

На правах рукописи



Лишута Алексей Сергеевич

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

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор,

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Бубнова Марина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», отдел реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель отдела

Галявич Альберт Сарварович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, заведующий кафедрой

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Медицинский научно-образовательный институт, Университетская клиника, заместитель директора по инновационной деятельности

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» ноября 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Доминирующие позиции ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обуславливают ее социальную значимость. С учетом недостаточного эффекта консервативной стратегии у пациентов со значимыми стенозами в коронарном русле последние два десятилетия наметился отчетливый рост числа процедур реваскуляризации. Однако, с учетом ограниченного по времени функционирования установленных коронарных стентов и шунтов (Venetsanos и др. 2021) и отсутствия убедительных доказательств преимуществ инвазивной стратегии по сравнению с консервативной (фармакотерапия) по влиянию на прогноз (Bangalore и др. 2018), отдавать предпочтения первой стратегии в ведении пациентов с ИБС не представляется возможным. В популяции происходит накопление доли лиц с рефрактерным течением ИБС, с недостаточной эффективностью применения консервативной и инвазивной стратегий (Perl и др. 2019). Основу данной популяции составляют пациенты с прогрессированием многососудистого коронарного атеросклероза, микроваскулярным поражением, неполной реваскуляризацией миокарда, стенозами или окклюзиями шунтов/стентов и больные, которым операция коронарного шунтирования или стентирование в т.ч. повторные не могут быть выполнены по другим разным причинам (многососудистое поражение, микроваскулярные нарушения, реваскуляризации в анамнезе). У данной категории пациентов течение ИБС сопровождается развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая оказывает дополнительное негативное влияние как на их качество жизни, так и на прогноз. ИБС является причиной систолической хронической сердечной недостаточности (ХСН) в двух третях случаев (Галявич и др. 2024).

Следует отметить высокую распространенность ХСН (1-3% общей популяции или около 64,3 миллионов человек при заболеваемости 1-20 случаев на 1000 населения) и смертность среди этих пациентов (30-дневная смертность – 2-3%, 12-месячная – 15-30%, трехлетняя – 30-50%, пятилетняя – до 50-75%) (Галявич и др. 2024; Heidenreich и др. 2022; Savarese и др. 2023). При этом, прогнозируемая распространенность ХСН будет возрастать в связи с увеличением продолжительности жизни населения, высокой распространенностью основных заболеваний, являющихся причинами ХСН (ИБС и артериальная гипертензия), а также повышения выживаемости после острых сердечно-сосудистых событий (Heidenreich и др. 2022; Savarese и др. 2023). Эпизоды декомпенсации, нередко сопровождающие сердечную недостаточность, требуют неотложной медицинской помощи или госпитализации, что существенно увеличивает бремя заболевания для здравоохранения. При этом ХСН, несмотря на периодическое появление

новых лекарственных средств, до сих пор связана с высокой частотой неблагоприятных исходов и значительным ухудшением качества жизни этой категории больных (Savarese и др. 2023).

Важная роль в развитии и прогрессировании ХСН отводится сосудистым нарушениям, таким как дисфункция эндотелия, сосудистая жесткость, периферическое сопротивление сосудов, нарушение регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции (Drera и др. 2024; Fischer и др. 2005; Katz и др. 2005). Снижение системного перфузионного давления, обеспечиваемого функционированием как сердца, так и сосудистой системы, вызывает необратимые изменения в насыщении тканей кислородом, их механике, нейрогуморальных сдвигах, и, в конечном итоге, приводит к необратимым изменениям в интерстиции тканей (Raman и др. 2024). Данные факторы и лежат в основе поиска дополнительных эффективных методов лечения данной категории пациентов, которые способны повысить общую эффективность лечения пациентов с ХСН ишемического генеза с помощью консервативной и инвазивной стратегий.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) используется для лечения пациентов с ИБС (Мамиева и др. 2017), в том числе течение которой осложнилось развитием ХСН (Tesson и др. 2016). Преимуществами УНКП является неинвазивный характер и атравматичность. Предпочтение данному методу следует отдавать у пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарных артерий, при невозможности проведения или высоком риске реваскуляризации миокарда, а также при осложнении сердечной недостаточностью (Raza и др. 2017).

Доказано положительное влияние УНКП на систолическую функцию левого желудочка, переносимость физических нагрузок и качество жизни больных ИБС в том числе с наличием систолической дисфункции (Wu и др. 2020; Jan и др. 2020; Aroga и др. 1999). Однако долгосрочное влияние УНКП на морфофункциональный статус сосудов, являющихся основной мишенью этого метода лечения и важным звеном патогенеза как ИБС, так и ХСН изучены недостаточно.

Степень разработанности темы исследования

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

немедикаментозных методов лечения способно почти на треть увеличить общую эффективность их лечения.

Рост интереса к УНКП напрямую связан с более активным появлением этих устройств в медицинских учреждениях, проведением исследований и увеличением доказательной базы. Большинство исследований усиленной наружной контрпульсации имеют ряд ограничений – нерандомизированный характер, непродолжительный период наблюдения либо длительное наблюдение после однократного курса, использование только стандартного протокола, что снижает значимость этих работ и ограничивает внедрение их результатов в лечебную практику. Основной точкой приложения усиленной наружной контрпульсации является сердечно-сосудистая система, особенно сосуды. Однако именно сосудистые эффекты усиленной наружной контрпульсации больше всего ограничены по времени – не более 3-6 месяцев. Поэтому, с целью повышения эффективности ведения пациентов с ХСН ишемического генеза, актуальным является изучение различных (по частоте применения и длительности) протоколов лечения усиленной наружной контрпульсацией с оценкой их сосудистых и клинических эффектов.

Цель и задачи исследования

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

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

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

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

3. Проанализировать у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, динамику долгосрочных (36 месяцев) эффектов УНКП (структурно-функциональное состояние сосудистого русла, морфометрические показатели сердца, клинический статус, качество жизни) в группах лечения УНКП по стандартному протоколу (35 процедур 2 или 1 курс в год).

4. Оценить в изучаемых группах пациентов с ХСН ишемического генеза долгосрочное влияние комплексного лечения с включением УНКП на клинические исходы и прогноз.

5. Провести корреляционный анализ между параметрами лечения УНКП (количество процедур, режим и длительность лечения) и изучаемыми клинико-инструментальными параметрами.

6. Выявить предикторы недостаточной эффективности комплексного лечения с включением УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС;

7. Разработать алгоритм выбора режима лечения УНКП в зависимости от исходных клинических характеристик пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС.

Научная новизна

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

склеродермия и др.). Более активное внедрение в лечебную практику лечения УНКП наряду с более частым использованием альтернативных протоколов способно существенно повысить эффективность ведения, улучшить качество жизни и прогноз пациентов с ХСН ишемического генеза.

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

положительную динамику структурных сердечно-сосудистых параметров, которая наступает со 2-3-го года лечения УНКП.

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

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

5. За период наблюдения 12 месяцев между группами УНКП (1 или 2 курса в год) и плацебо-контрпульсацией не отмечено значимых различий в частоте развития неблагоприятных исходов по каждой отдельно взятой конечной точке, кроме госпитализаций из-за ХСН. В группе плацебо-контрпульсации значимо чаще регистрировалась сосудистая ($p=0,039$) и общая комбинированная ($p<0,001$) конечные точки. За период наблюдения 36 месяцев частота регистрации сосудистой и общей комбинированных конечных точек была в 3 ($p=0,037$) и 2,5 ($p=0,004$) раза ниже в группе с 2 курсами УНКП в год по сравнению с группой с 1 курсом УНКП в год.

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные соискателем результаты достоверны, базируются на достаточном клиническом материале (в основную часть исследования включено 120 пациентов, в дополнительную – еще 90; выполнено в общей сложности 26695 часов УНКП; период наблюдения – 36 месяцев), получены с применением комплекса современных информативных доступных методов исследования (аппланационная тонометрия, фотоплетизмография, компьютерная капилляроскопия, эхокардиография, оценка качества жизни, толерантности к нагрузке, регистрация клинических исходов), подвергнуты аналитической и статистической обработке. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерная база данных) проверена и соответствует материалам, представленным в диссертации. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации обеспечена клинической апробацией результатов и публикацией результатов в российских и международных базах данных.

Основные результаты диссертации представлены в виде докладов на XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018 г.), Школе академика Ю. Н. Беленкова «Экспертное мнение: практические советы для реальной практики» (Москва, 2022 г.), конференции Американской кардиологической ассоциации (Индия, 2024 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Курортная медицина - современные концепции, методы, технологии» (Екатеринбург, 2024 г.), XII Международном образовательном форуме «Российские Дни Сердца» (Санкт-Петербург, 2025 г.).

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

Внедрение результатов работы в практику

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

Личный вклад автора

Вклад соискателя ученой степени заключается в выстраивании собственной концепции идеи исследования, постановке цели и задач, планировании и координации этапов исследования, поиске информационных ресурсов в базах данных eLibrary, Pubmed, «КиберЛенинка», академия Google, обзоре научной литературы, выборе объекта исследования, разработке методологии и дизайна исследования, проведении обследования и лечения участников, анализе и интерпретации данных, формулировании выводов, разработке алгоритмов и практических рекомендаций, а также в поиске финансовой поддержки для проведения научно-исследовательской работы.

Соискателем лично проведено лечение 210 пациентов усиленной наружной контрпульсацией (всего выполнено 26695 часов УНКП) и наблюдение их в течение до 3 лет (450 пациенто-лет). Также соискателем выполнено около 2500 сосудистых исследований (пальцевая фотоплетизмография, аппланационная тонометрия, компьютерная видеокапилляроскопия), 1076 тестов 6-минутной ходьбы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Результаты научно-исследовательской работы доложены на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники госпитальной терапии имени А.А. Остроумова Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Набор пациентов осуществлялся в период с сентября 2016 г. по декабрь 2019 г.

Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения

В исследование **включались** пациенты с ХСН (с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ), осложнившей течение ИБС, возрастом от 40 до 75 лет при наличии письменного информированного согласия на участие в исследовании. Всего в исследование включено 210 пациентов: 120 – в основную часть (стандартные протоколы УНКП; исследование EXCEL, NCT05913778), 90 – в альтернативные протоколы УНКП.

В исследование **не включались** пациенты в соответствии со следующими критериями:

- 1) острые формы ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда) <6 недель; АКШ или ЧКВ <6 месяцев; катетеризация сердца в течение 4 недель до включения в исследование
- 2) Тромбофлебиты, флебиты, тромбоэмболии в анамнезе
- 3) Аневризмы, сосудистые изменения ЦНС, артериовенозная мальформация
- 4) Тяжелая клапанная патология, протезированные клапаны
- 5) Легочная гипертензия II–III степени
- 6) Нарушения ритма, мешающие синхронизации УНКП с ЭКГ
- 7) Декомпенсированная сердечная недостаточность
- 8) Неконтролируемая артериальная гипертензия
- 9) Коагулопатии
- 10) Хронические болезни легких с вентиляционными нарушениями
- 11) Лечение антикоагулянтами с ПВ >15 сек / МНО >3; тромбоциты <150×10⁹/л; геморрагический синдром или инсульт в анамнезе
- 12) Системные заболевания соединительной ткани, гематологические болезни, анемия <100 г/л
- 13) Недавние операции (до 3 мес) или запланированные вмешательства; ЧМТ <30 дней
- 14) Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, цитостатики)
- 15) Трансплантированная почка на момент включения
- 16) Печеночная недостаточность (Чайлд–Пью В или С)
- 17) Беременность, лактация
- 18) Острые инфекционные или воспалительные заболевания.

Критериями исключения являлись возникновение в процессе участия состояний, перечисленных в критериях невключения, либо отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Всем пациентам проводились сбор жалоб и анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование, кардиологические лабораторные исследования, эхокардиография,

тест 6-минутной ходьбы (6МХТ), оценка по шкале клинического состояния (ШОКС), качества жизни по шкалам SF-36 и MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).

Для изучения сосудистых параметров проводились пальцевая фотоплетизмография (индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), фазовый сдвиг (PS), индекс окклюзии (IO)), компьютерная видеокапилляроскопия (плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), а также в пробах с реактивной гиперемией (ПКСрг) и венозной окклюзией (ПКСво), процент перфузируемых капилляров (ППК), процент капиллярного восстановления (ПКВ)), аппланационная тонометрия (центральное аортальное систолическое давление (CSAP), радиальный индекс аугментации (rAI)). Для оценки влияния УНКП на функциональный статус и клинические исходы определены первичная и вторичные конечные точки. В качестве первичной конечной точки принят прирост дистанции в 6МХТ не менее чем на 20 % относительно исходного значения. Вторичная сосудистая комбинированная конечная точка (ККТ1) включала случаи реваскуляризации, острые коронарные синдромы, включая инфаркт миокарда, а также случаи смерти от всех причин. Вторичная общая комбинированная конечная точка (ККТ2) включала кроме событий ККТ1 эпизоды впервые выявленной фибрилляции предсердий, манифестации сахарного диабета 2 типа, снижения почечной функции и декомпенсации ХСН с госпитализацией.

На первом этапе исследования оценивались долгосрочные эффекты применения УНКП (стандартный протокол) в течение 12 месяцев в сравнении с плацебо-контрпульсацией. Для этого 120 пациентов были рандомизированы в отношении 1:1:1 в 3 группы по 40 человек. Дополнительно на этом этапе проведено сравнение долгосрочных (12 месяцев) эффектов УНКП (стандартный протокол) с эффектами альтернативных протоколов УНКП. В связи с этим, в дополнение к основным группам исследования EXCEL, в 2016–2018 годах в исследование были включены еще 90 пациентов с ХСН на фоне ИБС, удовлетворяющие тем же критериям включения и невключения.

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

Распределение пациентов по терапевтическим подгруппам проводилось в соответствии с различными режимами УНКП (Рисунок 1):

– Группа 1 (n = 40): стандартный протокол УНКП — 35 процедур по 60 минут, 5 раз в неделю в течение 7 недель (один курс в год); давление компрессии 220–280 мм рт. ст.

- Группа 2 (n = 40): стандартный протокол УНКП — 35 процедур по 60 минут, 5 раз в неделю в течение 7 недель (два курса в год); давление компрессии 220–280 мм рт. ст.
- Группа 3 (n = 30): альтернативный протокол (комбинированный) — 20 процедур по 60 минут, 5 раз в неделю в течение 4 недель, далее одна процедура в неделю на протяжении последующих 11 месяцев; давление компрессии 220–280 мм рт. ст.
- Группа 4 (n = 30): альтернативный протокол (интермиттирующий) — по 2 процедуры в неделю в течение 12 месяцев; давление компрессии 220–280 мм рт. ст.
- Группа 5 (n = 30): альтернативный протокол (комбинированный) — 20 процедур по 60 минут, 5 раз в неделю в течение 4 недель, далее две процедуры в неделю на протяжении последующих 11 месяцев; давление компрессии 220–280 мм рт. ст.
- Контрольная группа (Группа 0; n = 40): курс плацебо-контрпульсации — 35 процедур по 60 минут, 5 раз в неделю в течение 7 недель (один курс в год); давление компрессии 80 мм рт. ст.

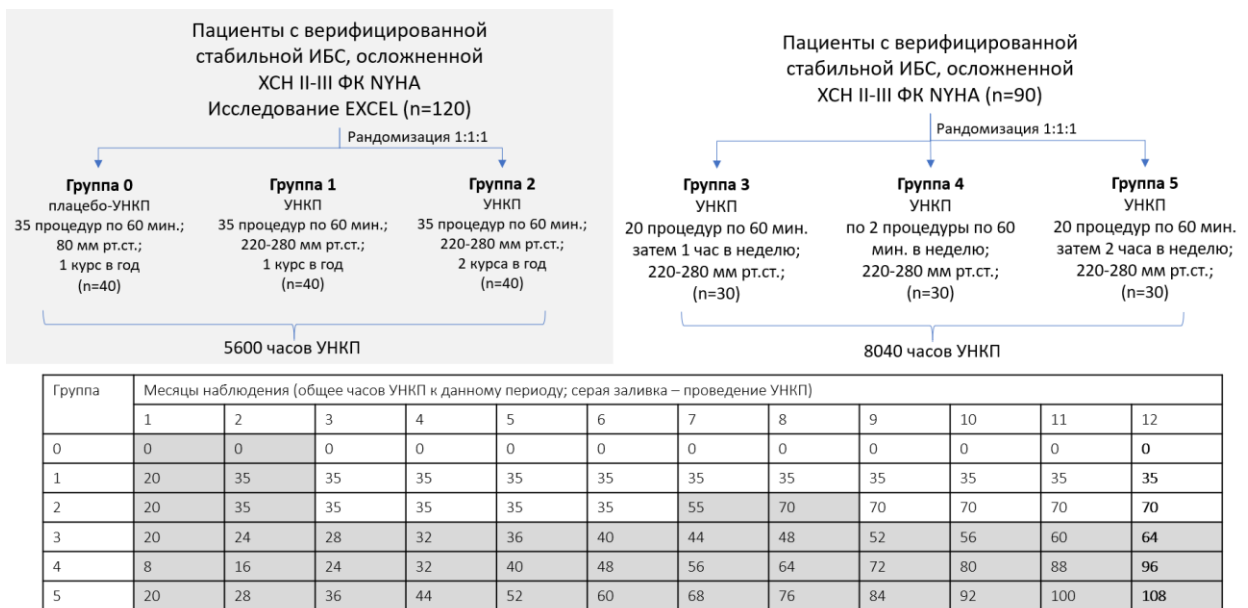


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования различных режимов УНКП (Серые блоки – период выполнения процедур УНКП)

На втором этапе проводилось изучение долгосрочных (36 месяцев) эффектов терапии УНКП (стандартный протокол) в рамках исследования EXCEL. Пациенты контрольной группы (Группа 0) через 12 мес. были рандомизированы в соотношении 1:1 в Группу 1 или Группу 2 (Рисунок 2). Наблюдение пациентов этих групп продолжалось 36 месяцев. Также осуществлялась разработка алгоритма выбора протокола лечения УНКП на основе исходных клинических характеристик пациентов с СНнФВ или СНпФВ, осложнивших течение ИБС.

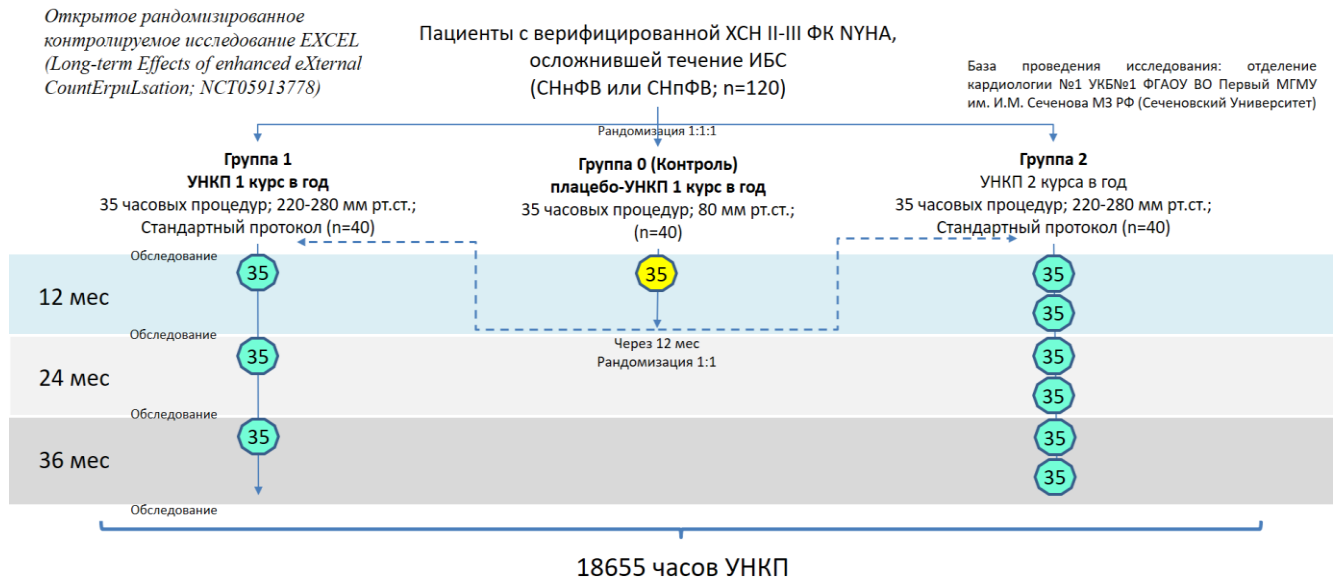


Рисунок 2 – Дизайн исследования EXCEL

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Клинико-демографические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов изучаемых групп представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Клинико-демографические показатели пациентов изучаемых групп (исследование среднесрочных эффектов различных режимов терапии УНКП; n=210)

Параметр	Стандартный протокол			Альтернативны протоколы			p ₀₋₃ p ₀₋₅
	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	
	n (%) или Me (25%; 75%)						
Возраст, годы	64,1 (57,5; 69,8)	63,5 (56,8; 70,0)	64,0 (57,5; 70,3)	62,2 (55,9; 71,1)	61,7 (55,5; 71,0)	63,7 (54,9; 70,7)	0,534 0,487
Мужчины, n (%)	34 (83,6)	31 (77,8)	32 (80,0)	24 (80,0)	25 (83,3)	25 (83,3)	0,347 0,280
Длительность течения ИБС, годы	7,1 (5,5; 11,2)	7,0 (6,0; 11,0)	6,6 (5,2; 10,7)	7,7 (5,6; 10,2)	7,8 (5,9; 10,6)	7,5 (5,3; 10,7)	0,274 0,317
Длительность течения ХСН, годы	3,9 (2,5; 7,5)	4,1 (2,2; 6,9)	4,0 (2,6; 7,3)	4,3 (2,7; 7,4)	4,4 (2,4; 7,7)	4,4 (2,6; 7,9)	0,450 0,406
СНнФВ, n (%)	22 (55,0)	19 (47,5)	21 (52,5)	17 (56,7)	17 (56,7)	18 (60,0)	0,304 0,333
СНпФВ, n (%)	18 (45,0)	21 (52,5)	19 (47,5)	13 (43,3)	13 (43,3)	12 (40,0)	0,280 0,282

Продолжение Таблицы 1

II ФК NYHA, n (%)	23 (57,5)	26 (65,0)	23 (57,5)	18 (60,0)	18 (60,0)	17 (56,7)	0,732 0,664
III ФК NYHA, n (%)	17 (42,5)	14 (35,0)	17 (42,5)	12 (40,0)	12 (40,0)	13 (43,3)	
Курение, n (%)	8 (20,0)	6 (15,0)	6 (15,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	0,190 0,221
Многососудистое поражение, n (%)	18 (45,0)	17 (42,5)	19 (47,5)	14 (46,6)	13 (43,3)	14 (46,6)	0,227 0,222
ИМ в анамнезе, n (%)	33 (82,5)	31 (77,5)	30 (75,0)	23 (76,7)	23 (76,7)	24 (80,0)	0,211 0,218
Стентирование КА, n (%)	33 (82,5)	32 (80,0)	32 (80,0)	24 (80,0)	24 (80,0)	25 (83,3)	0,690 0,450
КШ, n (%)	16 (40,0)	17 (42,5)	16 (40,0)	12 (40,0)	13 (43,3)	13 (43,3)	0,300 0,334
АГ, n (%)	27 (67,5)	29 (72,5)	27 (67,5)	18 (60,0)	19 (63,3)	17 (56,7)	0,443 0,203
Ожирение, n (%)	17 (42,5)	17 (42,5)	11 (27,5)	11 (36,7)	11 (36,7)	10 (33,3)	0,636 0,511
СД 2-го типа, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	20 (50,0)	17 (56,7)	16 (53,3)	17 (56,7)	0,509 0,501
ФП, n (%)	4 (10,0)	4 (10,0)	5 (12,5)	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	0,398 0,444
ХПБ III—V стадии, n (%)	15 (37,5)	12 (30,0)	14 (35,0)	10 (33,3)	10 (33,3)	11 (36,7)	0,267 0,222
Индекс Чарльсон, баллы	5,00 (4,00; 5,00)	5,00 (3,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (3,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (3,00; 6,00)	0,827 0,706
Примечание: давность течения ИБС и ХСН определялись по данным предоставленной медицинской документации и/или анамнеза, собранного со слов пациента. Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное.							

Таблица 2 – Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов изучаемых групп (исследование среднесрочных эффектов различных режимов терапии УНКП; n=210)

Параметр	Стандартный протокол (EXCEL)			Альтернативны протоколы			p ₀₋₃ p ₀₋₅
	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	
	n (%) или Me (25%; 75%)						
ИМТ, кг/м ²	28,5 (26,2; 35,0)	28,7 (26,9; 35,2)	29,0 (27,1; 35,0)	28,4 (26,0; 34,1)	27,7 (25,9; 35,0)	27,1 (26,1; 34,0)	0,678 0,501
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	67,2 (54,1; 78,0)	66,7 (54,0; 81,5)	68,2 (53,1; 80,0)	66,1 (52,6; 83,1)	66,5 (53,0; 82,5)	65,0 (52,9; 80,3)	0,506 0,522
САД/ДАД, мм рт.ст.	126 (114; 137)/ 77 (72; 86)	126 (118; 136)/ 78 (73; 85)	124 (117; 136)/ 77 (73; 86)	123 (116; 132)/ 76 (72; 84)	125 (116; 135)/ 76 (72; 85)	125 (118; 135)/ 75 (71; 85)	0,612 0,588

Продолжение Таблицы 2

ЧСС, мин ⁻¹	66 (58; 74)	65 (55; 73)	66 (56; 74)	64 (57; 74)	66 (56; 74)	67 (55; 75)	0,606 0,559
Глюкоза, ммоль/л	6,40 (5,97; 7,12)	6,35 (5,88; 7,20)	6,15 (5,60; 6,83)	6,38 (5,96; 7,14)	6,16 (5,68; 7,05)	6,40 (5,90; 7,12)	0,238 0,312
HbA _{1c} , % ^a	7,50 (7,20; 7,62)	7,50 (7,30; 7,90)	7,60 (7,28; 8,03)	7,62 (7,30; 8,05)	7,60 (7,22; 7,95)	7,61 (7,28; 8,03)	0,626 0,598
НОМА-IR ^a	5,90 (5,38; 6,65)	6,20 (4,60; 6,80)	5,45 (4,80; 6,17)	6,20 (4,80; 6,85)	6,05 (4,60; 6,50)	6,20 (5,20; 6,70)	0,690 0,602
ОХС, ммоль/л	5,50 (5,17; 5,83)	5,75 (5,38; 6,10)	5,55 (5,38; 5,70)	5,56 (5,35; 5,74)	5,60 (5,32; 5,80)	5,61 (5,35; 5,76)	0,124 0,212
ХС ЛНП, ммоль/л	1,80 (1,58; 2,12)	1,75 (1,50; 2,00)	1,90 (1,80; 2,00)	1,90 (1,38; 2,22)	1,90 (1,42; 2,26)	1,92 (1,38; 2,16)	0,334 0,409
NT-proBNP, пг/мл	931 (799; 1121)	999 (883; 1145)	1019 (906; 1294)	1049 (899; 1131)	1096 (896; 1266)	1025 (959; 1111)	0,201 0,168
6МХТ, м	286 (231; 352)	281 (230; 351)	287 (235; 354)	283 (240; 344)	281 (261; 349)	280 (229; 348)	0,971 0,666
ШОКС, баллы	8,00 (7,00; 8,00)	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (7,00; 8,00)	8,00 (7,00; 8,00)	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (7,00; 8,00)	0,768 0,702
CHA2DS2-VASc, баллы ^b	4 (3; 5)	4 (3; 4)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,671 0,601
HAS-BLED, баллы ^b	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,785 0,765
Примечания:							
^a HbA _{1c} и НОМА-IR рассчитаны для пациентов с СД 2 типа (n=111)							
^b индексы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED рассчитаны для пациентов с ФП (n=23).							

Изучаемые группы пациентов не имели значимых различий по основным клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным характеристикам.

При включении в исследование все пациенты с ХСН находились на терапии ингибиторами РАС, из них 52 (57,8%) принимали иАПФ, 6 (6,7%) – БРА, 32 (35,6%) – АРНИ. БАБ получали 100%, участников группы ХСН, при этом у 10 (11,1%) для достижения оптимальной ЧСС дополнительно принимали ивабрадин, а 1 из 10 (10,0%) пациентов с ФП – дигоксин. АМКР получали 88 (97,8%) пациентов, 2 пациента имели непереносимость АМКР. Пациенты включались в исследование до появления рекомендаций о необходимости назначения при ХСН квадротерапии (Virani и др. 2023), поэтому не все пациенты принимали иНГКТ2 (42,4%). ППОАК получали все пациенты с ФП (n=10). Статины принимали все пациенты, при этом высокие дозы (атовастатин 40-80 мг/сут, розувастатин 20-40 мг/сут) принимали 100% пациентов. Кроме того, 70 (77,8%) пациентов принимали эзетимиб. Статистически значимых различий между группами

в частоте применения антагонистов кальция, нитратов, амиодарона, антикоагулянтов и антиагрегантов получено не было.

Структура коморбидных состояний пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, представлена на Рисунке 3.

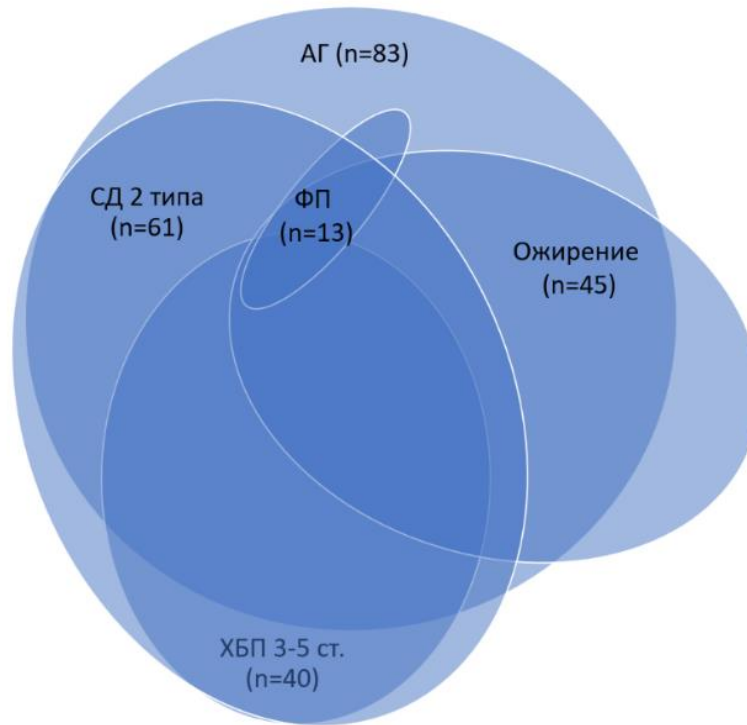
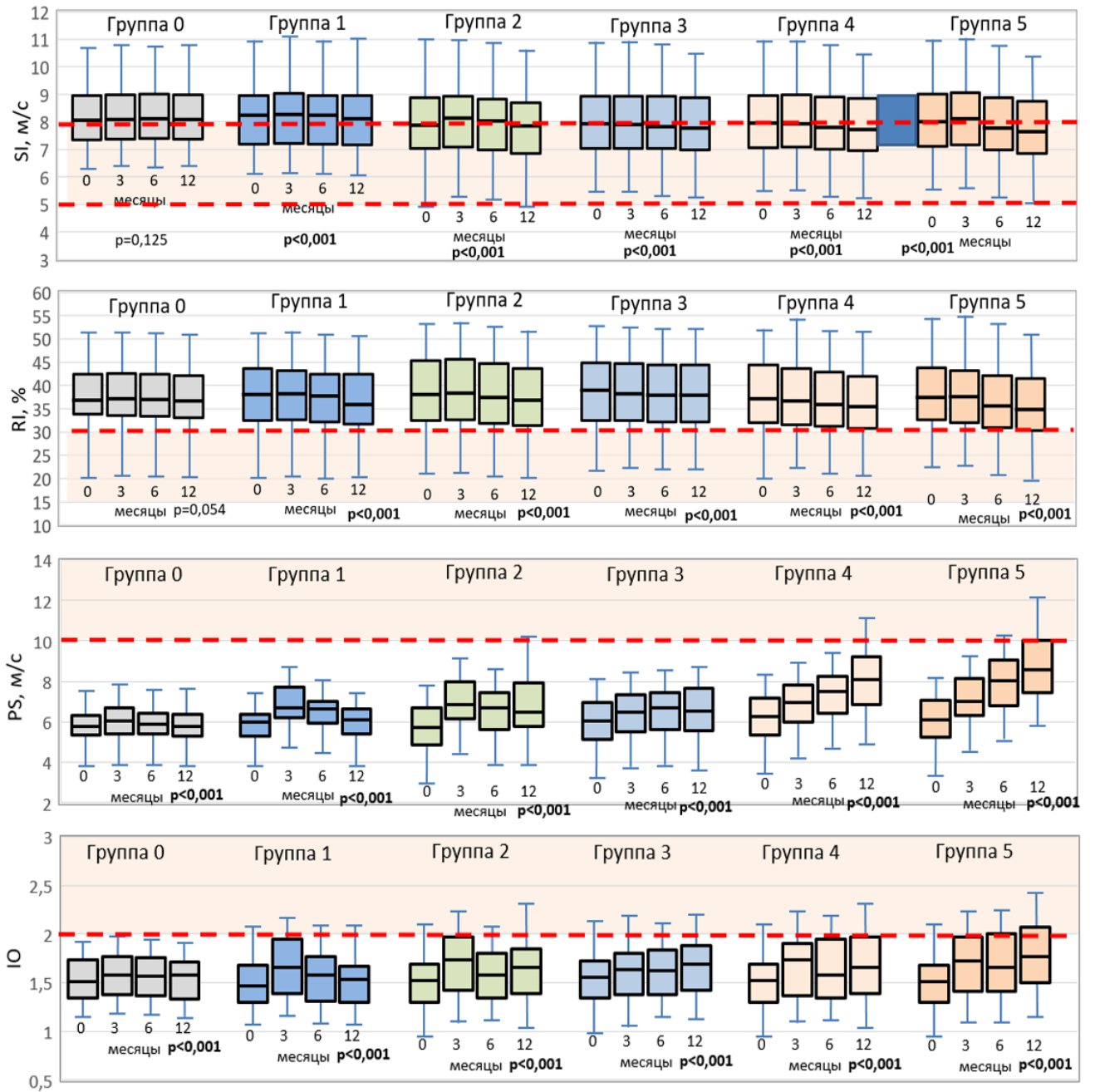


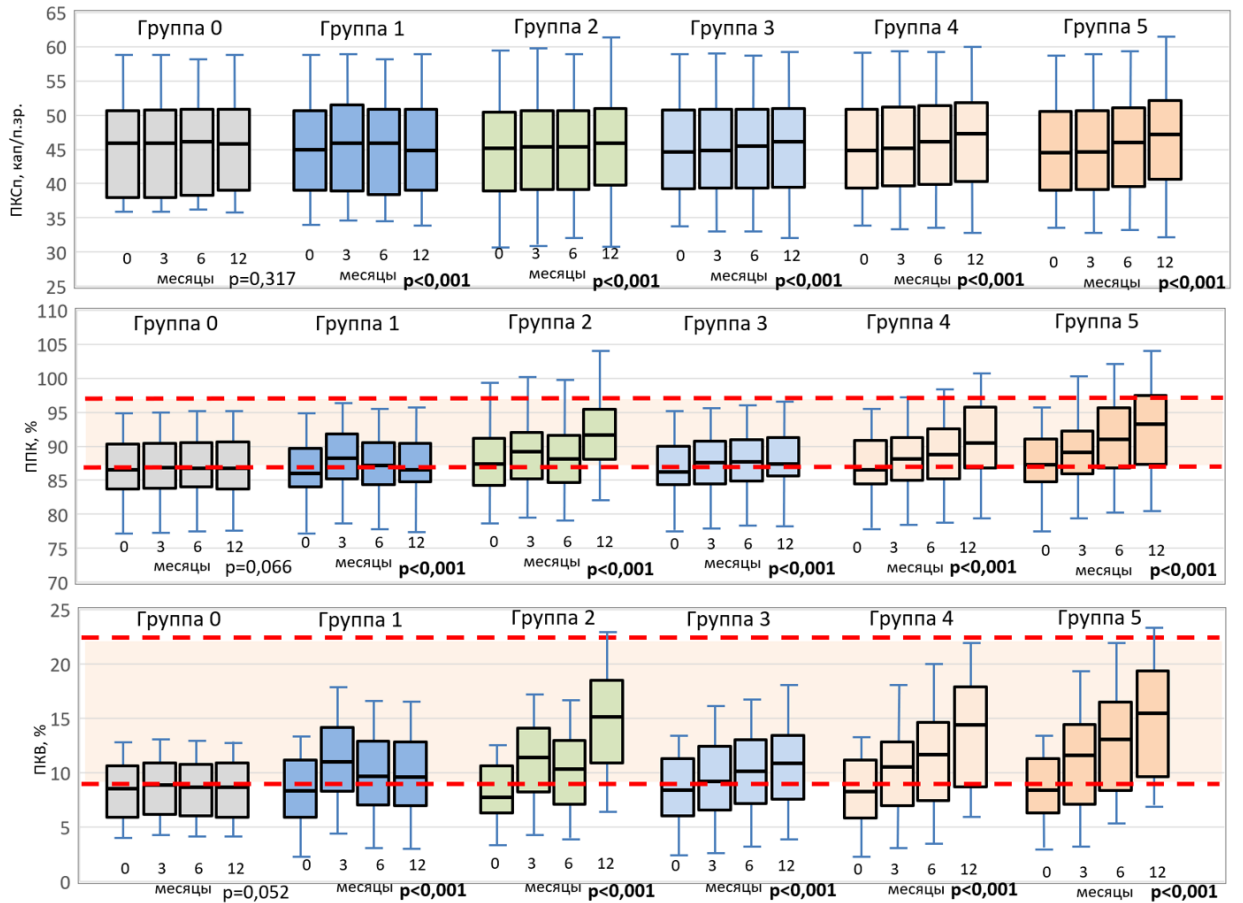
Рисунок 3 – Структура коморбидных состояний у исследуемых пациентов (n=120)

При оценке динамики параметров фотоплетизмографии, капилляроскопии и аппланационной тонометрии в течение 12 месяцев в группах стандартных и альтернативных протоколов УНКП выявлена значимо более выраженная динамика функциональных показателей как со стороны крупных сосудов (PS), так и микроциркулярного русла (Ю, ППК, ПКВ). Значимая динамика структурных показателей крупных сосудов (SI, CASP, rAI) и микроциркуляторного русла (RI, ПКСп) за 12 месяцев отмечена в группах активной УНКП (Группы 1-5) по сравнению с группой плацебо-контрпульсации (Группа 0) и в целом была существенно меньше по сравнению с функциональными параметрами (Рисунки 4-6).



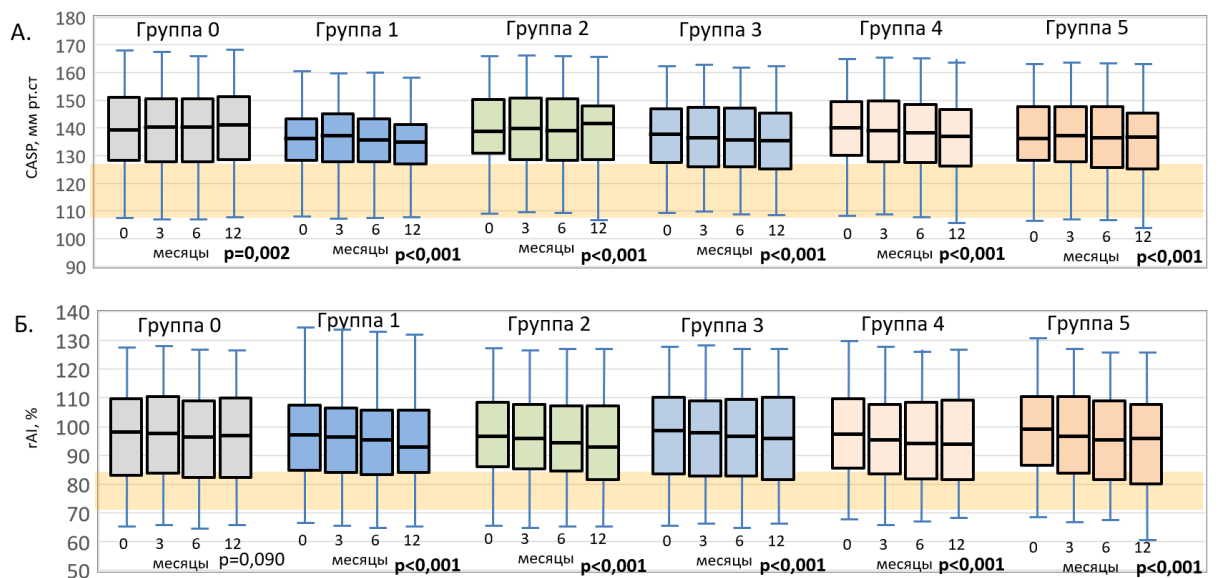
А – индекс жесткости, Б – индекс отражения, В – сдвиг фаз, Г – индекс окклюзии. Пунктирная линия – граница нормальных значений

Рисунок 4 – Динамика параметров фотоплетизмографии в исследуемых группах



А – плотность капиллярной сети в покое, Б – процент перфузируемых капилляров, В – процент капиллярного восстановления

Рисунок 5 – Динамика параметров капилляроскопии в исследуемых группах



А – центральное аортальное систолическое давление, Б – радиальный индекс аугментации

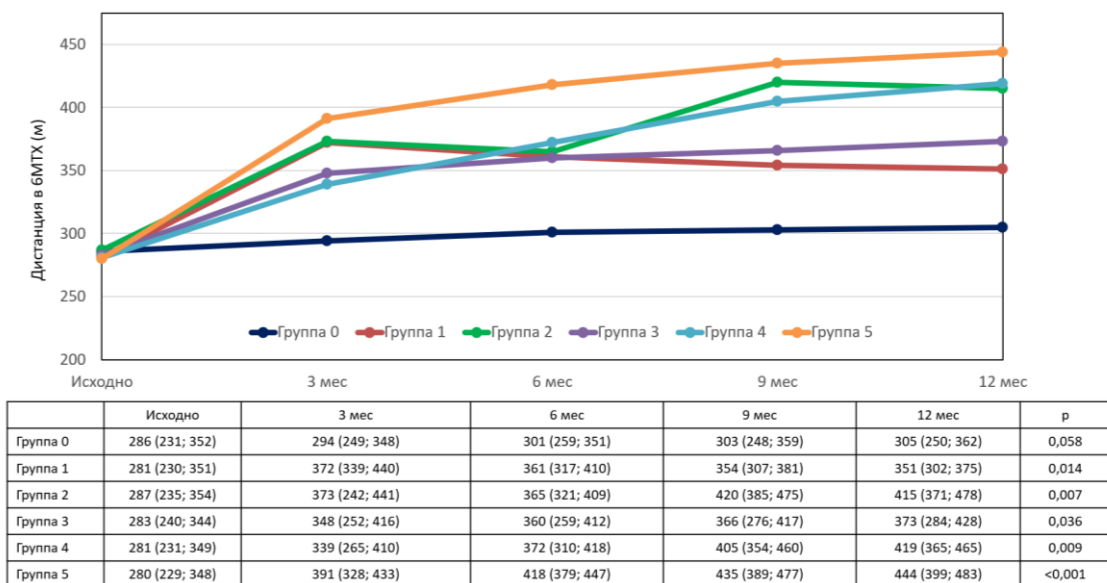
Рисунок 6 – Динамика параметров аппланационной тонометрии в исследуемых группах

Значимое улучшение сократительной функции ЛЖ по данным ЭХО-КГ отмечено только в группах 1-5. При этом динамика ФВ ЛЖ в группах 2, 4 и 5 значимо превышала таковую в остальных группах (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика ФВ ЛЖ в исследуемых группах

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	Р
ФВ ЛЖ, %	Ме (25%; 75%)						
Исходно	34,0 (26,8; 45,0)	36,5 (29,0; 43,0)	35,0 (29,5; 43,0)	38,1 (30,1; 45,2)	38,5 (31,0; 44,8)	37,9 (31,5; 43,9)	0,403
Через 12 мес	36,0 (27,8; 47,3)	40,5 (32,0; 48,0)	43,0 (36,5; 53,0)	41,8 (33,3; 48,8)	43,3 (38,2; 52,8)	44,3 (38,5; 53,0)	0,013
Динамика показателя, Δ %	1,1 (-1,4; 2,8)	2,5 (1,5; 2,8)	6,8 (3,5; 10,8)	3,4 (1,6; 3,1)	6,6 (3,4; 10,1)	7,6 (4,4; 12,1)	0,007
Рисх-12 мес	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

За время наблюдения (12 месяцев) увеличение дистанции ходьбы по данным 6МХТ (Рисунок 7) зарегистрировано во всех группах, однако значимой динамика оказалась только в Группе 1 (на 24,9%), 2 (на 44,5%), 3 (на 31,8%), 4 (на 49,1%) и 5 (на 58,6%), но не в группе 0 (на 6,6%). При этом доля пациентов с увеличением дистанции в Δ6МХТ >20% (первичная конечная точка) через 12 месяцев составила соответственно 72,5%, 97,5%, 76,7%, 90%, 100% и 7,7%.



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

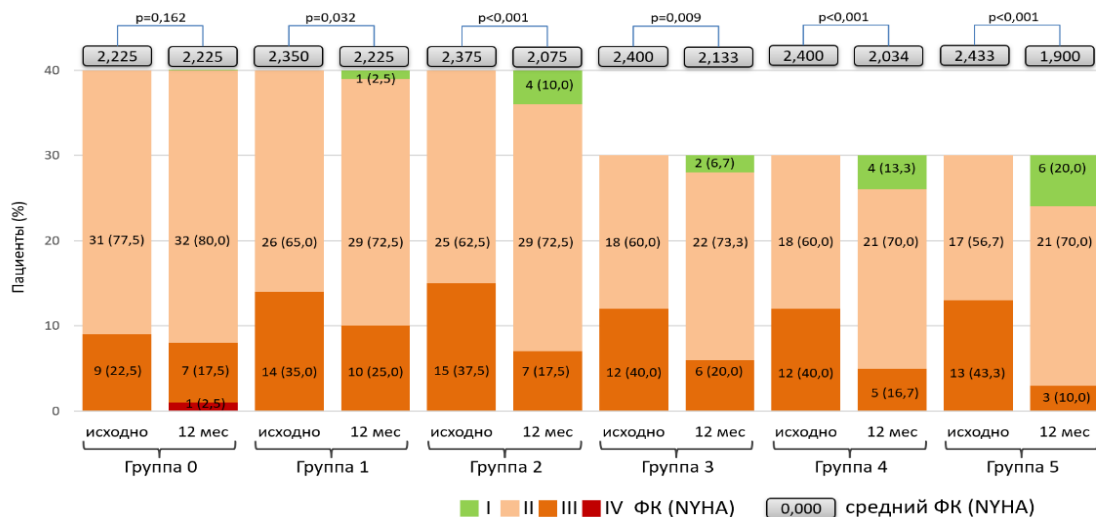
Рисунок 7 – Динамика проходимой дистанции в 6МХТ

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

Таблица 4 – Динамика клинического статуса (ШОКС) в группах с различными режимами УНКП

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	p
ШОКС, баллы	Me (25%; 75%)						
Исходно	7,6 (5,4; 8,7)	7,5 (5,5; 8,7)	7,8 (5,6; 8,5)	7,7 (5,4; 8,4)	7,7 (5,5; 8,6)	7,8 (5,6; 8,7)	0,204
Через 12 мес	5,6 (4,4; 6,8)	4,8 (4,2; 6,8)	4,3 (3,8; 6,1)	4,6 (4,2; 6,6)	4,2 (3,9; 6,4)	4,2 (3,9; 6,2)	0,021
Динамика показателя, Δ балл	1,5 (0,1; 3,4)	2,6 (1,6; 3,2)	3,3 (2,6; 4,4)	2,6 (1,6; 3,0)	3,3 (2,5; 4,5)	3,5 (3,0; 4,6)	0,006
Риск-12 мес	0,043	0,019	0,008	0,023	0,010	0,005	

Соответственно, с учетом изменений толерантности к нагрузке и клинического состояния пациентов изучаемых групп, выявлено, что значимой динамика среднего ФК ХСН (НУНА) оказалась только в группах 1-5, но не в группе 0 (Рисунок 8).



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

Рисунок 8 – Динамика ФК ХСН в группах за время наблюдения

При оценке динамики качества жизни, у пациентов группы УНКП отмечено значимое ее улучшение как по MLHFQ, так физического и психологического компонентов здоровья (SF-36) (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей качества жизни в группах с различными режимами УНКП

Параметр	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	p
	M ± CO или Me (25%; 75%)						
MLHFQ (баллы)							
Исходно	62,0±15,8	62,5±15,7	63,1±16,2	63,8±14,9	64,3±15,0	64,0±16,4	0,201
Через 12 мес	53,0±14,0	47,5±13,8	31,6±7,8	45,1±12,8	34,2±9,1	30,1±8,0	0,009
Динамика показателя, Δ балл	8,6±6,3	14,8±5,5	28,0±5,7	17,8±6,8	29,2±6,0	33,2±7,2	<0,001
R _{исх-12 мес}	0,061	0,048	0,002	0,037	<0,001	<0,001	
SF-36 PH (баллы)							
Исходно	46,1 (41,5; 54,0)	45,1 (41,2; 53,4)	44,5 (40,5; 51,2)	46,2 (41,0; 52,8)	44,3 (40,4; 52,4)	44,3 (41,0; 52,1)	0,156
Через 12 мес	47,4 (43,0; 53,1)	49,1 (44,5;55,0)	50,5 (46,1; 53,1)	49,5 (44,3; 54,1)	50,6 (45,9; 55,2)	51,2 (46,5; 56,1)	0,017
Динамика показателя, Δ балл	1,7 (0,2; 5,2)	3,8 (0,2; 6,1)	6,0 (0,4; 10,6)	2,8 (0,3; 5,4)	6,1 (0,5; 6,1)	6,5 (0,5; 11,0)	0,022
R _{исх-12 мес}	0,079	0,048	0,004	0,049	0,009	<0,001	
SF-36 MH (баллы)							
Исходно	48,5 (44,4; 55,6)	49,1 (45,4; 55,4)	48,0 (45,8; 54,7)	48,3 (44,9; 54,8)	46,8 (45,0; 54,9)	47,1 (44,7; 54,6)	0,402
Через 12 мес	52,0 (42,4; 53,4)	52,3 (43,5; 53,1)	54,4 (49,9; 60,8)	52,8 (43,5; 53,1)	55,0 (49,8; 61,5)	55,2 (50,1; 61,8)	0,034
Динамика показателя, Δ балл	1,7 (-0,3; 5,0)	2,4 (1,0; 5,4)	4,5 (2,1; 7,1)	4,1 (1,5; 5,9)	7,8 (3,7; 8,4)	8,5 (4,0; 8,7)	0,022
R _{исх-12 мес}	0,067	0,051	0,005	0,031	<0,001	<0,001	

При оценке уровней NT-проBNP (Таблица 6) значимое снижение его уровня отмечено во всех группах, однако максимальным оно было в Группах 2, 4 и 5, значимо превышавшее таковое в Группах 0, 1 и 4 (p<0,001).

Таблица 6 – Динамика уровней NT-проBNP в группах с различными режимами УНКП

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	p
	Me (25%; 75%)						
NT-проBNP, пг/мл							
Исходно	931,0 (799,0; 1120,8)	999,3 (882,8; 1145,5)	1019,4 (906,4; 1293,8)	1007,9 (895,6; 1272,3)	975,6 (858,9; 1124,1)	949,0 (818,9; 1054,4)	0,079

Продолжение Таблицы 6

Через 12 мес	225,5 (186,4; 269,6)	196,2 (174,5; 249,1)	180,5 (155,3; 200,9)	195,3 (173,0; 239,9)	178,9 (157,5; 205,2)	177,2 (153,9; 193,1)	<0,001
Динамика показателя, Δ%	72,2 (68,4; 73,5)	79,3 (75,4; 83,2)	83,5 (80,0; 86,3)	81,0 (75,3; 85,3)	83,6 (80,1; 86,5)	84,0 (80,4; 87,2)	0,009
Рисх-12 мес	0,027	0,012	<0,001	0,011	<0,001	<0,001	
Примечание: данные представлены в виде Ме (25%; 75%).							

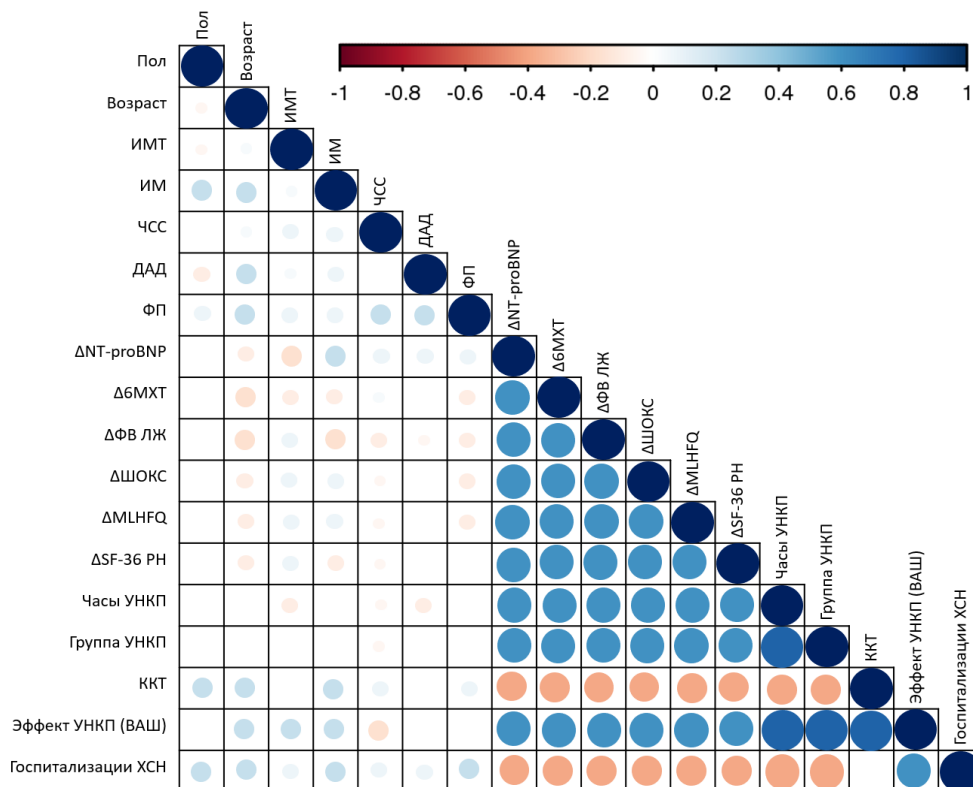
Частота эпизодов стенокардии за 12 месяцев наблюдения снизилась в Группе 0 с 4,8 (1,1; 6,1) до 3,6 (2,5; 4,2) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p=0,024$), в Группе 1 – с 4,9 (1,1; 6,0) до 1,8 (1,2; 2,6) эпизодов в неделю на 1 пациента ($p<0,001$; межгрупповое $p_{0-1}<0,001$), в Группе 2 – с 5,2 (0,9;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

Частота наблюдаемых неблагоприятных сердечно-сосудистых клинических исходов в течение 12 месяцев наблюдения, а также появление новых случаев ФП, СД, снижения функции почек в изучаемых группах представлена в Таблице 7. В группе 0 зарегистрирован 1 (2,5%) случай смерти на 11-м месяце наблюдения. Все остальные пациенты завершили это этап исследования.

Таблица 7 – Частота наблюдаемых неблагоприятных исходов в изучаемых группах

Параметр	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	P
ИМ, n (%)	2 (5,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	0	0	0	0,645
ЧКВ/АКШ, n (%)	3 (7,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	0	0,312
Смерть, n (%)	1 (2,5)	0	0	0	0	0	0,365
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	7 (17,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	1 (3,3)	0,019
Новые случаи ФП, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	0	0	0	0	0,355
Новые случаи СД, n (%)	2 (2,5)	1 (2,5)	0	0	0	0	0,131
Новые случаи снижения функции почек, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (3,3)	0	0	0,654
ККТ1, n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)	2 (5,0)	2 (6,6)	1 (3,3)	0	0,031
ККТ2, n (%)	18 (45)	10 (27,5)	3 (7,5)	5 (16,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	<0,001

При проведении корреляционного анализа (Рисунок 9) выявлены статистически значимые положительные корреляции между кумулятивной дозой УНКП (в часах) и динамикой толерантности к физической нагрузке, клинического состояния, уровнем NT-proBNP, ФВ ЛЖ, качества жизни, а также значимые отрицательные корреляции между этими показателями и частотой госпитализаций по поводу ХСН. Кроме того, отмечена статистически значимая отрицательная корреляция между режимом УНКП и уровнем NT-proBNP.



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

Рисунок 9 – Матрица коэффициентов корреляций $[r(S)]$ между характеристиками лечения УНКП и изучаемыми параметрами

При применении лог-рангового теста показано, что кумулятивная выживаемость в группах 2, 4 и 5 была значимо выше таковой в остальных группах, и, соответственно, кумулятивный риск развития событий в группах 2, 4 и 5 был минимальным (Рисунок 10).

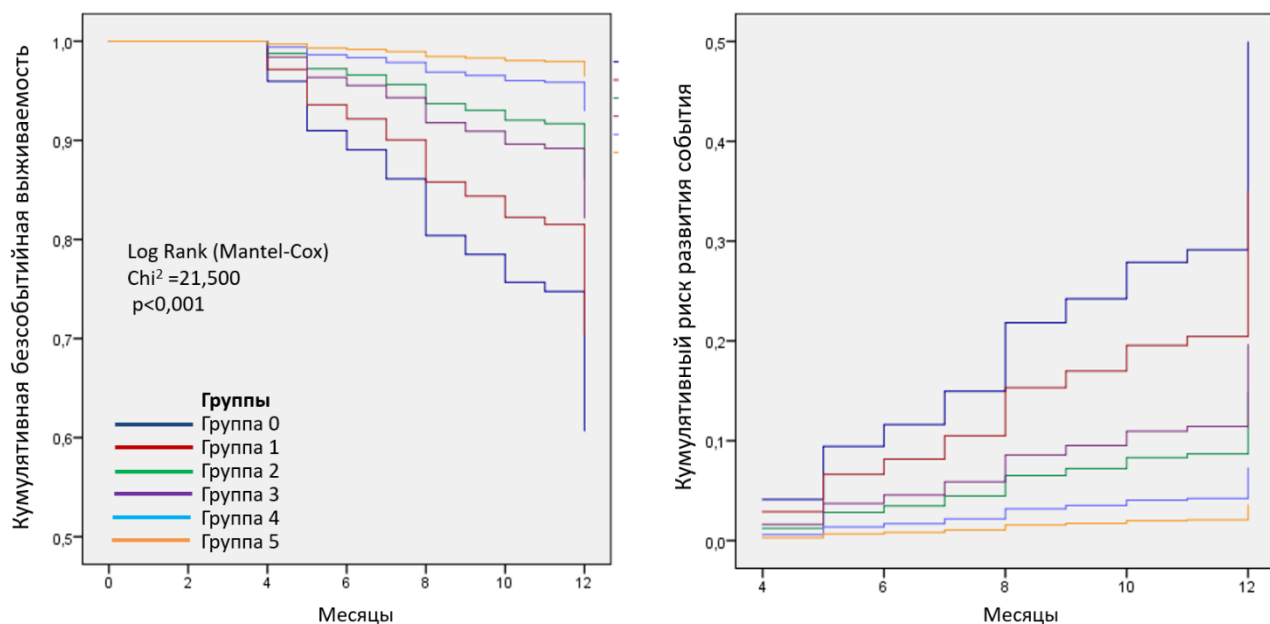


Рисунок 10 – Анализ бессобытийной выживаемости (А) и кумулятивного риска (Б) в изучаемых группах

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании ККТ2 в течение 12 месяцев исследования, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Была разработана прогностическая модель (Рисунок 11) для определения вероятности ККТ2 в зависимости от группы пациентов, количества часов, индекса коморбидности Чарльстон, исходного наличия СД 2 типа, динамики ФВ ЛЖ, оценки по ШОКС, PS, динамики дистанции в 6МХТ через 12 месяцев наблюдения методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 119. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -98,131 - 247,362 \times \text{Группа 5} - 3,406 \times \text{Количество часов} + 0,345 \times \text{Индекс Чарльстон} + 0,816 \times \text{СД} - 19,076 \times \Delta\% \text{ФВЛЖ} - 0,061 \times \Delta\% \text{ШОКС} - 0,299 \times \Delta\% \text{СКФ} + 0,172 \times \Delta\% \text{PS} + 0,027 \times \Delta\% \text{6МХТ}, \quad (1)$$

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

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

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

0,001 0,01 0,1 1 10 100

Рисунок 11 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов ККТ2 через 12 месяцев

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 12).

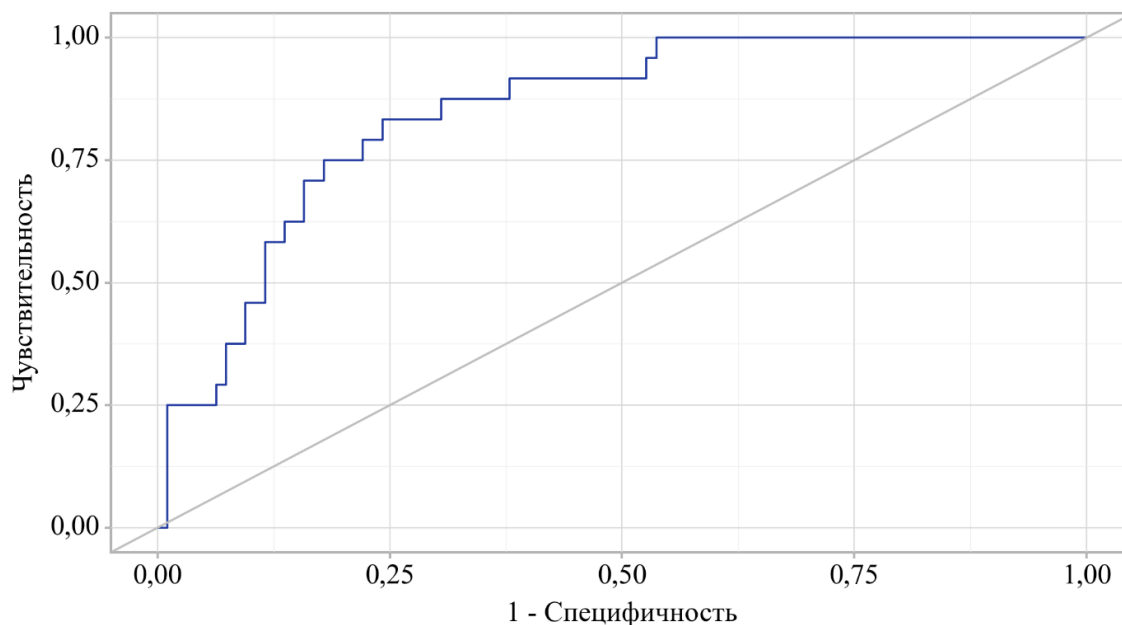


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании ККТ2 через 12 месяцев

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

Пороговое значение оценок вероятности Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,216. ЕСТЬ прогнозировалось при значении оценок вероятности Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 83,3% и 75,8%, соответственно.

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

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

В ходе сравнения показателя SI (индекс жесткости) и RI (индекс отражения) на исходном этапе, а также через 12 и 24 месяца не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (Рисунок 13). Через 36 месяцев показатели SI и RI у пациентов Группы 2 были значимо ниже аналогичных в Группе 1 ($p = 0,004$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). За период 36 месяцев в Группы 1 и 2 была выявлена статистически значимая динамика SI и RI ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

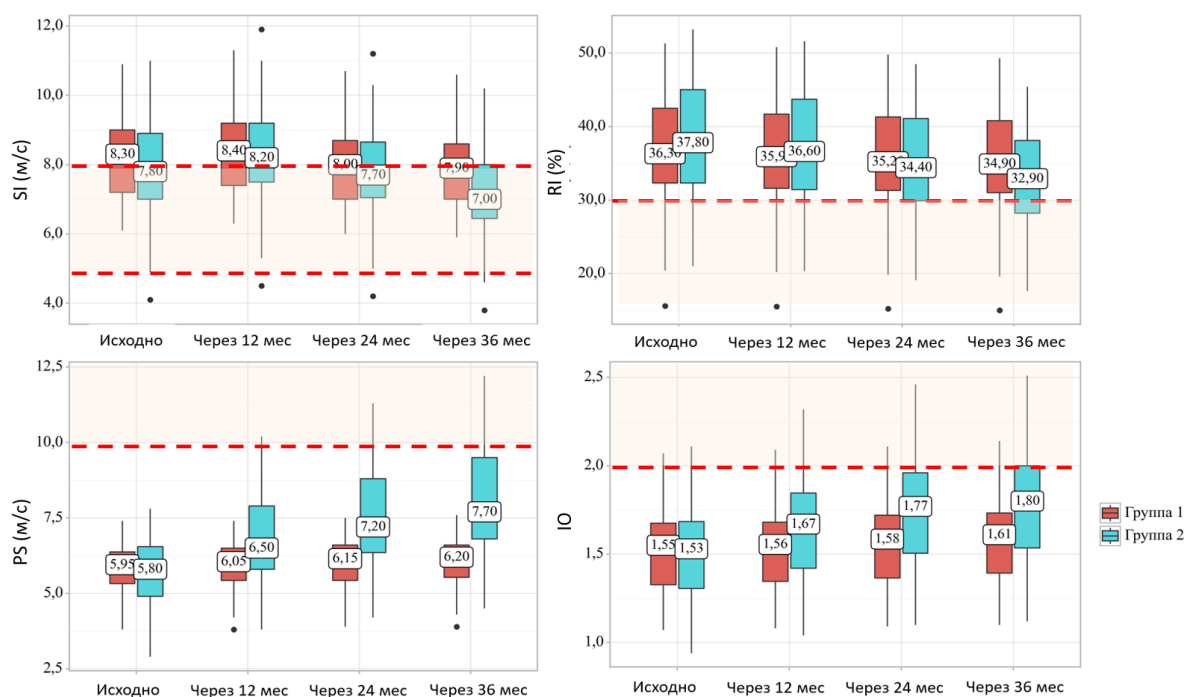


Рисунок 13 – Динамика параметров фотоплетизмографии в изучаемых группах

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

Согласно полученным данным (Рисунок 14), при оценке ПКСп не отмечено значимых межгрупповых различий на исходном этапе ($p = 0,832$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни), а также через 12, 24 и 36 месяцев ($p = 0,998$, $p = 0,866$, $p = 0,566$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом отмечена значимая динамика данного показателя по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

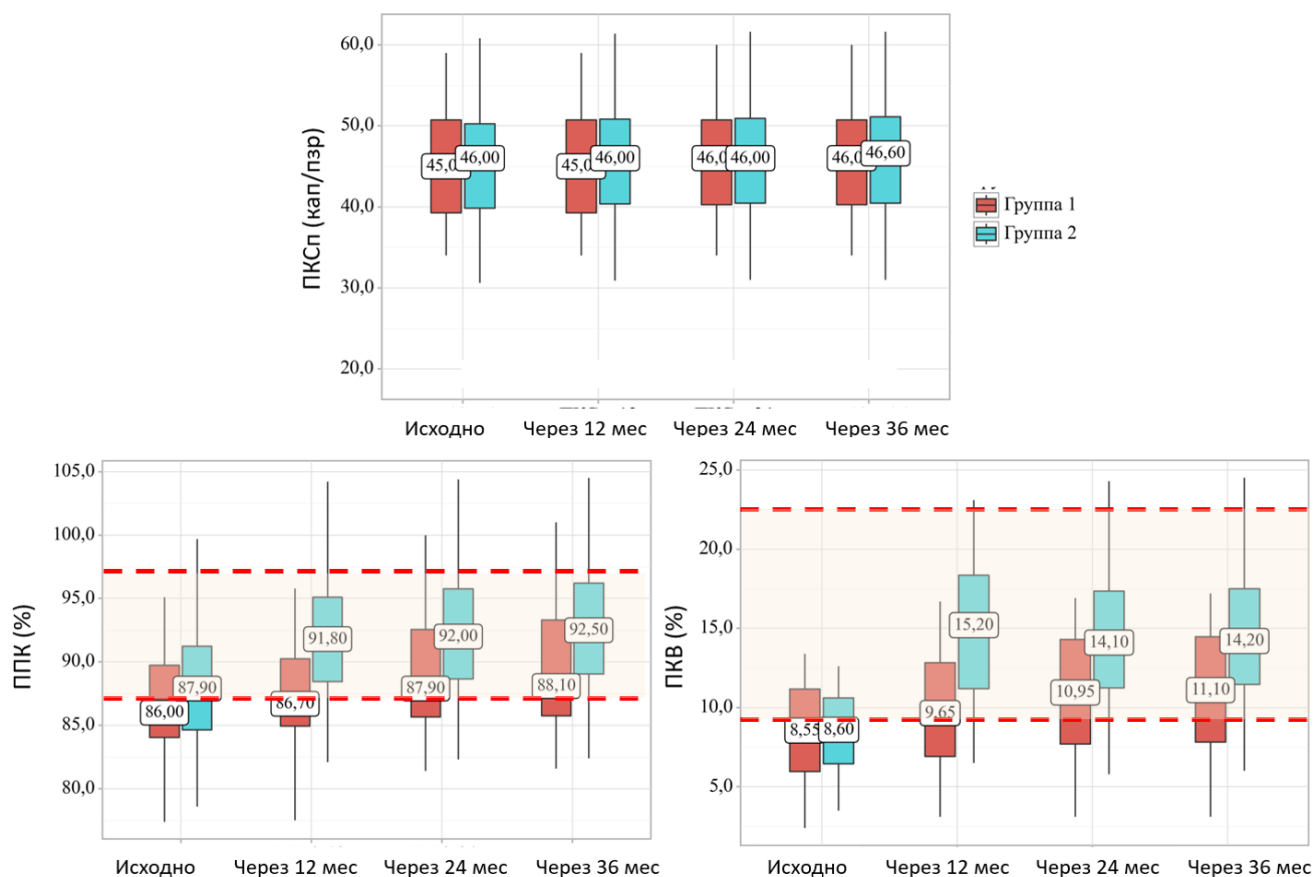


Рисунок 14 – Динамика параметров капилляроскопии в изучаемых группах

При сравнении ППК и ПКВ на исходном этапе также не установлено статистически значимых различий ($p = 0,113$ и $p = 0,922$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Однако, в отличие от ПКСп, для ППК и ПКВ значимые межгрупповые различия

регистрировались уже с 12 месяцев и сохранялись через 24 и 36 месяцев ($p < 0,001$ для всех) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Проведенный анализ показал, что в обеих группах были выявлены статистически значимая внутригрупповая динамика ППК и ПКВ ($p < 0,001$ для обеих) (используемый метод: критерий Фридмана).

Проведенный анализ показал, что не смотря на наличие значимой внутригрупповой динамики CASP и rAI через 36 месяцев по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$; используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 15) не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий для данных показателей в Группе 1 и 2 через 12, 24 и 36 месяцев (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

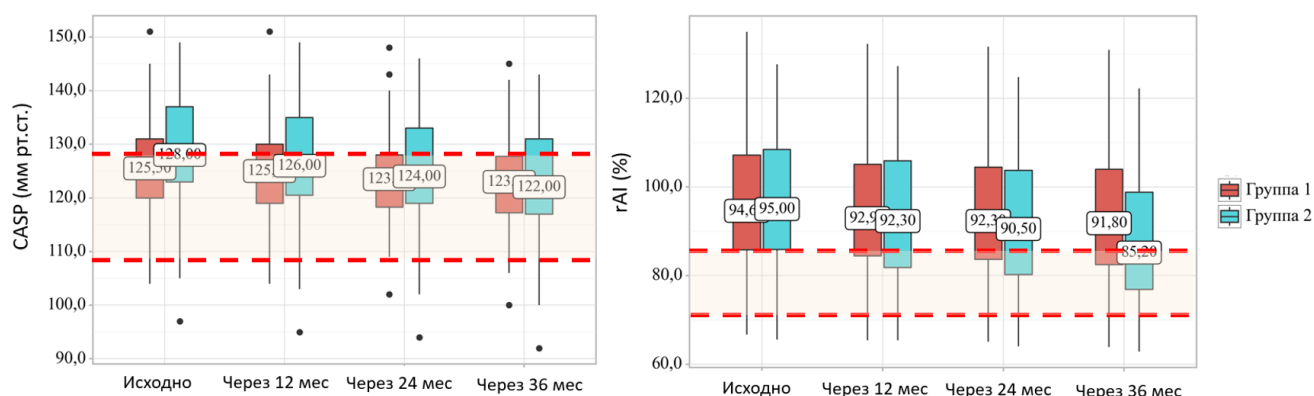


Рисунок 15 – Динамика параметров апplanationной тонометрии в изучаемых группах

Таким образом, положительная динамика параметров, отражающих функциональный компонент, регистрировалась намного раньше структурных изменений. Так, функциональные параметры крупных (индекс окклюзии по фазовому сдвигу) и мелких (индекс окклюзии по амплитуде, процент перфузируемых капилляров, процент капиллярного восстановления) сосудов значительно улучшались уже на первом году наблюдения, тогда как структурные параметры (радиальный индекс аугментации, индекс жесткости, индекс окклюзии) начинали значительно меняться на 2-3-м годах.

В процессе сравнения (Таблица 8) на исходном этапе не выявлено значимых межгрупповых различий для ФВ ЛЖ ($p = 0,115$), КДО ЛЖ ($p = 0,409$), КСО ЛЖ ($p = 0,350$), ИММ ЛЖ ($p = 0,761$), ОТС ($p = 0,444$) и Е/А ($p = 0,066$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Статистически значимые межгрупповые различия ФВ ЛЖ регистрировались уже через 12 месяцев и сохранялись через 24 и 36 месяцев ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с исходными значениями отмечена в обеих группах ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

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

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

При сравнении ИММ ЛЖ (Таблица 8) как на исходном этапе, так и через 12, 24 и 36 месяцев не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,910$, $0,322$, $0,051$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом за период 36 месяцев отмечена статистически значимая внутригрупповая динамика ИММ ЛЖ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таблица 8 – Динамика эхокардиографических параметров в изучаемых группах (36 месяцев)

Параметр	Исходно	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес	p
	Me (25%; 75%)				
ФВ ЛЖ (%)					
Группа 1	37,00 (28,5; 44,0)	41,00 (31,0; 48,5)	42,10 (32,5; 50,5)	43,20 (33,5; 52,0)	< 0,001
Группа 2	35,00 (29,5; 43,0)	45,00 (37,0; 50,5)	48,00 (40,5; 54,0)	51,00 (43,0; 54,0)	< 0,001
p	0,416	0,043	0,012	0,017	
КДО ЛЖ (мл)					
Группа 1	152,00 (116,5; 173,5)	152,00 (116,5; 174,0)	152,00 (115,5; 173,0)	150,00 (115,5; 172,5)	< 0,001
Группа 2	153,00 (116,0; 170,0)	144,50 (109,0; 158,5)	142,80 (108,0; 158,0)	141,00 (106,0; 156,0)	< 0,001
p	0,979	0,052	0,049	0,033	
КСО ЛЖ (мл)					
Группа 1	93,00 (66,0; 122,0)	86,00 (60,5; 115,5)	83,00 (57,5; 112,5)	82,00 (55,5; 110,0)	< 0,001
Группа 2	96,00 (73,0; 119,5)	79,00 (56,5; 100,5)	73,00 (53,5; 95,0)	70,00 (52,5; 90,5)	< 0,001
p	0,761	0,061	0,018	0,012	
ИММ ЛЖ (г/м²)					
Группа 1	115,10 (108,10; 121,30)	114,50 (107,50; 120,70)	113,90 (107,00; 120,10)	113,80 (106,90; 120,00)	< 0,001

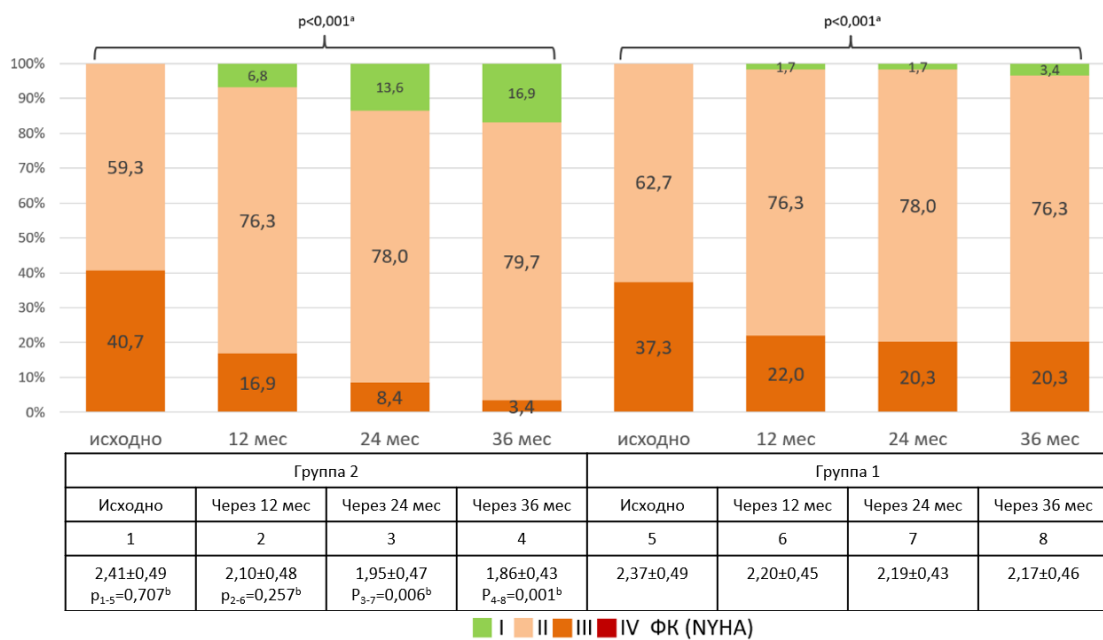
Продолжение Таблицы 8

Группа 2	115,80 (107,80; 121,75)	114,90 (106,85; 120,55)	113,30 (105,70; 119,35)	111,10 (103,10; 116,95)	< 0,001
p	0,761	0,710	0,322	0,051	
ОТС					p
Группа 1	0,39 (0,34; 0,47)	0,41 (0,35; 0,48)	0,41 (0,35; 0,49)	0,41 (0,35; 0,48)	< 0,001
Группа 2	0,41 (0,34; 0,46)	0,42 (0,35; 0,46)	0,43 (0,36; 0,47)	0,45 (0,39; 0,52)	< 0,001
p	0,634	0,802	0,624	0,036	
Е/А					
Группа 1	0,82 (0,77; 0,86)	0,82 (0,77; 0,86)	0,83 (0,78; 0,86)	0,83 (0,78; 0,87)	< 0,001
Группа 2	0,86 (0,78; 1,00)	0,86 (0,78; 1,00)	0,86 (0,78; 1,01)	0,86 (0,79; 1,01)	< 0,001
p	0,106	0,075	0,061	0,041	

Таким образом, отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (при отсутствии отрицательной динамики со стороны объемных размеров ЛЖ, систолического давления в легочной артерии, Е/А). При этом положительная динамика параметров, отражающих функциональный компонент, регистрировалась намного раньше структурных изменений. Так, функциональные параметры сердца (ФВ ЛЖ) значимо улучшались уже на первом году наблюдения, тогда как структурные параметры (объемные размеры, масса миокарда ЛЖ) начинали значимо меняться (или имели тенденцию к изменению) на 2-3-м годах.

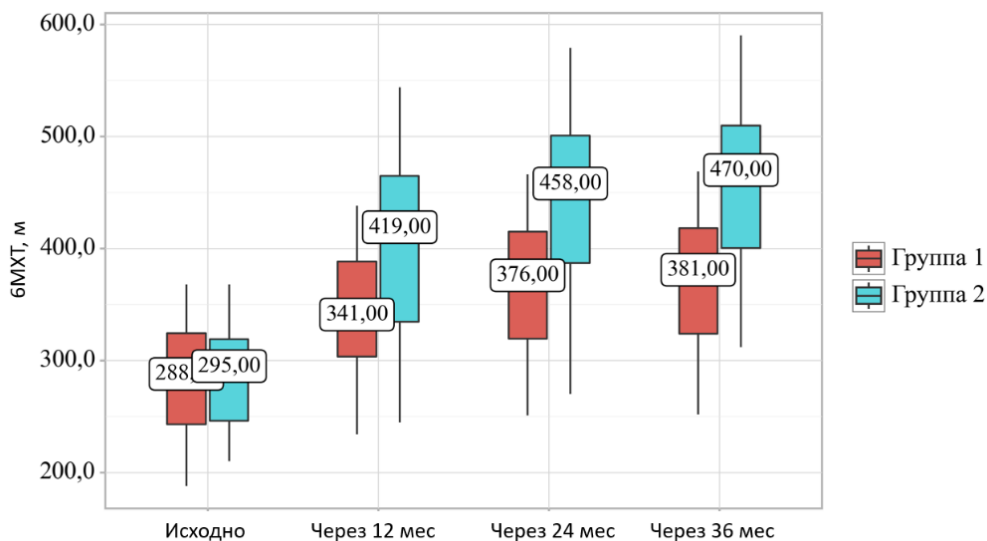
За время исследования (36 месяцев) во обеих группах зарегистрирована стойкая положительная динамика ФК ХСН (Рисунок 16) – средний ФК ХСН снизился в Группе 2 с $2,40 \pm 0,49$ исходно до $1,86 \pm 0,43$ через 36 мес ($p < 0,001$), а в Группе 1 с $2,37 \pm 0,49$ до $2,17 \pm 0,43$ соответственно ($p < 0,001$).

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



a – критерий Фридмана, b – критерий Манна Уитни

Рисунок 16 – Динамика FK XCH в группах за время наблюдения



Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)

Рисунок 17 – Динамика проходимой дистанции по данным 6МХТ

Максимальный прирост проходимой в 6МХТ дистанции отмечен через 12 месяцев наблюдения – в Группе 1 – на 22,7% (95% ДИ 17,2-28,2), через 24 месяца – на 33,6% (+10,9%; 95% ДИ 27,3-39,9), через 36 месяцев – на 34,3% (+0,7%; 95% ДИ 26,7-40,1). В Группе 2 прирост

проходимой в 6МХТ дистанции составил соответственно 44,8% (95% ДИ 24,7-64,9), 56,6% (+11,8%; 95% ДИ 36,2-75,1%) и 59,4% (+2,8%; 95% ДИ 36,9-76,8) соответственно.

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

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

Таким образом, увеличение толерантности к нагрузке в группах сопровождалось значимым улучшением клинического статуса по ШОКС, более выраженным в Группе 2 (Рисунок 18; межгрупповое p< 0,001).

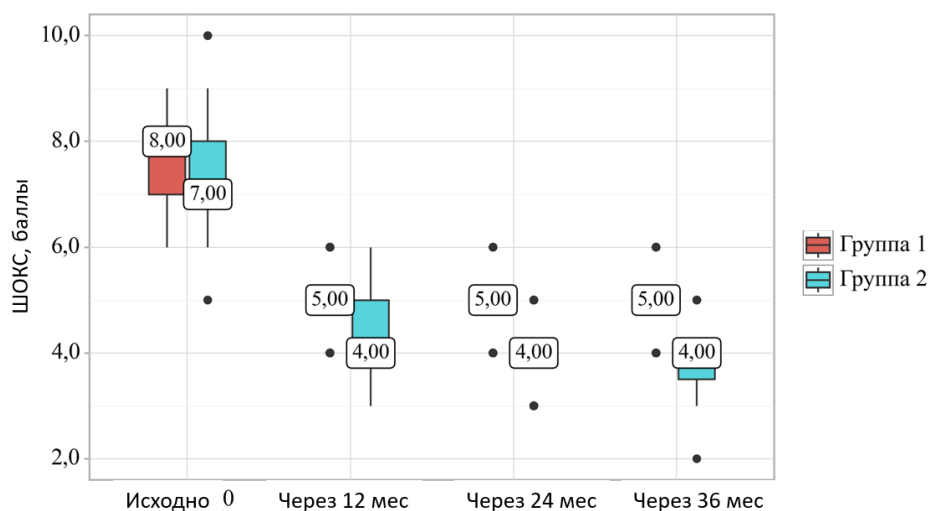


Рисунок 18 – Динамика клинического статуса в исследуемых группах (36 месяцев)

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

обеих группах выявлено статистически значимое улучшение качества жизни (MLHFQ) по сравнению с исходной оценкой ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

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

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

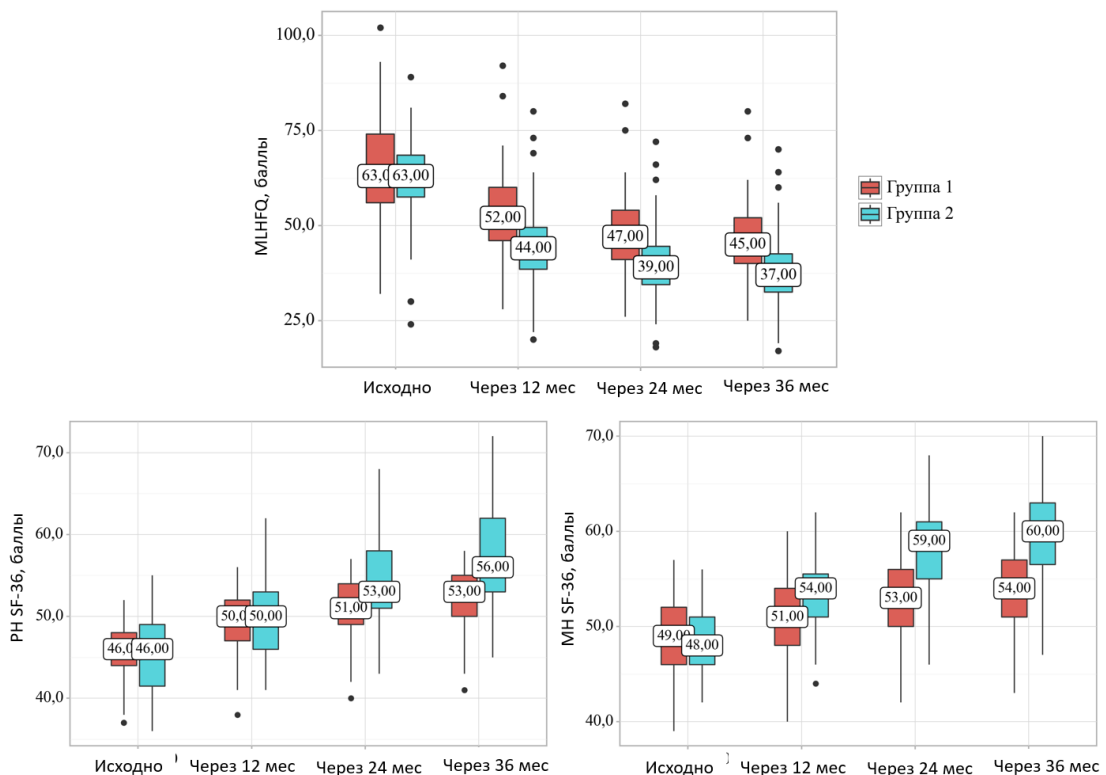


Рисунок 19 – Динамика качества жизни в изучаемых группах (36 месяцев)

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

Согласно полученным данным, исходно не установлено статистически значимых различий в уровнях СКФ ($p = 0,325$), уровне гликемии натощак ($p = 0,381$), ОХС ($p = 0,070$) и ХС ЛНП ($p = 0,399$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Проведенный анализ показал, что при сравнении СКФ через 12, 24 и 36 месяцев были установлены статистически значимо более высокие уровни СКФ в Группе 2 по сравнению с таковыми в Группе 1 ($p = 0,044$, $p = 0,030$, $p = 0,029$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом за 36 месяцев наблюдения в обеих группах отмечены статистически значимые внутригрупповые различия уровней СКФ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) – некоторое снижение СКФ в Группе 1 и повышение в Группе 2.

При оценке динамики за 36 месяцев уровней гликемии натощак, ОХС, ХС ЛНП в обеих группах регистрировалось статистически значимое их снижение ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана), более выраженное для всех показателей в Группе 2 по сравнению с Группой 1 (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика лабораторных параметров в изучаемых группах (36 месяцев)

Группа	Исходно (1)	Через 12 мес (2)	Через 24 мес (3)	Через 36 мес (4)	p
	Ме (25%; 75%)				
NT-proBNP					
Группа 1	973,00 (859,50; 1146,25)	194,80 (164,75; 233,05)	155,90 (138,25; 198,40)	147,80 (131,10; 189,05)	< 0,001
Группа 2	1011,00 (904,45; 1226,55)	158,50 (138,05; 192,00)	141,70 (123,30; 169,95)	138,10 (122,50; 164,90)	< 0,001
p	0,201	< 0,001	0,003	0,016	
СКФ					
Группа 1	65,80 (56,25; 74,85)	65,60 (55,40; 74,90)	65,65 (55,80; 74,95)	65,70 (56,23; 74,78)	< 0,001
Группа 2	68,00 (54,60; 78,80)	72,00 (58,70; 82,85)	72,70 (59,30; 83,70)	70,50 (57,50; 82,60)	< 0,001
p	0,325	0,044	0,030	0,029	

Продолжение Таблицы 9

Глюкоза					р
Группа 1	6,25 (5,70; 7,07)	6,10 (5,72; 6,60)	6,00 (5,70; 6,40)	5,90 (5,60; 6,20)	< 0,001 P ₂₋₃ =0,007
Группа 2	6,40 (5,90; 7,10)	6,00 (5,70; 6,40)	5,80 (5,60; 6,25)	5,70 (5,50; 6,05)	< 0,001
р	0,381	0,360	0,171	0,029	
ОХС					р
Группа 1	5,65 (5,40; 5,93)	5,70 (5,38; 5,90)	5,50 (5,30; 5,83)	5,50 (5,20; 5,80)	< 0,001
Группа 2	5,50 (5,28; 5,72)	5,50 (5,20; 5,80)	5,40 (5,17; 5,62)	5,40 (5,10; 5,60)	< 0,001
р	0,070	0,102	0,089	0,130	
ХС ЛНП					р
Группа 1	1,90 (1,58; 2,00)	1,90 (1,58; 2,00)	1,80 (1,58; 2,00)	1,80 (1,50; 1,92)	< 0,001 P ₃₋₄ =0,006
Группа 2	1,90 (1,70; 2,10)	1,90 (1,60; 2,02)	1,70 (1,40; 1,90)	1,60 (1,30; 1,80)	< 0,001
р	0,399	0,862	0,103	0,001	

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

Согласно полученным данным (Таблица 10) на этапах 12, 24 и 36 месяцев не выявлено статистически значимых межгрупповых (используемый метод: Точный критерий Фишера) по количеству случаев ИМ, процедур реваскуляризации (ЧКВ/АКШ), летальных исходов, новых случаев СД, ФП, ХБП 3-5 стадий, госпитализаций по поводу ХСН.

Таблица 10 – Динамика частоты вторичных конечных точек в изучаемых группах (36 месяцев)

Конечная точка	Группа 1 (n=59)				Группа 2 (n=59)				р
	12 мес	24 мес	36 мес	Всего	12 мес	24 мес	36 мес	Всего	
ИМ, n (%)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	1 (1,7)	0	0	0	0,364
ЧКВ/КШ, n (%)	3 (5,2)	2 (1,7)	2 (3,4)	7 (11,9)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	3 (5,2)	0,432
Смерть, n (%)	0	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	0	0	0	0	0,496
СД, n (%)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	2 (3,4)	0	0	0	0	0,496
ФП, n (%)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	0	0	0	0	0,119
ХБП 3-5, n (%)	1 (1,7)	0	0	0	1 (1,7)	0	0	0	1,000
Госпитализации ХСН, n (%)	2 (3,4)	4 (6,8)	5 (8,6)	11 (18,6)	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (5,2)	7 (11,9)	0,443

Продолжение Таблицы 10

ККТ1, n (%)	5 (8,6)	4 (6,8)	4 (6,8)	13 (22,0)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	0,034
ККТ2, n (%)	11 (18,6)	9 (15,3)	11 (18,6)	31 (52,5)	4 (6,8)	4 (6,8)	4 (6,8)	12 (20,3)	<0,001

При применении лог-рангового теста показано, что кумулятивная выживаемость на протяжении всего периода наблюдения (36 месяцев) в Группе 2 была значимо выше, чем в Группе 1 (Рисунок 20), в которой кумулятивный риск развития событий был максимальным.

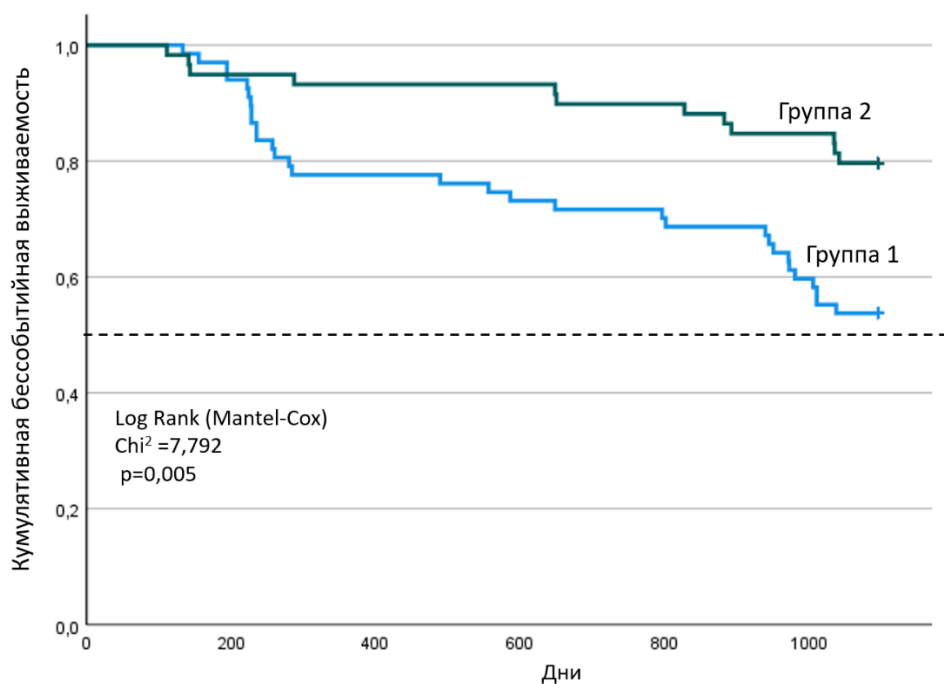


Рисунок 20 – Анализ выживаемости в изучаемых группах

При проведении анализа бессобытийной выживаемости в Группе 1 и 2 за период 36 месяцев медиана срока дожития в обеих группах не была достигнута. 75-й перцентиль срока дожития в Группе 1 составил 284,00 от начала наблюдения (95% ДИ: 228,00 – 971,00), а в Группе 2 не был достигнут. При оценке бессобытийной выживаемости в зависимости от различных факторов, значимое влияние выявлено только для наличия ЧКВ в анамнезе, ФП, СД 2 типа и нахождение пациента в группе 2.

Была разработана прогностическая модель (Рисунок 21) для определения вероятности ККТ2 в зависимости от $\Delta\%$ СКФ, $\Delta\%$ Ю, $\Delta\%$ ИМТ36, $\Delta\%$ ПКС, $\Delta\%$ ППК, $\Delta\%$ CASP, Количество часов УНКП методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 116. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -35,669 - 1,325 \times \Delta\%СКФ + 0,117 \times \Delta\%Ю + 0,117 \times \Delta\%ИМТ36 + 0,017 \times \Delta\%ПКС + 5,312 \times \Delta\%ППК + 0,119 \times \Delta\%CASP + 0,383 \times \text{Количество часов УНКП}, \quad (2)$$

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

Предикторы	OR; 95% ДИ	OR; 95% ДИ	p
%ΔСКФ		0,266; 0,046 – 0,530	0,008
Δ%Ю		0,124; 0,095 – 0,790	0,011
Δ%ИМТ36		0,220; 0,013 – 0,848	0,015
Δ%ПКС		0,317; 0,135 – 0,933	0,009
Δ%ППК		0,496; 0,119 – 0,870	<0,001
Δ%CASP		0,627; 0,235 – 0,958	0,018
Часы УНКП		0,065; 0,003 – 0,478	<0,001

Рисунок 21 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов ККТ2 в течение 36 месяцев

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 74,6%.

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 22).

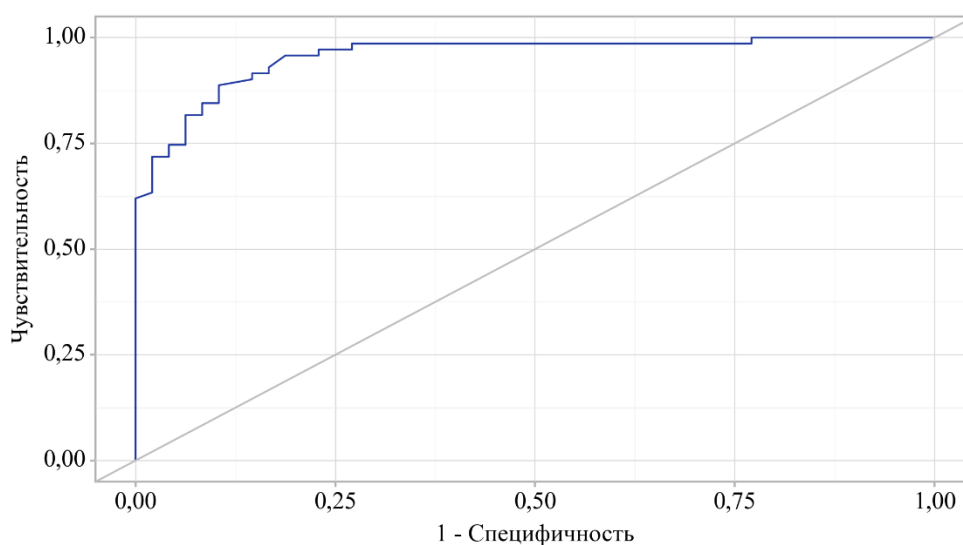


Рисунок 22 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании ККТ2 в течение 36 месяцев

Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором ККТ2 (AUC = 0,957; 95% ДИ: 0,921 – 0,992, $p < 0,001$).

Пороговое значение оценок вероятности Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,626. ЕСТЬ прогнозировалось при значении оценок вероятности Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 88,7% и 89,6%, соответственно.

С учетом результатов линейного регрессионного анализа выявлены факторы, влияющие на изучаемые показатели эффективности лечения с включением УНКП пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС (Рисунки 23–25).

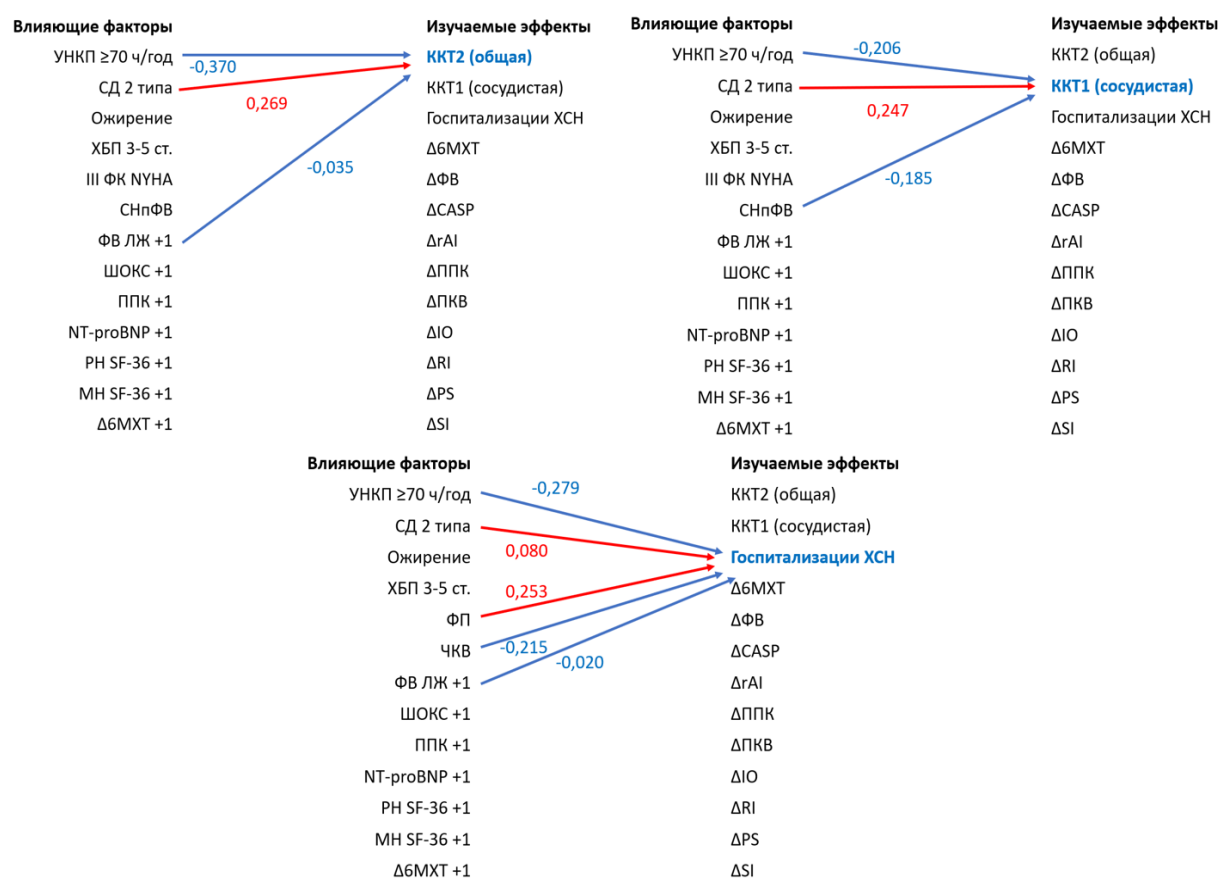


Рисунок 23 – Зависимость эффектов на исходы от различных факторов (линейный регрессионный анализ)

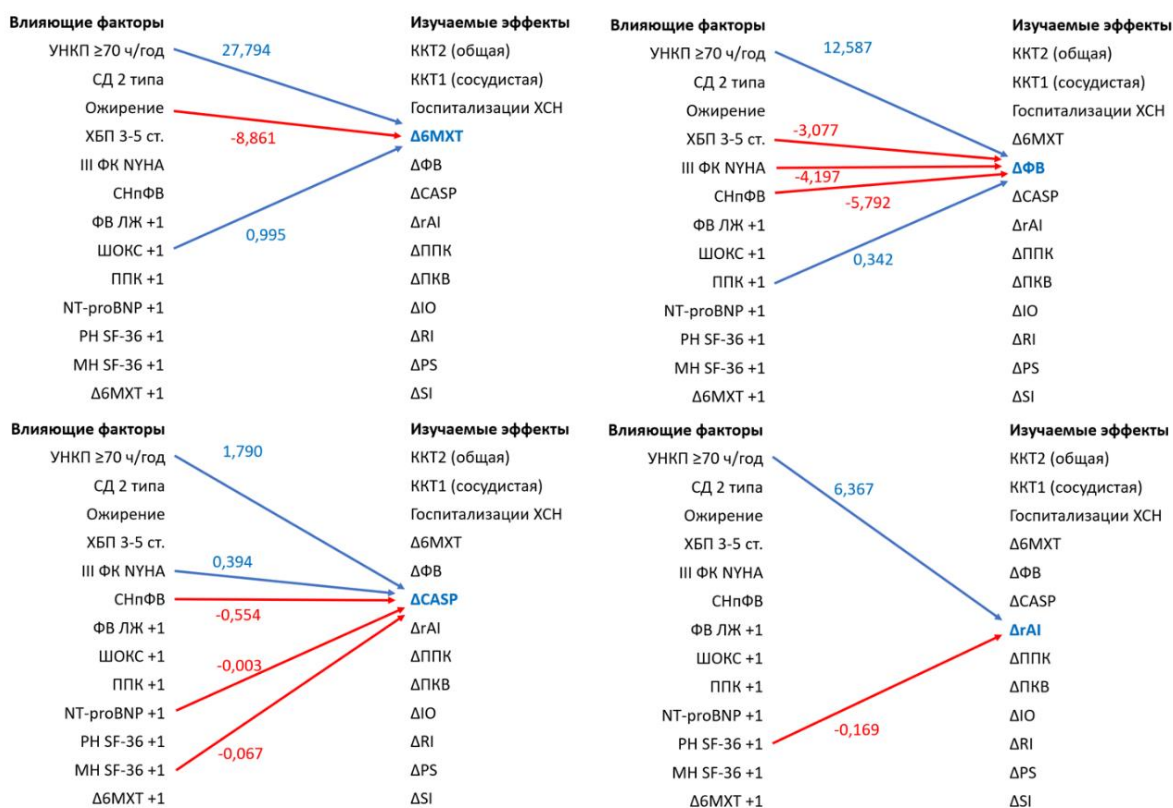


Рисунок 24 – Зависимость эффектов от различных факторов (линейный регрессионный анализ)

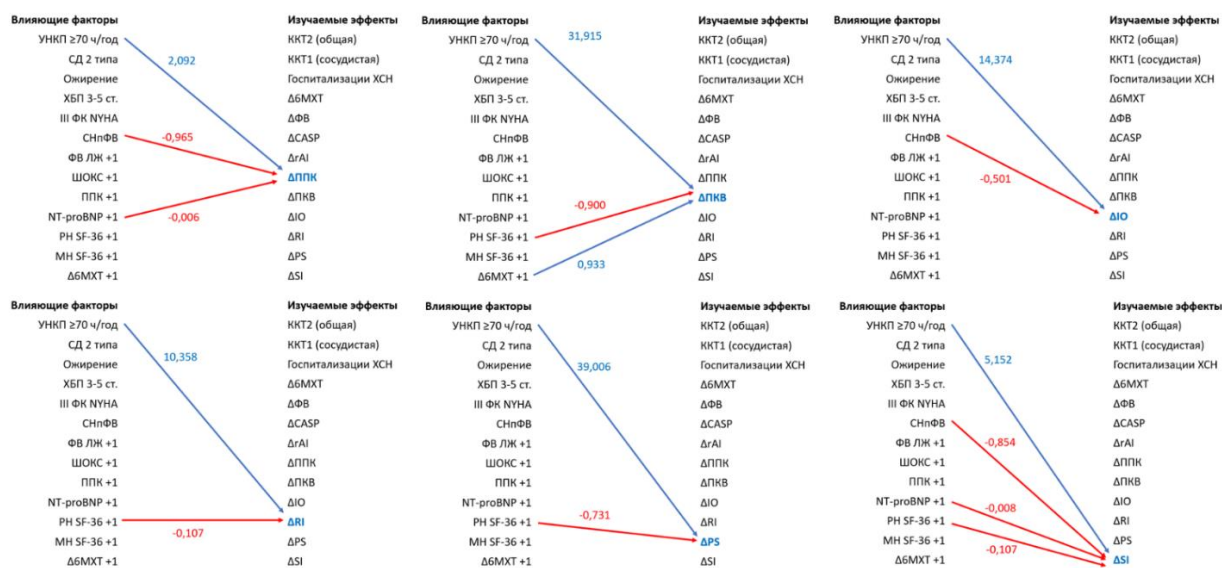


Рисунок 25 – Зависимость эффектов на показатели капилляроскопии и фотоплетизмографии от различных факторов (линейный регрессионный анализ)

С учетом полученных в ходе исследования результатов (влияние на конечные точки; факторы, влияющие на эффективность лечения УНКП) нами предложен алгоритм выбора режима (протокола) УНКП в различных клинических ситуациях (Рисунок 26).

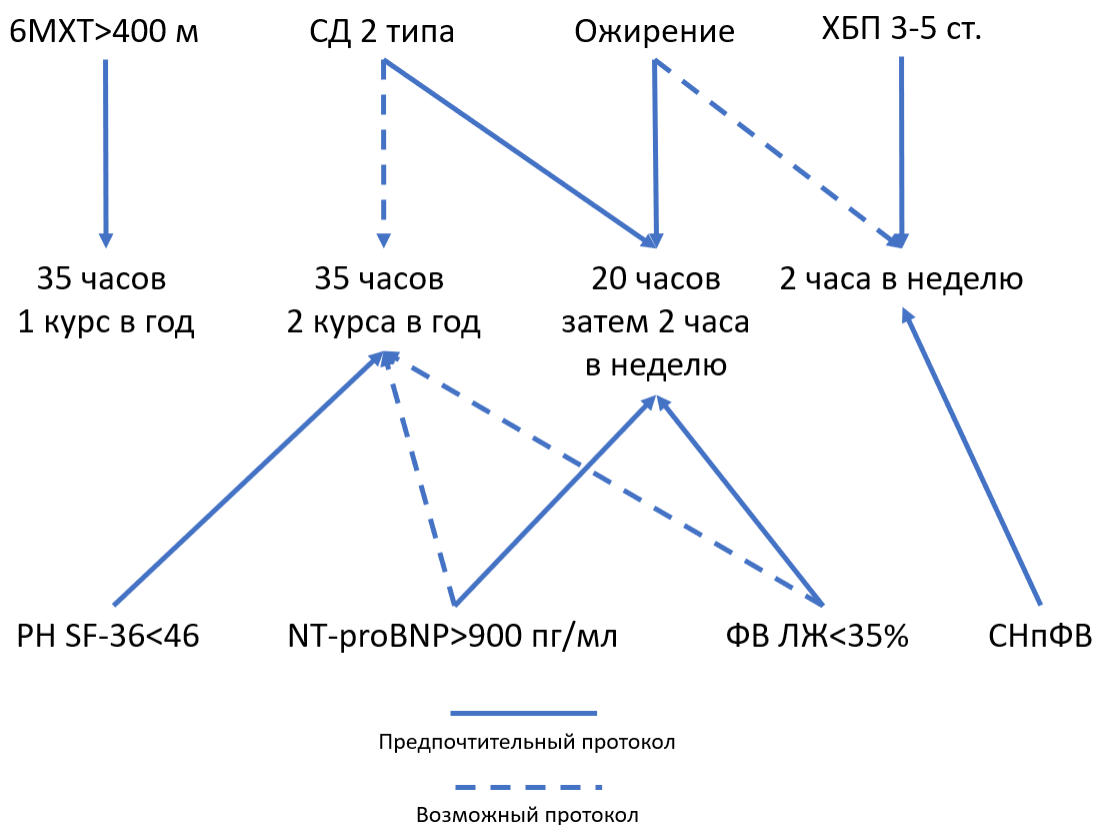


Рисунок 26 – Алгоритм выбора протокола лечения УНКП в зависимости от клинической ситуации

При наличии хорошей толерантности к нагрузке (дистанция в 6МХТ>400 м) рекомендован ежегодный однократный курс по стандартному протоколу (35 процедур по 60 минут). При наличии сопутствующих СД типа или ожирения рекомендован курс из 20 процедур по 60 минут дальнейшим продолжением лечения по 2 часа в неделю. Возможными режимами УНКП в этих ситуациях также могут быть курсы по 35 процедур дважды в год или выполнение процедур УНКП по 2 часа в неделю в течение года. При наличии сопутствующей ХБП 3-5 стадий рекомендовано лечение УНКП по 2 часа в неделю неопределенно долго. При исходно высоком уровне NT-proBNP (>900 пг/мл) или ФВ ЛЖ<35% рекомендован курс из 20 процедур с последующим переходом на лечение по 2 часа в неделю неопределенно долго. Возможными режимами в этих ситуациях также может быть курс по 35 процедур дважды в год. При наличии СНпФВ рекомендовано лечение УНКП по 2 часа в неделю неопределенно долго. При исходно низкой оценке РН SF36 (<46 баллов) рекомендован курс по 35 процедур 2 раза в год.

Изменения в структуре и функции сердца и сосудов, а также в функциональном состоянии пациентов при длительном лечении УНКП по стандартному протоколу, состоящего из двух курсов продолжительностью 35 часов каждый в год, могут быть наглядно представлены следующим образом (Рисунок 27).

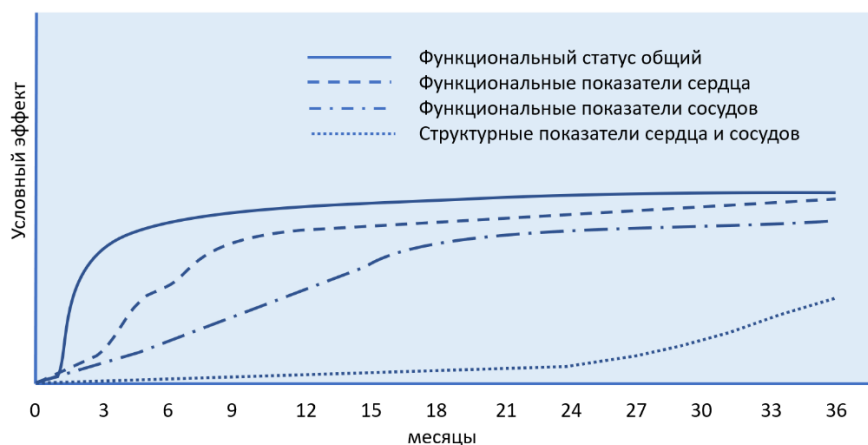
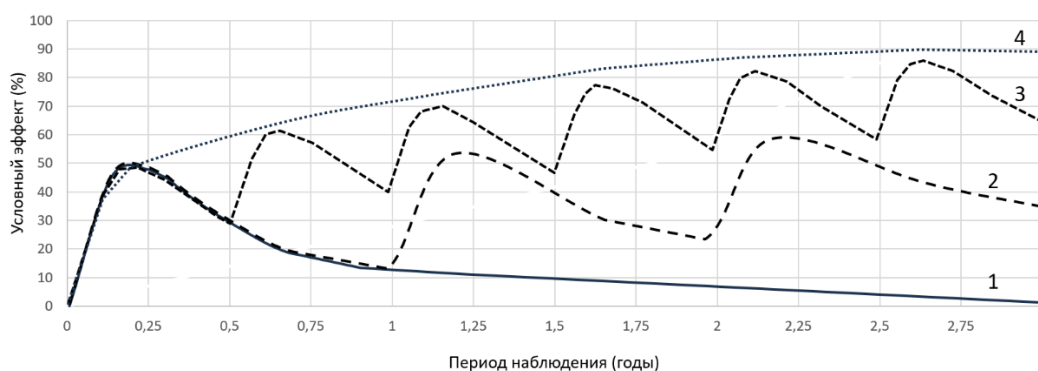


Рисунок 27 – Динамика структурно-функциональных параметров сердца и сосудов на фоне лечения УНКП (70 часов в год)

При этом, с учетом имеющихся результатов применения УНКП, можно отметить довольно быстрое (3-6 месяцев) угасание функциональных эффектов УНКП при более длительном сохранении структурных и клинических изменений (6-18 месяцев). Поэтому необходимо тщательно выбирать режим лечения УНКП с учетом пересмотра стратегии лечения наружной контрпульсацией. Цель данного процесса — добиться значительного улучшения стабильности достигнутых терапевтических эффектов и существенно снизить вероятность возникновения нежелательных отклонений от запланированного результата лечения. Поддержания более стабильного эффекта УНКП можно добиться за счет применения альтернативных протоколов лечения (Рисунок 28).



- (1) Однократное прохождение курса (стандартная программа 35 часов); (2) Курс продолжительностью 35 часов (стандартная программа) каждые 12 месяцев; (3) Курс продолжительностью 35 часов (стандартная программа) каждые 6 месяцев; (4) Альтернативная схема (курс 20 часов + 2 часа в неделю на постоянной основе)

Рисунок 28 – Динамика выраженности эффектов УНКП при различных режимах ее поведения

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ, осложнившей течение ИБС, применение УНКП дополнительно к ОМТ приводит к значимому улучшению структурно-функционального состояния сосудистого русла, морфометрических показателей сердца, клинического статуса, толерантности к физической нагрузке, качества жизни и клинических исходов.

2. У пациентов ХСН ишемического генеза альтернативные протоколы УНКП по 96-108 часов в год не уступают по эффективности УНКП по стандартному протоколу (2 курса в год по 35 часов). При наличии у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, коморбидных состояний УНКП по альтернативным протоколам (96-108 часов в год) значимо превосходят УНКП по стандартным протоколам – при СД 2 типа – по влиянию на маркеры гликемического контроля, при ожирении – на индекс массы тела, при ХБП 3-5 стадий – на скорость клубочковой фильтрации. Применение любого из протоколов УНКП значимо превосходит по изучаемым эффектам плацебо-контрпульсацию.

3. Между группами УНКП и плацебо-контрпульсацией через 12 месяцев не отмечено значимых различий в частоте по каждой отдельно взятой конечной точке, кроме частоты госпитализаций по поводу ХСН ($p=0,034$). В группе плацебо-контрпульсации значимо чаще регистрировалась сосудистая ($p=0,039$) и общая комбинированная ($p<0,001$) конечные точки. За период наблюдения 36 месяцев частота регистрации сосудистой и общей комбинированной конечной точек была в 3 ($p=0,037$) и 2,5 ($p=0,004$) раза ниже в группе с 2 курсами УНКП в год по сравнению с группой с 1 курсом УНКП в год. Значимая динамика функциональных параметров после курса УНКП наступает быстрее и сохраняется до 3-6 месяцев, клинические эффекты УНКП сохраняются до 6-12 месяцев. Долгосрочное наблюдение пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, позволяет выявить устойчивую положительную динамику структурных сердечно-сосудистых параметров, которая наступает со 2-3-го года комплексного лечения с добавлением УНКП.

4. Анализ выживаемости показал значимо более высокую бессобытийную выживаемость в группе активной УНКП 2 курса в год, а также в группах с альтернативными протоколами лечения УНКП (96-108 часов в год) по сравнению с плацебо-контрпульсацией и 1 курсом УНКП в год. При росте количества процедур УНКП до 70 в год (2 курса по 35 ч) шансы развития комбинированной конечной точки за 3-летний период исследования оказались ниже чем в группе с 1 курсом в год в 4,8 раза, при этом шансы недостижения увеличения проходимой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 20% и более – в 31,3 раза.

5. Выявлены статистически значимые положительные корреляции между кумулятивной дозой УНКП (в часах) и динамикой толерантности к физической нагрузке,

клинического состояния, уровнем NT-proBNP, ФВ ЛЖ, качества жизни, а также значимые отрицательные корреляции между этими показателями и частотой госпитализаций по поводу ХСН. Кроме того, отмечена статистически значимая отрицательная корреляция между режимом УНКП и уровнем NT-proBNP. Динамика сосудистых показателей имела сильную связь увеличением часов УНКП, а клинические исходы – связь умеренной силы.

6. Установлено, что предикторами развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, являются наличие СД 2 типа и ФП. Предикторами недостаточного влияния на динамику функциональных и сердечно-сосудистых параметров являются наличие ожирения, ХБП 3-5 стадий, СНпФВ, исходно более высоких ФК ХСН и/или уровня NT-proBNP, исходно низкой оценки физического компонента SF-36.

7. Разработан алгоритм выбора режима лечения УНКП в зависимости от исходных клинических характеристик пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС (более высокий ФК ХСН, наличие СНпФВ, сопутствующие СД 2 типа, ФП, ожирение, ХБП 3-5 стадий).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано включать усиленную наружную контрпульсацию в комплексную программу ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной или промежуточной фракцией выброса, осложнившей течение ишемической болезни сердца, в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии.

2. При проведении лечения усиленной наружной контрпульсацией пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза проводить выявление предикторов недостаточного ответа или развития неблагоприятных исходов (наличие СД 2 типа, ФП, ожирения, ХБП 3-5 стадий, исходно низкое значение ФВ ЛЖ, наличие сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса, исходного высокого уровня NT-proBNP, исходно низкой оценки физического компонента SF-36).

3. Рекомендовано проведение лечения усиленной наружной контрпульсацией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза без сопутствующих коморбидных состояний по стандартному протоколу 2 курса в год по 35 часов.

4. Выбор режима лечения УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, проводить на основе разработанного алгоритма в зависимости от исходных клинических характеристик. При наличии предикторов недостаточного ответа и/или коморбидных состояний рекомендовано применение более эффективных протоколов усиленной наружной контрпульсации (стандартный протокол 2 курса в год по 35 часов или альтернативные протоколы по 96-108 часов в год).

5. Рекомендуется проведение обучающих мероприятий с целью повышения информированности специалистов здравоохранения и пациентов о возможностях включения в программу комплексного лечения пациентов с хронической сердечной недостаточности ишемического генеза усиленной наружной контрпульсации, выборе режимов проведения лечения в зависимости от клинической ситуации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Караганов, К. С. Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца / К. С. Караганов, **А. С. Лишута**, Ю. Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 579-584. – doi: 10.20996/1819-6446-2020-08-07. [RSCI, Scopus, Web of Science]
2. 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**, Н. И. Соломахина, Ю. Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 557-563. – doi: 10.20996/1819-6446-2021-08-03. [RSCI, Scopus, Web of Science]
3. Karaganov, K. Application of enhanced external counterpulsation in treating patients with stable ischemic heart disease / К. Karaganov, **A. Lishuta**, Y. Belenkov // Abstract book ESC Congress 2021 – The Digital Experience, 27-30 August 2021, London, United Kingdom. – 2021. – P. 1072.
4. 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, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 274-281. – doi: 10.20996/1819-6446-2022-06-04. [RSCI, Scopus, Web of Science]
5. Исследование EXCEL: длительное наблюдение эффективности медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Ю. Н. Беленков, **А. С. Лишута**, О. А. Слепова, Н. А. Николаева, Н. В. Хабарова, Г. М. Дадашова, Е. В. Привалова // **Кардиология**. – 2024. – Т. 64, № 1. – С. 14-24. – doi: 10.18087/cardio.202.1.n2615. [RSCI, Scopus, Web of Science]
6. Эффективность различных режимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / **А. С. Лишута**, О. А. Слепова, Н. А. Николаева, Н. В. Хабарова, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 35-45. – doi: 10.20996/1819-6446-2024-3004. [RSCI, Scopus, Web of Science]

7. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / **А. С. Лишута**, О. А. Слепова, Н.А. Николаева, М. Ф. Петрухнова, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 194-201. – doi:10.20996/1819-6446-2024-3041. [RSCI, Scopus, Web of Science]
8. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL / **А. С. Лишута**, О. А. Слепова, Н. А. Николаева, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 116-123. – doi: 10.15829/1560-4071-20245886. [RSCI, Scopus, Web of Science]
9. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL / **А. С. Лишута**, О. А. Слепова, Н. А. Николаева, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // **Креативная кардиология**. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 194-201. – doi: 10.24022/1997-3187-2024-18-2-194-201.
10. Лишута, А. С. Долгосрочные сосудистые эффекты усиленной наружной контрпульсации у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / А. С. Лишута, Н. А. Николаева, Ю. Н. Беленков // **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 81-89. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-4-81-89.
11. Среднесрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации на маркеры гликемического контроля у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / **А. С. Лишута**, О. А. Слепова, Н. А. Николаева, Ю. Н. Беленков // **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**. – 2024. – Т. 26, № 5. – С. 92-99. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-5-92-99.
12. Лишута, А. С. Долгосрочная эффективность усиленной наружной контрпульсации у пациентов хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А. С. Лишута, Н. А. Николаева, Ю. Н. Беленков // **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 63-70. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-6-63-70.
13. Лишута, А. С. Усиленная наружная контрпульсация в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: долгосрочное влияние на клинические исходы / А. С. Лишута, Е. В. Привалова, Ю. Н. Беленков // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2024. – Т. 23, № 8. – С. 25-32. – doi: 10.15829/1728-88002024-4015. [RSCI, Scopus, Web of Science]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

6МХТ – тест 6-минутной ходьбы	rAI – radial augmentation index (радиальный индекс аугментации)
ACC/АНА – American College of Cardiology / American Heart Association	RI – reflexion index (индекс отражения)
CASP – central aortic systolic pressure (центральное аортальное систолическое давление)	SI – stiffness index (индекс жесткости)
СНА2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий	АГ – артериальная гипертензия
D/S – отношение диастолической и систолической аугментации	АД – артериальное давление
ЕЕСР – Enhanced External Counterpulsation	АК – антагонисты кальция
EXCEL – Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation	АКШ – аортокоронарное шунтирование
HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при фибрилляции предсердий	АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
HbA1c — гликированный гемоглобин	АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности	БАБ – бета-адреноблокаторы
IO – occlusion index (индекс окклюзии)	БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II
Me – медиана	ВАШ – визуальная аналоговая шкала
МН SF36 – психический компонент здоровья опросника Short Form-36	ДАД – диастолическое артериальное давление
MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	ДИ – доверительный интервал
NO – оксид азота	ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
NT-proBNP – N-концевой пропептид (N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide)	ИБС – ишемическая болезнь сердца
NYHA – New York Heart Association	ИМ – инфаркт миокарда
PH SF36 – физический компонент здоровья опросника Short Form-36	ИММ – индекс массы миокарда
PS – phase shift (сдвиг фаз)	ИМТ – индекс массы тела
ККТ1 – сосудистая комбинированная конечная точка (сочетание случаев	иНГКТ2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
	КА – коронарная артерия
	КДО – конечный диастолический объем
	КЖ – качество жизни
	РАС – ренин-ангиотензиновая система
	САД – систолическое артериальное давление
	СД – сахарный диабет
	СКФ – скорость клубочковой фильтрации

реваскуляризации, инфаркта миокарда, смертельных исходов)

ККТ2 – общая комбинированная конечная точка (сочетание случаев реваскуляризации, инфаркта миокарда, смертельных исходов, развитие новых случаев фибрилляции предсердий, сахарного диабета, снижения функции почек)

КСО – конечный систолический объем

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОТС – относительная толщина стенок

ОХС – общий холестерин

ПВ – протромбиновое время

ПКВ – процент капиллярного восстановления

ПКС – плотность капиллярной сети

ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией

ПКСп – плотность капиллярной сети

ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией

ППК – процент перфузируемых капилляров

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

СО – стандартное отклонение

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УНКП – усиленная наружная контрпульсация

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ШОКС – шкал оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография