

На правах рукописи

ЩЕРБАКОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва -2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Загидуллин Науфаль Шамилович**

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Минобрнауки России, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова, заместитель директора по научной работе

Канорский Сергей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра терапии №2, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__»_____2019 г. в_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1, и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__»_____2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре смертности всего населения, в том числе лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации. За 2015 год смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 631,8 на 100 000 населения, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) - 335,1 [Сведения о смертности населения по причине смертности

http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare].

Жесткость сосудистой стенки является независимым фактором риска развития ИБС [Takeuchi T et al., 2011; Chung SM et al., 2015]. Определение скорости распространения пульсовой волны на участке между сонной и бедренной артерией является «золотым стандартом» оценки жесткости сосудов [Laurent, S et al., 2009]. В последнем согласованном экспертном документе по оценке артериальной жесткости Европейского общества по артериальной гипертензии была рекомендована новая пороговая величина скорости пульсовой волны (СПВ) – 10 м/с [Van Bortel LM et al., 2012]. В настоящее время определение вариабельности ритма сердца (ВРС) признано наиболее информативным неинвазивным методом оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности [Баевский Р.М., 2003]. У большинства пациентов с ИБС отмечено снижение показателей ВРС в сравнении со здоровой популяцией. Снижение параметров ВРС признано независимым предиктором возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти у больных инфарктом миокарда (ИМ) [Рябыкина Н.В. и соавт., 1998; Позднякова Н.В. и соавт., 2010].

Воспроизведение феномена ишемического прекондиционирования (ИП) миокарда является неинвазивным, простым, безопасным кардиопротективным методом защиты от ишемического повреждения у больных ИБС. Влияние ИП заключается в уменьшении зоны ишемии в миокарде или ограничении области повреждения миокарда после чередования эпизодов прерывистой ишемии и реперфузии на верхней конечности [Yellon D et al., 1996]. Однако до сих пор механизмы ИП остаются не до конца изученными. Так, не установлена роль

изменения жесткости сосудистой стенки и сдвига variability ритма сердца под влиянием ИП. Также имеются данные о том, ИП улучшает эндотелиальную функцию. [Манчуров В.Н. и др. 2016, Corcoran et al., 2018, Liang Y et al., 2015]. В последнее время получены данные о положительном влиянии ИП и при курсовом применении у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения [Li HR et al., 2016; Luca MC et al., 2013; Papadopoulos CE et al., 2005; Tzivoni D et al., 1997].

Цель исследования

Оптимизация лечения ишемической болезни сердца с помощью ишемического прекондиционирования на основе изучения его влияния на жесткость сосудистой стенки, variability ритма сердца и переносимость физической нагрузки.

Задачи исследования

1. Изучить жесткость сосудистой стенки и variability ритма сердца у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК III по сравнению с группой контроля.

2. В рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании в группе контроля изучить влияние ишемического прекондиционирования и имитации на артериальную жесткость и variability ритма сердца.

3. В рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК III изучить влияние ишемического прекондиционирования по сравнению с имитацией прекондиционирования на артериальную жесткость и variability ритма сердца.

4. Исследовать антиаритмическую эффективность и влияние на толерантность к физической нагрузке курсового ишемического прекондиционирования у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II.

Научная новизна исследования

Впервые в рандомизированном контролируемом исследовании с активным контролем изучено и показано влияние ишемического прекондиционирования на артериальную жесткость и variability ритма сердца у больных со стабильной стенокардией напряжения ФК III. Выявлено увеличение толерантности к физической нагрузке и уменьшение числа одиночных и парных желудочковых

экстрасистол при проведении курсового ишемического прекондиционирования у больных со стабильной стенокардией напряжения ФК II. Проанализирована артериальная жесткость и скорость пульсовой волны в аорте у больных ИБС в сопоставлении с группой контроля. Показано увеличение артериальной жесткости у больных ИБС в сопоставлении с группой контроля.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены эффекты ишемического прекондиционирования на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца, что может быть использовано для внедрения данного метода в клиническую практику.

У больных со стабильной стенокардией напряжения выявлено повышение толерантности к физической нагрузке и антиаритмическая эффективность курсового ишемического прекондиционирования.

Основные тактические подходы, разработанные в диссертации, внедрены в работу ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №21. Материалы диссертации используются в учебном процессе и включены в лекционный курс на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБУ ВО БГМУ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В группе пациентов ИБС, стабильной стенокардии напряжения наблюдалось повышение как систолического артериального давления, так и центрального систолического артериального давления, центрального диастолического и центрального среднего давления, триангулярного индекса и показателя SDANN (стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи), а также дисбаланс вегетативной нервной системы, по сравнению с контрольной группой.

2. В перекрестном, имитация-контролируемом исследовании как имитация ишемического прекондиционирования, так и ишемическое прекондиционирование не привело к изменениям в группе контроля. В группе ИБС как при имитации ишемического прекондиционирования, так и при ишемическом прекондиционировании снизилось периферическое систолическое и центральное систолическое артериальное давление, однако при ишемическом прекондиционировании произошло дополнительное снижение пульсового давления и давления аугментации. При анализе вариабельности ритма сердца при

ишемическом прекондиционировании возрос показатель триангулярного индекса. При сравнении изменений (дельта) влияния ишемического прекондиционирования в группе контроля и группе ИБС между собой была показана значимость изменений систолического артериального давления, центрального систолического артериального давления, пульсового давления и давления аугментации; в группе ИБС нормализовался высокочастотный домен и увеличилась общая мощность воздействия вегетативной нервной системы на ритм сердца.

3. При проведении курсового 4-5 дневного ишемического прекондиционирования 2 раза в день был показан антиаритмический эффект: уменьшение числа одиночных и парных желудочковых экстрасистол и увеличение толерантности к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных результатов, полученных в ходе исследования, определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с использованием критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации (председатель – д.м.н., профессор Кильдибекова Р.Н. члены комиссии: д.м.н., профессор Зулкарнеев Р.Х., д.м.н., профессор Тимербулатов М.В.) установила, что все материалы диссертации достоверны и получены автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах исследования. Текст диссертационной работы написан лично аспирантом.

Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены на 80-ой Всероссийской научной конференции «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне (7 мая 2015 года, Уфа), Европейском Конгрессе Кардиологов (Лондон, 2015 год), Российском Конгрессе Кардиологов (Москва, 2015 год), 81-ой Всероссийской научной конференции «Вопросы теоретической и практической медицины», Европейском Конгрессе по Атеросклерозу (Инсбрук, 2016 год). Апробация диссертации проведена на совместном заседании проблемной комиссии по кардиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России 3 июня 2016 г.

Внедрение результатов исследования

Основные тактические подходы, разработанные в диссертации, внедрены в работу ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №21. Материалы диссертации используются в учебном процессе и включены в лекционный курс на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБУ ВО БГМУ. Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний». Номер государственной регистрации темы ААА-А16-116081210005-9.

Личный вклад автора

Аспирантом изучалась и анализировалась медицинская документация пациентов кардиологического отделения ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №21 г. Уфы, проводился отбор пациентов на обследование. Автором лично проводилось определение сатурации кислорода, измерение артериального давления, показателей артериальной жесткости (АЖ) и вариабельности ритма сердца (ВРС) до и после ишемического прекондиционирования, Холтеровское мониторирование с последующей обработкой и расшифровкой данных, тест с 6-минутной ходьбой, курсовое ишемическое прекондиционирование. Производилась оценка, анализ, интерпретация и статистическая обработка полученных материалов, написание и оформление рукописи диссертации и основных публикаций по выполненной работе.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 14.01.05.-кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности: пунктам 3.5, 3.14.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации отражены в 13 научных работах, 7 – в рецензируемых журналах (5 оригинал. в том числе 2 иностр. публ., 2 обзорн.), рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Объем диссертации составляет 131 страницы машинописного текста, включающего введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований,

обсуждение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы из 153 источников, в том числе 40 отечественных и 113 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 24 таблицами и 43 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методология. Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых на тему влияния ишемического прекондиционирования на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца. Подготовительный этап исследования состоял в поиске и анализе литературных данных, изучающих гипотезу о возможном положительном влиянии ишемического прекондиционирования на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца. Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов в соответствии с принципами доказательной медицины принципами доказательной медицины.

Методы исследования. Исследование состоит из двух частей: в первой части изучалось влияние ИП на артериальную жесткость (АЖ) и ВРС у больных ИБС стенокардия напряжения ФК III в сравнении с группой контроля. В группу ИБС было включено 38 пациентов с ИБС стенокардией напряжения ФК III. Из них 34 пациента (89,5%) с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), в том числе АГ 1-й степени – 28 человек (82,4%) , АГ 2-й степени – 6 человек (17,6%). В контрольную группу были включены пациенты, сопоставимые по возрасту и полу без клинических и ангиографических признаков ИБС, проходивших лечение и/или обследование на базе ГКБ №21 с 2014 по 2016 годы. У них определялись следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия I стадии, 1-2 степеней - 8 пациентов (28,6 %), хроническая обструктивная болезнь легких легкой степени тяжести – 7 (25%), остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника 14 (50%), гастроэзофагальная рефлюксная болезнь – 5 (17,9%).

В первой части исследования больным ИБС стенокардия напряжения ФК III (n=38) и в группе контроля (n=28) было проведено следующее обследование: измерение артериального давления (АД) по Короткову, пульсоксиметрия (SpO₂), скорость пульсовой волны (СПВ) и АЖ сосудистой стенки с помощью

аппланационной тонометрии (Sphygmocor, AtCor Medical, Australia), электрокардиограмма (ЭКГ) в течение 10 мин в положении лёжа для анализа вариабельности ритма сердца (BPC). Измерение насыщения крови кислородом производилось неинвазивным методом пальчиковым пульсоксиметром Beijing Choise Electronic Technology MD300. Во второй части исследования изучалось влияние курсового длительного ИП на толерантность к физической нагрузке и антиаритмическую активность у больных ИБС стенокардия напряжения ФК II (рисунок 1).

Оценивались следующие показатели: Sp radial – периферическое систолическое артериальное давление (САД) в мм рт. ст.; Dp radial – периферическое диастолическое артериальное давление (ДАД); пульсовое давление PP radial – разница между САД и ДАД.; SP aortic – центральное САД; Dp aortic – центральное ДАД; Mр aortic – среднее центральное АД; давление аугментации (AP) – прирост САД вследствие раннего возврата отраженной волны. Исследуемые параметры BPC: SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов, которое отражает все периодические составляющие BPC; SDANN – стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделен период наблюдения; высокочастотные (High Frequency — HF), низкочастотные (Low Frequency - LF) и очень низкочастотные (Very Low Frequency — VLF) компоненты сердечного ритма. HF показывает влияние блуждающего нерва на сердечную деятельность, LF - как симпатического отдела нервной системы, так и парасимпатического отдела, а соотношение LF/HF – характеризует соотношение влияния на сердце симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. TP (total power) – оценка активности воздействия вегетативной нервной системы на ритм сердца.

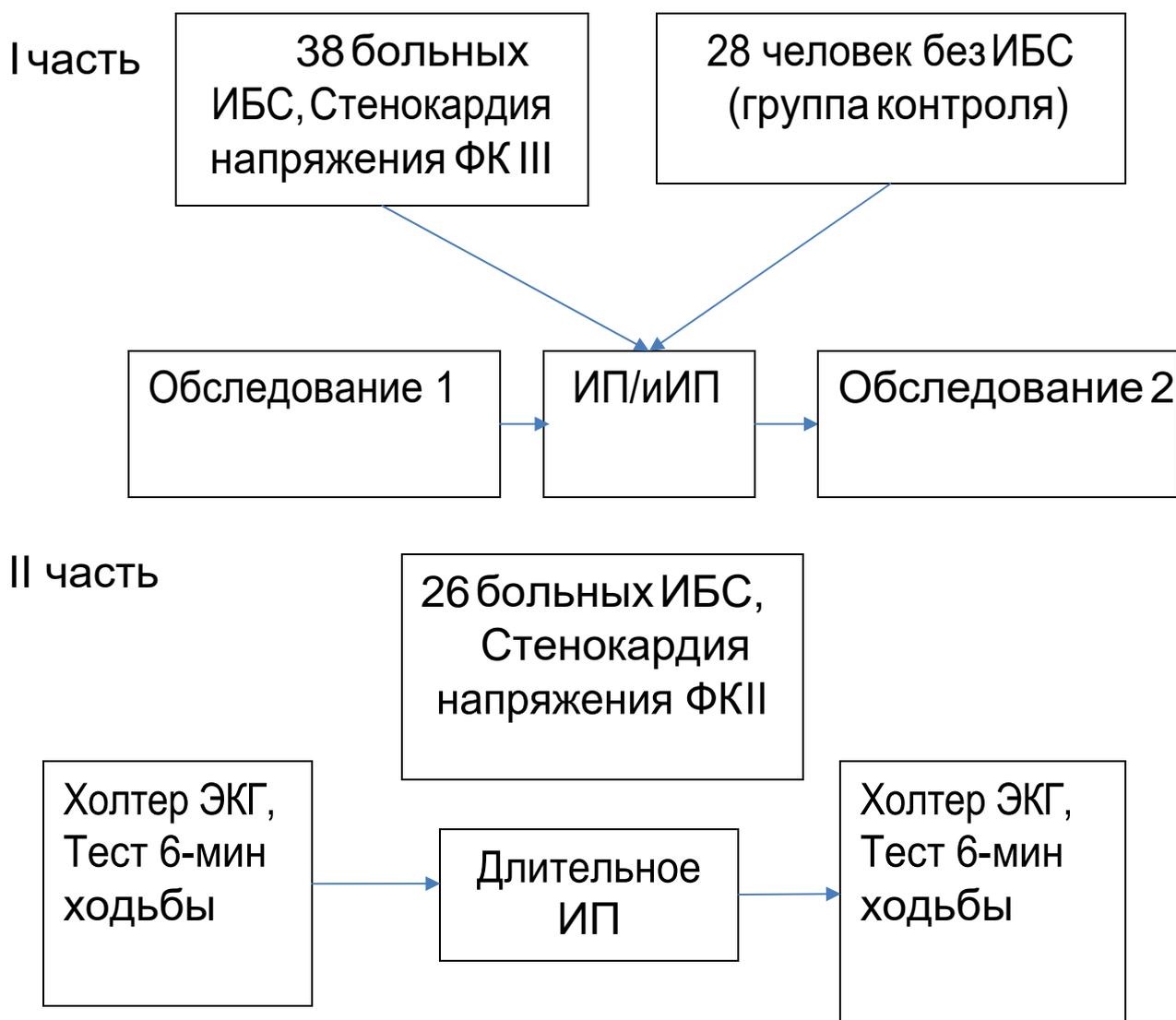


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

После обследования проводилась рандомизация с помощью генератора случайных чисел, во время которой определялось, какая процедура будет проведена у больного сначала – ИП или имитация ИП (иИП). ИП проводилось путем проведения 3-х 5-минутных циклов наложения манжетки на предплечье с повышением АД + 50 мм рт. ст. от САД и 3-х 5-минутных циклов отдыха между ними. Данная методика впервые была применена Kharbanda в 2001 г. Применялась у пациентов перед кардиохирургическими вмешательствами, перед проведением коронарографии, у пациентов с инфарктом миокарда. Противопоказанием к проведению являются тяжелые стенозирующие и окклюзирующие заболевания артерий верхних конечностей, лимфостаз, наличие фистулы в верхней конечности. Имитация ИП проводилась аналогичным образом, но давление в манжетке

соответствовало ДАД с целью заслепления. После ИП/иИП у пациента производились измерение артериального давления по Короткову, пульсоксиметрия, определение СПВ и АЖ, ЭКГ в течение 10 мин для анализа ВРС. Через 2-6 дней проводилось перекрёстное обследование, когда группе 2 проводилось ИП, а группе 1 – наоборот – имитация (рисунок 2).

Во второй части исследования больным ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II (n=26 проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью регистратора «ИНКАРТ» в течение 24 часов с последующей обработкой данных и тест с 6-минутной ходьбой. Далее проводилось ИП с использованием манжетки от тонометра 3 цикла + 50 мм рт. ст. от систолического давления 2 раза в день утром и вечером 4-5 дня. Сразу после завершения ИП пациентам вновь проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов и тест с 6-минутной ходьбой. Для исключения влияния на достоверность результатов суточного мониторирования ЭКГ пациенты из первой части исследования во вторую часть не включались.

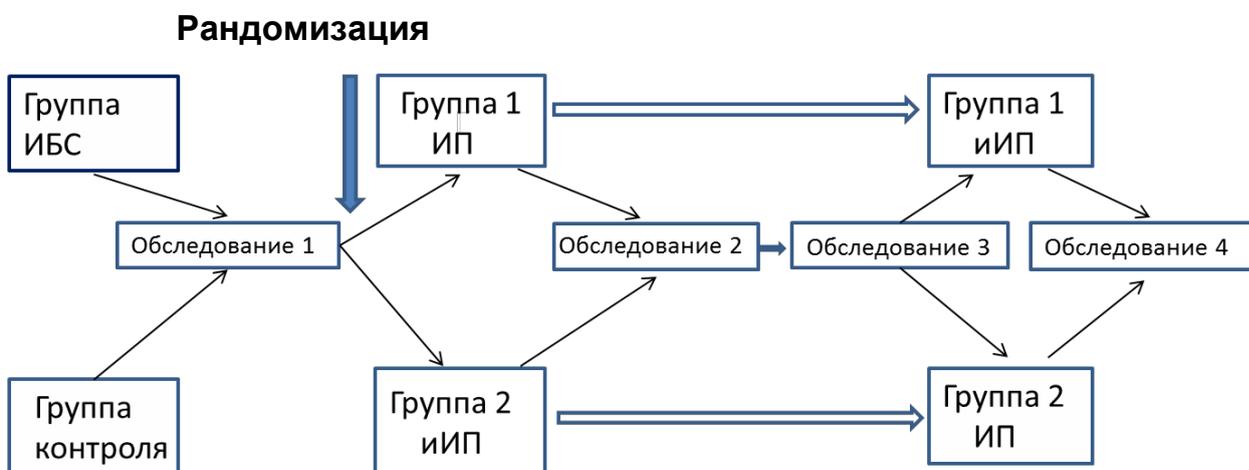


Рисунок 2 - Протокол проведения рандомизированного слепого перекрестного контролируемого исследования ишемического прекондиционирования и имитации ишемического прекондиционирования у больных в группах ИБС (n=38) и контроля (n=28).

Учитывая сниженную толерантность к физической нагрузке и невозможность проведения теста с 6-минутной ходьбой в полном объеме для

формирования выводов, больные с ИБС, стенокардией напряжения ФК III и ФК IV в исследование не включались.

Клиническая характеристика обследованных пациентов

В работе использованы данные клинических исследований 92 пациентов, мужчин и женщин, проходивших лечение и/или обследование на базе ГКБ №21 с 2014 по 2016 годы. Из них 66 человек был обследован на первом этапе и 26 - на втором этапе. Все пациенты из группы ИБС получали стандартную антиангинальную терапию: бета-адреноблокаторы, нитраты, статины, антиагреганты.

Критериями включения пациентов в первой части исследования были: подписанное информированное согласие, диагноз ИБС, стенокардия напряжения ФК III, который был установлен на основе клинических данных, проведенной ранее коронароангиографии и велоэргометрии.

Критерии включения пациентов во второй части исследования были: диагноз ИБС, стенокардия напряжения ФК II, который был установлен на основе клинических данных, проведенной ранее коронароангиографии и велоэргометрии.

Критерии не включения на обоих этапах: ИМ в анамнезе, значительные нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, частая предсердная и желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада), имплантированный электрокардиостимулятор, индекс массы тела >30 кг/м², окклюзирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, лучевой, сонной и бедренной артерий, хроническая сердечная недостаточность IIА-III.

Статистические методы

Для антропометрических, клинических и инструментальных показателей, используемые в работе, рассчитывали среднее арифметическое значение и его ошибку ($M \pm m$). Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Статистическое сравнение выполнялось с помощью критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, степень корреляции определялась с применением метода Спирмена, а также применялся Receiver Operation Characteristics (ROC) анализ. Критическое значение значимости составляло 0,05.

Анализ данных выполняли с помощью программы Статистика 11, MedCalc 8.2 и приложения для статистики Microsoft Excel 2010 «Статистические методы».

Результаты и их обсуждение

При сравнении артериальной жесткости, СПВ и ВРС в группе ИБС и группе контроля установлено, что при ИБС достоверно выше оказалось систолическое (0,0081) и диастолическое (0,0012) артериальное давление (АД). Частота сердечных сокращений (ЧСС) было недостоверно выше при ИБС, а SpO₂ достоверно выше в группе контроля (табл. 1). Также у больных ИБС в сопоставлении с группой контроля определялось достоверное увеличение центрального систолического, диастолического, центрального среднего давления. Остальные показатели жесткости, включая СПВ, не различались. При анализе ВРС триангулярный индекс и SDANN были достоверно меньше в основной группе, чем в группе контроля. Высокочастотный домен был больше в группе ИБС, а низкочастотной LF – в группе контроля. Таким образом, были показаны различия в жесткости сосудистой стенки и ВРС при ИБС и группе контроля.

В перекрестном, имитация-контролируемом исследовании было изучено влияние ИП на жесткость сосудистой стенки, СПВ и ВРС. В контрольной группе как иИП, так и ИП не привели к изменениям исследуемых параметров ($p > 0,05$). В группе ИБС, как при иИП, так и при ИП, снизилось как САД ($p = 0,031$ при ИП, $p = 0,029$ при иИП), так и ЦСАД ($p = 0,027$ при ИП и $p = 0,041$ - при иИП), однако при ИП произошло дополнительное снижение Pp ($p = 0,023$) и AP ($p = 0,039$) - табл. 2.

**Таблица 1 - Показатели АЖ, СПВ и ВРС
в группе ИБС и группе контроля**

Параметры	Группа ИБС n=38	Группа контроля n=28	p
САД, мм рт. ст.	137,71±4,72	108,26±2,94**	0,0081
ДАД, мм рт. ст.	82,27±2,41	74,31±1,26*	0,0012
ЦСАД, мм рт. ст.	136,74±3,3	109,13±2,84***	0,00037
ЦДАД, мм рт. ст.	86,41±1,81	76,17±1,15***	0,00048

Мр, мм рт. ст.	102,82±2,31	89,71±1,76*	0,0051
Рр, мм рт. ст.	52,71±2,61	34,71±1,89***	0,00028
Рр, амплификация, %	129,31±1,62	133,21±4,21	0,78
АР, мм рт. ст.	13,41±0,93	9,91±1,72	0,91
Конечное систолическое давление, мм рт. ст.	123,31±2,41	102,16±2,5***	0,00081
СПВ, м/с	5,68±0,52	7,18±0,48	0,22
ЧСС (за 10 мин),	64,17±2,18	67,17±2,66*	0,071
SDANN, мс	9,19±1,41	13,11±1,71**	0,0073
HRV Triangular Index	5,81±0,34	6,93±0,49*	0,039
LF norm	27,12±3,71	58,42±4,72***	0,00089
HF norm	73,71±3,3	38,61±5,11***	0,00032
LF/HF	0,37±0,06	1,39±0,63*	0,069

Прим.: * - $p < 0,1$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

При сравнении изменений (дельта) ИП в группе контроля и группе ИБС между собой была показана значимость изменений САД ($p=0,029$), ЦСАД ($p=0,013$), Рр ($p=0,014$) и АР ($p=0,046$) (табл. 3). При ИБС нормализовался высокочастотный домен HF ($p=0,008$), преимущественно отражающий тонус парасимпатической нервной системы, и увеличилась общая мощность (TP, $p=0,006$) - табл. 4.

Таблица 2 - Изменение параметров АЖ при ИП в группе ИБС

Параметры	До ИП	После ИП	Дельта
САД, мм рт. ст.	137,71±4,72	121,67±3,11*	16,04 ±2,3
ДАД, мм рт. ст.	82,27±2,41	78,54±2,12	3,78±1,71
САД, мм рт. ст.	136,74±3,3	124,49±4,01*	12,59±2,82
ЦДАД, мм рт. ст.	86,41±1,81	84,18±2,31	2,26±1,64
Рр, мм рт. ст.	52,71±2,61	41,16±2,18*	11,56±3,82
SpO2, %	97,37±0,39	97,41±0,32	-0,11±0,24
АР, мм рт. ст.	132,41±2,54	128,41±1,77*	3,87±1,04
Рр, амплификация, %	12,89±0,92	11,52±0,98	1,22±2,31
СПВ, м/с	5,68±0,52	4,98±0,43	0,61±0,41

Прим.: * $p < 0,05$ при сравнении (дельта) изменения параметров до и после ИП/иИП.

На следующем этапе сравнивались между собой изменения (Δ) при ИП в группе контроля и ИБС для определения особенностей ИП у больных ИБС. В качестве тестов на подтверждение нулевой гипотезы об отсутствии различий между отклонениями использовали тест Манн-Уитни. При сравнении с контролем, в группе ИБС отмечено снижение САД (статистика Манн-Уитни $U = 288$, $Z_U = -2,38$, $p = 0,029$), ЦСАД (статистика Манн-Уитни $U = 262$, $Z_U = -2,74$, $p = 0,013$), центрального пульсового давления Рр ($U = 208$, $Z_U = -2,94$, $p = 0,014$) и давления аугментации АР ($U = 345$, $Z_U = -2,08$, $p = 0,046$) СПВ в группе больных ИБС снизилась более значительно, однако достоверной разницы между собой достичь не удалось. Если в группе контроля высокочастотный спектр HF ВРС уменьшился, то при сравнении с ним в группе ИБС он практически не менялся, а разница между этими двумя показателями была достоверна ($U = 230$, $Z_U = -4,36$, $p = 0,008$). Кроме того, в группе контроля снижалась мощность спектра (TR), а при ИБС – увеличилась, что привело к достоверной разнице между группами ($U = 192$, $Z_U = -3,18$, $p = 0,006$).

Таблица 3 - Сравнение изменения параметров при ИП в группе контроля и ИБС

Параметры	Δ ИП, группа ИБС, n=38	Δ ИП, группа контроля, n=28	U статистика Манн-Уитни, значение Z_U р-уровень значимости
САД, мм рт. ст.	16,04 ±2,3	3,37±2,62	U= 288, Z_U =-2,38, p=0,029
ДАД, мм рт. ст.	3,78±1,71	0,87±2,01	U= 478, Z_U =-1,67, p=0,14
ЦСАД, мм рт. ст.	12, 59±2,82	4,01±2,61	U= 262, Z_U =-2,74, p=0,013
ЦДАД, мм рт. ст.	2,26±1,64	1,31±2,07	U= 495, Z_U =-1,16, p=0,31
Рр, мм рт. ст.	11,56±3,82	1,78±1,41	U= 208, Z_U =-2,94, p=0,014
SpO ₂ , %	-0,11±0,24	0,31±1,22	U= 685, Z_U =-0,78, p=0,38
АР, мм рт. ст.	3,87±1,04	-0,59±1,22	U= 345, Z_U =-2,08, p=0,046
Рр,amplification,%	1,22±2,31	4,12±3,06	U= 375, Z_U =-2,02,p=0,088
СПВ, м/с	0,61±0,41	0,08±0,21	U= 485, Z_U =-1,78, p=0,106

Прим.: *p<0,05

Таким образом, в рандомизированном перекрестном исследовании с имитацией ИП и контролем у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения было показано снижение жесткости сосудистой стенки и улучшение показателей variability ритма сердца.

**Таблица 4 - Сравнение изменения параметров ВРС
при ИП в группе контроля и ИБС**

Параметры	Δ ИП, группа контроля	Δ ИП, группа ИБС	U статистика Манн-Уитни, значение Z_U p-уровень значимости
ЧСС, уд/мин	2,48±0,86	2,16±1,14	U=401, $Z_U=-1,86$ p=0,058
Triangular index	-0,78±0,58	-2,21±0,88	U=288, $Z_U=-2,38$ p=0,038
LF norm	-7,66±10,91	-6,75±1,82	U=642, $Z_U=-0,51$, p=0,38
HF norm	18,19±9,51	0,87±2,12*	U=230, $Z_U=-4,36$, p=0,008
LF/HF ratio	-0,21±1,31	-0,06±0,86	U=526, $Z_U=-0,78$, p=0,28
TP, мс ²	121,0±77,67	-84,78±75,2*	U=192, $Z_U=-3,18$, p=0,006

Прим.: * - p<0,01 при сравнении (дельта) изменения параметров до и после ИП/иИП.

Возможный клинический механизм влияния ИП на артериальную жесткость и ВРС по данным ряда исследований является следующим: ИП активирует сигнальный белок и активатор транскрипции STAT-3, увеличивает популяцию эндотелиальных клеток предшественников, активирует синтез циклооксигеназы - 2, активирует аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы [Liang Y. et al., 2009]. Эти механизмы ведут к улучшению показателей эндотелиальной функции, в частности, к увеличению поток - опосредованной вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция имеет прямую взаимосвязь с артериальной жесткостью [Shaikh AY et al., 2014], вследствие чего можно предположить, что снижение артериальной жесткости при ИП, показанное в нашем исследовании, опосредуется через улучшение эндотелиальной функции (рисунок 3).

Активация парасимпатической нервной системы приводит к увеличению показателя variability ритма сердца TP [Donato M. et al., 2013], что и определялось в нашем исследовании после проведения ИП. Таким образом, можно предположить положительное влияние ИП на ВРС посредством активации n. vagus.



Рисунок 3 - Клинические механизмы влияния ИП на эндотелиальную стенку и артериальную жесткость.

Далее в нерандомизируемом контролируемом проспективном исследовании было изучено влияние курсового (5-дневного 2 раза в день) ИП на показатели Холтер-ЭКГ у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II (табл. 5). В разных исследованиях длительность проведения курсового ИП варьируется от 3 до 7 дней [Luca MC. et al. 2013; Jones H. et al., 2013]. Наиболее часто встречающейся продолжительностью протокола было 5 дней, и аналогичный протокол был использован и в нашем исследовании. После проведения 5-дневного цикла ИП увеличилось пройденное расстояние по результатам теста с 6-минутной ходьбой ($p=0,043$), а также уменьшилось количество единичных и парных желудочковых экстрасистол.

В некоторых случаях (непереносимость, недостаточная эффективность препаратов) возможности антиаритмической терапии бывают ограниченными. Поэтому на втором этапе нашего исследования было проведена попытка исследовать антиаритмические возможности длительной ИП (4-5 дней, 2 раза в день). Полученные данные соответствуют данным некоторых исследователей эффективности ИП. В частности, антиаритмический эффект ИП, в виде уменьшения желудочковой эктопической активности подтвержден во многих

экспериментах in vivo и in vitro [Мухаметшина Г.А., 2009; Рябыкина Г.В. и соавт., 1998; Kolettis et al., T.M., 2009; Vegh A. et al., 1994].

**Таблица 5 - Данные по ХМ-ЭКГ до и после ишемического
прекондиционирования**

Параметры	До ИП	После ИП	p
Количество ЖЭ за день, n	252,7±79,7	40,8±19,8*	0,0022
Количество ЖЭ за ночь, n	66,8±23,0	16,1±6,6*	0,032
Количество парных ЖЭ, n	0,93±0,86	0,13±0,09	0,096
Количество групповых ЖЭ, n	0,47±0,27	0,13±0,09	0,088
Тест с 6-минутной ходьбой, м	467,3±12,6	499,1±13,1*	0,048
Среднее ЧСС за день, уд/мин	68,6±3,2	67,7±2,1	0,235
Среднее ЧСС за ночь, уд/мин	55,4±3,2	55,9±2,2	0,345

Прим.: * - $p < 0,05$

В результате было показано противоаритмическое действие ИП и увеличение толерантности к физической нагрузке у больных ИБС. Следовательно, данный метод может быть использован для увеличения толерантности к физической нагрузке у больных ИБС.

Таким образом, при сравнении группы пациентов со стабильной стенокардией напряжения ФК II с контрольной группой показано увеличение артериальной жесткости и дисбаланс variability ритма сердца у больных ИБС. В перекрестном, рандомизируемом, имитация-контролируемом исследовании было изучено влияние ишемического preconditionирования на жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны и variability ритма сердца. Если в группе контроля имитация ишемического preconditionирования не привела к изменениям жесткости сосудистой стенки и variability ритма сердца, то в группе больных ИБС ишемическое preconditionирование снизило систолическое и центральное систолическое артериальное давление, центральное пульсовое давление Pp и давление аугментации AP, возрос показатель триангулярного

индекса, нормализовался высокочастотный домен и увеличилась мощность вариабельности ритма сердца, что может одними из механизмов благоприятных эффектов прекондиционирования. При исследовании эффективности курсового ишемического прекондиционирования отмечен антиангинальный и антиаритмический эффект: увеличилась переносимость физической нагрузки и достоверно уменьшилось число желудочковых экстрасистол. Проведенное нами исследование объясняет некоторые механизмы воздействия ишемического прекондиционирования на жесткость сосудистой стенки и вариабельность ритма сердца у больных ИБС и обосновывают возможность использования в клинической практике, например, курсовое ишемическое прекондиционирование. Курсовое ишемического прекондиционирования в сравнении с методом наружной контрпульсации имеет следующие преимущества: не требуется специального оборудования и в связи с этим метод более бюджетный, более узкий список противопоказаний. К противопоказаниям к проведением относятся тяжелые поражения периферических артерий, наличие фистулы, лимфостаз верхних конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. У пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК III по сравнению с группой контроля наблюдалось повышение как систолического, так и центрального систолического давления ($136,74 \pm 3,3$ мм рт. ст. против $109,13 \pm 2,84$ мм рт. ст., $p=0,00037$), центрального диастолического ($86,41 \pm 1,81$ мм рт. ст. против $76,17 \pm 1,15$ мм рт. ст., $p=0,00048$) и центрального среднего давления ($102,82 \pm 2,31$ мм рт. ст. против $89,71 \pm 1,76$ мм рт. ст., $p=0,0051$), что свидетельствует о возрастании артериальной жесткости в группе ИБС. При анализе вариабельности ритма сердца у больных со стабильной стенокардией напряжения по сравнению с группой контроля наблюдалось снижение триангулярного индекса ($5,81 \pm 0,34$ против $6,93 \pm 0,49$, $p=0,039$) и показателя SDANN, что свидетельствует о нарушении вариабельности ритма сердца при ИБС.
2. В контролируемом, перекрестном, имитация- контролируемом исследовании ишемическое прекондиционирование и имитация прекондиционирования в группе

контроля не привели к изменениям артериальной жесткости и вариабельности ритма сердца, что свидетельствует о безопасности метода.

3. В группе ИБС при имитации и ишемическом прекондиционировании снизилось систолическое артериальное давление и центральное систолическое артериальное давление. Ишемическое прекондиционирование в группе ИБС, в отличие от имитации, показало благоприятное влияние на артериальную жесткость в виде снижения систолического, центрального систолического артериального давления и параметров пульсового давления и давления аугментации; при анализе вариабельности ритма сердца в группе ИБС нормализовался высокочастотный спектр и увеличилась общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма ($p < 0,05$), что может обуславливать положительное влияние прекондиционирования на состояние сердечно-сосудистой системы.

4. При проведении длительного 4-5 дневного ишемического прекондиционирования 2 раза в день показано достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, увеличивалась пройденная дистанция при тесте с 6-минутной ходьбой (с $467,3 \pm 12,6$ до $499,1 \pm 13,1$ $p = 0,048$), а также уменьшение числа одиночных желудочковых экстрасистол.

Практические рекомендации

1. У больных с ИБС рекомендуется определение центральных параметров гемодинамики: центрального систолического артериального давления, диастолического артериального давления, давления аугментации, пульсового давления и вариабельности ритма сердца с целью оценки риска заболеваний для долгосрочного прогноза.

2. В связи с положительным влиянием на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца у больных с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ишемического прекондиционирования рекомендуется использование данной методики в виде 3-х циклов по 5 минут с 5 минутным перерывом между ними, в особенности при неэффективности антиангинальной терапии и непереносимости антиангинальных средств.

3. Проведение длительного 4-5 дневного ишемического прекондиционирования рекомендуется с целью увеличения толерантности к физической нагрузке и уменьшения числа одиночных желудочковых экстрасистол.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В качестве перспектив дальнейшей разработки темы мы предполагаем проведение исследований с целью изучения патогенеза на молекулярном уровне ишемического прекондиционирования у больных со стабильной стенокардией напряжения, дальнейшее изучение антиангинального эффекта прекондиционирования, в том числе с помощью проведения велоэргометрии для изучения возможности использования ишемического прекондиционирования в терапии данного заболевания. Необходимы крупномасштабные многоцентровых исследований для верификации результатов полученных в ходе исследования и внедрение методики в клинические рекомендации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дунаева, А.Р. Контраст-индуцированная нефропатия при коронароангиографии / А.Р.Дунаева, **Е.С. Щербакова**, Т.Н. Хафизов, Н.Ш. Загидуллин // Практическая медицина.-2014.-№3.-С. 35-38.
2. Загидуллин Н.Ш. Артериальная жёсткость как маркёр риска сердечно-сосудистых событий и возможности её снижения при современной антигипертензивной терапии / Н.Ш. Загидуллин, Р.Х. Зулкарнеев, **Е.С. Щербакова**, Ш.З. Загидуллин, Ю.Ф. Сафина // **Казанский медицинский журнал**.-2014.-№4.-С. 575-581.
3. **Щербакова Е.С.** Ишемическое прекондиционирование в клинике внутренних болезней и сосудистой хирургии // Е.С. Щербакова, Н.Ш.Загидуллин, А.Р. Дунаева//Медицинский вестник Башкортостана.- 2014.-№1.- С. 119-123.
4. **Scherbakova E.S.** Mechanisms of ischemic preconditioning in coronary artery disease by arterial compliance and heart rate variability / E.S Scherbakova, N. Sh. Zagidullin, Sh.Z. Zagidullin // **European Heart Journal**.-2015.- P.372. (Web of Science, SCOPUS).
5. **Щербакова Е.С.** Показатели артериальной ригидности и вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца/ Е.С. Щербакова, Н.Ш., Загидуллин, Ю.Ф. Сафина // Вестник БГМУ.-2015.- №2.- С. 1229-1233.

6. Сафина Ю.Ф. Показатели артериальной ригидности и вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Ю.Ф. Сафина, **Е.С. Щербакова**, Н.Ш. Загидуллин // Вестник БГМУ.-2015.- №2.- С. 1137-1242.
7. Дунаева А.Р. Возможности ишемического прекондиционирования для профилактики контраст-индуцированной нефропатии при плановой коронарографии / А.Р. Дунаева, Ю.Ф. Сафина, **Е.С. Щербакова**, Н.Ш. Загидуллин // Материалы российского национального конгресса кардиологов 2015. - С.230.
8. **Щербакова Е.С.** Влияние ишемического прекондиционирования на артериальную ригидность и вариабельность ритма сердца при ишемической болезни сердца/ А.Р. Дунаева, Ю.Ф. Сафина, **Е.С. Щербакова**, Н.Ш. Загидуллин // Матер. российского национального конгресса кардиологов 2015.- С. 692
Загидуллин Н.Ш. Ишемическое прекондиционирование у больных с ишемической болезнью сердца в перекрестном исследовании / Н.Ш. Загидуллин, **Е.С. Щербакова**, Ш.З. Загидуллин, Н.Ш. Загидуллин, А.Р. Дунаева // **Дневник казанской медицинской школы** .-2015.-№4.-С. 18-23.
9. **Щербакова Е.С.** Антиангинальный и антиаритмический эффект курсового ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца/ **Е.С. Щербакова**, Н.Ш. Загидуллин, Ю.Ф. Сафина, Ш.З. Загидуллин // Тезисы российского конгресса кардиологов 2016.- С.311.
10. Zagidullin N.Sh. Impact of remote ischemic preconditioning on arterial stiffness and heart rate variability in patients with angina pectoris. N. Sh. Zagidullin, **E.S. Scherbakova**, Sh.Z. Zagidullin // **Journal of Clinical Medicine**.-2016.-№5.-С 18-23 (Web of Science, Pubmed).
11. Zagidullin N. Ischemic preconditioning in contrast-induced nephropathy prophylactics in patients with mild chronic kidney failure/N. Zagidullin, A. Dunaeva, **E. Sherbakova**, S. Zagidullin//*Atherosclerosis*.-2016.-252- p.152
12. Zagidullin N. Nephroprotective effects of remote ischemic preconditioning in coronary angiography/N. Zagidullin, A. Dunaeva, **E. Sherbakova**, S. Zagidullin// *JACC*.-2017/-69-21- p.111
13. **Scherbakova E.S.** Arterial stiffness and heart rate variability in patients with angina pectoris /**E.S.Scherbakova**, N. Sh. Zagidullin, Y.F. Safina, R.H. Zulkarneev, Sh.Z. Zagidullin // **Дневник казанской медицинской школы** - 2016. - № 2. - С. 29-31

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЖ – артериальная жесткость

ВРС – вариабельность ритма сердца

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИП – ишемическое прекондиционирование

иИП – имитация ишемического прекондиционирования

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

СПВ – скорость пульсовой волны

ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания

ФК – функциональный класс

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦСАД – центральное систолическое давление

ЦДАД – центральное диастолическое давление

ЭКГ – электрокардиография

AP – augmentation pressure – давление аугментации

Dr radial – периферическое диастолическое давление

HF – высокочастотный спектр (0,15-0,4 Гц)

HF max – максимум мощности спектра высокочастотного компонента
вариабельности

HF norm – мощность спектра в высокочастотном диапазоне в нормированных
единицах

LF – низкочастотный спектр (0,04-0,15 Гц)

LF max – максимум мощности спектра низкочастотного компонента
вариабельности

LF norm – мощность спектра в низкочастотном диапазоне в нормированных
единицах

Mr aortic – среднее центральное АД; индекс аугментации

Pp- pulse pressure – пульсовое давление

PP radial – разница между САД и ДАД

SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов, отражающее все периодические составляющие ВРС

SDANN – стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи

Sp radial – периферическое систолическое давление

TP – total power – суммарная мощность спектра

