНКП наблюдалось постепенное снижение гликемии натощак и индекса инсулинорезистентности. Значения индекса инсулинорезистентности рассчитываются по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5, и потому его уровень является зависимым от уровней глюкозы плазмы натощак и инсулина. Обращая внимание на то, что динамика уровня инсулина была незначимой ($p > 0,05$), можно предположить, что основной вклад в снижение индекса инсулинорезистентности внесло уменьшение уровня глюкозы плазмы крови натощак.

В целом, продемонстрированные в группе УНКП результаты подтверждают предположение о том, что УНКП совместно с ОМТ способна положительно влиять на клиническую картину заболевания (гемодинамические показатели, ИМТ, частоту приступов стенокардии, ФК стенокардии по CCS, толерантность к нагрузке и качество жизни), что обусловлено постепенным улучшением функционального и структурного состояния крупных артерий, артерий мелкого калибра и сосудов капиллярного русла.

В то же время была отмечена определенная положительная динамика показателей гликемического контроля, что может свидетельствовать о положительном влиянии УНКП совместно с ОМТ на компенсацию СД 2 типа у пациентов со стабильной ИБС.

3.2.2 Результаты, полученные в группе ОМТ на фоне терапии

Исходно объективное состояние пациентов группы ОМТ также было определено как “удовлетворительное, стабильное”. На фоне проводимой ОМТ лечения пациенты не отмечали ухудшения общего самочувствия, требующего госпитализации либо изменения проводимой терапии.

Результаты оценки гемодинамических показателей и ИМТ представлены ниже (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика гемодинамических показателей и ИМТ в группе ОМТ

Показатель	ОМТ (исходно)	ОМТ (3 мес.)	p
САД, мм рт.ст.	127,5 [118,5; 135,0]	125,5 [120,5;131,0]	0,538
ДАД, мм рт.ст.	81,5 [72,0; 88,0]	79,0 [73,5; 85,5]	0,965
ЧСС, уд./мин	75,5 [64,5; 81,0]	70,5 [65,0; 79,0]	0,009
ИМТ, кг/м ²	33,16 [29,23; 35,71]	33,06 [29,04; 35,75]	0,965

Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела

Уровни САД и ДАД исходно находились на близких к целевым уровнях, и на фоне проводимой терапии наметилась тенденция к дальнейшей их стабилизации ($p > 0,05$). Кроме того, в группе ОМТ было выявлено значимое снижение уровня ЧСС: $-4,60$ $[-8,19; -0,10]\%$ ($p < 0,05$). Полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности проводимой антигипертензивной и антиаритмической терапии.

Динамика ИМТ не продемонстрировала значимого снижения, и медиана значений по группе оставалась на уровне >30 кг/м², что соответствует ожирению I степени. Наметившаяся на фоне ОМТ положительная тенденция к снижению ИМТ не оказала влияния на клиническое состояние пациентов в целом. Тем не менее, при оценке ФК стенокардии в группе ОМТ были выявлены 5 пациентов, у которых отмечалось улучшение ФК стенокардии по CCS (Рисунок 15).

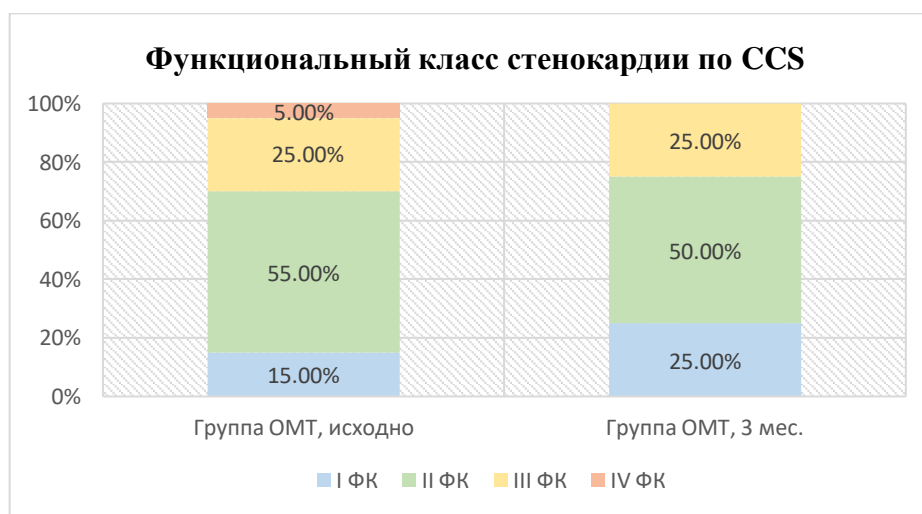


Рисунок 15 - Функциональный класс стенокардии в группе ОМТ

Таким образом, динамика усредненного ФК стенокардии составила от 2,20 (исходно) до 2,0 (через 3 месяца). При этом, у одного из пациентов группы наблюдалось умеренное повышение ФК стенокардии с переходом из II в III ФК по CCS, что сопровождалось повышением частоты возникновения эквивалентов стенокардии при физической нагрузке. Через 3 месяца в группе ОМТ наблюдалось увеличение числа пациентов с I ФК стенокардии ($p=0,01$), а также не было выявлено ни одного пациента с IV ФК стенокардии по CCS ($p<0,001$).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимой ОМТ в данной группе. Подтверждением этого результата является снижение частоты приступов стенокардии в группе ОМТ через 3 месяца лечения (Таблица 19).

Таблица 19 - Динамика частоты приступов стенокардии, показателей качества жизни и толерантности к физической нагрузке в группе ОМТ

Показатель	ОМТ (Исходно)	ОМТ (3 мес.)	p
Приступы стенокардии, раз в нед.	5,5 [3,0; 9,0]	5,0 [2,5; 7,0]	0,037
Дистанция 6МХ, м	340 [293,5; 450,5]	342,5 [280,0; 462,5]	0,179
РН, баллов	45,35 [42,10; 50,45]	45,65 [41,90; 51,40]	0,116
МН, баллов	47,75 [46,20; 54,70]	48,30 [46,20; 55,25]	0,345
Примечания: 6МХ – тест шестиминутной ходьбы; РН – физическое здоровье; МН - психологическое здоровье			

Уменьшение частоты ангинозных приступов и их эквивалентов (чувство нехватки воздуха) было статистически значимым у пациентов группы ОМТ ($p=0,037$), что является результатом проводимой фармакотерапии, которая не изменялась в течение 3-х месяцев.

Также наблюдалось улучшение физического самочувствия пациентов на фоне ОМТ через 3 месяца лечения.

Была выявлена тенденция к повышению толерантности к физической нагрузке ($p>0,05$). Прирост дистанции, проходимой по тесту 6-ти минутной ходьбы, составил + 7,5 [-12,0; 17,0] м (Рисунок 16).

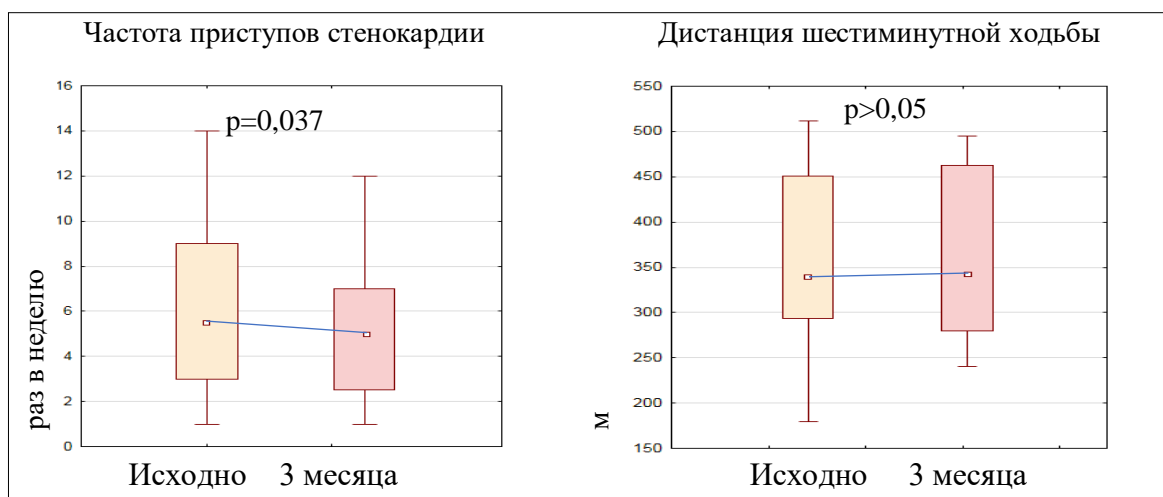


Рисунок 16 – Динамика частоты приступов стенокардии и дистанции шестиминутной ходьбы в группе ОМТ

Таким образом, в группе ОМТ через 3 месяца лечения было выявлено незначимое улучшение переносимости физической нагрузки, а также снижение частоты приступов стенокардии, что отразилось на субъективном восприятии пациентами своего общего состояния.

По данным опросника SF-36, в группе ОМТ была выявлена тенденция повышению физического и психологического качества жизни ($p>0,05$), что согласуется с ранее полученными результатами.

Оценка состояния сосудистого русла проводилась для уточнения изменений, лежащих в основе клинической динамики. Результаты анализа динамики капиллярного русла представлены ниже (Таблица 20).

Таблица 20 - Динамика показателей капиллярного русла в группе ОМТ

Показатель	ОМТ (исходно)	ОМТ (3 мес.)	p
ПКСп, кап/мм ²	63,0 [58,4; 72,2]	62,70 [54,7; 70,1]	0,376
ПКСрг, кап/мм ²	66,70 [62,3; 76,9]	65,0 [62,3; 75,7]	0,794
ПКСво, кап/мм ²	69,0 [63,7; 75,9]	68,0 [63,0; 74,5]	0,968
ППК, %	98,63 [95,16; 106,13]	100,33 [94,48; 103,51]	0,748
ПКВ, %	7,19 [1,07; 10,08]	6,92 [3,25; 9,95]	0,629

Примечания: ПКСп – плотность капиллярной сети в состоянии покоя; ПКС РГ – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво - плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией; ППК - процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления

На фоне проводимого лечения у пациентов группы ОМТ была отмечена некоторая тенденция к увеличению процента перфузируемых капилляров ($p > 0,05$). Другие показатели структурного и функционального состояния капиллярного русла не продемонстрировали положительной динамики, $p > 0,05$. Учитывая исходно высокие значения плотности капиллярной сети в покое и в пробе с реактивной гиперемией, через 3 месяца значения этих показателей плотности капиллярного русла оставались в пределах референтных значений. Также через 3 месяца в группе ОМТ сохранялись пониженные уровни плотности капиллярной сети и процента капиллярного восстановления, что наблюдалось до терапии. Таким образом, в группе ОМТ не было отмечено значимой положительной динамики в отношении показателей капиллярного русла, что свидетельствует об отсутствии влияния проводимой терапии на микроциркуляторное русло.

Оценка состояния крупных сосудов у пациентов в группе ОМТ показала, что 3 месяца приема фармакологической терапии не привели к значимому улучшению ряда исследуемых параметров (Таблица 21).

Таблица 21 - Динамика показателей состояния крупных сосудов в группе ОМТ

Показатель	ОМТ (исходно)	ОМТ 3 месяца	p
CASP, мм рт.ст.	121,0 [110,0; 126,5]	116,5 [110,0; 122,5]	0,776
rAI, %	82,0 [71,0; 88,0]	86,0 [73,0; 90,5]	0,010
SI, м/с	7,30 [6,50; 8,35]	7,35 [6,10; 8,15]	0,881
PS, м/с	3,95 [2,40; 5,50]	3,80 [2,35; 6,25]	0,533
Примечания: CASP – центральное систолическое давление в аорте; rAI – радиальный индекс аугментации; SI – индекс жесткости; PS – сдвиг фаз			

Таким образом, была выявлена тенденция к снижению уровня центрального систолического давления в аорте, что может свидетельствовать об эффективности проводимой антигипертензивной терапии ($p > 0,05$).

Несмотря на проводимую ОМТ, исследование значений радиального индекса аугментации показало повышение его уровня: +4,55 [0,0; 7,04]% ($p < 0,05$). Полученный результат может являться отражением процесса ремоделирования крупных артерий с постепенным повышением их жесткости на фоне СД и диффузного атеросклеротического поражения сосудистого русла. Тем не менее,

структурный параметр состояния крупных сосудов - индекс жесткости - и показатель функционального состояния артерий - сдвиг фаз - не продемонстрировали значимой динамики.

Оценка изменения структурного и функционального состояния мелких артерий в группе ОМТ не выявила положительной динамики через 3 месяца наблюдения (Рисунок 17).

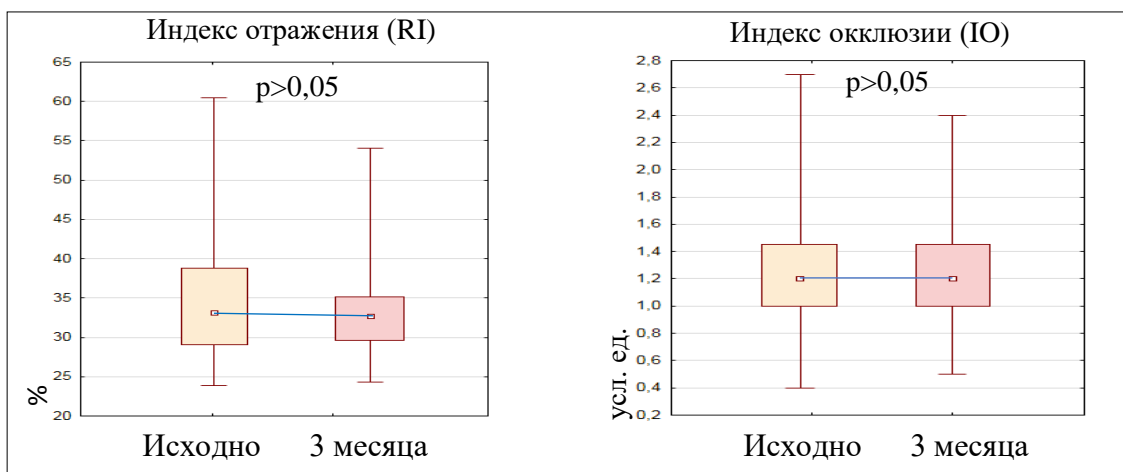


Рисунок 17 – Динамика индекса отражения и индекса окклюзии в группе ОМТ

По данным проведенного исследования 3 месяца ОМТ не оказали значимого влияния на состояние артерий малого диаметра. Была отмечена незначимая тенденция к снижению индекса отражения, что может свидетельствовать о постепенном улучшении морфологического состояния мелких артерий мышечного типа ($p > 0,05$).

Тем не менее, по результатам проведения окклюзионной пробы не было продемонстрировано улучшения индекса окклюзии, и динамика функционального состояния мелких артерий оставалась незначимой ($p > 0,05$).

Дальнейшим этапом исследования являлась оценка маркеров гликемии у пациентов группы ОМТ на фоне проводимой терапии (Таблица 22).

Таблица 22 - Динамика показателей гликемического контроля в группе ОМТ

Показатель	ОМТ (исходно)	ОМТ (3 мес.)	p
FPG, ммоль/л	6,07 [5,50; 7,85]	6,84 [5,80; 7,80]	0,926
НОМА-IR, усл. ед.	3,57 [1,96; 8,27]	4,37 [2,45; 8,31]	0,023

Продолжение Таблицы 22

Инсулин, мкЕд/мл	11,45 [6,85; 20,61]	15,56 [8,34; 23,02]	0,011
HbA1c, %	7,15 [6,55; 8,43]	7,4 [6,98; 8,45]	0,276
Примечания: FPG – гликемия натощак; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; HbA1c – гликированный гемоглобин			

По данным проведенного исследования, в группе ОМТ через 3 месяца лечения имело место повышение уровня индекса инсулинорезистентности, что могло быть обусловлено одновременным повышением уровня инсулина ($p < 0,05$). Тем не менее, значения уровня инсулина оставались в пределах нормальных значений на фоне проводимой ОМТ. В то же время, динамика гликемии натощак и гликированного гемоглобина не были статистически значимы ($p > 0,05$). Так, изменение относительных значений гликированного гемоглобина в группе вмешательства составило 0,86 [-1,89; 6,02]% ($p = 0,276$). Динамика уровня гликемии натощак и индекса инсулинорезистентности представлена ниже (Рисунок 18).

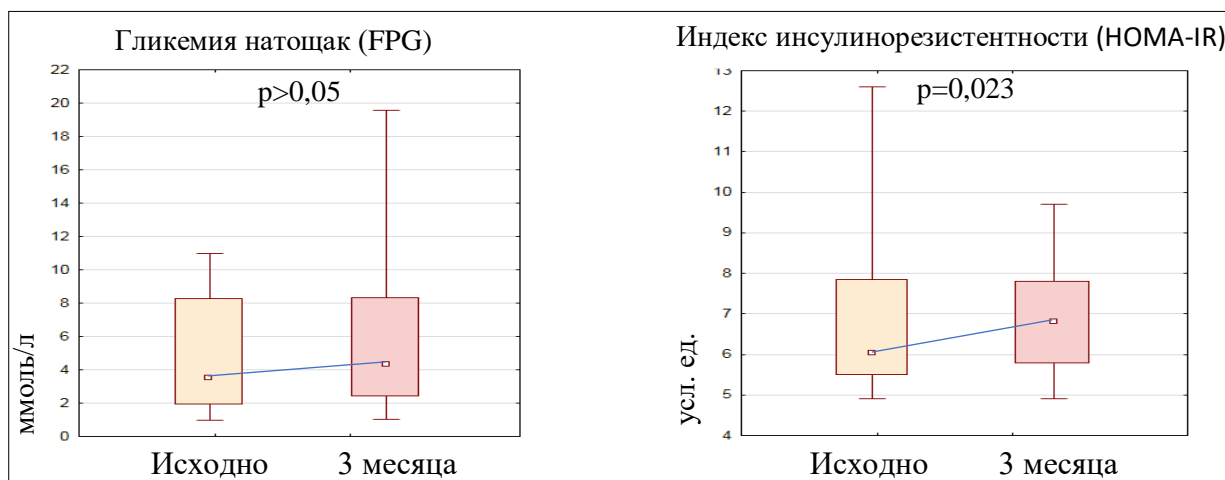


Рисунок 18 – Динамика гликемии натощак и индекса инсулинорезистентности в группе ОМТ

Таким образом, через 3 месяца на фоне проводимой ОМТ у пациентов соответствующей группы были обнаружены некоторые положительные изменения. В частности, выявлено снижение ЧСС, уменьшение частоты приступов стенокардии и улучшение ФК стенокардии по классификации CCS у нескольких больных. Однако данные изменения не были подкреплены улучшениями структурного и функционального состояния сосудистого русла и не

сопровождались значимой положительной динамикой маркеров гликемического контроля.

3.2.3 Сравнение результатов, полученных в обеих группах на фоне 3 месяцев терапии

Исходные значения показателей были полностью сопоставимы в двух исследуемых группах. Тем не менее, сравнение абсолютных величин не позволяет достоверно оценить динамику показателей. Таким образом для сопоставления динамики показателей дополнительно использовались относительные значения прироста либо уменьшения показателя - $\Delta\%$.

При проведении сравнительного анализа динамики гемодинамических показателей и ИМТ были выявлены определенные различия между группами УНКП и ОМТ. Полученные результаты представлены ниже (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительный анализ гемодинамических показателей и ИМТ в обеих группах

Показатель	УНКП (3 мес.)	ОМТ (3 мес.)	p	p Δ
САД, мм рт.ст.	123,5 [110,0; 128,5]	125,5 [120,5;131,0]	0,165	0,068
ДАД, мм рт.ст.	73,5 [66,0; 79,0]	79,0 [73,5; 85,5]	0,028	0,010
ЧСС, уд./мин	65,5 [58,5; 71,0]	70,5 [65,0; 79,0]	0,063	0,028
ИМТ, кг/м ²	29,74 [27,87; 34,83]	33,06 [29,04; 35,75]	0,314	0,006
Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела				

В группе УНКП динамика таких гемодинамических показателей, как САД, ДАД и ИМТ, была значимой при проведении сравнительного анализа с динамикой значений группы ОМТ. Несмотря на наличие в обеих группах положительной динамики ЧСС ($p < 0,05$), данный результат не отразился на исходе межгруппового сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, применение УНКП в дополнение к фармакотерапии более весомо способствовало стабилизации гемодинамических показателей и нормализации массы тела, чем назначение изолированной ОМТ.

Дальнейшая оценка ФК стенокардии по классификации CCS была проведена для уточнения динамики клинического состояния пациентов из групп УНКП и ОМТ. Несмотря на более выраженную положительную динамику ФК стенокардии по CCS в группе УНКП при количественной оценке (9 пациентов отметили улучшение против 5 в группе ОМТ), не было выявлено статистически значимой динамики при проведении межгруппового анализа.

Таким образом, для уточнения влияния терапии УНКП в дополнение к ОМТ на клинический статус пациентов с ИБС и СД 2 типа целесообразным представлялось проведение оценки частоты приступов стенокардии (и ее эквивалентов), а также определение толерантности к физической нагрузке, рассмотренное в дальнейшем (Таблица 24).

Таблица 24 - Сравнительный анализ частоты приступов стенокардии, показателей качества жизни и толерантности к физической нагрузке в обеих группах

Показатель	УНКП (3 мес.)	ОМТ (3 мес.)	p	pΔ
Приступы стенокардии, раз в нед.	4,0 [2,0; 6,5]	5,0 [2,5; 7,0]	0,369	0,028
Дистанция 6МХ, м	455,0 [375,0; 497,5]	342,5 [280,0; 462,5]	0,028	<0,001
РН, баллов	50,75 [45,70; 53,35]	45,65 [41,90; 51,40]	0,108	0,009
МН, баллов	52,85 [48,50; 58,20]	48,30 [46,20; 55,25]	0,231	0,007
Примечания: 6МХ – тест 6-ти минутной ходьбы; РН – физическое здоровье; МН – психологическое здоровье				

Снижение частоты приступов стенокардии в группе УНКП превосходило результат группы ОМТ при проведении межгруппового сравнения через 3 месяца от исходного. Несмотря на значимую динамику частоты стенокардии в группе ОМТ, снижение данного показателя в группе УНКП имело большее клиническое значение, что может свидетельствовать о пользе дополнительного применения УНКП совместно с ОМТ ($p=0,028$) (Рисунок 19).

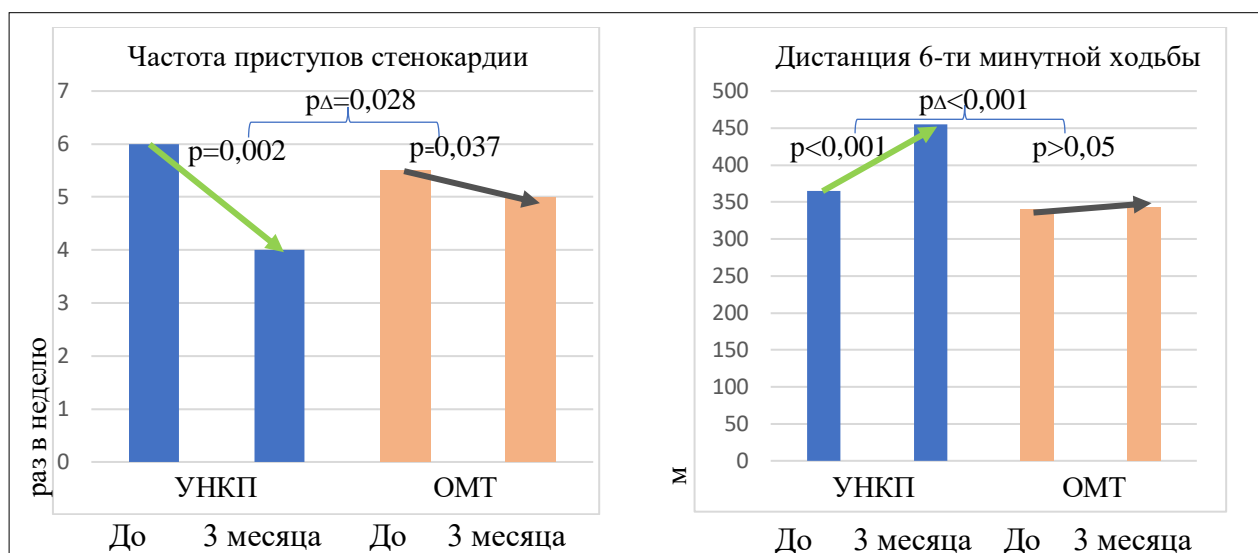


Рисунок 19 – Динамика частоты приступов стенокардии и дистанции шестиминутной ходьбы в обеих группах

Также, у пациентов обеих групп наблюдалось увеличение дистанции 6-ти минутной ходьбы, однако при межгрупповом анализе были выявлены различия как между относительными, так и абсолютными величинами ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось более выраженное улучшение физического и психологического компонентов здоровья в группе УНКП ($p < 0,05$).

Предположительно, в основе клинических улучшений на фоне проводимой терапии лежали изменения структурного и функционального состояния сосудистого русла. Значимое положительное влияние УНКП терапии при добавлении ее к ОМТ подтверждается в первую очередь позитивной динамикой показателей состояния капиллярного русла (Таблица 25).

Таблица 25 - Сравнительный анализ показателей состояния капиллярного русла у пациентов в обеих группах

Показатель	УНКП (3 мес.)	ОМТ (3 мес.)	p	pΔ
ПКСп, кап/мм ²	70,15 [60,0; 80,6]	62,70 [54,7; 70,1]	0,192	0,002
ПКСрг, кап/мм ²	74,0 [67,2; 80,7]	65,0 [62,3; 75,7]	0,102	<0,001
ПКСво, кап/мм ²	73,0 [65,5; 80,9]	68,0 [63,0; 74,5]	0,221	0,015
ППК, %	99,17 [97,12; 107,44]	100,33 [94,48; 103,51]	0,445	0,134
ПКВ, %	9,42 [2,03; 14,63]	6,92 [3,25; 9,95]	0,478	0,355

Примечания: ПКСп – плотность капиллярной сети в состоянии покоя; ПКС РГ – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво - плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией; ППК - процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления

Таким образом, плотность капиллярной сети в состоянии покоя, отражающая структурное состояние капиллярного русла, и плотность капиллярной сети в пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией, что представляет структурно-функциональные показатели, была значимо выше в группе УНКП, как по данным внутригруппового сравнения, так и межгруппового анализа ($p < 0,05$) (Рисунок 20).

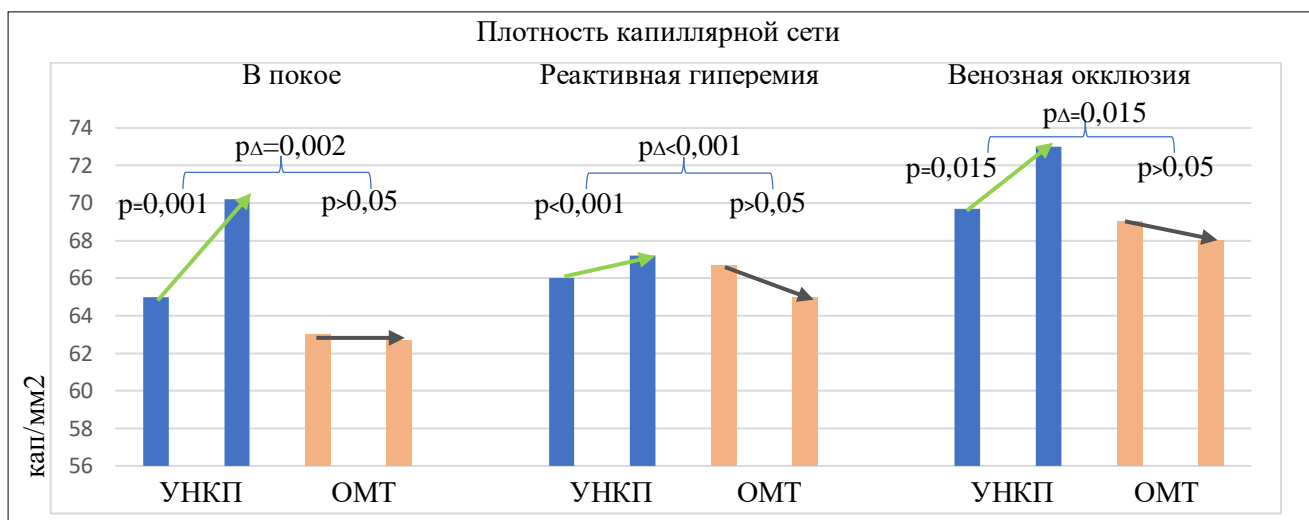


Рисунок 20 – Динамика плотности капиллярной сети в обеих группах

Расчетные показатели (процент перфузируемых капилляров и процент капиллярного восстановления) не имели значимой динамики по результатам исследования пациентов обеих групп и не продемонстрировали статистической значимости при межгрупповом сравнении. Однако прирост капиллярной плотности и улучшение функционального состояния капиллярного русла, значимое в группе УНКП при проведении межгруппового анализа, подтверждает эффективность УНКП в качестве метода неинвазивного ангиогенеза у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа.

Анализ динамики показателей структурного и функционального состояния крупных артерий также выявил межгрупповые различия на фоне проводимого лечения (Таблица 26).

Таблица 26 – Сравнительный анализ показателей состояния крупных сосудов у пациентов обеих групп

Показатель	УНКП (3 мес.)	ОМТ (3 мес.)	p	pΔ
CASP, мм рт.ст.	115,5 [103,0; 119,0]	116,5 [110,0; 122,5]	0,183	0,289
rAI, %	79,5 [67,5; 91,5]	86,0 [73,0; 90,5]	0,620	0,341
SI, м/с	7,15 [6,70; 8,30]	7,35 [6,10; 8,15]	0,968	0,026
PS, м/с	6,2 [4,6; 8,7]	3,80 [2,4; 6,3]	0,010	0,369

Примечания: CASP – центральное систолическое давление в аорте; rAI – радиальный индекс аугментации; SI – индекс жесткости; PS – сдвиг фаз

Таким образом, через 3 месяца лечения была продемонстрирована выраженная положительная динамика индекса жесткости крупных артерий при сопоставлении с группой ОМТ ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось значимое повышение сдвига фаз в группе УНКП, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия на уровне крупных сосудов и уменьшении ригидности сосудистой стенки ($p < 0,05$). В отношении такого показателя состояния крупных сосудов, как центральное систолическое давление в аорте, значимого различия получено не было, несмотря на положительную динамику показателя в группе УНКП через 3 месяца терапии (Рисунок 21).

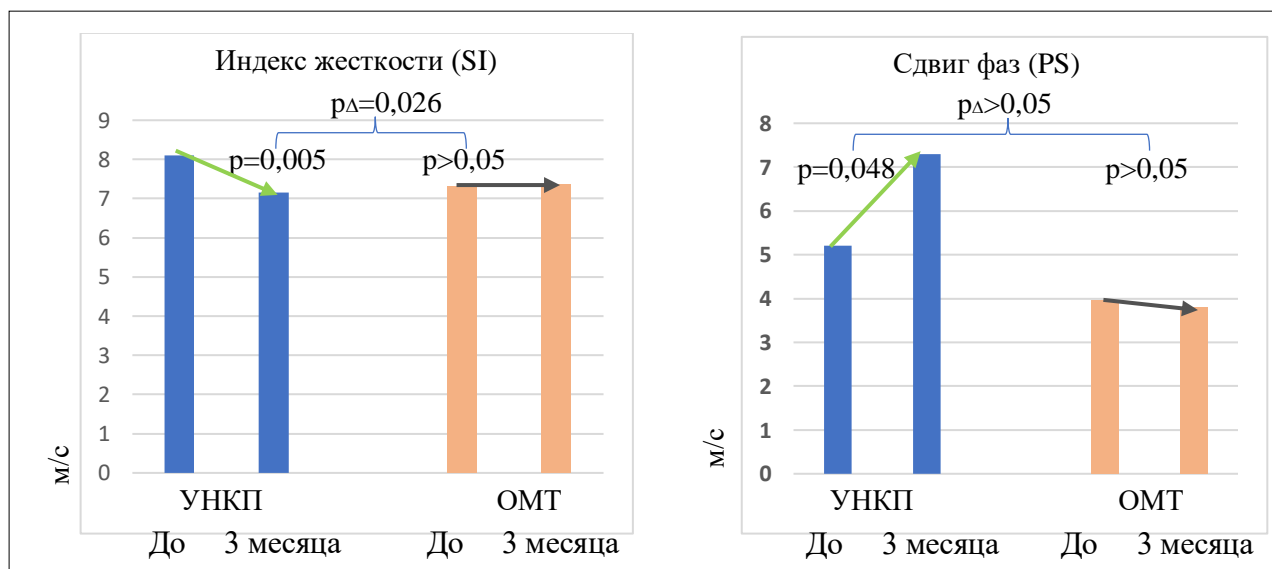


Рисунок 21 – Динамика индекса жесткости и сдвига фаз в обеих группах

При проведении сравнительного анализа динамики показателей состояния мелких артерий мышечного типа было выявлено свидетельствовало значимое

различие прироста индекса отражения и индекса окклюзии на фоне проводимой в группах УНКП и ОМТ терапии (Таблица 27).

Таблица 27 - Сравнительный анализ показателей состояния микроциркуляторного русла у пациентов в обеих группах

Показатель	УНКП (3 мес.)	ОМТ (3 мес.)	p	pΔ
RI, %	25,95 [23,45; 33,15]	32,75 [29,65; 35,15]	0,046	0,231
Ю, усл. ед.	1,65 [1,40; 2,0]	1,20 [1,0; 1,45]	<0,001	0,008

Примечания: RI – индекс отражения; Ю – индекс окклюзии

Таким образом, было обнаружено превалирование динамики индекса отражения и индекса окклюзии в группе УНКП над значениями данных показателей в группе ОМТ ($p < 0,05$). Полученный результат свидетельствует о том, что положительное влияние УНКП совместно с ОМТ на жесткость мелких сосудов и вазомоторную функцию их эндотелия значительно превосходит эффективность назначения изолированной ОМТ в группе пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД (Рисунок 22).

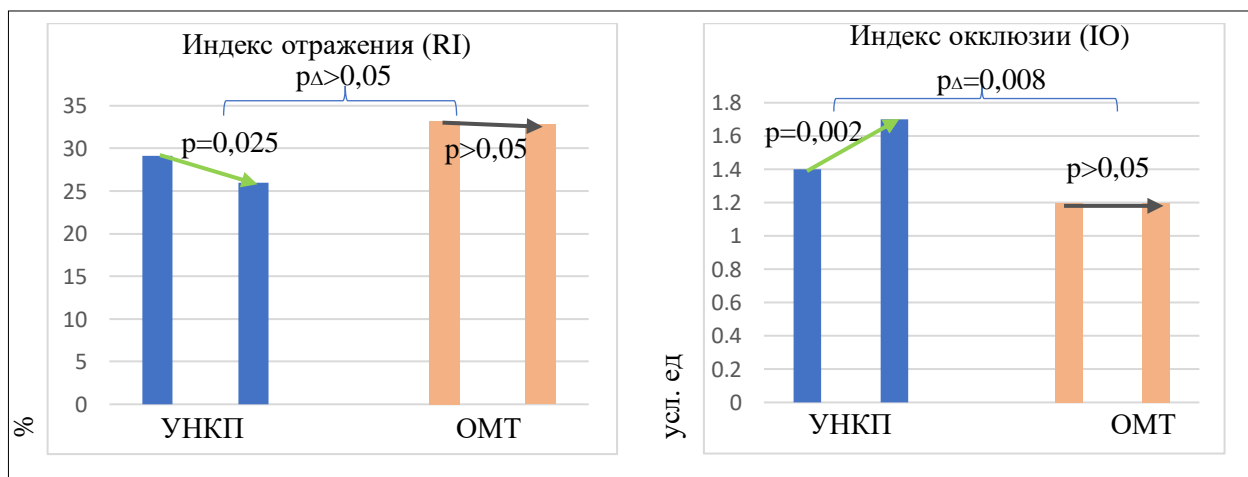


Рисунок 22 – Динамика индекса отражения и индекса окклюзии в обеих группах

Сравнительный анализ динамики маркеров гликемического контроля у пациентов в группах УНКП и ОМТ выявил значимые различия в динамике ряда показателей (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительный анализ маркеров гликемического контроля у пациентов в обеих группах

Показатель	УНКП (3 мес.)	ОМТ (3 мес.)	p	pΔ
FPG, ммоль/л	6,30 [5,25; 7,05]	6,84 [5,80; 7,80]	0,165	0,043
НОМА-IR, усл. ед.	3,48 [1,93; 6,40]	4,37 [2,45; 8,31]	0,278	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	11,88 [7,04; 22,04]	15,56 [8,34; 23,02]	0,478	0,023
HbA1c, %	7,28 [6,35; 8,15]	7,4 [6,98; 8,45]	0,383	0,883

Примечания: FPG – гликемия натощак; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; HbA1c – гликированный гемоглобин

Таким образом, при проведении межгруппового анализа было выявлено различие динамики гликемии натощак и индекса инсулинорезистентности в группах УНКП и ОМТ. Значимость динамики указанных показателей в группе УНКП может служить косвенным подтверждением эффективности проведения УНКП-терапии у больных со стабильной ИБС и СД 2 типа. Дальнейшее обследование показало, что динамика инсулина в группе ОМТ оказала влияние на результат межгруппового сравнения ($p < 0,05$). В то же время, уровень инсулина натощак через 3 месяца находился в пределах референтного интервала (1,9 – 23 мкЕд/мл) у обеих групп (Рисунок 23).

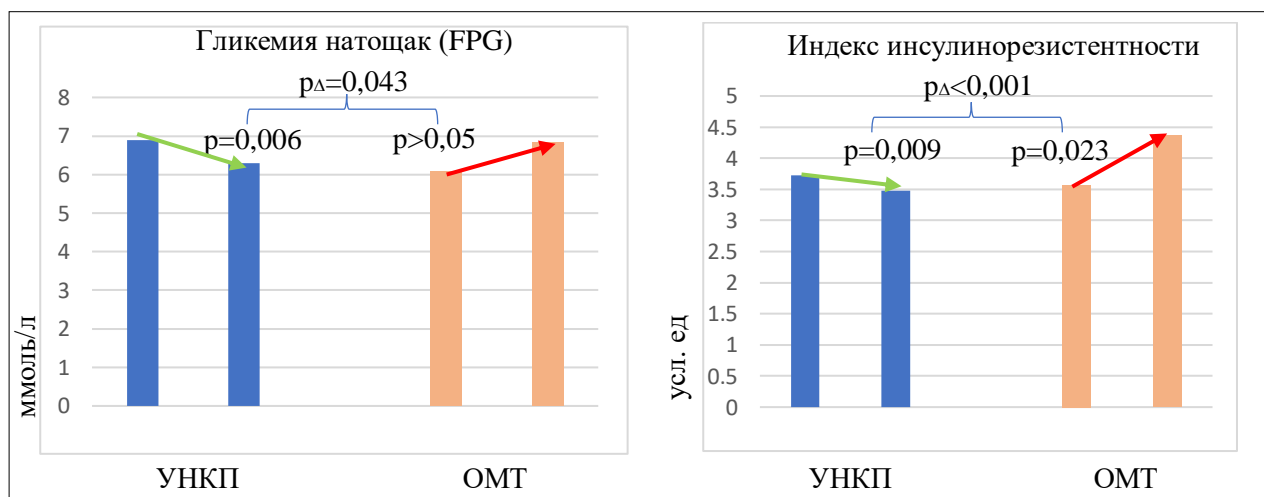


Рисунок 23 – Динамика гликемии натощак и индекса инсулинорезистентности у пациентов обеих групп

Гликированный гемоглобин не продемонстрировал значимого снижения в обеих группах. Однако, в среднем, в каждой группе, как исходно, так и через 3 месяца наблюдения, гликированный гемоглобин находился в пределах целевых

значений, поэтому динамика показателя в течение наблюдения не оказала значительного влияния на клиническую картину заболевания у всех включенных в исследование пациентов.

3.3 Оценка наличия взаимосвязи показателей клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля

По завершению исследования и после анализа полученных результатов, для определения взаимосвязи между показателями клинического состояния (гемодинамические показатели, ИМТ, частота приступов стенокардии и ФК стенокардии по CCS, толерантность к физической нагрузке и параметры качества жизни), параметрами структурного и функционального состояния сосудистого русла и гликемическими показателями был проведен корреляционный анализ данных на фоне лечения у пациентов обеих групп.

3.3.1 Оценка наличия взаимосвязи показателей клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля в группе УНКП

При проведении анализа корреляции показателей клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля в группе УНКП был выявлен ряд взаимосвязей. В частности, обращала на себя внимание корреляция между дистанцией по тесту шестиминутной ходьбы и частотой приступов стенокардии на этапе включения в исследование (Рисунок 24).

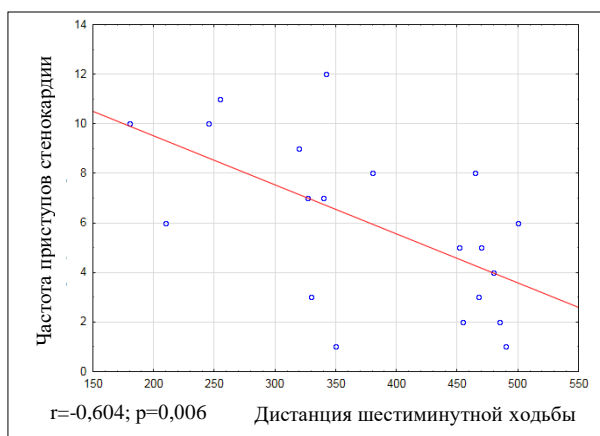


Рисунок 24 – Корреляция между дистанцией 6-ти минутной ходьбы и частотой приступов стенокардии в группе УНКП до начала лечения

Таким образом, у пациентов группы УНКП на исходном уровне была выявлена отрицательная корреляция средней силы между частотой приступов стенокардии и ее эквивалентами и толерантностью к физической нагрузке. Дальнейшая оценка проведена через 7 недель и 3 месяца (Рисунок 25).

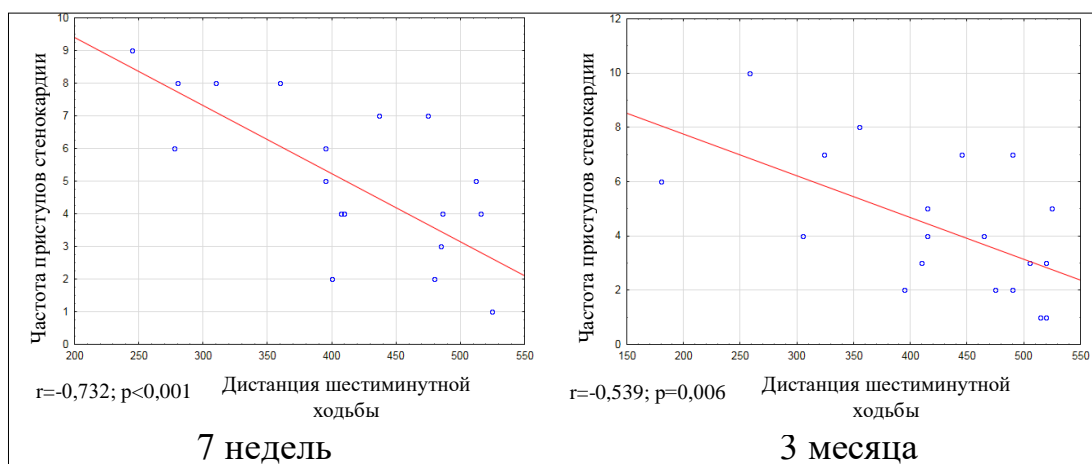


Рисунок 25 – Корреляция между дистанцией 6-ти минутной ходьбы и частотой приступов стенокардии в группе УНКП через 7 недель и через 3 месяца

Таким образом, через 7 недель в группе УНКП была выявлена сильная отрицательная связь между дистанцией 6-ти минутной ходьбы и частотой приступов стенокардии. Анализ через 3 месяца показал, после 1,5 месяцев ОМТ корреляция несколько ослабла, но сохранялась на уровне средней. Полученные результаты свидетельствуют о важности уменьшения проявлений стенокардии для повышения толерантности к нагрузке у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа.

При проведении дальнейшего анализа была обнаружена связь между плотностью капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией и частотой приступов стенокардии и ее эквивалентов после завершения УНКП (Рисунок 26).

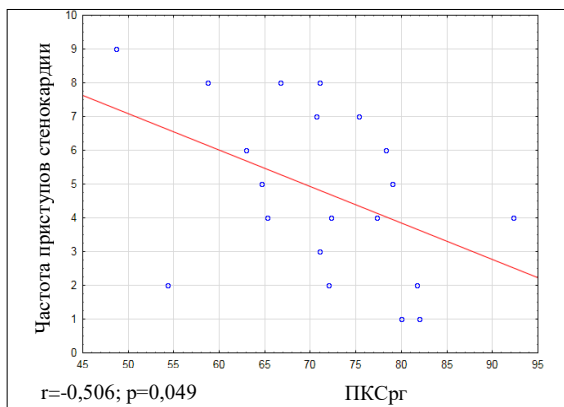


Рисунок 26 – Корреляция между плотностью капиллярной сети с реактивной гиперемией и частотой приступов стенокардии в группе УНКП через 7 недель

Таким образом, повышение плотности капиллярной сети было прямо связано со снижением частоты проявлений стенокардии. Полученная корреляция отражает важность улучшения структурно-функционального состояния капиллярного русла в контроле симптомов стабильной ИБС при наличии сопутствующего СД 2 типа. Данная корреляция несколько ослабла и стала незначимой через 3 месяца терапии.

В дальнейшем была проведена оценка взаимосвязи показателей через 3 месяца лечения, что позволило обнаружить корреляцию между частотой приступов стенокардии и физическим компонентом качества жизни (Рисунок 27).

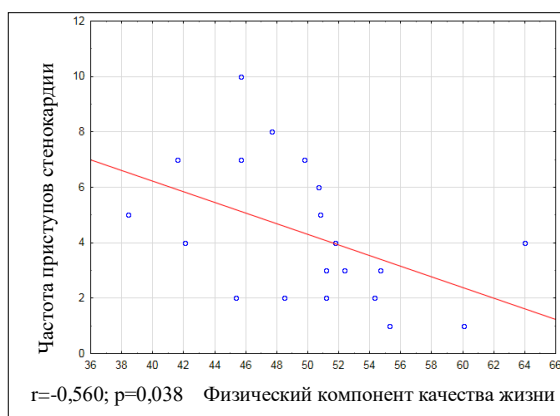


Рисунок 27 – Корреляция между частотой приступов стенокардии и физическим компонентом качества жизни в группе УНКП через 3 месяца

Таким образом, через 3 месяца совместной ОМТ и УНКП терапии в группе УНКП появилась отрицательная корреляция средней силы между частотой приступов стенокардии и физическим компонентом качества жизни, что может свидетельствовать о значимости симптомов стенокардии и ее эквивалентов для субъективного восприятия пациентом собственной физической работоспособности.

Кроме того, обращала на себя внимание корреляция между плотностью капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией и психологическим компонентом качества жизни (Рисунок 28).

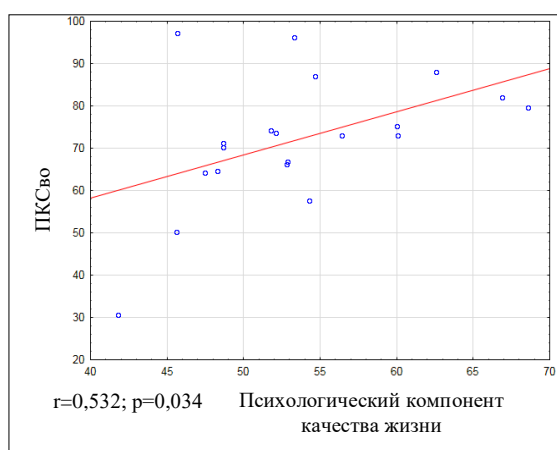


Рисунок 28 –Корреляция между плотностью капиллярной сети с венозной окклюзией и психологическим компонентом качества жизни в группе УНКП через 3 месяца

Прямая взаимосвязь средней силы между плотностью капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией и психологическим компонентом качества жизни, выявленная в группе УНКП через 3 месяца наблюдения, позволяет предположить, что позитивная динамика в отношении структурно-функционального состояния капиллярного русла оказывает положительное влияние на кровоснабжение головного мозга. Улучшение перфузии мозговых сосудов способствует повышению оксигенации головного мозга, оказывает непосредственное воздействие на клиническое состояние пациентов и опосредованно повышает их восприятие психологического качества жизни.

3.3.2 Оценка наличия взаимосвязи показателей клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля в группе ОМТ

При проведении корреляционного анализа в группе ОМТ также были обнаружены связи между параметрами клинического состояния, сосудистого русла и маркеров гликемического контроля. В частности, обращала на себя внимание корреляция между частотой приступов стенокардии и дистанцией 6-ти минутной ходьбы на момент начала исследования и через 3 месяца (Рисунок 29).

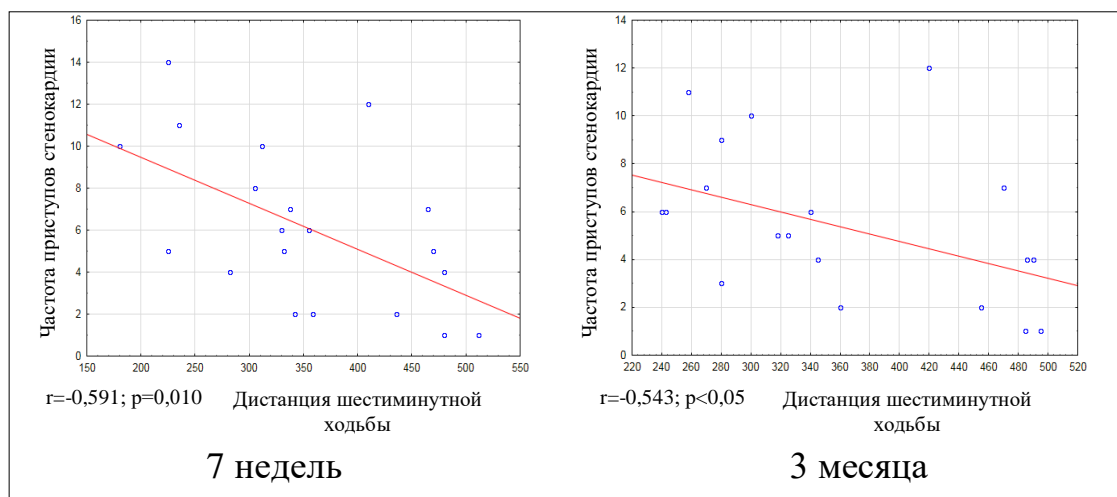


Рисунок 29 – Корреляция между дистанцией 6-ти минутной ходьбы и частотой приступов стенокардии в группе ОМТ до начала лечения и через 3 месяца

Таким образом, при проведении корреляционного анализа у пациентов группы ОМТ на исходном уровне была выявлена отрицательная корреляция средней силы между дистанцией 6-ти минутной ходьбы и частотой приступов стенокардии, которая сохранялась на фоне терапии в течение 3 месяцев, что свидетельствует о значимости снижения частоты проявлений стенокардии в формировании переносимости физической нагрузки.

За 3 месяца наблюдения также возникла прямая корреляция средней силы между индексом инсулинорезистентности и индексом жесткости (Рисунок 30).

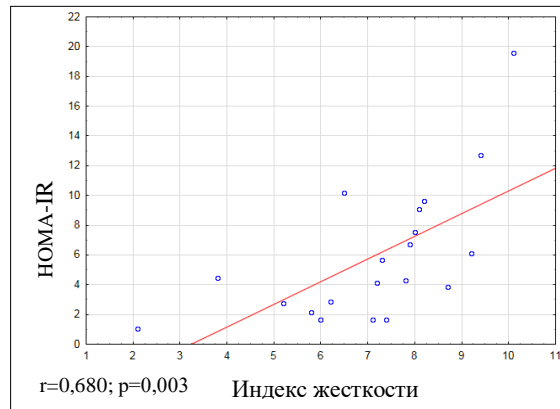


Рисунок 30 - Корреляция между индексом инсулинорезистентности и индексом жесткости в группе ОМТ через 3 месяца

Возникшая между индексом инсулинорезистентности и индексом жесткости прямая связь подтверждает значимость влияния инсулинорезистентности на степень жесткости стенки крупных магистральных артерий.

3.4 Клинический пример

Пациент А.С., 73 лет, находился на стационарном лечении и обследовании в отделении кардиологии №1 университетской клинической больницы №1 с основным диагнозом: ИБС: ПИКС задней стенки ЛЖ от 28.02.17г. Стентирование субтотального стеноза ОА от 28.02.17г. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Передняя межжелудочковая артерия: в среднем сегменте стеноз 80%, на границе среднего и дистального отделов протяженный, осложненный 90% стеноз, в апикальном отделе 95 % стеноз. В проксимальном отделе артерии тупого края 90% стеноз, задне-боковая ветвь 90% стеноз, задняя межжелудочковая ветвь 95% стеноз. Атеросклероз стенок аорты. Гипертоническая болезнь 3 степени, 3 стадии, риск ССО 4. СД 2 типа. Целевой уровень $HbA1c < 7,0\%$. Дислипидемия. Атеросклероз створок аортального и митрального клапанов. ХБП С2.

На момент поступления в отделение кардиологии предъявлял жалобы на эпизоды дискомфорта за грудиной и чувство нехватки воздуха при физической

нагрузке. Семейный анамнез отягощен: отец пациента перенес 3 ИМ, длительно страдал ГБ. Мать в течение длительного времени страдала СД 2 типа. Со слов пациента, впервые отметил дискомфорт за грудиной в 1999 году, при выходе из тёплого помещения на мороз. Был госпитализирован в стационар, где первично был поставлен диагноз ИБС. После выписки на фоне приема медикаментозной терапии в течение длительного времени состояние оставалось удовлетворительным. В 2017 году ночью, в покое, появился выраженный дискомфорт за грудиной. Вызванной бригадой СМП был госпитализирован с диагнозом: ИБС: острый ИМ задней стенки ЛЖ с подъёмом сегмента ST. Была выполнена КАГ: выявлено стенозирование ПНА до 90%, субтотальный стеноз ОА в средней трети в месте отхождения ВТК; стеноз ПКА до 90%. Выполнено стентирование ОА голометаллическим стентом. Тогда же, во время госпитализации, впервые был поставлен диагноз: СД 2 типа. Пациент был выписан с рекомендациями приема ОМТ: иАПФ (периндоприл), БАБ бисопролол), индапамид, амлодипин, аторвастатин; назначена двойная антитромботическая терапия: аспирин и клопидогрель - 12 месяцев. Назначена сахароснижающая терапия (метформин). В течение длительного времени пациент наблюдался амбулаторно по месту жительства, состояние оставалось удовлетворительным. Госпитализирован по рекомендации кардиолога с целью дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

При осмотре в отделении состояние пациента средней тяжести. Рост: 171 см. Вес: 90 кг. ИМТ: 30,78 кг/м. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Патологических аускультативных шумов над областью сердца нет. Частота пульса: 67 уд./мин. АД: 135/80 мм рт.ст.. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Дизурических расстройств нет. Симптом поколачивания отрицательный. Очаговой неврологической симптоматики нет.

По данным лабораторного исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи) – без особенностей. Уровень гемоглобина: 148 г/л; глюкоза плазмы натощак: 5,7

ммоль/л; креатинин: 92 мкмоль/л; СКФ по СКD-EPI – 71 мл/мин/1,73м². Результаты липидного профиля – без особенностей.

По данным инструментальных обследований (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД) данных за нарушения ритма, ишемическую динамику конечной части желудочкового комплекса, нестабильность гемодинамических показателей получено не было. По данным эхокардиографии выявлена незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ. Фракция выброса левого желудочка: 60 %.

С целью уточнения состояния коронарного русла проведена КАГ. Выявлен выраженный кальциноз коронарных артерий, стенозирование передней межжелудочковой артерии в среднем сегменте - 80%, на границе среднего и дистального отделов протяженный 90% стеноз, в апикальном отделе - 95 % стеноз. Огибающая артерия: стент проходим, без признаков рестеноза, в проксимальном отделе артерии тупого края стеноз 90%, задне-боковая ветвь - 90% стеноз, задняя межжелудочковая ветвь - 95% стеноз. Правая коронарная артерия: диффузно сужена на всем протяжении. В связи с многососудистым поражением коронарных артерий, высоким риском ССО при проведении ЧКВ от реваскуляризации было принято решение отказаться, пациенту было рекомендовано продолжить прием медикаментозной терапии. Учитывая стабильное состояние пациента и заключение эндокринолога, коррекция терапии не потребовалась.

Пациент был отобран для участия в группе УНКП. Перед началом курса УНКП был выдержан период в 4 недели после проведения КАГ с целью предупреждения развития кровотечения из места пункции во время процедуры. Непосредственно перед началом курса было выполнено УЗИ вен нижних конечностей: признаков тромбоза и посттромбофлебитических изменений не выявлено. Пациенту был проведен тест 6-ти минутной ходьбы (дистанция - 380 м). По данным опросника SF-36: 45,7 и 49,1 баллов для физического и психологического компонентов здоровья соответственно.

При оценке капиллярного русла значение ПКСп составило 72,6 кап./мм², а значения ПКСрг и ПКСво - 71,6 и 79,6 кап./мм². ППК и ПКВ были рассчитаны на

уровнях 89,95 и -1,26. По данным ФПГ выявлено нарушение структурного (индекс отражения - 32,3%) и функционального состояния микроциркуляции (индекс окклюзии - 1,3), повышение индекса жесткости крупных артерий (индекс жесткости - 9,1 м/с) и снижение уровня фазового сдвига (сдвиг фаз - 7,4 м/с). Показатели аппланационной тонометрии находились в пределах нормальных значений. Был проведен дополнительный забор крови для определения маркеров гликемического контроля: гликемия натощак: 4,7 ммоль/л; инсулин: 24,94 мкЕд/мл; НОМА-IR: 5,21; HbA1c – 6,2%. Таким образом, показатели гликемии находились в пределах целевых значений, что свидетельствовало об эффективности и достаточности медикаментозной терапии.

После исключения противопоказаний, был начат курс УНКП (1 час в сутки, при давлении в манжетах 240 мм рт.ст.), проводившийся 5 дней в неделю, на протяжении 7 недель. Во время УНКП пациент продолжал принимать ОМТ в полном объеме. За все время курса нежелательных реакций выявлено не было.

Через 7 недель было отмечено увеличение дистанции 6-ти минутной ходьбы на 57 м. Дистанция ходьбы через 3 месяца составила +65 м к исходному, что свидетельствует об эффективности УНКП в отношении толерантности к физической нагрузке. Подтверждением этому служит снижение частоты эквивалентов стенокардии с 7 до 4 раз в неделю сразу по окончании курса УНКП и уменьшение до 3 через 3 месяца наблюдения. Значение физического компонента качества жизни по данным опросника SF-36 в течение 3 месяцев повысилось до 46,4, психологическое качество жизни возросло до 62,6 баллов. Также, за 3 месяца, вес пациента снизился с 90 до 88 кг.

По данным капилляроскопии сразу через 3 месяца наблюдения обращало на себя внимание увеличение плотности капиллярной сети в покое и в пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией до 85, 88 и 88 кап/мм² соответственно. При оценке состояния крупных сосудов было отмечено снижение индекса жесткости крупных артерий (8,5 м/с) и повышение сдвига фаз (8,6 м/с). Центральное систолическое давление в аорте и радиальный индекс аугментации сохранялись в пределах нормальных значений. Показатели микроциркуляции

также продемонстрировали улучшение: индекс отражения составил 31,3%, индекс окклюзии - 1,5. При исследовании динамики маркеров гликемического контроля, было обнаружено снижение уровня гликемии натощак (4,1 ммоль/л), стабильный уровень инсулина (10,92 мкЕд/мл), снижение индекса инсулинорезистентности (до 1,99) и уровня гликированного гемоглобина (до 5,6%).

Таким образом, целостный анализ полученных результатов у данного пациента показывает улучшение структурного и функционального состояния сосудистого русла, а также позитивную динамику гликемических показателей на фоне УНКП и консервативной терапии. Эти изменения оказали положительное влияние на толерантность к физической нагрузке и частоту приступов стенокардии и ее эквивалентов, что благотворно сказалось на качестве жизни. Таким образом, конкретный пример позволяет говорить об эффективности сочетания УНКП с консервативной терапией в лечении стабильной ИБС в сочетании с СД 2 типа у данного пациента.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данное исследование было посвящено исследованию возможностей УНКП в терапии стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа. С этой целью была определена небольшая, но репрезентативная группа больных с верифицированной ИБС и диабетом, полностью соответствовавших критериям включения. После исключения всех противопоказаний и распределения пациентов на группы вмешательства было проведено физикальное, инструментальное и лабораторное обследование, позволившее оценить исходные характеристики клинической картины, состояния сосудистого русла и гликемического контроля. Для проведения диагностики использовались современные методы оценки крупных, мелких артерий капиллярного русла. Дизайн исследования позволил оценить динамику исходных значений на фоне как ОМТ, так и сочетания курса УНКП с ОМТ, а также провести сравнительный анализ полученных данных и оценить взаимосвязь результатов.

До начала исследования была проанализирована сопоставимость двух групп пациентов по базовым клинико-лабораторным показателям и профилю медикаментозной терапии. Для дальнейшего клинического обследования важное значение имела потребность пациентов обеих групп в препаратах нитроглицерина, которая была объективно мала в обеих наблюдаемых группах: 10% и 20% в группах УНКП и ОМТ соответственно). Низкая потребность в нитратах, наиболее вероятно, обусловлена подбором антиишемической терапии в числе ОМТ и снижением на этом фоне частоты и интенсивности стенокардии, а также ее эквивалентов [5]. Учитывая малую распространенность препаратов нитроглицерина среди пациентов обеих групп, достоверно оценить изменение потребности в данных препаратах, а также сравнить межгрупповую динамику потребности в нитратах на фоне терапии УНКП+ОМТ либо только ОМТ не представлялось возможным. Тем не менее, в данном исследовании была изучена динамика ФК стенокардии по классификации CCS и частота приступов дискомфорта за грудиной, либо эквивалентов стенокардии, в обеих группах.

По завершении трехмесячного периода все 40 наблюдаемых пациентов отмечали субъективное улучшение самочувствия различной степени выраженности. Оценка клинического состояния показала, что в группе УНКП наблюдалась более выраженная стабилизация таких гемодинамических показателей, как ДАД и ЧСС. Вместе с тем, в данной работе не было продемонстрировано положительного влияния УНКП в отношении САД. При этом динамика ДАД являлась значимой при сопоставлении с динамикой ДАД в группе ОМТ ($p < 0,05$) через 3 месяца терапии, в то время как сразу по завершении курса УНКП динамика внутри группы оставалась незначимой.

Такие изменения в отношении ДАД можно объяснить несколькими причинами. Несомненно, одной из таких причин является более высокая приверженность пациентов к лечению в группе УНКП, вследствие более длительного амбулаторного наблюдения. Регулярный прием медикаментозной терапии, которая не изменялась в течение нескольких месяцев до и 3 месяцев после включения в исследование позволил достичь целевых цифр АД у тех пациентов из группы вмешательства, у которых на исходном уровне наблюдалось умеренное повышение САД и ДАД. Кроме того, согласно имеющимся данным, УНКП способствует снижению уровня АД у больных ИБС [190, 191]. Вместе с тем, исследование Мау О. И соавт. свидетельствует, что эффект УНКП в отношении уровня АД не обладает высокой продолжительностью действия [192].

Во-вторых, отсутствие значимого снижения ДАД в первые 7 недель терапии могло быть обусловлено воздействием УНКП на сосудистую систему пациента [193]. Основой улучшения коронарной перфузии после УНКП является диастолическая аугментация, вызванная повышением диастолического давления в аорте во время каждой процедуры [194]. При этом более высокие уровни диастолической аугментации во время УНКП ассоциированы с большим уровнем снижения частоты ангинозных приступов и снижением ФК стенокардии [97].

Отмеченное в ходе данной работы снижение уровня ЧСС наиболее вероятно ассоциировано с проводимой медикаментозной терапией. В сочетании с курсом УНКП, ОМТ в группе вмешательства оказала гемодинамический эффект,

достаточный для значимого урежения ЧСС. Основой такого воздействия может являться повышение поток-зависимой вазодилатации, что способствует увеличению снабжения миокарда кислородом и улучшает реакцию ЧСС на физическую нагрузку у пациентов с ИБС [98, 136, 195-197].

Выявленная в настоящем исследовании положительная динамика ИМТ у пациентов группы УНКП, вероятно, может быть объяснена несколькими механизмами. Одним из таких механизмов может являться повышение уровня физической активности на фоне терапии УНКП в группе вмешательства. По данным Zhao M. и соавт., УНКП значительно улучшила выносливость к физической нагрузке у здоровых взрослых, что является подтверждением тренирующего эффекта УНКП [113, 139]. Другой возможной причиной снижения ИМТ могла выступить большая приверженность пациентов из группы УНКП к терапии и физической нагрузке на фоне более длительного (в течение 7 недель) ежедневного наблюдения, что могло способствовать более значимой потере веса и снижению ИМТ. Кроме того, несмотря на отсутствие исходных различий показателя между группами, уровень ИМТ в группе вмешательства исходно был несколько ниже, чем в группе ОМТ, что могло оказать влияние на итоговые результаты.

Преимущества метода УНКП в отношении снижения частоты ангинозных приступов и потребности в нитратах, а также уменьшения стенокардии по CCS были неоднократно подтверждены в ранее проведенных исследованиях [105, 128, 198, 199]. Результаты данного исследования подтверждают указанные выводы в том числе в группе пациентов с СД 2 типа. Положительная динамика в отношении частоты стенокардии является значительным показателем влияния УНКП на клиническое состояние пациентов и может служить одним из первых субъективных признаков эффективности терапии. Вместе с тем, частота стенокардии оценивалась у большинства пациентов на основании эквивалентов стенокардии, поскольку распространенность типичных ангинозных приступов была крайне низкой (до 10% в каждой группе). Значительная распространенность безболевого ишемии миокарда среди пациентов с СД 2 типа может являться основной причиной малой частоты типичных ангинозных приступов. Основой клинической

картины заболевания у таких пациентов являются жалобы на одышку и умеренный дискомфорт в груди при физической нагрузке. Тем не менее, эти симптомы прогностически являются не менее значимыми, чем типичная стенокардия, и потому должны быть учтены при оценке клинической картины заболевания [60].

Согласно работе Wu E. et al., в числе предикторов ответа на лечение УНКП особое значение имеет толерантность к физической нагрузке [153]. Тест 6-ти минутной ходьбы был выбран в качестве одного из наиболее простых и достоверных неинвазивных тестов для оценки переносимости физических нагрузок [186]. Оценка результатов проводилась в соответствии минимальным клинически значимым различием дистанции 6-ти минутной ходьбы. Согласно результатам ранее проведенных исследований, минимальный клинически значимый прирост дистанции 6-ти минутной ходьбы у пациентов с ИБС после ОКС составляет 25 м, у пациентов с ИБС после КШ – 42,5 м, у пациентов с ХСН - 50 м, у больных хронической обструктивной болезнью легких – 25 м.

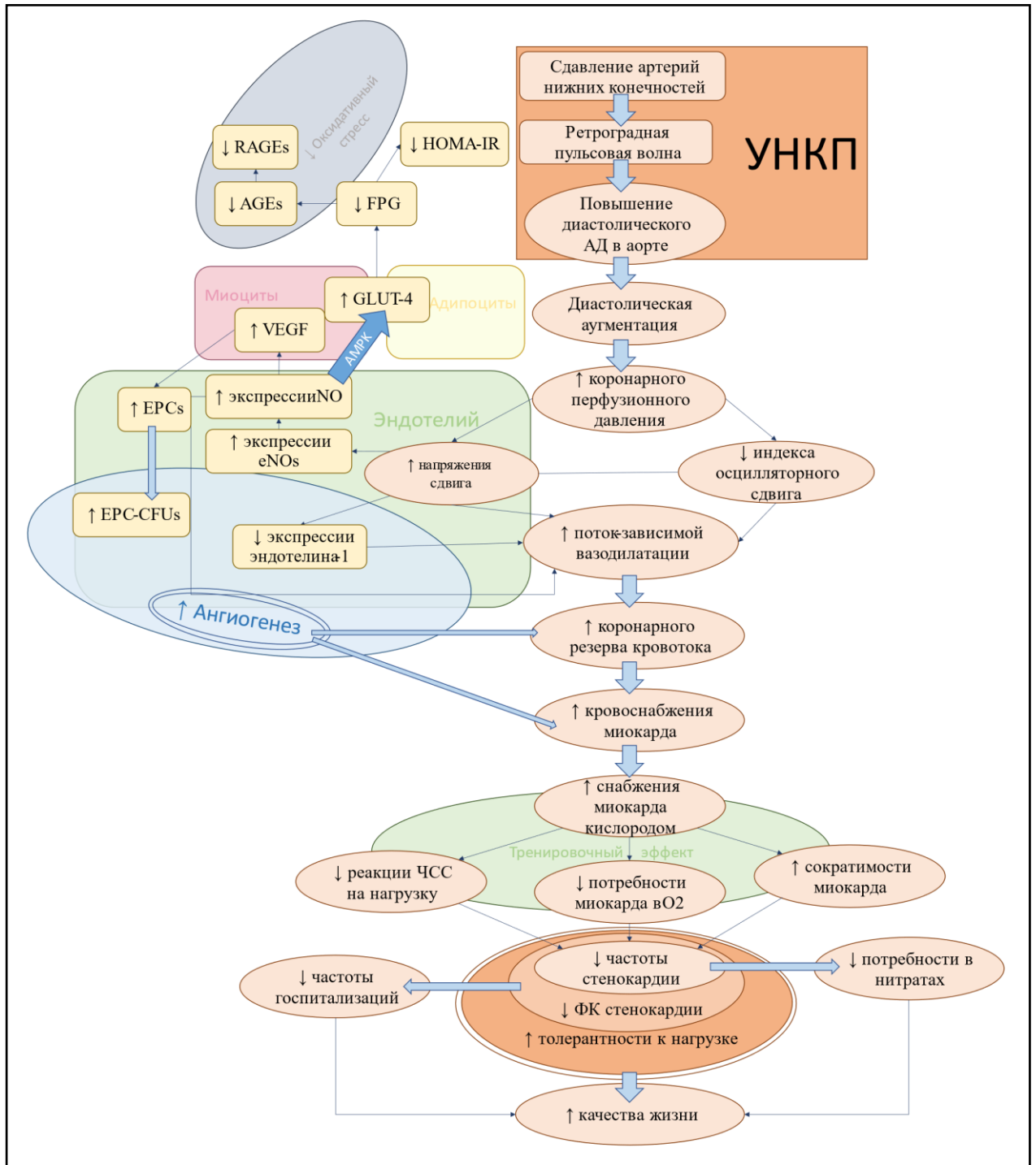
Для оценки результатов исследования была выбрана наибольшая минимально клинически значимая дистанция в 50 метров [189, 200-202]. Данное расстояние превышает дистанцию ходьбы, минимально клинически значимую для пациентов, перенесших ОКС, больных с ХСН, а также хронической обструктивной болезнью легких. Таким образом, больший минимально значимый прирост дистанции ходьбы должен был соответствовать пациентам со стабильной ИБС, находящимся на ОМТ. Данная величина минимально значимого прироста дистанции также была использовано для уточнения обоснованности размера выборки исследования.

Динамика дистанции ходьбы по результатам данного исследования составила + 41,5 [23,5; 74,0] м в группе УНКП против +7,5 [-12,0; 17,0] м в группе ОМТ. Согласно результатам проведенных исследований, указанный эффект может сохраняться до 12 месяцев после курса терапии УНКП даже у пациентов с рефрактерной стенокардией [203]. В группе вмешательства выделялись 8 пациентов, превысивших указанное расстояние ходьбы, тогда как лишь один пациент из группы ОМТ прошел расстояние, равное или более указанного. Тем самым была определена

возможность УНКП-терапии, применяемой в дополнение к ОМТ, значимо влиять на толерантность к нагрузке у пациентов с сопутствующим СД 2 типа.

Эффективность влияния УНКП на клинический статус и качество жизни пациентов со стабильной ИБС подтверждается результатами многих исследований в этой области [102, 104, 130, 204]. Результаты нашей работы свидетельствуют о том, УНКП обладает умеренной эффективностью в отношении качества жизни у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа. Улучшение РН и МН, оцененное на основании опросника SF-36, является субъективным показателем, однако имеет немалую значимость для самих пациентов. Различие динамики РН и МН между группами являлось статистически значимым, что подтверждает положительное влияние УНКП при использовании ее в качестве дополнения к фармакотерапии для лечения стабильной ИБС с сопутствующим СД.

Согласно данным предыдущих исследований, состояние сосудистого русла и диастолической функции сердца является определяющим показателем объективной положительной динамики пациентов. По данным Urago H. и соавт., УНКП не влияет на систолическую функцию сердца, однако способствует улучшению диастолического наполнения, конечно-диастолического давления в левом желудочке и пиковой скорости наполнения ЛЖ по данным радионуклидной сцинтиграфии [205]. Повышение диастолического наполнения служит одним из важных факторов улучшения перфузии КА. Результаты исследования Beck D.T. и соавт. свидетельствуют, что терапия УНКП способствует повышению коронарного перфузионного давления и улучшает субэндокардиальную перфузию на 30% [137]. Такие изменения способствуют повышению коронарного резерва кровотока, улучшению снабжения миокарда кислородом и повышению сократимости миокарда [94, 95, 197]. Уменьшение несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой приводит к уменьшению приступов стенокардии, потребности миокарда в кислороде, а также улучшению ФК стенокардии [105, 206-207]. Результатом взаимодействия всех указанных факторов становится повышение толерантности к нагрузке и улучшение качества жизни (Рисунок 31).



NO – nitric oxide, оксид азота; eNOs – endothelial NO-synthase, эндотелиальная NO-синтаза; VEGF – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста; EPC – endothelial progenitor cells, эндотелиальные клетки – предшественники; EPC-CFU – endothelial progenitor cells colony-forming units – колониобразующие единицы эндотелиальных клеток-предшественников; AMPK – AMP-activated protein kinase signaling pathway, сигнальный путь аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы; FPG – fasting plasma glucose, глюкоза плазмы натощак; HOMA-IR – homeostasis model of insulin resistance, индекс инсулинорезистентности

Рисунок 31 – механизмы влияния УНКП на состояние сосудистого русла и маркеры гликемического контроля

В то же время, несмотря на проводимые исследования, многие звенья в физиологии изменений, индуцируемых УНКП, по-прежнему остаются неизученными. Таким образом, важным этапом исследования являлась оценка состояния капиллярного русла. Динамика структурно-функциональных показателей была значима для уточнения механизма воздействия терапии УНКП, в особенности у пациентов с таким отягощающим фактором, как СД 2 типа. Согласно данным проведенных исследований, одной из основных точек воздействия УНКП на структуру и функциональную способность эндотелия может являться защита эндотелиальных клеток сосудов от апоптоза [208]. Кроме того, в основе многих положительных клинических эффектов УНКП лежат процессы неоангиогенеза в микроциркуляторном и капиллярном русле [209, 210].

Рост капилляров русла обусловлен сложным каскадом реакций, протекающих в эндотелии [211]. Повышение напряжения сдвига вызывает активацию синтетической функции эндотелия с увеличением секреции вазоактивных молекул (NO, эндотелин-1), а также экспрессии ростовых факторов, таких, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor - VEGF), что положительно отражается на росте новых сосудов, в том числе коронарного русла [141, 212]. Согласно данным Uchida С. и соавт., повышение продукции NO стимулирует экспрессию VEGF в миоцитах, что способствует надлежащему ремоделированию микроциркуляторного русла [213]. Благодаря стимуляции напряжения сдвига, УНКП вызывает усиление высвобождения NO с последующим повышением экспрессии VEGF и поддержанием его уровня [100]. В свою очередь, VEGF выступает в качестве одного из важнейших звеньев в каскаде реакций ангиогенеза, и повышение его концентраций имеет прямую связь с повышением капиллярной плотности [214, 215]. Плотность капиллярной сети является одним из ключевых параметров, оцениваемых на основании капилляроскопии околоногтевого ложа, и имеет большое значение для диагностики нарушений микроциркуляции [216, 217]. Таким образом, прирост плотности капиллярной сети в покое (+4,65%, $p < 0,05$), отмеченный в группе УНКП

через 3 месяца, является показателем медленной перестройки и объективного улучшения состояния капиллярного русла.

Не менее важную роль в оценке состояния капиллярного русла играют такие показатели, как плотность капиллярной сети в пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией. Доказано, что капилляры, которые перфузируются прерывисто в состоянии покоя, служат важным резервом и активно вовлекаются в перераспределение кровотока на фоне реактивной гиперемии [218]. Таким образом, в норме при проведении пробы с реактивной гиперемией отмечается увеличение количества перфузируемых капилляров, что обеспечивается включением в кровоток капилляров резерва. При этом полноценный уровень функционирования микроциркуляторного русла обеспечивается быстрым включением механизмов контроля, таких, как локальные метаболические реакции и миогенная активность. Функциональное разрежение капиллярной сети может быть выявлено в случае повышенной констрикции прекапилляров, что свидетельствует о нарушениях контролирующих механизмов [162, 219]. Продемонстрированное в данном исследовании воздействие не только на структурно-функциональные показатели, но и на капиллярную плотность в покое свидетельствует о том, что УНКП способствует активации неоагниогенеза в том числе в группе пациентов с давним (10,5 [7,5; 14,0] лет) анамнезом СД 2 типа.

Исходные значения плотности капиллярной сети у пациентов обеих групп соответствовали принятым в данном исследовании значениям нормы, что может быть обусловлено несколькими причинами. Первой из них является отсутствие валидированных значений плотности капиллярной сети, на основании которых возможно проведение точной оценки выявленных изменений и соотнесение их с вариантами нормы. В данной работе, с учетом полученных значений, большее внимание уделялось исходной сопоставимости значений плотности капиллярной сети, а также собственно динамике полученных значений. Во-вторых, не исключено наличие у пациентов с ИБС и СД 2 типа, при длительном течении сопутствующих заболеваний, ряда компенсаторных реакций на фоне принимаемой терапии, обеспечивающих медленное развитие коллатерального кровотока. В то же

время, СД является отягощающим фактором у пациентов со стабильной ИБС и влияет на нарушение развития коллатерального кровотока, что подтверждается выводами ряда других исследований, в том числе собственных [217, 220-222].

Пристальное внимание при оценке эффективности УНКП-терапии обращают на себя сосудистые изменения, возникающие на всех уровнях сосудистого русла. Одним из наиболее быстро возникающих эффектов, оказываемых УНКП, является повышение диастолического давления в аорте, фиксируемое во время процедуры, следствием которого становится диастолическая аугментация [99, 223]. В свою очередь, диастолическая аугментация при УНКП снижает жесткость крупных артерий и улучшает характеристики отражения волн у пациентов с рефрактерной стенокардией. Эти изменения приводят к снижению постнагрузки ЛЖ и потребности миокарда в кислороде, а также уменьшают частоту стенокардии [206].

Обнаруженные в данном исследовании изменения структурного и функционального состояния крупных сосудов, выявленные по результатам аппланационной тонометрии и фотоплетизмографии, подтверждают указанный механизм. Так, согласно данным ранее проведенных исследований, повышение сосудистой жесткости приводит к раннему появлению волны отражения, что влияет на повышение центрального систолического давления в аорте с увеличением нагрузки на левый желудочек, и снижение ДАД с потенциальным уменьшением коронарного кровотока [224, 225]. Снижение индекса жесткости и центрального систолического давления в аорте, продемонстрированное в данном исследовании только в группе УНКП и значимое при проведении межгруппового сравнения, свидетельствует о возможности УНКП-терапии препятствовать прогрессирующему повышению сосудистой жесткости у пациентов с ИБС и СД 2 типа. Несмотря на отсутствие значимой динамики радиального индекса аугментации, наблюдалась тенденция к снижению показателя через 3 месяца наблюдения. Кроме того, отсутствие каких-либо значимых положительных изменений в группе ОМТ позволяет говорить о преимуществах УНКП терапии при добавлении ее к медикаментозному лечению.

Сдвиг фаз крупных артерий является показателем, характеризующим длительность задержки прохождения сигнала пульсовой волны дистальнее места окклюзии при проведении окклюзионной пробы. Значение сдвига фаз напрямую зависит от уровня синтеза NO и его дальнейшего вазодилатирующего влияния на гладкомышечные клетки стенки крупных мышечных артерий. Повышение уровня синтеза NO приводит к более выраженной вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией, а расширение артерии, в свою очередь, обеспечивает снижение скорости распространения пульсовой волны [172, 226]. Вторым по важности показателем, позволяющим оценить уровень синтеза NO, является индекс окклюзии, который также характеризует изменение амплитуды пульсовой волны артерий малого калибра. Значение индекса окклюзии отражает эффективность воздействия NO, выделившегося во время окклюзионной пробы, на гладкомышечный слой стенки мелких резистивных артерий и артериол [227]. Указанные параметры, выявленные по результатам окклюзионной пробы, характеризуют различные отделы сосудистого русла и таким образом позволяют получить представление о функциональных возможностях эндотелия от мелких до крупных магистральных сосудов. Таким образом, положительная динамика сдвига фаз и индекса окклюзии в группе УНКП подтверждает влияние метода на синтез NO с последующим улучшением функционального состояния различных отделов артериального русла [141, 213].

В основе гомодинамических эффектов УНКП лежит повышение напряжения сдвига во время процедур. Увеличение напряжения сдвига сопровождается ростом экспрессии эндотелием NO, который выступает в качестве одного из важнейших вазодилататоров. Кроме того, улучшение функции эндотелия за счет увеличения напряжения сдвига вызывает снижение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, подавление образования внеклеточного матрикса и, в результате, ингибирует развитие атеросклероза [143, 144, 228].

В данном исследовании такой показатель состояния микроциркуляторного русла, как индекс отражения, исходно находился на уровне верхней границы референтного диапазона и через 3 месяца наблюдения продемонстрировал

постепенное, но достоверное снижение только в группе УНКП. В то же время исходные значения индекса отражения в группе ОМТ находились вне оптимальных значений, но близко к верхней границе диапазона, что объясняет сопоставимость исходных данных при межгрупповом сравнении. Относительно нормальные значения показателя на исходном уровне могли быть обусловлены приемом медикаментозной терапии, включающей ряд препаратов, таких, как ингибиторы АПФ (периндоприл) [229].

Динамика структурных показателей состояния сосудистого русла может свидетельствовать об устойчивости оказанного влияния терапии УНКП. По данным проведенного ранее исследования, сосудистые эффекты УНКП сохраняются от 3 до 6 месяцев [204]. Результаты других работ свидетельствуют о том, что стабильность положительного эффекта УНКП в среднем ограничивается 6 месяцами, в течение которых продолжает развиваться каскад реакций ангиогенеза и поддерживаются приобретенные эффекты [213, 230]. Таким образом, несмотря на то, что имеются данные о более длительном положительном воздействии терапии УНКП, в настоящее время рекомендовано проводить повторные курсы УНКП 1-2 раза в год [105, 231].

Наряду с изучением состояния сосудистого русла, оценка маркеров гликемии являлась важным этапом данной работы и включала в себя изучение динамики четырех показателей, характеризующих как краткосрочный, так и долговременный гликемический контроль. Динамика HbA1c, продемонстрированная данной работе, может быть обусловлена как недостаточным контролем за диетой больных, так и небольшим объемом выборки, либо недостаточностью динамики уровня гликемии для появления значимого снижения гликированного гемоглобина. Результаты исследования Sardina P.D. и соавт. свидетельствуют, что на фоне терапии УНКП наибольшее снижение HbA1c наблюдалось в первые несколько недель, с постепенным уменьшением динамики к концу третьего месяца наблюдения и возвращением к исходному значению на уровне 6 месяцев [25].

Согласно данным ряда исследований, терапия УНКП в целом способна оказывать положительное воздействие на течение СД 2 типа и способна влиять на

компенсацию диабета различными путями. Так, Sardina P.D. и соавт. в своей работе сообщают, что УНКП способствует снижению концентрации конечных продуктов гликирования и их рецепторов у этой группы больных до 6 месяцев после лечения [213]. При оценке показателей гликемического контроля, авторами было выявлено снижение гликемии натощак (-14,6 и -12,0%) и постпрандиальной гликемии (postprandial glucose, PPG) (-14,6 и -13,5%) через 48 часов и через 2 недели после курса соответственно [25]. В нашем исследовании положительная динамика глюкозы плазмы натощак в группе УНКП составила -6,36 [-10,68; 2,46]% через 7 недель и -10,15 [-19,07; -3,93]% через 3 месяца после включения в исследование ($p < 0,05$). Важное значение в отношении рутинного гликемического контроля имела длительность нормализации значений гликемии натощак: через 5 недель после завершения курса УНКП (3 месяца от включения в исследование) показатель сохранялся на уровне ниже исходного. Дизайн данного исследования не предполагал уменьшение либо смену сахароснижающей терапии, что не позволяет полностью исключить эффективность медикаментозного лечения. Однако отсутствие положительной динамики гликемии натощак в группе ОМТ, а также значимость снижения уровня гликемии в группе УНКП при проведении межгруппового сравнения позволяет предполагать немалую значимость дополнительного назначения курса УНКП в группе вмешательства. В то же время, умеренное повышение уровня индекса инсулинорезистентности в группе ОМТ, ассоциированное с увеличением уровня инсулина, не представляло клинической значимости в связи с сохранением медианы значений по группе в пределах референтного интервала.

Поэтапный механизм влияния УНКП на динамику показателей гликемического контроля еще не был установлен, однако уже появляются первые данные, проливающие свет на данный вопрос. Согласно результатам исследования Martin J.S. и соавт., лечение УНКП оказывает значимое влияние на уровень экспрессии транспортного белка глюкозы GLUT-4, обеспечивающего поступление глюкозы в клетки различных тканей, что отражается не только на уровне гликемии, но и на инсулинорезистентности в целом [232-234]. Кроме того, благодаря

воздействию на концентрации глюкозы в плазме крови, терапия УНКП обеспечивает снижение уровней конечных продуктов гликирования (AGEs), и замедляет экспрессию рецепторов к ним (RAGEs), что приводит к уменьшению оксидативного стресса и системного воспаления [213]. Накапливаясь в организме, конечные продукты гликирования активно участвуют в том числе в процессах старения и прогрессировании эндотелиальной дисфункции. Таким образом, уменьшение их синтеза может благотворно влиять на состояние сосудистой стенки [235, 236]. В данном исследовании наблюдалась значимая стабилизация уровня гликемии, а также индекса инсулинорезистентности, сохранявшаяся в течение 3 месяцев от исходного, что может косвенно свидетельствовать о стойкости изменений и служит подтверждением вышеуказанного процесса.

Одним из механизмов воздействия УНКП на показатели гликемического контроля также является напряжение сдвига. По данным исследования Walsh L.K. и соавт., эндотелий артериол, подвергнутых внутрисосудистому повышению напряжения сдвига в течение 1 ч, становится более чувствительным к инсулину, а также наблюдается повышение инсулин-индуцированной дилатации артериол. [237]. Ранее, Martin J.S. и соавт. было продемонстрировано снижение индекса инсулинорезистентности на 31% после терапии УНКП. Указанный эффект согласуется с описанным в данном исследовании снижением индекса инсулинорезистентности на фоне проведенного курса УНКП, с учетом влияния терапии УНКП на повышение уровня напряжения сдвига. Увеличение биодоступности NO, опосредованное УНКП, также может способствовать улучшению метаболизма глюкозы благодаря NO-опосредованному поглощению глюкозы [232, 238-240].

Другим механизмом улучшения транспортной доступности глюкозы, приводящим к повышению ее утилизации, служит значительное увеличение экспрессии транспортного белка GLUT-4 в мышечной и жировой ткани на 47% после курса УНКП. Данная реакция протекает по АМПК-сигнальному пути, что также стимулируется повышением экспрессии NO [232, 241, 242].

Сосудистые нарушения в целом также имеют немаловажное значение в развитии и прогрессировании нарушений обмена глюкозы. Так, ухудшение капилляризации мышц и снижение поступления питательных веществ в ткани играет важную роль в прогрессировании инсулинорезистентности [243]. Следовательно, наблюдаемое после курсовой терапии УНКП улучшение плотности капиллярной сети способствует улучшению доставки инсулина и глюкозы для поглощения тканями, что приводит к нормализации обмена глюкозы и компенсации СД 2 типа [232].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УНКП является методом терапии стабильной ИБС, включенным в стандарты ведения данного заболевания. Безопасность терапии УНКП была неоднократно подтверждена в российских и зарубежных исследованиях [102, 207, 244, 245]. На сегодняшний день, УНКП зарекомендовала свою результативность в лечении стабильной ИБС, ХСН ишемической этиологии и рефрактерной стенокардии [26, 106]. СД 2 типа некоторое время считался одним из противопоказаний к проведению УНКП, однако в последние годы метод зарекомендовал себя в качестве одного из эффективных методов неинвазивной терапии стабильной ИБС с сопутствующим диабетом. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные изучению возможностей УНКП в комплексном лечении пациентов с ИБС и СД.

В данном исследовании была проведена оценка влияния УНКП совместно с ОМТ на клинический статус, состояние сосудистого русла и показатели гликемического контроля у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа, в том числе в краткосрочной динамике до 5-6 недель после завершения курса УНКП. По результатам оценки клинического состояния пациентов на фоне терапии УНКП совместно с ОМТ было отмечено значимое улучшение гемодинамических показателей, уменьшение частоты приступов стенокардии, уменьшение ФК стенокардии по классификации CCS, а также улучшение толерантности к физической нагрузке и параметров качества жизни. Проведение сравнительного анализа результатов группы УНКП и группы ОМТ, в которой УНКП не проводилось, свидетельствовали о значительном преимуществе назначения УНКП.

Положительные изменения гемодинамических показателей, частоты приступов стенокардии и ФК стенокардии по CCS, толерантности к нагрузке и, качества жизни являлись отражением положительной динамики структурного и функционального состояния сосудистого русла в группе УНКП, от крупных магистральных сосудов до мелких мышечных артерий и капиллярного русла. У

пациентов из группы УНКП отмечалось повышение плотности капиллярной сети в области эпонихия, что свидетельствует об улучшении капилляризации тканей и нормализации функционального состояния капиллярного русла. На фоне терапии УНКП в группе вмешательства было зафиксировано снижение уровня сосудистой жесткости и повышение сдвига фаз, что свидетельствует об улучшении морфологического и функционального состояния эндотелия на уровне крупных сосудов, в то время как в группе ОМТ значимой динамики показателей не было выявлено. Позитивную динамику структуры мелких мышечных сосудов характеризовало улучшение индекса отражения, тогда как функциональные улучшения были достигнуты за счет нормализации вазомоторной функции эндотелия, которая оценивалась на основании анализа индекса окклюзии. Позитивная динамика состояния сосудистого русла в группе УНКП была значима по результатам межгруппового сравнения с результатами группы ОМТ.

Вышеописанные изменения сохранялись в течение 3 месяцев от включения в исследование (до 5-6 недель после завершения курса УНКП), что свидетельствует о стойкости полученного эффекта. Стабильность полученных изменений обеспечивалась позитивной динамикой структурного состояния сосудистого русла. Наибольшее влияние на динамику сосудистого русла предположительно оказывает эффект напряжения сдвига, усиленный добавлением УНКП к ОМТ. Повышение напряжения сдвига стимулирует экспрессию NO клетками эндотелия, что вызывает дальнейшее вовлечение его в каскад реакций ангиогенеза [143].

Также, на фоне сосудистых изменений, у пациентов группы УНКП наблюдалось улучшение значений ряда показателей гликемического контроля, таких как гликемия натощак и индекс инсулинорезистентности. Основным возможным механизмом реализации данного эффекта может служить NO-опосредованное усиление синтеза белка GLUT-4, способствующее повышению транспортной доступности глюкозы [232]. Тем не менее, механизмы влияния УНКП на параметры гликемии требуют дальнейшего изучения с оценкой возможных путей влияния метода.

Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах добавления УНКП к ОМТ в терапии больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа. Отсутствие значимых побочных эффектов и нежелательных реакций позволяет говорить о безопасности такого лечения у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД, в то время как улучшение структурных и функциональных параметров сосудистого русла опосредованно способствует положительной динамике клинического состояния пациентов, повышению толерантности к физической нагрузке, а также стабилизации ряда показателей гликемического контроля. Стойкость полученных изменений поддерживается развитием структурных изменений сосудистого русла на протяжении 3 месяцев, что обеспечивает сохранение приобретенных клинических эффектов и поддержание стабильного качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1) У больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа терапия УНКП совместно с ОМТ оказывает положительное статистически значимое влияние на клинический статус: гемодинамические показатели (ДАД, ЧСС), ИМТ, количество приступов стенокардии (-33,33 [-46,65; 0,0]%), ФК стенокардии по классификации CCS через 7 недель и 3 месяца лечения, тогда как в группе ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца наблюдается снижение ЧСС, уменьшение частоты приступов стенокардии, улучшение ФК стенокардии и незначимая тенденция к улучшению ряда показателей, таких, как САД, ДАД, ИМТ.

2) Терапия УНКП совместно с ОМТ оказывает значимое положительное влияние на динамику физического (+7,50 [0,10; 16,02]%) и психологического (5,82 [0,82; 14,84]%) качества жизни пациентов по данным опросника SF-36, и толерантности к физической нагрузке (+41,5 м по данным теста 6-ти минутной ходьбы) у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа через 3 месяца лечения, при том, что в группе ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца отмечена незначимая тенденция к улучшению указанных параметров.

3) Применение УНКП совместно с ОМТ у больных стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа оказывает значимое положительное влияние на структурное и функциональное состояние сосудистого русла: крупных артерий (в частности, снижение индекса жесткости на 5,62 [-10,70; 37,86]%), артерий малого калибра и сосудов капиллярного русла (повышение плотности капиллярной сети в покое на 4,62 [-0,08; 13,10]%) через 3 месяца лечения. У пациентов группы ОМТ, в которой УНКП не проводилась, через 3 месяца лечения не отмечается значимого улучшения структурно-функционального состояния сосудистого русла.

4) Терапия УНКП совместно с ОМТ через 3 месяца лечения оказывает положительное влияние на гликемию натощак (-10,15 [-19,07; -3,93]%) и индекс инсулинорезистентности (-7,56 [-19,30; 1,44]%) и не влияет на уровень гликированного гемоглобина у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим

СД 2 типа, тогда как изолированная ОМТ не способствует значимому улучшению данных показателей через 3 месяца.

5) Влияние курсовой терапии УНКП совместно с ОМТ на показатели гемодинамики, частоту приступов стенокардии и ФК стенокардии по CCS, толерантность к физической нагрузке, качество жизни, структурно-функциональное состояние сосудистого русла и маркеры гликемического контроля (гликемию натощак и индекс инсулинорезистентности) у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа превосходит по эффективности изолированное назначение ОМТ у пациентов, которым УНКП не проводилась, через 3 месяца лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. УНКП является неинвазивным и высокоэффективным методом, положительно влияющим на клинический статус, толерантность к физической нагрузке, качество жизни, структурное и функциональное состояние сосудистого русла, а также значения гликемии и инсулинорезистентность, что позволяет использовать его в дополнение к ОМТ в лечении пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа.

2. Раннее исключение возможных противопоказаний к проведению УНКП делает проведение курса терапии безопасным для пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа в условиях продолжающегося приема ОМТ.

3. Неинвазивные методы диагностики, такие, как компьютерная видеокапилляроскопия, пальцевая фотоплетизмография и аппланационная тонометрия могут использоваться для диагностики структурных и функциональных нарушений сосудистого русла у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа до и после УНКП-терапии.

4. Оптимальный курс лечения УНКП для пациентов со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа состоит из 35 процедур продолжительностью каждая по 60 минут, проводимых ежедневно, при общей продолжительности курса в 7 недель, и может применяться в амбулаторных условиях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AGEs - конечные продукты гликирования

CAN - кардиальная автономная нейропатия

CASP - центральное систолическое давление в аорте

CCS - Канадское сердечно - сосудистое общество

FPG - гликемия натощак

GLUT4 - инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы 4 типа

HbA1c - гликированный гемоглобин

HOMA-IR - индекс инсулинорезистентности

Ю - индекс окклюзии

MH - психологическое здоровье

NO - оксид азота

PH - физическое здоровье

PPG - постпрандиальная гликемия

PS - сдвиг фаз

RAGEs - рецепторы к конечным продуктам гликирования

rAI - радиальный индекс аугментации

RI - индекс отражения

SGLT2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

SI - индекс жесткости

VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста

аГПП1 - антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

АРА II - антагонисты рецепторов ангиотензина II

БАБ - бета-адреноблокаторы

ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ИБС - ишемическая болезнь сердца

иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4

иИПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМ - инфаркт миокарда
ИМТ - индекс массы тела
КАГ - коронароангиография
КВК - компьютерная видеокапилляроскопия
КШ - коронарное шунтирование
ЛКА - левая коронарная артерия
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
МНО - международное нормализованное отношение
ОКС - острый коронарный синдром
ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия
ПКА - правая коронарная артерия
ПКВ - процент капиллярного восстановления
ПКСво - плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией
ПКСп - плотность капиллярной сети в покое
ПКСрг - плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией
ППК - процент перфузируемых капилляров
СД - сахарный диабет
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
УНКП - усиленная наружная контрпульсация
ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка
ФК - функциональный класс
ФП - фибрилляция предсердий
ФПГ - фотоплетизмография
ХБП - хроническая болезнь почек
ХМ ЭКГ - холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association / C. W. Tsao, A. W. Aday, Z. I. Almarzooq [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – № 8. – P. 153-639.
2. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Naghavi, H. Wang, R. Lozano [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – № 9963. – P. 117-171.
3. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics / A. K. Malakar, D. Choudhury, B Halder. [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 234. – № 10. – P. 16812-16823.
4. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, S. S. Virani., C. W. Callaway [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 12. – P. E67-E492.
5. Клинические Рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 104 с.
6. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: A pooled analysis / G. M. Singh, G. Danaei, F. Farzadfar [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – e65174.
7. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry / M. A. Cavender, P. G. Steg, S. C. Smith [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – № 10. – P. 923-931.
8. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus / D. Lovic, A. Piperidou, I. Zografou // *Current Vascular Pharmacology*. – 2019. – Vol. 18. – № 2. – P. 104-109.
9. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease / D. N. Koye, D. J. Magliano, R. G. Nelson, M. E. Pavkov // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 121-132.

10. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 183. – P. 109-119.
11. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.]. // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 144-159.
12. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 83.
13. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376. – № 15. – P. 1407-1418.
14. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks: Findings From the Swedish National Diabetes Registry / N. Sattar, A. Rawshani, S. Franzén. [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – № 19. – P. 2228-2237.
15. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A Scientific Statement from the American Heart Association / S. V. Arnold, D. L. Bhatt, G. W. Barsness [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 19. – e779-e806.
16. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – № 6. – № 122. – С. 30-37.
17. Outcomes in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the Current Era: A Report from the Prevention of REStenosis with

Tranilast and its Outcomes (PRESTO) Trial / V. Mathew, B. J. Gersh, B. A. Williams [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – № 4. – P. 476-480.

18. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes / G. Paramasivam, T. Devasia, A. Jayaram [et al.] // *Anatolian journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 23. – № 1. – P. 28-34.

19. Predictors of recurrent angina in patients with no need for secondary revascularization / T. Xu, Y. Li, L. D. Zhao [et al.] // *World Journal of Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 42-47.

20. Эффективность стентирования у больных с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования. Результаты 3-летнего проспективного наблюдения / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, А. Л. Крылов, Ж. В. Веснина // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2011. – № 26. – № 1-2. – С. 28-35.

21. Ближайшие и отдаленные результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях в зависимости от нарушений углеводного обмена / Е. О. Вершинина, А. Н. Репин, Т. Р. Рябова, С. Г. Гольцов // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2013. – № 28. – № 4. – С. 28-35.

22. Left main stenting in comparison with surgical revascularization: 10-year outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) le MANS trial / P. E. Buszman, P. P. Buszman, I. Banasiewicz-Szkróbka [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2016. – Vol. 9. – № 4. – P. 318-327.

23. Керен, М.А. Рецидив ишемии после открытой реваскуляризации миокарда: современное состояние проблемы, факторы риска, прогноз, тактика и результаты повторных вмешательств / М. А. Керен, А. В. Казарян // *Анналы хирургии*. – 2017. – №. 22. – № 5. – С. 257-264.

24. Outcomes of participants with diabetes in the ISCHEMIA Trials / J. D. Newman, R. Anthonopolos, G. B. J. Mancini [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 144. – № 17. – P. 1380-1395.

25. 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. – C. 745–752.

26. Refractory angina frequencies during 7 weeks treatment by enhanced external counterpulsation in coronary artery disease patients with and without diabetes / F. Sahebji, F. R. Madani, S. Komasi [et al.] // *Annals of cardiac anaesthesia*. – 2019. – Vol. 22. – № 3. – P. 278-282.

27. 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.

28. Martin, J. S. Anti-inflammatory effects of enhanced external counterpulsation in subjects with abnormal glucose tolerance / J. S. Martin, R. W. Braith // *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. – 2012. – Vol. 37. – № 6. – P. 1251-1255.

29. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – № 9859. – P. 2095-2128.

30. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015 / Roth G. A., Johnson C., Abajobir A. [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70. – № 1. – P. 1-25.

31. The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data / C. J. McAloon, L. M. Boylan, T. Hamborg [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 224. – P. 256-264.

32. Roth, G. A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action / G.A. Roth, G.A. Mensah, V. Fuster // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – № 25. – P. 2980–2981.

33. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review / R. Bauersachs, U. Zeymer, J. B. Brière [et al.] // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2019. – 2019:8295054.

34. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton // *Value in health: the journal*

- of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. – 2018. – Vol. 21. – № 7. – P. 881–890.
35. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M. A. Khan, M. J. Hashim, H. Mustafa [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – e9349.
36. Здравоохранение в России / Л. И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Г.Н. Кириллова [и др.] // Федеральная служба государственной статистики. – 2021. – 171 с.
37. Нозологическая структура потерянных лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте в Российской Федерации в 2016 г. / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, Е. В. Болотова, М. А. Старинская // *Профилактическая медицина*. – 2019. – Т. 22. – № 1. – С. 22-28.
38. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies / G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker [et al.] // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – № 9669. – С. 1083-1096.
39. Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease / W. Wang, M. Hu, H. Liu [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2021. – Vol. 33. – № 10. – P. 1943-1956.e2.
40. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants / B. Zhou, Y. Lu, K. Hajifathalian [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – № 10027 – P. 1513–1530.
41. IDF Diabetes Atlas, 10th edition / D. J. Magliano, J. Dianna, E. J. Boyko [et al.] // International Diabetes Federation. – 2021. – 141 p.
42. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries / T. Vos, R. M. Barber, B. Bell [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9995. – P. 743–800.
43. Tassé, M. International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10) / M. Tassé // Geneva: World Health Organization. – 2017.

44. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца - есть ли возможность объединения? / С. А. Бойцов, И. В. Самородская, А. С. Галявич [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 143. – № 3. – С. 63-71.
45. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC State-of-the-Art Review / R. Ferraro, J. M. Latina, A. Alfaddagh [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76. – № 19. – P. 2252–2266.
46. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – № 20. – P. e618–e651.
47. de Jong, M. Diabetes, glycated hemoglobin, and the risk of myocardial infarction in women and men: A prospective cohort study of the UK Biobank / M. de Jong, M. Woodward, S. A. E. Peters // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43. – № 9. – P. 2050–2059.
48. Association between prediabetes and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis / X. Cai, Y. Zhang, M. Li [et al.] // The British Medical Journal. – 2020. – Vol. 370. – P. 848-849.
49. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes / N. J. Morrish, S. L. Wang, L. K. Stevens [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. Suppl 2. – P. S14–S21.
50. Coronary revascularization in diabetic patients: A systematic review and bayesian network meta-analysis / B. Tu, B. Rich, C. Labos, J. M. Brophy // Annals of internal medicine. – 2014. – Vol. 161. – № 10. – P. 724–732.
51. Do glucose and lipids exert independent effects on atherosclerotic lesion initiation or progression to advanced plaques? / J. E. Kanter, F. Johansson, R. C. LeBoeuf, K. E. Bornfeldt [et al.] // Circulation research. – 2007. – Vol. 100. – № 6. – P. 769–781.
52. Effect of glucose levels on cardiovascular risk / A. V. Poznyak, L. Litvinova, P. Poggio [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11. – № 19. – P. 3034.
53. Advanced glycation end products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes / J. Koska, A. Saremi, S. Howell [et al.] // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – № 3. – P. 570–576.

54. Adenoviral delivery of a leukocyte-type 12 lipoxygenase ribozyme inhibits effects of glucose and platelet-derived growth factor in vascular endothelial and smooth muscle cells / M. K. Patricia, R. Natarajan, A. N. Dooley [et al.] // *Circulation Research*. – 2001. – Vol. 88. – № 7. – P. 659-665.
55. The atherogenic role of circulating modified lipids in atherosclerosis / V. I. Summerhill, A.V. Grechko, S. F. Yet [et al.] // *International journal of molecular sciences*. 2019. – Vol. 20. – № 14. – P. 3561.
56. Toklu, B. Comparison of coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes / B. Toklu, S. Bangalore // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 377.
57. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes / M. K. Rutter, S. T. Wahid, J. M. McComb, S. M. Marshall // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 40. – № 1. – P. 56-61.
58. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death / X. Jouven, R. N. Lemaître, T. D. Rea [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26. – № 20. – P. 2142–2147.
59. Prognostic impact of the presence and absence of angina on mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: Results from the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) trial / G. R. Dagenais, J. Lu, D. P. Faxon [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. Vol. 61. – № 7. – P. 702-711.
60. Identification of Silent Myocardial Ischemia in Patients with Long-Term Type 1 and Type 2 Diabetes / D. Rokicka, A. Božek, M. Wróbel [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – T. 19. – № 3. – C. 1420.
61. Residual angina after elective percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus / A. Grodzinsky, M. Kosiborod, F. Tang [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10. – № 9. – e003553.

62. Fisher, V. L. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives / V. L. Fisher, A. A. Tahrani // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 419–434.
63. Vinik, A. I. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A. I. Vinik, D. Ziegler // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – № 3. – P. 387–397.
64. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients / A. Moțățaiianu, S. Maier, Z. Bajko [et al.] // *BMC Neurology*. – 2018. – T. 18. – № 1. – Vol. 126.
65. Spallone, V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet / V. Spallone // *Diabetes & metabolism journal*. – 2019. – Vol. 43. – № 1. – P. 3–30.
66. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / R. Pop-Busui, G. W. Evans, H. C. Gerstein [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – № 7. – P. 1578–1584.
67. 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.
68. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society / Canadian Pain Society joint guidelines / M. McGillion, H. M. Arthur, A. Cook [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 2 Suppl. – № 28. S20–S41.
69. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With Stable Coronary Disease. A Pre-Specified Subset Analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation) Trial / K. K. Teo, S. P. Sedlis, W. E. Boden [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – № 14. – P. 1303-1308.
70. 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. – e0210988.

71. The impact of optimal medical therapy at discharge on mortality in patients with coronary artery disease / S. J. Chen, W. Liu, B. T. Huang [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 14. – № 2. – P. 100-107.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. BARI 2D: a reanalysis focusing on cardiovascular events / S. M. Genuth, H. Vlachos, M. M. Brooks [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2019. – Vol. 94. – № 11. – P. 2249–2262.
78. 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. – e019114.
79. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease / R. Wang, P. W. Serruys, C. Gao [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 1. – P. 56–67.
80. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the

- multicentre randomised controlled SYNTAX trial / D. J. F. M. Thuijs, A. P. Kappetein, P. W. Serruys [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – № 10206. – P. 1325–1334.
81. Chaitman, B. R. Choice of initial medical therapy vs. prompt coronary revascularization in patients with type 2 diabetes and stable ischemic coronary disease with special emphasis on the BARI 2D trial results / B. R. Chaitman, M. Hadid, A. A. Laddu // *Current opinion in cardiology*. – 2010. – Vol. 25. – № 6. – P. 597–602.
82. 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.
83. The association of diabetes mellitus with clinical outcomes after coronary stenting: a meta-analysis / S. Y. Qin, Y. Zhou, H. X. Jiang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – e72710.
84. Taggart, D. P. Effect of arterial revascularisation on survival: A systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries / D. P. Taggart, R. D'Amico, D. G. Altman // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – № 9285. – P. 870–875.
85. Association of diabetes mellitus with clinical outcomes in patients with different coronary artery stenosis / H. W. Zhang, J. L. Jin, Y. X. Cao [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 214.
86. Impact of diabetes on long-term all-cause re-hospitalization after revascularization with percutaneous coronary intervention / K. N. Hansen, M. Noori, E. H. Christiansen [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2022. – Vol. 19. – № 4. – P. 1-9.
87. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus: Cumulative meta-analysis / Q. Xie, J. Huang, K. Zhu, Q. Chen // *Clinical cardiology*. – 2021. – Vol. 44. – № 7. – P. 899–906.
88. Usefulness of platelet distribution width and fibrinogen in predicting in-stent restenosis with stable angina and type 2 patients with diabetes mellitus / D. Chai, X. Yang, A. Wang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – 710804.
89. 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.

90. 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.

91. 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.

92. The role of miR-181c in mechanisms of diabetes-impaired angiogenesis: an emerging therapeutic target for diabetic vascular complications / E. L. Solly, P. J. Psaltis, C. A. Bursill, J. T. M. Tan // Frontiers in pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – 718679.

93. The role of high-density lipoproteins in endothelial cell metabolism and diabetes-impaired angiogenesis / K. R. Primer, P. J. Psaltis, J. T. M. Tan, C. A. Bursill // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – 3633.

94. Improvement of regional myocardial and coronary blood flow reserve in a patient treated with enhanced external counterpulsation evaluation by nitrogen-13 ammonia PET / D. Masuda, R. Nohara, H. Inada [et al.] // Japanese Circulation Journal. – 1999. – Vol. 63. – № 5. – P. 407-411.

95. 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.

96. 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. – 2021. – Vol. 22. – № 16. – P. 1451–1458.

97. Relation of the pattern of diastolic augmentation during a course of enhanced external counterpulsation (EECP) to clinical benefit (from the international eecp patient registry [IEPR]) / M. V. Lakshmi, E. D. Kennard, S. F. Kelsey [et al.] // The American journal of cardiology. – 2002. – Vol. 89. – № 11. – P. 1303–1305.

98. 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.
99. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and doppler flow during enhanced external counterpulsation / A. D. Michaels, M. Accad, T. A. Ports, W. Grossman // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 10. – P. 1237–1242.
100. 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. – 761112.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.

106. 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.
107. 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. – № 39. – № 4. – P. 1340–1343.
108. 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.
109. Effect of enhanced extracorporeal counterpulsation in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / W. Zhu, R. Liao, Y. Chen [et al.] // *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. – 2015. – Vol. 253. – № 1. – P. 127–133.
110. 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.
111. 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.
112. Непосредственные и отдаленные результаты вмешательств на шунтах / В. А. Иванов, А. Б. Шамес, И. С. Базанов [и др.] // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2015. – Т. 40. – № 8. – С. 21-29.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Studies on external counterpulsation as a potential measure for acute left heart failure / C. Dennis, J. R. Moreno, D. P. Hall [et al.] // *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. – 1963. – Vol. 9. – № 1. – P. 186–191.
119. Неумывакин, И. П. Космическая медицина – земной: как быть здоровым. Мифы и реальность. / И. П. Неумывакин ; – Санкт-Петербург : Издательство ДИЛЯ, 2013. – 256 с.: ил.; ISBN 978-5-88503-0109-6. – Текст : непосредственный.
120. 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.
121. 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.
122. 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. – 656224.
123. Manchanda, A. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure / A. Manchanda, O. Soran // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50. – № 16. – P. 1523–1531.

124. Braverman, D. L. Enhanced external counterpulsation: an innovative physical therapy for refractory angina / D. L. Braverman // *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*. – 2009. – Vol. 1. – № 3. – P. 268-276.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.

132. 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. – 721140.
133. 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.
134. 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.
135. 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. OC30-OC34.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.

141. 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.
142. 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.
143. 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. – e0230144.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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. 2744.

150. 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. 9201-9.
151. 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. – e0231962.
152. Chu, H. Therapeutic angiogenesis: controlled delivery of angiogenic factors / H. Chu, Y. Wang // *Therapeutic Delivery*. – 2012. – Vol. 3. – № 6. – P. 693-714.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Wu, E. Enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris: A pilot study with six months follow-up regarding physical capacity and health-related quality of life / E. Wu, J. Mårtensson, A. Broström // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2013. – Vol. 12. – № 5. – P. 437-245.
157. Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion / M. J. Hilz, D. Werner, H. Marthol [et al.] // 2004. – Vol. 34. – P. 385-391.
158. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus / G. Maldonado, R. Guerrero, C. Paredes, C. Ríos // *Microvascular Research*. – 2017. – Vol. 112. – P. 41-46.
159. 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.

160. 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. – № 9 (2022).
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Милягин, В. А. Современные методы определения жесткости сосудов / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров // *Артериальная Гипертензия*. – 2010. – Т. 16. – № 2. – С.134-143.
166. Why the radial augmentation index is low in patients with diabetes: The J-HOP study / K. Eguchi, S. Hoshida, H. Miyashita [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 338-343.
167. 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.

168. 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.
169. 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. 85001.
170. Evaluation of the endoPAT as a tool to assess endothelial function / M. Moerland, A. J. Kales, L. Schrier [et al.] // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – 904141.
171. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А. В. Шабров, А. Г. Апресян, А. Л. Добкес [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т. 12. – № 6. – С. 733-742.
172. 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.
173. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертензией 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.
174. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – 251 с.
175. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 138 с.
176. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 152 с.

177. Cheng, C. Original Research: Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects / C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2008. – Vol. 8. – № 2. – P. 79-88.
178. 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.
179. 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.
180. Maximization of skin capillaries during intravital video-microscopy in essential hypertension: comparison between venous congestion, reactive hyperaemia and core heat load tests / T. F. T. Antonios, F. E. M. Rattray, D. R. J. Singer [et al.] // *Clinical Science*. – 1999. – Vol. 97. – № 4. – P. 523-528.
181. Щендрыгина, А. А. Изучение эффективности использования нового диагностического алгоритма комплексной неинвазивной оценки дисфункции эндотелия на разных уровнях сосудистого русла у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.05 / Щендрыгина Анастасия Александровна. – Москва. – 2013. – 152 с.
182. Clinical Use of Pulse Wave Analysis: Proceedings From a Symposium Sponsored by North American Artery / R. R. Townsend, H. R. Black, J. A. Chirinos [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2015. – Vol. 17. – № 7. – P. 503-513.
183. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения / А. А. Кузнецов, Е. Е. Цветкова, Д. В. Денисова [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59. – № 3. – С. 11-17.
184. Использование опросника SF-36 в оценке качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, В. С. Шеменкова, А. В. Свет // *Клиницист*. – 2017. – Т. 11. – № 3-4. – С. 44-49.

185. Association of SF-36 With Coronary Artery Disease Risk Factors and Mortality: A PreCIS Study / J. P. Zhang, L. Pozuelo, D. M. Brennan [et al.] // *Preventive Cardiology*. – 2010. – Vol. 13. – № 3. – P. 122-129.
186. 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.
187. 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.
188. Test-retest reliability and minimal detectable change scores for fitness assessment in older adults with type 2 diabetes / R. M. Alfonso-Rosa, B. Del Pozo-Cruz, J. Del Pozo-Cruz [et al.] // *Rehabilitation Nursing*. – 2014. – Vol. 39. – № 5. – P. 260-268.
189. Defining a Clinically Important Change in 6-Minute Walk Distance in Patients with Heart Failure and Mitral Valve Disease / S. S. Jain, D. J. Cohen, Z. Zhang [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2021. – Vol. 14. – № 3. – P. e007564.
190. Effects on blood pressure in patients with refractory angina pectoris after enhanced external counterpulsation / S. Bondesson, T. Pettersson, O. Ohlsson [et al.] // *Blood Pressure*. – 2010. – Vol. 19. – № 5. – P. 287-294.
191. Enhanced external counterpulsation improves systolic blood pressure in patients with refractory angina / A. R. Campbell, D. Satran, A. G. Zenovich [et al.] // *American Heart Journal*. – 2008. – Vol. 156. – № 6. – P. 1217-1222.
192. May, O. Enhanced external counterpulsation has no lasting effect on ambulatory blood pressure / O. May, W. A. M. Khair // *Clinical Cardiology*. – 2013. – Vol. 36. – № 1. – P. 21-24.
193. Усиленная наружная контрпульсация — метод неинвазивного вспомогательного кровообращения в комплексном восстановительном лечении пациентов после ишемического инсульта (обзор литературы) / М. А. Энеева, Е. В.

Костенко, А. Н. Разумов [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92. – № 3. – С. 45-52.

194. Does higher diastolic augmentation predict clinical benefit from enhanced external counterpulsation?: Data from the International EECР Patient Registry (IEPR) / A. D. Michaels, S. Spence, T. M. Chou [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2001. – Vol. 24. – № 6. – P. 453-458.

195. Hashemi, M. Long-term effect of enhanced external counterpulsation on endothelial function in the patients with intractable angina / M. Hashemi, M. Hoseinbalam, M. Khazaei // *Heart Lung and Circulation*. – 2008. – Vol. 17. – № 5. – P. 383-387.

196. Влияние наружной контрапульсации на вазорегулирующую и атромбогенную функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией напряжения / В. В. Рябов, М. А. Антипова, Н. В. Юдина [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2013. – Т. 28. – № 1. – С. 11-17.

197. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study / O. Soran, B. Fleishman, T. Demarco [et al.] // *Congestive heart failure*. – 2002. – Vol. 8. – № 4. – P. 204-208.

198. Efficacy of enhanced external counterpulsation in patients with chronic refractory angina on Canadian cardiovascular society (CCS) angina class / C. Zhang, X. Liu, X. Wang [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94. – № 47. – P. e2002.

199. Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with left main disease and angina / W. E. Lawson, J. C. K. Hui, G. W. Barsness [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2004. – Vol. 27. – № 8. – P. 459-463.

200. Determining the minimal clinically important difference for the six-minute walk test and the 200-meter fast-walk test during cardiac rehabilitation program in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome / V. Gremeaux, O. Troisgros, S. Benam [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2011. – Vol. 92. – № 4. – P. 611-619.

201. Clinically Meaningful Change in 6 Minute Walking Test and the Incremental Shuttle Walking Test following Coronary Artery Bypass Graft Surgery / S. Sheraz, H.

Ayub, F. V. Ferraro [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19. – № 21. – P. 14270.

202. Updating the Minimal Important Difference for Six-Minute Walk Distance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. E. Holland, C. J. Hill, T. Rasekaba [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2010. – Vol. 91. – № 2. – P. 221-225.

203. Effect of enhanced external counterpulsation on clinical symptoms, quality of life, 6-minute walking distance, and echocardiographic measurements of left ventricular systolic and diastolic function after 35 days of treatment and at 1-year follow up in 47 patients with chronic refractory angina pectoris / A. Kumar, W. S. Aronow, A. Vadnerkar [et al.] // American Journal of Therapeutics. – 2009. – Vol. 16. – № 2. – P. 116-118.

204. 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.

205. 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.

206. Enhanced external counterpulsation treatment improves arterial wall properties and wave reflection characteristics in patients with refractory angina / W. W. Nichols, J. C. Estrada, R. W. Braith [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48. – № 6. – P. 1208-1214.

207. Опыт использования усиленной наружной контрпульсации на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации пациентов с рефрактерной стенокардией / О. А. Долгих, А. Н. Волков, С. В. Романчук, Е. А. Шутемова // CardioСоматика. – 2015. – № 6. – № 2. – С. 2013-2016.

208. 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.

209. 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.
210. Yang, D. Y. Vasculoprotective properties of enhanced external counterpulsation for coronary artery disease: Beyond the hemodynamics / D. Y. Yang, G. F. Wu // *International journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 166. – № 1. – P. 38-43.
211. Egginton, S. Physiological factors influencing capillary growth / S. Egginton // *Acta physiologica*. – 2011. – Vol. 202. – № 3. – P. 225-39.
212. 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.
213. Muscle-derived vascular endothelial growth factor regulates microvascular remodelling in response to increased shear stress in mice / C. Uchida, E. Nwadozi, A. Hasanee [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2015. – Vol. 214. – № 3. – P. 349-360.
214. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1 / C. Morland, K. A. Andersson, Ø. P. Haugen [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8. – 15557.
215. Delivery of VEGF and delta-like 4 to synergistically regenerate capillaries and arterioles in ischemic limbs / H. Niu, N. Gao, Y. Dang [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2022. – Vol. 143. – P. 295-309.
216. Feasibility of Different Capillaroscopic Measures for Identifying Nailfold Microvascular Alterations / F. Ingegnoli, R. Gualtierotti, C. Lubatti [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2009. – Vol. 38. – № 4. – P. 289-295.
217. 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.

218. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction / E. H. Serné, R. O. Gans, J. C. ter Maaten [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – № 2. – P. 238-242.
219. Фабрикантов, О. Л. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) / О. Л. Фабрикантов, М. М. Проничкина // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2018. – Т. 38. – № 2. – С. 62-67.
220. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion / Y. Shen, F. H. Ding, Y. Dai [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. 26.
221. Differential impact of diabetes mellitus type II and arterial hypertension on collateral artery growth and concomitant macrophage accumulation / W. D. Ito, N. Lund, H. Sager [et al.] // *Vasa*. – 2015. – Vol. 44. – Т. 1. – P. 31–41.
222. Relationship between pressure-derived collateral blood flow and diabetes mellitus in patients with stable angina pectoris: A study based on coronary pressure measurement / Y. Nisanci, M. Sezer, B. Umman [et al.] // *Journal of Invasive Cardiology*. – 2002. – Vol. 14. – Т. 3. – P. 118–122.
223. 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. – Т. 1. – P. 118–127.
224. Драпкина, О.М. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность / О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85. – № 1. – С.75-81.
225. Котовская, Ю. В. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // *Медицинский совет*. – 2013. – № 9. – С. 26-33.
226. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A. M. Kampoli C. Tentolouris [et al.] // *Current vascular pharmacology*. – 2011. – Vol. 10. – № 1. – P. 4 – 18.

227. Корреляции показателя мозгового кровотока и функций сосудистого эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий / А. И. Федин, Е. П. Старых, А. С. Парфенов [и др.] // Вестник РГМУ. 2012. – № 4. – С. 27-31.
228. The effect of enhanced external counterpulsation on C-reactive protein and flow-mediated dilation in porcine model of hypercholesterolaemia / Y. Liu, Y. Xiong, D. Liu [et al.] // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2012. – Vol. 32. – № 4. – P. 262-267.
229. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертонией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Ю. А. Данилогорская, Е. А. Железных, Е. А. Привалова [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. – № 1. – С. 4-9.
230. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: A report from the International EECF Patient Registry (IEPR) / O. Soran, E. D. Kennard, S. F. Kelsey [et al.] // *Congestive Heart Failure*. – 2002. – Vol. 8. – № 6. – P. 297–302.
231. Enhanced external counterpulsation - effect on angina pectoris, QoL and exercise capacity after 1 year / O. May, V. Lynggaard, J. C. A. Mortensen, J. Malczynski // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2015. – Vol. 49. – № 1. – P. 1-6.
232. Martin, J. S. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery function and glucose tolerance in subjects with abnormal glucose tolerance / J. S. Martin, D. T. Beck, J. M. Jr Aranda, R. W. Braith // *Journal of applied physiology*. – 2012. – Vol. 112 (5). – P. 868–876.
233. Single point mutations result in the miss-sorting of Glut4 to a novel membrane compartment associated with stress granule proteins / X. M. Song, C. F. Lichti, R. R. Townsend, M. Mueckler // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – e68516.
234. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yaribeygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler, A. Sahebkar // *Journal of cellular physiology*. – 2019. – Vol. 234. – № 6. – P. 8152–8161.

235. Stirban, A. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms / A. Stirban, T. Gawlowski, M. Roden // *Molecular metabolism*. 2014. – Vol. 3. – № 2. – P. 94–108.
236. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their mechanisms of formation / G. Vistoli, D. De Maddis, A. Cipak [et al.] // *Free radical research*. – 2013. – Vol. 47. – № 1. – P. 3–27.
237. Increased endothelial shear stress improves insulin-stimulated vasodilatation in skeletal muscle / L. K. Walsh, T. Ghiarone, T. D. Olver [et al.] // *Journal of Physiology*. – 2019. – Vol. 597. – № 1. – P. 57–69.
238. Trimetazidine Improves the Outcome of EECPT Therapy in Patients with Refractory Angina Pectoris / S. R. Shaker, F. Al-Amran, G. Fatima [et al.] // *Medical archives*. – 2020. – Vol. 74. – № 3. – P. 199-204.
239. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo / M. A. Vincent, L. H. Clerk, J. R. Lindner [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – № 6. – P. 1418-1423.
240. Serum 8-iso-PGF₂ α predicts the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study / L. Zheng, J. Fei, C.M. Feng [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – 633442.
241. Nitric oxide increases glucose uptake through a mechanism that is distinct from the insulin and contraction pathways in rat skeletal muscle / Y. Higaki, M. F. Hirshman, N. Fujii, L. J. Goodyear // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – № 2. – P. 241–247.
242. Ishiki, M. Minireview: Recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: New signals, locations, and partners. / M. Ishiki, A. Klip // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146. – №12. – P. 5071-5078.
243. Progressive hyperglycemia across the glucose tolerance continuum in older obese adults is related to skeletal muscle capillarization and nitric oxide bioavailability / T.P. Solomon, J.M. Haus, Y. Li, J.P. Kirwan // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011.– Vol. 96. – №5. – P.1377-1384.
244. Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. И. Бузиашвили, С. Т.

Мацкеплишвили, Э. Ф. Тугеева [и др.] // CardioСоматика. – 2011. – Т. 2. – № 3. – С. 5-12.

245. The immediate and long-term outcome of enhanced external counterpulsation in treatment of chronic stable refractory angina / P. H. Loh, A. A. Louis, J. Windram [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 259. – № 3. – P. 276-284.