

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЩЕРБАКОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.05 – Кардиология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

Н.Ш. Загидуллин

Уфа – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Актуальность изучения ишемической болезни сердца	14
1.2. Ишемическое прекондиционирование	16
1.3. Механизмы ишемического прекондиционирования	18
1.4. Применение ишемического прекондиционирования в клинической практике	22
1.5. Длительное ишемическое прекондиционирование	26
1.6. Вариабельность ритма сердца у больных ИБС	28
1.7. Артериальная жесткость и скорость пульсовой волны	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Общая характеристика материала и дизайна исследования	34
2.2. Этап I. Исследование механизмов ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца	35
2.3. Этап II. Исследование эффективности длительного ишемического прекондиционирования	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
3.1. Артериальная жесткость и вариабельность ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца	51
3.2. Исследование кардиоваскулярных механизмов ишемического	

прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца	66
3.3. Влияние длительного ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
Обсуждение полученных результатов	95
Итоги выполненного исследования (Выводы)	107
Практические рекомендации	108
Перспективы дальнейшей разработки темы	108
Список условных сокращений	110
Список использованной литературы	113

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Сердечно - сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения и структуре смертности трудоспособного населения Российской Федерации. За 2015 год смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 631,8 на 100 000 населения, из них от ИБС 335,1 [35]. Актуальность данной проблемы диктует необходимость изучения факторов риска и поиска новых методов лечения данного заболевания [38]. Основой борьбы с ССЗ является выявление людей с высокой вероятностью развития заболеваний сердечно - сосудистой системы с последующим осуществлением профилактических мероприятий.

Жесткость сосудистой стенки является независимым фактором риска развития ИБС [53, 142]. Определение скорости пульсовой волны между каротидной и бедренной артериями является «золотым стандартом» оценки жесткости сосудов [104]. Данный метод позволяет диагностировать поражение сосудистой стенки на субклинической стадии и выявлять пациентов с высоким сердечно - сосудистым риском. В норме у взрослых людей скорость распространения пульсовой волны в сосудах эластического типа равна 5-8 м/с, в сосудах мышечного типа — 6-10 м/с. В последнем согласованном экспертном документе по оценке артериальной жесткости была рекомендована новая пороговая величина СПВ – 10 м/с [81].

В настоящее время определение вариабельность ритма сердца (ВРС) признано наиболее информативной неинвазивной методикой оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности. 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 ИМ [31, 34]. Снижение вариабельности ритма сердца у больных ИБС обусловлено активацией симпатической и понижением тонуса парасимпатической нервной системы.

Ишемическое прекондиционирование (ИП) миокарда является неинвазивным, простым, безопасным кардиопротективным методом у больных ИБС. Феномен ИП заключается в уменьшении зоны ишемии в миокарде или ограничении области повреждения миокарда после чередования эпизодов прерывистой ишемии и реперфузии на верхней конечности [48]. До сих пор механизмы ИП остаются не до конца изученными. Так, не установлена роль изменения жесткости сосудистой стенки, артериального комплаенса и сдвига вариабельности ритма сердца. Также имеются данные о том, что механизмы ИП опосредуются через эндотелий. Считается, что ИП также можно использовать в клинической практике у больных ИБС при непереносимости некоторых антиангинальных препаратов, таких как нитраты. Кроме того, ИП рекомендуют проводить за 30-60 минут перед диагностической коронарной ангиографией для уменьшения риска развития контраст-индуцированной нефропатии [129]. В последнее время получены данные о положительном влиянии ИП при длительном применении [46, 67, 110, 148].

Цель исследования: оптимизация лечения ишемической болезни сердца с помощью ишемического прекондиционирования на основе изучения его влияния на жесткость сосудистой стенки, вариабельность ритма сердца и переносимость физической нагрузки.

Задачи исследования:

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

2. В рандомизированном контролируемом перекрёстном исследовании в группе контроля изучить влияние ишемического preconditionирования и имитации на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца.

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

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

Научная новизна исследования. Впервые в рандомизированном контролируемом исследовании с активным контролем изучено и показано влияние ишемического preconditionирования на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца у больных со стабильной стенокардией напряжения. Выявлено увеличение толерантности к физической нагрузке и антиаритмическая эффективность курсового ишемического preconditionирования у больных со стабильной стенокардией напряжения. 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.

Установлены механизмы влияния ишемическом прекондиционировании на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца, определяющие антиаритмическую эффективность ишемического прекондиционирования.

У больных со стабильной стенокардией напряжения показано 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 включены в курс лекций на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБУ ВО БГМУ.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология. Методологической основой диссертации послужили работы отечественных и зарубежных ученых на тему влияния ишемического прекондиционирования на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца. Первая часть исследования была посвящена поиску и анализу научных трудов, изучающих гипотезу возможного положительного влияния ишемического прекондиционирования на артериальную жесткость и вариабельность ритма сердца. Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы. Выводы основывались на статистически обработанных результатах с соблюдением принципов доказательной медицины.

Методы исследования

Больным ИБС и в группе контроля на первом этапе исследования было проведено следующее обследование: измерение артериального давления (АД) по Короткову, пульсоксиметрия (SpO₂), скорость пульсовой волны (СПВ) и артериальной жесткости (АЖ) сосудистой стенки с помощью аппланационной тонометрии (Sphygmocor, AtCor Medical, Australia), электрокардиограмма (ЭКГ) в течение 10 мин в положении лёжа для анализа variability ритма сердца (BPC). Измерение насыщения крови кислородом производилось неинвазивным методом пальчиковым пульсоксиметром Beijing Choise Electronic Technology MD300 C1.

Параметры АЖ, определяемые с помощью устройства: 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 – аортальное САД; Dp aortic – аортальное ДАД; Mp aortic – среднее центральное АД; индекс 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 средних значений NN, за все 5-минутные интервалы, на которые поделен период наблюдения; высокочастотные (High Frequency — HF), низкочастотные (Low Frequency - LF) и особенно низкочастотные (Very Low Frequency — VLF) составляющие сердечного ритма. HF показывает влияние блуждающего нерва на сердечную деятельность, LF – как симпатического отдела нервной системы, так и парасимпатического отдела, а соотношение LF/HF – отражает влияние на сердце отделов вегетативной нервной системы. TP (total power) – оценка активности воздействия вегетативной нервной системы на ритм сердца.

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. 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. На другой день (но не позже, чем через 1 неделю) проводилось перекрёстное обследование, когда группе 2 проводилось ИП, а группе 1 – наоборот – имитация

На втором этапе исследования 26 больным ИБС, стабильной стенокардией напряжения (возраст $61,6 \pm 0,89$ лет) 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.

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».

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 усредненных значений NN интервалов, рассчитанных по 5-минутным интервалам), 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 результате исследования, определяется применением достаточного объема актуальных методов исследований с использованием критериев доказательной медицины. Текст диссертационной работы написан лично автором.

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 аспирантом, который участвовал на всех стадиях исследования.

Апробация научных результатов

Ключевые аспекты и предварительные результаты исследования были изложены 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.

Личный вклад автора

Автором изучалась и анализировалась медицинская документация пациентов кардиологического отделения ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №21 г. Уфы, проводился отбор пациентов на обследование. Аспирантом 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 рукописи и ключевых публикаций по диссертационной работе.

Внедрение результатов исследования.

Основные тактические подходы, разработанные в диссертации внедрены в работу ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №21. Материалы диссертации применяются в учебном процессе и введены в курс лекций на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены в 13 научных статьях и тезисах, из них 7 статей (5 оригинальных статей, 2 обзорные) в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 4 в иностранных публикациях.

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 111 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 24 таблицами и 43 рисунками.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 14.01.05.-кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности: пунктам 3,5, 13,14.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность ишемической болезни сердца

Ишемическая болéзнь сёрдца (ИБС; лат. morbus ischaemicus cordis от др.-греч. ἴσχω — «задерживаю, сдерживаю» и αἷμα — «кровь») — патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, сформулированному в 1965 году.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллионов человек, что составляет 31% всех случаев смерти в мире. Из них 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца, что составляет 29,3 и 12,6% соответственно от общей смертности. ИБС и, главным образом, острая коронарная окклюзия, останется одной из основных причин заболеваемости и смертности до 2020 г. [2]. В Российской Федерации в последние десять лет заболеваемость и смертность от сердечно - сосудистых заболеваний также занимают ведущие позиции. В РФ по данным за 2013 г. под наблюдением находятся 7 млн. 411 тыс. больных с установленным диагнозом ИБС.

ИБС является одной из ведущих причин инвалидизации населения и в Российской Федерации за 2014 год явилась причиной инвалидности у 96566 человек. Уровень первичной инвалидности составил 8,2 на 10 тыс. взрослого населения [11].

Рост количества больных ИБС свидетельствует, с одной стороны, об улучшении диагностики, а с другой, о наличии важной проблемы, связанной с постоянно увеличивающимся числом пациентов с данным заболеванием. В связи с этим особенно актуальны для практической медицины вопросы диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), который сопровождается повышенным риском

развития инфаркта миокарда (ИМ), развивающегося в течение 1-2 недели у 20% пациентов. 11% переносят ИМ в течение первого года после острого коронарного синдрома [57].

Стабильная ишемическая болезнь сердца характеризуется эпизодами обратимого несоответствия между потребностью миокарда и его обеспечением, вследствие ишемии или гипоксии, которые вызываются физической нагрузкой или стрессом, могут воспроизводиться или возникать спонтанно. Ишемия/гипоксия часто сопровождаются временным дискомфортом за грудиной (стенокардия). Переходение от стабильных к нестабильным синдромам является континуумом без отчетливых границ, стенокардия покоя, вызванная коронарными спазмами, также рассматривается в рамках ИБС [44, 58, 90]. Введение в практику сверхчувствительных тропониновых диагностических систем показало, что у больных стабильной ИБС происходит незначительное высвобождение тропонина, значения которого в сыворотке крови оказываются ниже порога для определения острого инфаркта миокарда, и установлено, что данное явление имеет прогностическую значимость [43, 146]. Разнообразие клинических проявлений стабильной ИБС связано с различными механизмами провокации ишемии, включающие: 1) обструкцию бляшкой эпикардальных артерий; 2) диффузный или ограниченный спазм интактных или пораженных атеросклерозом артерий; 3) микрососудистую дисфункцию и 4) дисфункцию левого желудочка вследствие перенесенного некроза миокарда и/или гибернации (т. е. ишемической кардиомиопатией). Патогенез ишемии миокарда может быть как результатом одного механизма, так и их комбинации. Стабильные коронарные бляшки могут клинически не проявляться [41]. Ишемия и гипоксия миокарда при стабильной ИБС появляются как исход преходящего несоответствия между обеспечением и метаболическим спросом сердца.

Эндотелий сосудистой стенки является ведущим регулятором в сосудистом гомеостазе, оказывая целый ряд вазопротективных эффектов: вазодилатацию, супрессию роста гладкомышечной мускулатуры и ингибирование воспалительного ответа [88]. Оксид азота - сильнодействующий эндогенный вазодилататор - регулирует большинство этих эффектов. Оксид азота противостоит влиянию эндотелиальных вазоконстрикторов и препятствует окислению липопротеинов низкой плотности. Нарушение выработки или снижение активности оксида азота ведет к эндотелиальной дисфункции, которая проявляется снижением эндотелий-зависимой вазодилатации. Учитывая имеющиеся факты, можно предположить, что эндотелиальная дисфункция является ранним маркером атеросклероза и может быть обнаружена, прежде чем структурные изменения сосудистой стенки могут быть визуализированы при ангиографии или ультразвуковом исследовании. Многие факторы риска, такие как наследственность, нарушение обмена веществ, курение, артериальная гипертензия, которые являются причиной атеросклероза, могут также вызывать эндотелиальную дисфункцию. Ряд клинических исследований показали, что ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) снижают риск развития атеросклероза не только за счет снижения липидов плазмы, но и вследствие улучшения эндотелиальной дисфункции [54, 146].

1.2 Ишемическое прекондиционирование

Впервые феномен ишемического прекондиционирования (ИП) был изучен и описан К.А. Реймером (1986 г.). Было показано, что количество аденозинтрифосфата (АТФ) в сердечной мышце собаки после ряда ишемических эпизодов был значительно более высоким, чем при единичном случае ишемии [123]. В дальнейшем С.Е. Murrey et al. (1991) изучили повторяющиеся эпизоды ишемии и установили их протективное

влияние на миокард при повторном появлении ишемии [111]. Количество АТФ в миокарде снижалось во время первичного эпизода ишемии и оставалось таким же при дальнейшей окклюзии венечных артерий, вследствие этого не произошло некроза миокарда.

Было показано, что осуществление повторяющихся ишемических эпизодов инициирует механизмы адаптации, которые оказывают защитное действие на миокард от дальнейших эпизодов более долгой ишемии. Этот феномен получил название «ишемическое прекондиционирование».

Murrey С.Е. et al. в исследовании на экспериментальных животных было показано, что четыре цикла проведения коронарной окклюзии в течение 5 минут с 5-минутной реперфузией циклом по 4 раза было достаточно для формирования прекондиционирования миокарда [111].

При прекондиционировании миокарда посредством четырех периодов ИП по 5 мин, объем некроза миокарда составил 7%. Понижение риска инфаркта миокарда (ИМ) и уменьшение размеров некроза при остром коронарном синдроме считается "золотым стандартом" феномена ИП. При острой ишемии данный механизм может предупредить ИМ, а если последний все же развивается, ИП ведет к уменьшению объема некроза миокарда, снижает возможность возникновения нарушений ритма, сохраняет от существенных изменений функцию миокарда левого желудочка, а также снижает реперфузионные повреждения миокарда.

Защитный эффект ИП происходит в две стадии. Первая стадия – «раннее» или «первое окно» - защитный эффект длится 1-2 часа, затем уменьшается. Вторая стадия - «позднее ИП», или «второе окно защиты», - начинается спустя сутки после окклюзии коронарных артерий и может длиться около трех дней.

Прошло более 30 лет со времени проведения исследований Reimer К.А. et al. (1980), в которых оценивалось влияние прерывистой ишемии

верхней конечности на миокард во время аорто-коронарного шунтирования. Этот феномен получил название «отдаленное ишемическое preconditionирование» (ОИП) [123]. Данное определение сформулировали Przyklenk K. et al. (1993), которые показали в своем исследовании, что кратковременное пережатие огибающей венечной артерии производит к уменьшению ишемии в миокарде, который кровоснабжается левой передней нисходящей артерией [122]. В дальнейшем, в исследованиях на лабораторных животных, основанные на принципе ОИП, было выявлено, что ишемия мозга, почек и кишечника также показывает защитное влияние на миокард [59]. ИП - важный протективный механизм, имеющий как немедленный, так и отсроченное влияние, степень проявления которого изменяется для разных органов и систем.

Этот мультифакторный процесс, включает взаимодействие сигнальных систем, вторичных мессенджеров и эффекторных механизмов. Тахикардия, гипоксическая перфузия, фармакологические препараты (никорандил) также имеют эффект сходный с ИП [46].

Особенно актуален феномен ИП при патологиях, в которых присутствует острая ишемия миокарда: инфаркт миокарда (ИМ), прогрессирующая стенокардия, выполнение вмешательств, с риском развития ятрогенной ишемии (коронарная баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование [125]).

1.3 Механизмы ишемического preconditionирования

При кратковременном эпизоде ишемии кардиомиоциты выделяют брадикинин и аденозин, что ведет к активации протеинкиназы С - универсального внутриклеточного мессенджера (рисунок 1,2). Под ее влиянием АТФ-зависимые открываются калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, в норме закрытые.

Вследствие этого возникает защитное укорочение потенциалов действия в синоатриальном узле. Данный эффект играет энергосберегающую роль, и при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии миокарда выявляются уменьшение его метаболической активности, снижение скорости гликогенолиза, замедление распада АТФ и внутриклеточного ацидоза. Вследствие этого улучшается переносимость ишемии миокардом, в том числе более выраженной и длительной [87]. Аденозин стимулирует протеинкиназу С непосредственно через фосфолипазы. Брاديкинин и опиоиды активируют многоэтапный каскад реакций, вовлекающий фосфатидилинозитол-3 гуанилилциклазу, протеинкиназу С, протеинкиназу G, митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, NO-синтазу и радикалы кислорода [33].

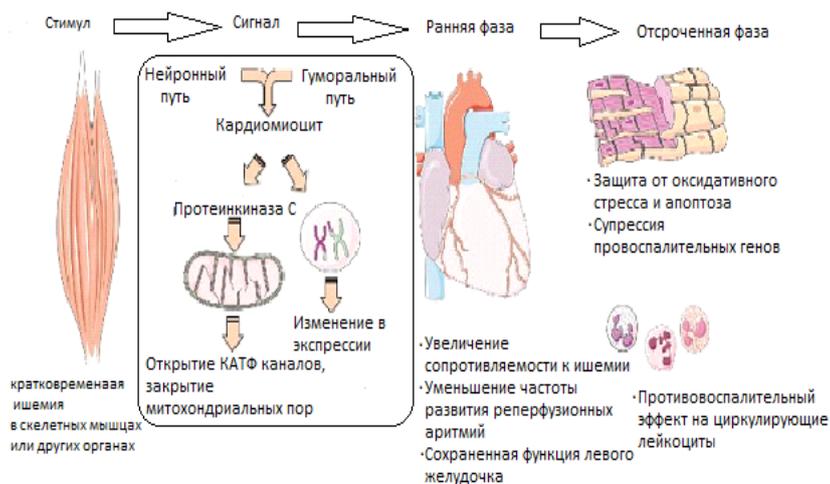


Рисунок 1 - Кардиоваскулярные механизмы ишемического preconditioning.

Множество путей активации ИП говорит об исключительной ценности данного феномена для организма: даже если по какой-либо причине, блокируется один из путей, остальные позволяют полноценно активировать защитный механизм. Самый короткий и простой путь – аденозиновый, который благодаря своим свойствам реже повреждается и чаще всего выполняет роль основного.

Отдаленное ишемическое preconditionирование

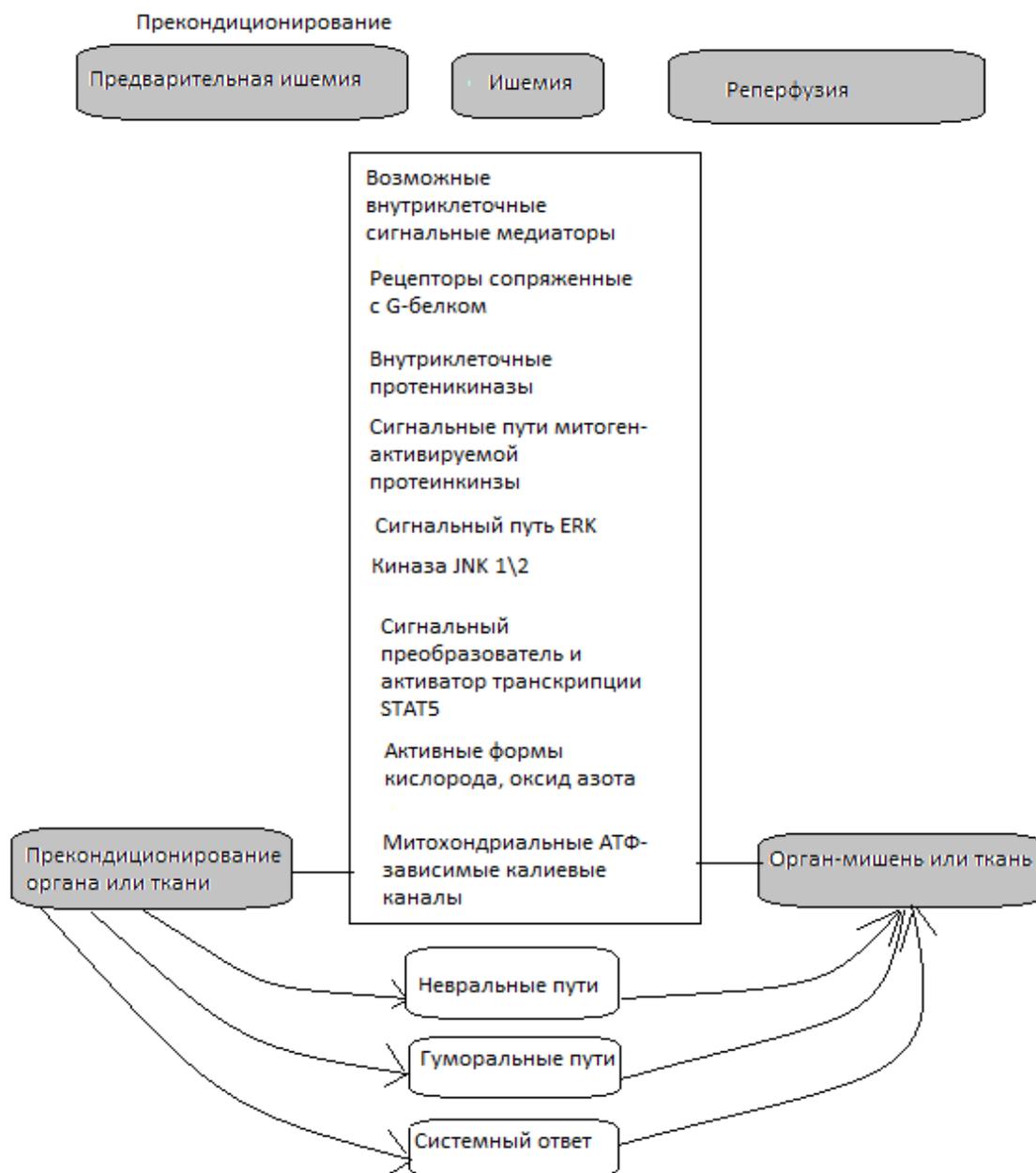


Рисунок 2 - Возможные механизмы ишемического preconditionирования.

Таким образом, эффект ИП определяют следующие основные компоненты: аденозин как ключевой пусковой фактор, протеинкиназа С как основной внутриклеточный передатчик и АТФ-зависимые калиевые каналы как финальные эффекторные структуры. Влияние на них может либо подавлять, либо активизировать preconditionирование [132,153].

1.4 Применение ишемического preconditionирования в клинической практике

Возможно применение ишемического preconditionирования у пациентов со стенокардией напряжения, которая полностью или частично поддается лечению стандартными антиангинальными препаратами, например, нитратами. В клинической практике имеют место примеры гипердиагностики стенокардии напряжения, и применение ИП позволило бы снизить частоту госпитализаций пациентов и улучшить их качество жизни. Применение таких средств до запланированной нагрузки может предупредить или уменьшить стенокардию. В то же время имеются факторы, которые уменьшают влияние ИП при стабильной стенокардии. Работе Takeuchi T. et al. (2011) показывает, что у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией, preconditionирующий эффект, предшествующий стенокардии, снижается [142].

Применение ИП возможно при остром ИМ. Летальные случаи и осложнения, которые сопровождают острый ИМ, имеют прямую корреляцию с его размерами. Уменьшение объема ишемического повреждения, которое достигается с помощью ИП, может играть важную роль в клинической практике. ИП способно снизить объём некроза миокарда или полностью предотвратить у пациентов, у которых развивается ИМ [126].

В 1996 г. Yang X.M. et al. показали в эксперименте на кроликах уменьшение размера искусственно вызванного инфаркта миокарда после проведения preconditionирования. Было проведено также исследование пациентов, проходящих реабилитационный период после хирургического лечения аневризмы брюшной аорты. Повреждение миокарда возникало существенно реже у больных с проведенным ранее курсом ИП [118]. Было установлено также, что при повторяющихся

эпизодах стенокардии напряжения площадь некроза была существенно меньше [120].

В проекте **AMISTADI** (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) (2005) изучалось влияние аденозина в дополнении к реперфузионной терапии у больных ИМ. Было установлено, что аденозин уменьшал размеры участка некроза у пациентов с передним ИМ [79]. Не было установлено, имелась ли связь позитивного влияния аденозина с ИП, т.к. данный препарат давался не перед окклюзией, а в реперфузионном периоде.

Применение ИП возможно перед проведением коронароангиографии (КАГ) [47, 75]. Коронарная баллонная ангиопластика (КБАП) является высокоэффективным малоинвазивным методом лечения острого коронарного синдрома и ИМ. Однако, риск осложнений при применении баллонной ангиопластики остается высоким, несмотря на постоянное совершенствование метода. В настоящее время продолжают поиски способов уменьшения вероятности реперфузионных осложнений ангиопластики.

В работе Ghaemian et al. (2012) [16] изучалось воздействие ИП на периодичность осложнений после коронарной баллонной ангиопластики (КБАП) [131]. Больным проводилось два эпизода 5-минутной ишемии нижней конечности, наложением жгута до возникновения окклюзии за час до КБАП. Первичной конечной точкой являлось увеличение уровня тропонина Т в крови в течение 24 часов после КБАП, вторичной – боль за грудиной во время процедуры и депрессия или подъем сегмента ST. В исследовании показано, что ИП понижает риск ишемического повреждения сердечной мышцы.

Также известен нефропротективное действие ишемического preconditionирования, в частности при проведении КАГ. Острая почечная недостаточность (ОПН), вследствие повреждения контрастным веществом, используемом при проведении коронароангиографии (КАГ),

связана с ростом заболеваемости и смертности как при самом исследовании, так и вследствие почечной недостаточности, которая может развиваться в дальнейшем. Острая контраст-индуцированная почечная недостаточность обусловлена повреждением почек в результате ишемии. Высказано предположение о том, что ИП может предупреждать не только повреждение почек, но и частоту сердечно-сосудистых осложнений. Er F. et al. (2012) исследовали влияние ИП у пациентов с нарушением выделительной функции. Непосредственно перед КАГ осуществлялось ИП посредством прерывистой ишемии[97]. В данной работе были получены данные, подтверждающие значительное уменьшение количества случаев развития ОПН в группе ИП по сравнению с группой контроля. Er F. et al. (2012) установили, что ИП, произведенное до проведения КАГ, уменьшает контраст-индуцированное повреждение почек у больных с высоким риском. Оценивались уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации, высокочувствительные маркеры почечного повреждения - липокалин и цистатин С, которые уменьшались в группе ИП в сравнении с плацебо [97]. У больных, которые перенесли эндоваскулярное лечение аневризмы аорты, после проведения ИП было отмечено понижение концентрации биомаркеров повреждения почек в сопоставлении с группой контроля [128]. ИП показало положительное влияние на систему органов дыхания. Нарушение функции легких является одним из осложнений ишемии-реперфузии нижней конечности, что было показано как экспериментально, так и в клинических исследованиях. Lin L.N. et al. (2010) изучили влияние ишемии-реперфузии на функцию органов дыхания и оценка воздействия ИП на легочную патологию. Процедура производилась посредством создания кратковременной ишемии в нижней конечности. В результате оценивался газовый состав крови до возникновения ишемии, через 1, 2, 6 и 24 часа после процедуры[16]. Было показано уменьшилось парциальное давление

кислорода в артериальной крови и снизилось артериально-альвеолярное соотношение напряжения кислорода, повысился респираторный индекс как в группе ИП, так и в группе контроля. Повышение концентрации малондиальдегида, IL-6, IL-8 за промежутки времени в первые сутки после устранения жгута отмечалось в меньшей степени в подгруппе ИП. В итоге, было показано, что газообмен в легких изменяется после проведения процедуры прерывистой ишемии нижней конечности, а предварительно проведенное ИП снижает степень дисфункции легких. Применение ИП возможно при хронической абдоминальной ишемии. В исследовании Щупаковой показаны результаты лечения 56 больных хронической абдоминальной ишемией (ХАИ), развившейся вследствие атеросклероза, в возрасте $47,95 \pm 6,71$ года и продолжительностью заболевания $3,81 \pm 1,94$ года. Пациенты с ХАИ находились в I стадии субкомпенсации. При лечении производилась оценка действенности интервальной гипокситерапии с использованием гипоксинатора «Био-Нова-204», с составом содержащим 10% -процентный кислород. Общее время дыхания гипоксической смесью возрастало с каждой следующей процедурой вследствие увеличения длительности отдельных интервалов дыхания и числа циклов. Показано, что у 64,3% пациентов уменьшилось число эпизодов абдоминальных ишемии. Через 3 месяца у 64,3%, через 24 недели у 57,1% пациентов уменьшился риск возврата приступов абдоминальной ишемии. Регуляция моторно-эвакуаторной функции кишечника достигнута у 73,9% пациентов, иммунного статуса - у 65,4%. Также, в течение 6 месяцев после лечения было отмечено улучшение липидного профиля. Многочисленные исследования подтверждают положительный эффект ИП при проведении аорто- и маммарокоронарного шунтирования [130]. В исследовании Yellon D. et al. (1996) оценивалось влияние воздействия ИП на результат кардиохирургических операций. В результате было установлено, что 2

цикла 3-минутной ишемии и 2-минутной реперфузии оказывают положительный эффект прекондиционирования миокарда при проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ). В эксперименте с лабораторными животными было продемонстрировано, что после двух 3-минутных интервалов ишемии вследствие пережатия аорты посредством клипсы у собак количество миокардиального АТФ после 10-минутной ишемии оставалось прежним, а в группе контроля - уменьшалось. Также, было показано снижение уровня тропонина Т в крови после ИП у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. В работе Hausenloy et al. (2007) изучалось действие ИП на повреждение миокарда, развивающееся как осложнение АКШ. Прекондиционирование осуществлялось воспроизведением интервальной 5-минутной ишемии и 5-минутной реперфузии на верхней конечности. По итогам исследования было показано уменьшение креатинина в течении двух суток после операции [59]. Однако исследования Ломиворотова В.В. и соавт. (2012) показали, что отдаленное ИП, проведенное перед оперативным вмешательством, не показывает протективного воздействия на сердце у больных после АКШ и не изменяет уровень кардиоспецифических ферментов и не влияет на показатели гемодинамики.

1.5 Длительное ишемическое прекондиционирование

Как было показано, ИП улучшает показатели смертности и заболеваемости у пациентов с ИМ. Однако данная методика широко в клинической практике не применяется. Главным ограничением является тот факт, что ИП применялось только у пациентов с острым ИМ. Эффективность ИП в данном случае была доказана при развивающемся ИМ, как и в экспериментах на животных, у которых положительное действие ИП было доказано при «запланированном» ИМ. В исследовании на свиньях [135] была доказана более устойчивая защита

миокарда при длительном ИП по сравнению с классическим краткосрочным ИП. Длительное ИП проводилось каждые 12 часов в течение 72 часов. Авторы также сообщили о различиях в механизмах preconditionирования между одиночным и повторяющимся эпизодами ИП. В отличие от длительного ИП, единичный эпизод ИП регулируется синтезом оксидом азота, и может блокироваться ингибиторами синтеза оксида азота. В исследовании Cohen M.V. и Yang X.M. (1994) на кроликах было показано, что при ишемическо-реперфузионном повреждении очень частые эпизоды ИП (от 40 до 65 за 3-4 дня) ведут к утрате кардиопротективного действия ИП [63].

В проспективном исследовании Paradopoulos C.E. et al. (2005) было показано, что более 4-х эпизодов стенокардии напряжения за 48 часов до ИМ демонстрировали такой же уровень кардиопротекции, как и у пациентов с одиночным эпизодом стенокардии [110]. В данном случае стенокардия напряжения рассматривалась как эквивалент ИП. Таким образом, миокард не становится толерантным или нечувствительным к эффектам ИП при многократных эпизодах стенокардии, которые предшествуют длительной коронарной ишемии. В исследовании Luca M.C. (2013) было проведено ежедневное ИП здоровым людям от 20 до 30 лет [67]. Исследование включало 3 протокола: 1) влияние ишемии-реперфузии (ИР) на эндотелиальную дисфункцию (ЭД); 2) Влияние ИР (ишемии-реперфузии) на ЭД после одного эпизода ИП; 3) Влияние ИР на ЭД после 7-дневных повторяющихся эпизодов ИП. В результате было выявлено ухудшение эндотелиальной функции под воздействием ИР. Однократный эпизод ИП предотвращал это воздействие. 7-дневное ИП демонстрировал длительную защиту эндотелия от повреждающего действия ИР.

В исследовании Tzivoni D., Maybaum S. (1997) у больных ИБС оценивались изменения на ЭКГ в течение суток, в частности, сегмент ST, после физических нагрузок. Было выявлено уменьшение ишемии

миокарда у пациентов с повторяющимися, последовательными эпизодами ишемии. Эта форма защиты миокарда возникает у пациентов с ИБС при по повседневной деятельности и может быть рассмотрена как аналог ишемического прекодиционирования [148].

В исследовании Y. Liang (2015) изучалось влияние длительного ишемического прекодиционирования на эндотелиальную функцию. 40 пациентов, которым предстояло АКШ, были рандомизированы на 2 группы: 20 в группе ИП и 20 в группе ИБС. В контрольной группе было 20 человек. Ишемическое прекодиционирование проводилось по следующей схеме: 4 цикла ишемии-реперфузии 3 раза в день в течение 20 дней. Оценивалось поток-опосредованное расширение, синтез нитрата азота, подсчет моноцитов CD34⁺. Было выявлено, что длительное ИП улучшает показатели функции эндотелия, оказывая влияние на поток опосредованное расширение, количество CD34⁺ моноцитов, синтазу эндотелиального оксида азота [106].

1.6 Вариабельность ритма сердца у больных ИБС

Исследование вариабельности сердечного ритма (BPC) представляет доступную методику, которая с высокой степенью информативности позволяет оценить состояние сердечно-сосудистой системы [3]. Было доказано соотношение изменения показателей BPC с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [15]. Исследование BPC используется для оценки функционального состояния организма, прогноза заболеваний, подбора оптимального лечения с учетом состояния вегетативного статуса индивидуума [1,20]. У здоровых лиц интервал между двумя соседними сердечными сокращениями непрерывно изменяется. Такая изменчивость называется BPC [1]. Вариация сердечного ритма – универсальная ответная реакция организма на любое воздействие. Определяется равновесием между симпатическим и

парасимпатическим воздействием [28]. На этом базируются различные методы анализа ВРС. Установлено что сердечный ритм является показателем отклонений, которые возникают в вегетативной нервной системе, при этом изменение ритма сердца является начальным прогностическим признаком кардиоваскулярной патологии [26]. Исследование ВРС применяется в клинической практике для коррекции дозировок препаратов в соответствии с вегетативным статусом организма, а также для оценки влияния проводимого лечения [17]. При ИБС отмечается дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной системы, что выражается в изменении показателей ВРС. Происходит угнетение парасимпатической [4, 68] и активация симпатической нервной системы [5,40]. Снижение ВРС у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом коррелирует с риском развития жизнеугрожающих аритмий и риском внезапной смерти [21]. ВРС, наряду со снижением фракции выброса левого желудочка или стойкой желудочковой тахикардией, увеличением ЧСС и признаками сердечной недостаточности, считают значимым маркером риска неблагоприятного исхода у больных [31]. Вследствие этого при ИБС, в частности после ИМ, применяются лекарственные средства, положительно влияющие на ВРС [89]. Сердечно-сосудистые препараты, оказывающие влияние на ВРС: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Характерными препаратами являются бета-блокаторы, которые влияют не только на нормализацию соотношения симпатическая/парасимпатическая система, но и снижают ЧСС. Таким образом изменяется спектр сердечного ритма: увеличивается высокочастотная составляющая, уменьшается влияние среднечастотной и низкочастотной составляющих[39].

Клиническое значение анализа вариабельности сердечного ритма

Отдельную клиническую ценность ВРС приобрела в 1980 гг., когда было показано, что ВРС – значительный и независимый предиктор смертности больных, перенесших инфаркт миокарда [27]. Усовершенствование технического оснащения для измерения и анализа RR интервалов, а также проведение исследований, которые показали, что изменения ВРС отражают сдвиги в симпато-парасимпатическом балансе регуляции ритма сердца, способствовали обширному распространению различных методов анализа ВРС. [93, 107, 115].

Сердечно-сосудистая патология и анализ вариабельности ритма сердца. С 80-х годов прошлого века изучалась зависимость между влиянием вегетативной нервной системы на сердечный ритм и смертностью от ССЗ. На основе изучения корреляции высокочастотных и низкочастотных составляющих сердечного ритма было выявлено, что при жизнеугрожающих аритмиях преобладает активность симпатической нервной системы над парасимпатической [12]. В исследовании по изучению смертности больных после ИМ, проведенном Североамериканской многоцентровой группой, выявлено, что снижение значения стандартного отклонения интервалов RR за сутки имеет прямую зависимость с риском внезапной смерти. Эта взаимосвязь выражена в большей степени, чем между риском появления жизнеугрожающей аритмии и функциональными показателями левого желудочка, переносимостью физических нагрузок [7]. Было показано, что снижение ВРС – фактор увеличения риска внезапной смерти при хронической сердечной недостаточности, который показывает повышение активности симпатической нервной системы. Обнаружено снижение ряда показателей временных параметров ВРС при прогрессировании ИБС [22].

1.7 Артериальная жесткость и скорость пульсовой волны

В большинстве стран мира, заболеваемость от ССЗ является одной из главных причин смертности [Scottish Intercollegiate Guidelines Network]. Повышенное артериальное давление (АД) является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [42,71]. Исследование начальных изменений в сосудистой стенке, выявление предикторов артериальной гипертензии на ранней «доклинической» стадии играет важную роль. [41, 45].

После сокращения левого желудочка в систолу пульсовая волна движется из аорты в крупные, средние и мелкие сосуды с определённой скоростью.

При продвижении пульсовая волна сталкивается с различными препятствиями (бифуркации, стенозы, артериолы, резистивные сосуды,), которые приводят к появлению отраженных пульсовых волн, направляющихся обратно к аорте. Поэтому степень АД и скорость пульсовой волны изменяется на разных участках сердечно-сосудистой системы. Важное значение для прогноза сердечно-сосудистых заболеваний имеет центральное АД (ЦАД) – давление крови в аорте [138]. При увеличении жесткости аорты отраженная волна не «сглаживается» полностью в дистальных артериях, и вследствие с более высокой скоростью «возвращенной» волны, приходящейся в период систолы увеличивается центральное систолическое АД (ЦСАД) [18]. Повышение жесткости аорты и повышение ЦАД ведет к изменению постнагрузки на левый желудочек и снижению коронарного кровотока, что приводит к диастолической дисфункции и увеличению потребности миокарда в кислороде. Артериальная жесткость (АЖ), называемая также «артериальный комплаенс», повышается с возрастом, вследствие атеросклеротических изменений сосудов, неконтролируемой артериальной гипертензии, курения, а также других факторов.

Вследствие изменения артериальной жесткости, периферическое АД (ПАД), измеренное по методу Короткова на предплечье, не отражает точно давление в аорте [51]. Более того, снижение ПАД не обязательно соотносится со снижением центрального аортального давления (ЦАД) и наоборот.

В настоящее время существуют различные методики измерения АЖ: аппланационная тонометрия, пальцевая фотоплетизмография, объемная сфигмометрия, определение сдвига пульсовой волны на сонной и бедренной артериях, эхо-трекинг, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, супрасистолический метод регистрации пульсовых волн.

Существуют несколько доказанных и общепринятых параметров для оценки степени АЖ. Основными являются пульсовое давление (ПД) на аорте и индекс аугментации (Aix), которые рассчитываются по форме пульса на лучевой артерии и скорость пульсовой волны (СПВ), которая определяется по сдвигу пульсовой волны на 2-х крупных артериях. Свойства пульсовой волны оцениваются с помощью аппланационной тонометрии или объемной сфигмометрии (рисунок 3) [104, 136].

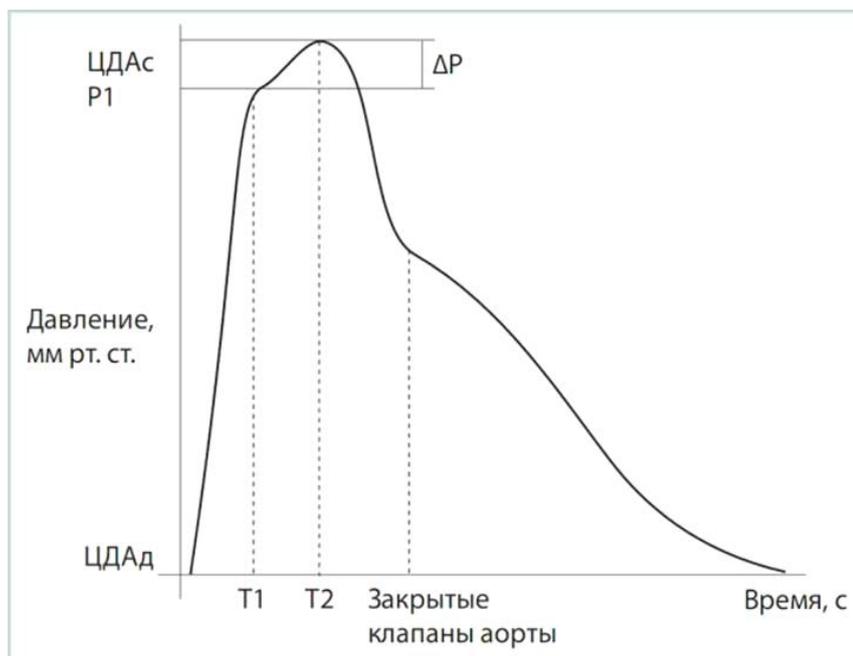


Рисунок 3 - Центральное давление в аорте, полученное при апplanationционной тонометрии лучевой артерии. Параметры ЦАД: время до первого систолического (T1) и второго (T2) пиков волны. Давление на первом пике/изломе (T1) принимается за систолическое ЦАД (ЦСАД), дальнейший прирост до второго пика T2 (ΔP, пульсовое давление) означает отраженное давление (волну).

Патологические изменения сосудистой стенки вследствие склерозирования, атеросклероза и гипертрофии приводят к увеличению АЖ. Увеличение АЖ часто предшествует АГ [104]. ЦАД является мерой АЖ, а такие параметры как индекс аугментации AIx и СПВ – независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть) у пациентов с АГ [61]. Пациенты с АГ и повышенной АЖ имеют 2-3-кратное увеличение риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами соответствующего возраста и нормальными показателями АД [121]. СПВ в аорте является важным показателем и может улучшать точность оценки риска сердечно-сосудистых событий [51]. Кроме того, СПВ > 12 м/с является признанным показателем поражения органа-мишени (аорты) [41].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материала и дизайна 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 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 - 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%).

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 4).

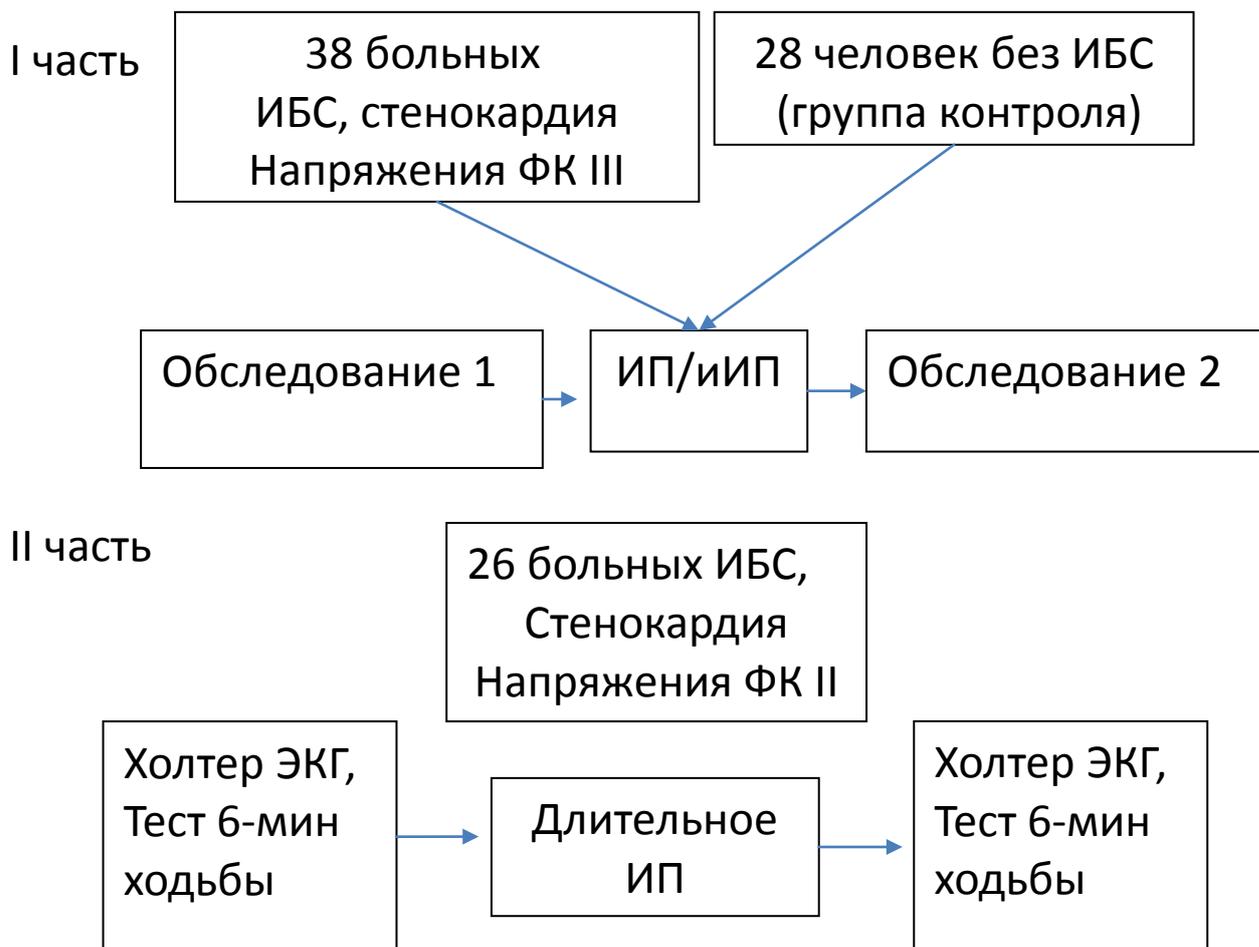


Рисунок 4 - Дизайн исследования.

2.2 Этап I. Исследование механизмов ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца

В рандомизированном контролируемом перекрёстном слепом исследовании с активным контролем у 38 больного с ИБС, стабильной стенокардией напряжения и 28 – в группе контроля было проведено определение сатурации кислорода, измерение показателей артериальной жесткости (АЖ) и вариабельности ритма сердца (ВРС) до и после ишемического прекондиционирования. Перед началом исследования все пациенты подписывали информированное согласие.

Критерии включения больных в группу ИБС

Критерии включения:

- ✓ Подписанное информированное согласие.
- ✓ ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК III.

В исследование не включались пациенты следующих категорий:

- ✓ Инфаркт миокарда в анамнезе
- ✓ Значительные нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, частая предсердная и желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада),
- ✓ Имплантированный электрокардиостимулятор,
- ✓ Индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$,
- ✓ Окклюзирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, лучевой, сонной и бедренной артерий,
- ✓ Хроническая сердечная недостаточность IIА-III

Характеристика групп исследования

Всего было обследовано 38 пациент в группе больных с ИБС и 28 – в группе контроля (табл. 1). В таблице 1 представлены базовые кардиоваскулярные характеристики групп. Достоверных изменений между группами в базовых характеристиках кроме роста ($165,8 \pm 1,6$ см против $172,4 \pm 1,7$, $p=0,033$) не отмечено. В группе ИБС чаще встречалась артериальная гипертензия – у 29 (76,3%) пациентов, против 6 (21,4%) в контроле. Диагноз ИБС, стенокардия напряжения ФК 3 был установлен на основе проведенной ранее коронароангиографии и велоэргометрии. Все пациенты из группы ИБС получали стандартную противоишемическую терапию: бета-блокаторы, нитраты, статины, антиагреганты. В контрольную группу были включены пациенты без клинических и ангиографических признаков ИБС.

Таблица 1 - Характеристика пациентов в группе ИБС и группе контроля

Параметры	Группа ИБС, n=38	Группа контроля, n=28	p
Возраст, лет	64,2±1,4	58,2±2,6	0,076
М/Ж	29/9	22/6	0,081
Рост, см	165,8±1,6	172,4±1,7*	0,033
Вес, кг	80,9±2,1	82,1±4,1	0,37
ИМТ	28,3±2,1	26,9±2,8	0,11

Прим.:* - p<0,05.

Исследование механизмов артериальной жесткости

Более детально дизайн исследования представлен на рисунке 5. Больные ИБС и в группе контроля были обследованы по одинаковой программе. Все пациенты подписали информированное согласие и им было проведено следующее обследование: измерение артериального давления (АД) по Короткову, пульсоксиметрия (SpO₂), СПВ и АЖ сосудистой стенки с помощью аппланационной тонометрии (Sphygmocor, AtCor Medical, Australia), электрокардиограмма (ЭКГ) в течение 10 мин в положении лёжа для анализа ВРС. 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. Имитация ИП проводилась аналогичным образом, но давление в манжетке соответствовало ДАД с целью заслепления. На другой день (но не позже, чем через 1 неделю) проводилось перекрёстное обследование, когда группе 2 проводилось

ИП, а группе 1 – наоборот – имитация (рисунок 5). При проведении ИП у одного пациента наблюдался выраженный цианоз и боль в верхней конечности. Вследствие этого пациент был исключен из исследования.

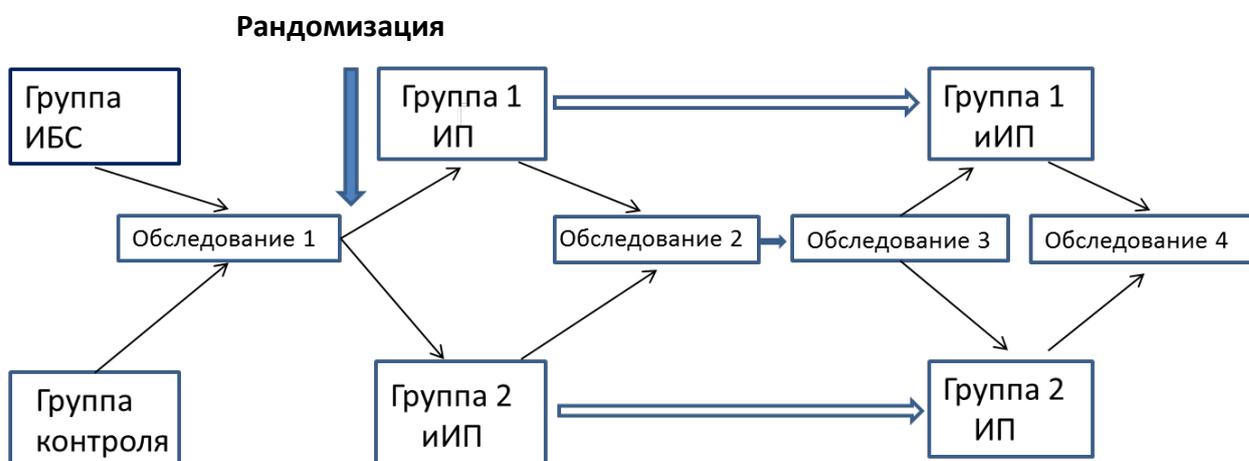


Рисунок 5 - Протокол проведения рандомизированного слепого перекрестного контролируемого исследования ишемического preconditionирования и имитации ишемического preconditionирования у больных в группах ИБС (n=38) и контроля (n=28).

Последовательность проведения Обследований 1, 2, 3, 4:

Обследования 1, 2, 3, 4 выполнялись последовательно, в определенном порядке. В среднем время исследования занимало 25 минут: АЖ - 5-6 мин, СПВ - 4-5 минут, ВРС - 10 минут (рисунок 6).



Рисунок 6 - Последовательность проведения «Обследования»

Прибор SphygmoCor является портативным аппаратом для неинвазивного измерения СПВ, АЖ, вариабельности ритма сердца (рисунок 7). Измерение амплитуды пульсовой волны представляет фиксирование в течение 10 секунд пульсовой волны на лучевой артерии

методом аппланационной тонометрии. Измерение амплитуды пульсовой волны последующей обработкой данных позволяет оценить пульсовое давление в восходящей аорте, эквивалентное пульсовому давлению, измеренному с помощью инвазивного катетера. Также происходит измерение центрального аортального систолического давления, индекса аугментации и центрального пульсового давления [141].



Рисунок 7 - Прибор диагностический SphygmoCor для регистрации, получения данных и последующего анализа показателей гемодинамики

Анализ СПВ и АЖ с помощью аппарата SphygmoCor является «золотым стандартом» для оценки центрального артериального давления и артериальной жесткости [82]. В аппарате SphygmoCor предусмотрено программное обеспечение для измерения СПВ и анализа пульсовой волны. Измерение СПВ производится между любыми точками пульсации. Считается, что измерение СПВ между сонной и бедренной артерией наиболее точно отражает кардиоваскулярный риск [80]. Использование аппарата входит в мировой стандарт измерения

СПВ. В частности, с 2011 года в США, применение прибора SphygmoCor одобрено для применения в рутинной клинической практике для измерения ЦАД, индекса аугментации (AIx), скорости пульсовой волны, и предусмотренная оплата возмещается страховыми компаниями [72].

Измерение насыщения крови кислородом производилось неинвазивным методом пальчиковым пульсоксиметром Beijing Choise Electronic Technology MD300 C1.

Анализ скорости пульсовой волны и артериальной жесткости

После систолического сокращения левого желудочка продуцируемая пульсовая волна движется по аорте и достигает крупные, средние, а затем мелкие сосуды. При преодолении естественных и патологических препятствий (бифуркации, резистивные сосуды, артериолы, стенозы), появляются отражённые пульсовые волны, направляющиеся обратно к аорте. В связи с этим величина АД и форма пульсовой волны в организме изменяются по мере отдаления артерии от сердца. Наибольшее значение для прогноза оказывает АД в центральном и восходящем отделах аорты, или центральное АД (ЦАД). Результатом увеличения аортальной жесткости и ЦАД становятся снижение коронарной перфузии и увеличение постнагрузки на левый желудочек, что ведет к гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Артериальная жесткость (АЖ), известная также как «артериальный комплаенс», возрастает с возрастом вследствие атеросклероза аорты, неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, курения, малоподвижного образа жизни. Систолическое артериальное давление, измеренное на предплечье (САД) не воспроизводит давление в аорте, а уменьшение САД может не соотноситься со снижением ЦАД и наоборот [51].

Существует несколько показателей, которые отражают степень АЖ. Основными параметрами АЖ считаются скорость пульсовой волны (СПВ), определяющаяся по изменению пульсовой волны на участке между сонной и бедренной артерией, пульсовое давление (ПД) на аорте и индекс аугментации (AIx), которые рассчитываются по форме пульса на лучевой артерии. Перед началом измерения АПВ в программу вносится артериальное давление в мм рт. ст.



Рисунок 8 - Методика измерения амплитуды пульсовой волны на предплечье с помощью прибора SphygmoCor

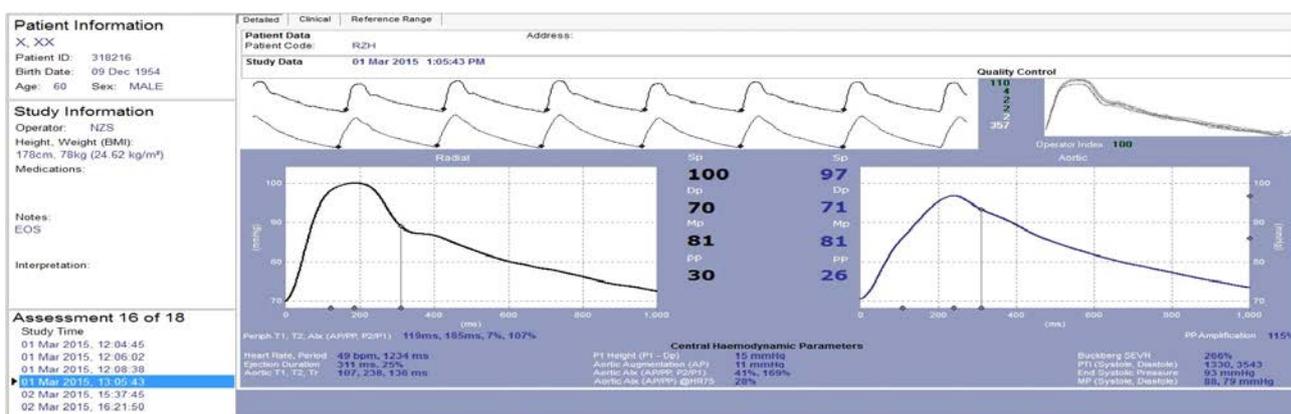


Рисунок 9 - Пример пульсовой волны на сонной артерии

Диагностический прибор SphygmoCor имеет систему внутреннего контроля качества (рисунок 9). При получении волны удовлетворительного качества параметер «Operator Index» отражается зеленым цветом, в случае неудовлетворительного качества – красным цветом. В последнем случае предлагается заново повторить запись. Измерение показателей артериальной жесткости производится путем наложения датчика аппланационного тонометра в проекции сосудов – лучевой, сонной и бедренной артерии. Аппарат оборудован программой для регистрации ЭКГ. Рассчитывается время между зубцами R на ЭКГ и пульсацией на периферических артериях. СПВ вычисляется по времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ [81]. На рисунке 10 представлены пример вычисления СПВ у больного. В верхней части рисунка представлено измерение пульсовой волны на сонной артерии, в нижней – на бедренной артерии под контролем ЭКГ.

Параметры АЖ, определяемые с помощью устройства:

- ✓ SP radial – периферическое систолическое артериальное давление в мм рт. ст..
- ✓ Dp radial – периферическое диастолическое артериальное давление в мм рт. ст..
- ✓ Mp radial (Mean Blood Pressure) – среднее периферическое артериальное давление в мм рт. ст..
- ✓ Пульсовое давление (Pulse Blood Pressure, PP) PP radial –разница между систолическим и диастолическим давлением на лучевой артерии в мм рт. ст..
- ✓ SP aortic – аортальное систолическое артериальное давление в мм рт. ст..
- ✓ Dp aortic – аортальное диастолическое артериальное давление в мм рт. ст..

- ✓ **Мр aortic (Mean Blood Pressure)** – среднее центральное артериальное давление в мм рт. ст..
- ✓ **Пульсовое давление (Pulse Blood Pressure, PP) PP aortic** –разница между центральным систолическим и центральным диастолическим давлением артерии в мм рт. ст..
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в мин и ее длительность в мс.
- ✓ **Индекс наращивания давления (давление аугментации)** – прирост систолического давления вследствие раннего возврата отраженной волны.
- ✓ **Аортальный индекс аугментации(AIx)** – отношение давления аугментации к центральному пульсовому давлению, выраженное в процентах.
- ✓ **P1Dp** – давление в точке раннего систолического пика в мм рт. ст..
- ✓ **Pulse wave velocity** - скорость пульсовой волны в м/с.



Рисунок 10 - Пульсовая волна и её параметры. В верхней части рисунка представлена пульсовая волна на сонной артерии, в нижней – на бедренной артерии. Запись волн синхронизирована со стандартной ЭКГ

Анализ результатов исследования вариабельности ритма сердца

Аппарат Sphygmocor позволяет измерять ВРС. Измерения производятся в положении сидя и лежа. Необходимым условием являлось исключение курения, употребление алкоголя и кофеина за сутки до проведения измерения. Непосредственно перед исследованием пациент находился в течение как минимум 10 мин в теплом, тихом помещении. Измерение артериального давления проводилось с помощью сертифицированного стандартного аппарата осциллометрическим методом. Производилось измерение и внесение в раздел «Информация о пациенте» следующих данных: рост, вес, возраст, пол.

При анализе данных изучались следующие параметры: частота сердечных сокращений, артериальное давление, высокочастотные (HF), низкочастотные (LF) компоненты и их соотношение (HF/LF), а также

стандартное отклонение всех NN-интервалов (SDNN), стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделен период наблюдения (SDANN), данные оценки сравнения NN-интервалов (RMSSD), отношение NN-интервалов, которые отличаются друг от друга более чем на 50 мсек, с общим числом NN-интервалов (pNN50).

Методы исследования variability ритма сердца и вычисляемые параметры

ВРС рассчитывается по ЭКГ, регистрируемой в течение 10 минут. Оценка ВРС является дополнительным методом для интерпретации воздействия вегетативной нервной системы на гемодинамику. Косвенную оценку влияния показывают данные мониторинга ЭКГ (помимо выявления депрессии сегмента ST, определения числа экстрасистол и др.).

В современной медицине используются различные методы анализа ВРС, которые можно разделить на две основные группы: анализ во временной области и анализ в частотной области [13].

Среди методов анализа во временной области выделяют два основных направления: статистические методы, которые основаны на оценке характеристик интервалов RR, и геометрические методы, с помощью которых оценивается форма и параметры гистограммы распределения интервалов RR за исследуемый промежуток времени [14, 34].

Спектральные методы применяются для выявления характерных временных периодов в динамике изменения длительности интервалов RR [28]. Помимо этого, при спектральном анализе оценивается вклад тех или иных периодических составляющих в динамические изменения длительности интервалов RR.

Статистические методы основаны на измерении NN-интервалов и на сравнении показателей ВРС (SDANN, SDNN, Total Power), которые позволяют оценить вариабельность сердечного ритма. У пациентов после обследования были получены кардиоинтервалограммы, которые представляет собой совокупность RR-интервалов, которые отображаются друг за другом.

Для анализа кардиоинтервалограммы используются следующие критерии:

SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов. Отражает все периодические составляющие вариабельности за время записи, то есть SDNN является суммарным показателем ВРС;

RMSSD – данные оценки сравнения NN-интервалов;

pNN50 – данный критерий представляет отношение NN-интервалов, которые отличаются друг от друга более чем на 50 мсек, с общим числом NN-интервалов.

Индекс вегетативного равновесия показывает соотношение влияния на сердечно-сосудистую систему симпатической и парасимпатической систем. Показатель адекватности процессов регуляции позволяет определить влияние на синусовый узел симпатического отдела. Вегетативный показатель ритма отражает баланс регуляции работы сердечно-сосудистой системы со стороны симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Индекс напряжения отражает на степень влияния вегетативной нервной системы на работу сердца [8].

Выделяют три основных спектральных компонента, которые соответствуют колебаниям ритма сердца различной периодичности. Выделяют высокочастотные (High Frequency — HF), низкочастотные (Low Frequency — LF) и очень низкочастотные (Very Low Frequency — VLF) компоненты, которые записываются при кратковременной регистрации ЭКГ. HF компонент отражает влияние на работу сердца

блуждающего нерва, связан с дыхательными движениями. LF компонент характеризует влияние на сердечный ритм, как симпатического отдела нервной системы, так и парасимпатического отдела. VLF компоненты отражают действие других факторов, к которым относят, например, сосудистый тонус, систему терморегуляции и др. [8].

Важными параметрами являются также параметр TF (Total Frequency) – общая мощность спектра, индекс централизации IC (вычисляется по формуле $(HF+LF)/VLF$) и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF. Параметр TP – позволяет оценить суммарную активности воздействий на ритм сердца вегетативной нервной системы. Соотношение LF/HF – характеризует соотношение влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов.

2.3 Этап II. Исследование эффективности длительного ишемического прекондиционирования

Дизайн исследования длительного ИП был следующим. Пациентам из группы ИБС проводились Холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью регистратора «ИНКАРТ» в течение 24 часов с последующей обработкой данных и тест с 6-минутной ходьбой (рисунок 11). Далее проводилось ИП с использованием манжетки от тонометра 3 цикла +50 мм рт. ст. от артериального давления 2 раза в день утром и вечером в течение 5 дней. Через 5 дней пациентам вновь проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов и тест с 6-минутной ходьбой. Курсовое ИП было проведено с протоколами 4-5 дней 1-2 раза в день и нами выбран данный вариант как наиболее часто встречающийся [73, 133, 144].



Рисунок 11 - Дизайн исследования на этапе II

Критерии включения больных в группу ИБС:

ИБС, стабильная стенокардия напряжения с ФК II;

Подписанное информированное согласие.

В исследование не включались пациенты следующих категорий:

Значительные нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, частая предсердная и желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада),

Установленный электрокардиостимулятор,

Индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$,

Окклюзирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, лучевой, сонной и бедренной артерий,

Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе,

Хроническая сердечная недостаточность IIА-III

Диагноз ИБС, стенокардия напряжения ФК II был установлен на основе проведенной ранее коронароангиографии и велоэргометрии. Все пациенты получали стандартную противоишемическую терапию: бета-блокаторы, нитраты, статины, антиагреганты.

В исследовании использовался регистратор «Кардиотехника-04-8» (М) - восьмиканальный регистратор с возможностью получения ЭКГ в 12 отведениях и с каналом РПГ.

Программное обеспечение (ПО) регистратора включает программы:

«KTRegistrator-04» - обслуживание носимых регистраторов, управление параметрами записи, визуальный контроль кардиосигнала, запуск суточной записи и прием данных.

«KTResult» - обработка данных суточной/многосуточной записи (в зависимости от типа регистратора).

«KTBase» - обеспечивает взаимодействие с Базой Данных формата «MS Access», позволяющее получить список всех обследований, полученных на комплексе, получить список всех больных, обследовавшихся на комплексе, получить список мест хранения данных об обследованиях, в том числе на съемных носителях информации.

Таблица 2 - Основные технические данные регистратора

Количество отведений ЭКГ, может быть выбрано при каждом обследовании	12 или 3
Длительность записи (с аккумуляторной батареей емкостью не менее 2700 мАч)	до 48 ч
Формат записи	цифровой
Диапазон измерения ЧСС	30-240 уд/мин
Подключение к компьютеру – через блок USB-адаптера с гальванической развязкой, обеспечивающей электробезопасность по классу I тип ВF в соответствии с ГОСТ Р 50267.0	+
Кнопка «метки событий»	+
Возможность обновления встроенного программного обеспечения регистратора (на предприятии - изготовителе)	+
Количество аккумуляторов: (Электропитание - от аккумуляторов или одноразовых батарей типа АА емкостью не менее 2500 mAh.)	2 шт.

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».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Артериальная жесткость и вариабельность ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца

Классическим показателем артериальной жесткости/эластичности крупных сосудов является скорость пульсовой волны (СПВ) [65]. В норме СПВ в аорте равна 4-6 м/с, в артериях мышечного типа, в частности, лучевой – 8-12 м/с [114]. «Золотым стандартом» оценки жесткости аорты считается СПВ между сонной и бедренной артерией [81]. Увеличение артериальной жесткости повышает риск сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [151].

У здоровых лиц временной промежуток между двумя соседними сердечными сокращениями (кардиоинтервалами) постоянно меняется. Такую изменчивость принято называть вариабельность ритма сердца [1]. Непостоянство интервала между сердечными циклами находится в пределах средней величины, являющейся оптимальной для определенного рассматриваемого функционального состояния организма. Снижение показателей ВРС свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятно для прогноза сердечно-сосудистой смертности. Показатели ВРС коррелируют с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. Так, ВРС представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [109]. Измерение ВРС используется как для оценки текущего состояния организма, прогнозирования исходов [1], так и для подбора оптимальной терапии с учетом вегетативного тонуса организма и контроля за проводимой терапией [20].

Измерение вариабельности ритма сердца представляет доступный, информативный и эффективный метод, позволяющий оценить состояние

сердечно-сосудистой системы при взаимодействии с симпатической и парасимпатической нервной системами [3].

Артериальная жесткость и вариабельность ритма сердца в группе контроля

Всего было обследовано 38 пациентов в группе больных ИБС и 28 – в группе контроля. В таблице 3 представлены базовые витальные и кардиоваскулярные характеристики групп. Достоверных изменений между группами в базовых характеристиках кроме роста ($165,8 \pm 1,6$ см против $172,4 \pm 1,7$, $p=0,033$). Анализ основных показателей сердечно-сосудистой системы в группе контроля показал: ЧСС $68,1 \pm 2,8$ уд/мин, что соответствует средневозрастной норме. Систолическое артериальное давление составило $108,26 \pm 2,94$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление составило $74,31 \pm 1,26$ мм рт. ст., сатурация кислорода - $97,9 \pm 0,2\%$.

Показатели жесткости сосудистой стенки были следующими: центральное систолическое давление (Sp) - $109,13 \pm 2,84$ мм рт. ст., центральное диастолическое давление (Dp) - $74,31 \pm 1,26$ мм рт. ст., среднее давление (Mp) $89,71 \pm 1,76$ мм рт. ст., пульсовое давление (Pp) $34,71 \pm 1,89$ мм рт. ст., амплификация пульсового давления Pp, amplification - $133,21 \pm 4,21$ %, давление в точке раннего систолического пика (P1-Dp) - $24,2 \pm 1,2$ мм рт. ст., давление аугментации (AP) - $9,91 \pm 1,72$ мм рт. ст., конечное систолическое давление - $102,16 \pm 2,5$ мм рт. ст., СПВ - $7,18 \pm 0,48$ м/с.

Показатели ВРС в группе контроля были следующими: частота сердечных сокращений (ЧСС) за 10 мин - $67,17 \pm 2,66$, среднеквадратичное различие между длительностью соседних R-R интервалов (RMSSD) - $25,9 \pm 4,1$, отношение общего числа NN-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью (HRV Triangular Index) - $6,93 \pm 0,49$, среднее

квадратичное отклонение (SDNN) - $73,7 \pm 40,2$ мс, треугольная интерполяция гистограммы (TINN) - $307,7 \pm 47,1$ мс, средняя 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов (SDNN Index) - $31,99 \pm 2,6$, стандартное отклонение средних интервалов NN (SDANN) - $13,11 \pm 1,71$, максимальная низкочастотная составляющая (LF Max) - $0,069 \pm 0,01$, максимальная высокочастотная составляющая (HF Max) - $0,29 \pm 0,02$, нормализованная низкочастотная составляющая (LF Max) - $59,4 \pm 5,1$, нормализованная высокочастотная составляющая (HF Max) - $1,39 \pm 0,63$.

Артериальная жесткость и вариабельность ритма сердца у больных в группе ИБС

Всего было обследовано 38 пациентов в группе больных ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК III. Показатели жесткости сосудистой стенки в группе ИБС были следующими: центральное систолическое давление (Sp) - $136,74 \pm 3,3$ мм рт. ст., диастолическое давление (Dp) - $86,41 \pm 1,81$ мм рт. ст., среднее давление (Mp) - $102,82 \pm 2,31$ мм рт. ст., пульсовое давление (Pp) - $52,71 \pm 2,61$ мм рт. ст., амплификация пульсового давления Pp amplification - $129,31 \pm 1,62$ %, давление в точке раннего систолического пика (P1-Dp) - $28,6 \pm 1,5$ мм рт. ст., давление аугментации (AP) - $13,41 \pm 0,93$ мм рт. ст., конечное систолическое давление - $123,31 \pm 2,41$ мм рт. ст., СПВ - $5,68 \pm 0,52$, м/с.

Показатели ВРС в группе ИБС были следующими: частота сердечных сокращений (ЧСС) за 10 мин - $64,17 \pm 2,18$, среднеквадратичное различие между длительностью соседних R-R интервалов (RMSSD) - $46,23 \pm 4,1$ отношение общего числа NN-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью (HRV Triangular Index) - $5,81 \pm 0,34$, среднее квадратичное отклонение (SDNN) $40,56 \pm 8,99$ мс, треугольная

интерполяция гистограммы (TINN) - $304,4 \pm 47,87$ мс, средняя 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов (SDNN Index) - $38,67 \pm 9,48$, стандартное отклонение средних интервалов NN (SDANN) - $9,19 \pm 1,41$, максимальная низкочастотная составляющая (LF Max) - $0,065 \pm 0,08$, максимальная высокочастотная составляющая (HF Max) - $0,3 \pm 0,03$, нормализованная низкочастотная составляющая (LF Norm), $27,12 \pm 3,71$, нормализованная высокочастотная составляющая (HF Norm) - $73,71 \pm 3,3$, соотношение между низкочастотным и высокочастотным спектром (LF/HF) - $0,37 \pm 0,06$.

Сравнение артериальной жесткости и вариабельности ритма сердца между группами

Показатели систолического и диастолического центрального давления были достоверно выше в группе ИБС и соответствовали периферическому давлению – Sp ($p=0,00037$), Dp ($p=0,00048$) и Mp ($p=0,0051$) соответственно. Кроме того, достоверно выше были показатели Pr ($52,71 \pm 2,61$ мм рт. ст. против $34,71 \pm 1,89$; $p=0,00028$), амплитуды волны P₁ ($27,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. против $24,1 \pm 1,1$; $0,017$) и конечного систолического давления ($123,31 \pm 2,41$ мм рт. ст. против $102,16 \pm 2,5$, $p=0,00081$). В то же время достоверной разницы в СПВ определено не было ($p=0,22$).

У больных с ИБС по сравнению с группой контроля определялось достоверное увеличение центрального систолического ($136,74 \pm 3,3$ мм рт. ст. против $109,13 \pm 2,84$, $p=0,00037$) (рисунок 12), пульсового давления ($52,71 \pm 2,61$ мм рт. ст. против $34,71 \pm 1,89$ мм рт. ст., $0,00028$) (рисунок 15), недостоверное увеличение давления аугментации AP ($13,41 \pm 0,93$ мм рт. ст. против $9,91 \pm 1,72$ мм рт. ст., $0,91$), достоверное увеличение конечного систолического давления ($123,31 \pm 2,41$ мм рт. ст. против

102,16±2,5 мм рт. ст., p=0,00081) (рисунок 18) и недостоверное снижение СПВ (5,68 ±0,52 м/с против 7,18±0,48 м/с, p=0,22) (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели жесткости сосудистой стенки и скорости пульсовой волны 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
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
P1-Dp, мм рт. ст.	27,9±1,4	24,1±1,1	0,017
AP, 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

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

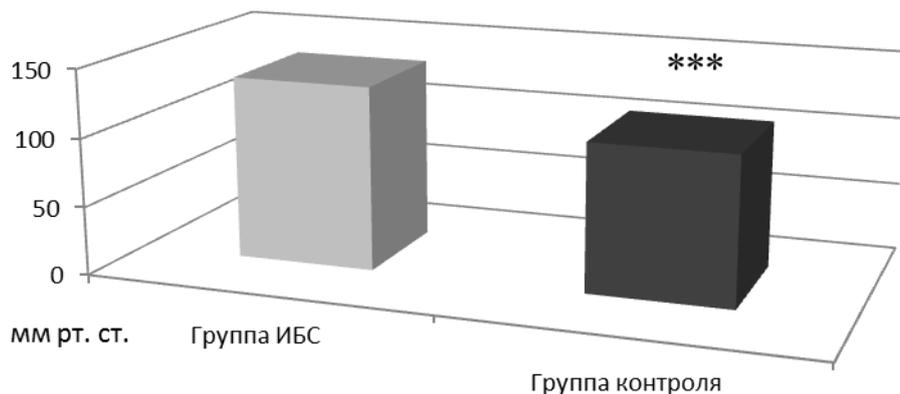


Рисунок 12 - Сравнение центрального САД в группе ИБС и группе контроля. Прим.:* - $p < 0,001$.**

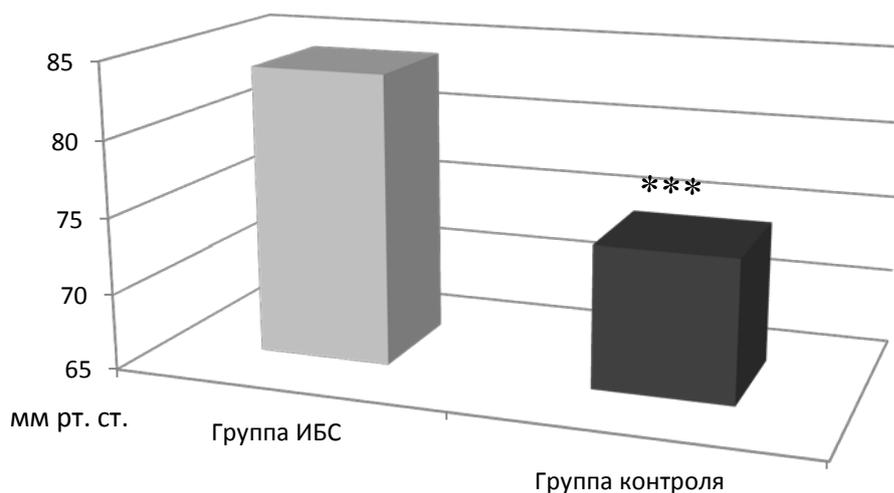


Рисунок 13 - Сравнение центрального ДАД в группе ИБС и группе контроля.

Прим.:*** - $p < 0,001$

У больных ИБС по сравнению с группой контроля определялось достоверное увеличение диастолического давления ($82,27 \pm 2,41$ мм рт. ст. против $74,31 \pm 1,26$ мм рт. ст., $p = 0,0012$) (рисунок 13), достоверное увеличение центрального среднего давления ($102,82 \pm 2,31$ мм рт. ст. против $89,71 \pm 1,76$ мм рт. ст., $p = 0,0051$) (рисунок 14).

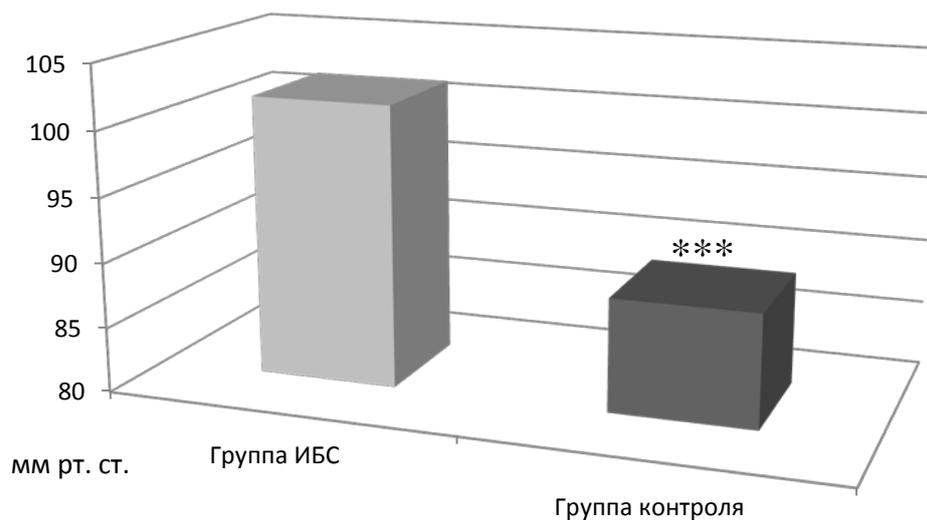


Рисунок 14 - Сравнение центрального среднего давления в группе ИБС и группе контроля.

Прим.:*** - $p < 0,001$

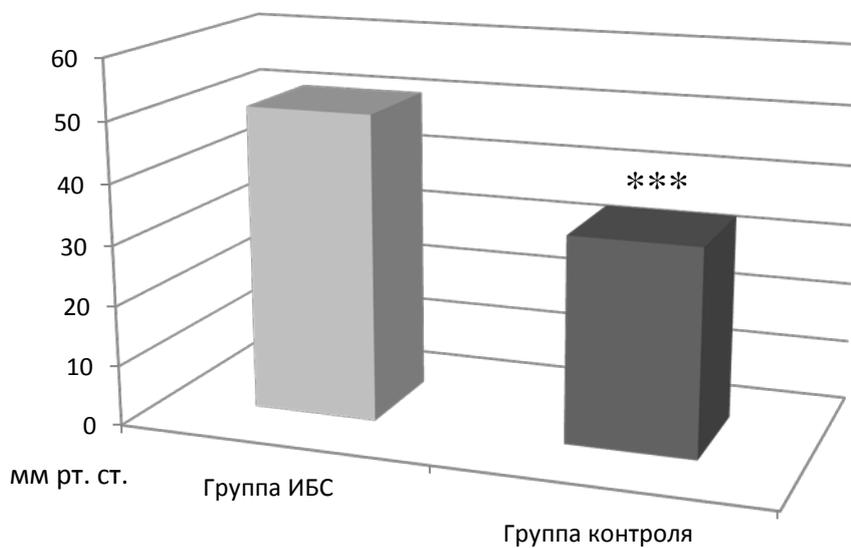


Рисунок 15 - Сравнение пульсового давления в группе ИБС и группе контроля.

Прим.:*** - $p < 0,001$

У больных с ИБС по сравнению с группой контроля определялось недостоверное снижение прироста пульсового давления, Pp, амплификация, % ($129,31 \pm 1,62$ против $133,21 \pm 4,21$, $p=0,78$) (рисунок 16).

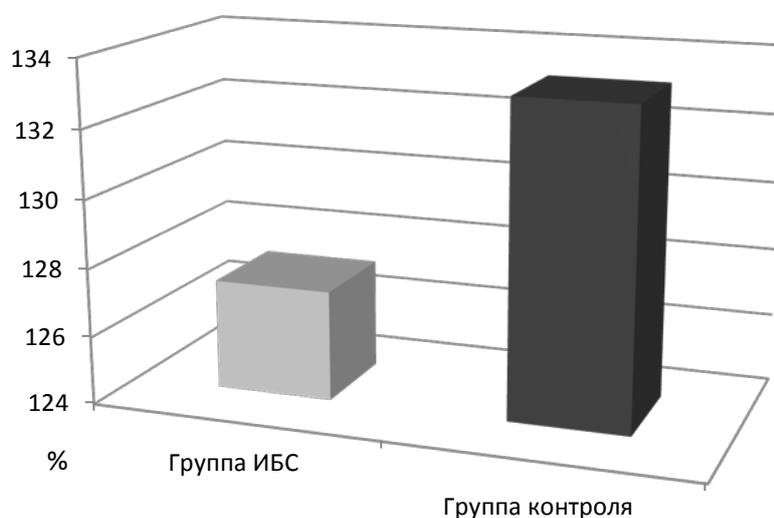


Рисунок 16 - Сравнение амплификации пульсового давления в группе ИБС и группе контроля

У больных с ИБС в сопоставлении с группой контроля определялось достоверное увеличение давления в точке раннего систолического пика P1-Dp ($27,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. против $24,1 \pm 1,1$ мм рт. ст., $p=0,017$) (рисунок 17).

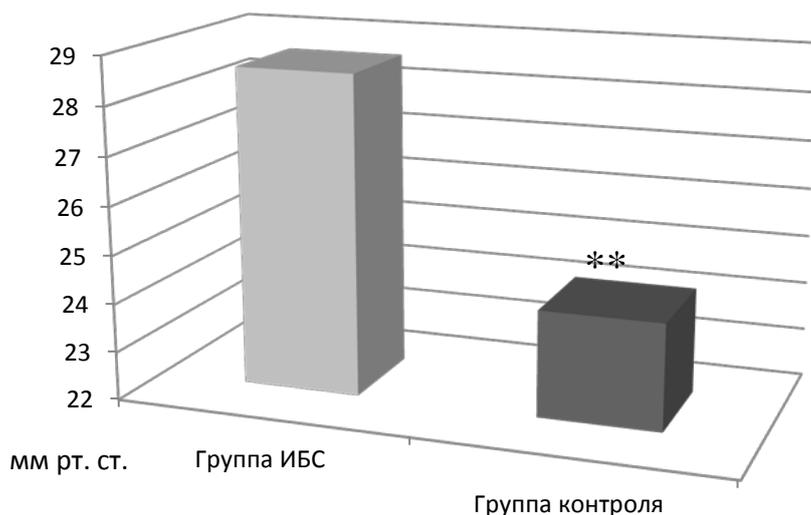


Рисунок 17 - Сравнение давления в точке раннего систолического пика в группе ИБС и группе контроля.

Прим.: ** - $p < 0,01$

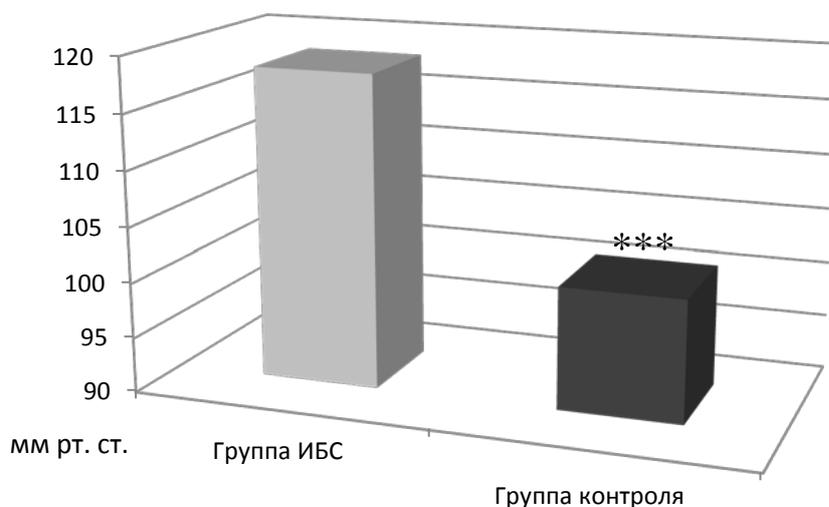


Рисунок 18 - Сравнение конечного систолического давления в группе ИБС и группе контроля.

Прим.: *** - $p < 0,001$

После определения параметров артериальной жесткости, имеющим достоверные изменения между контрольной группой и группой ИБС по ним проведён ROC анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением «площади ROC-кривой» AUC (Area Under Curve).

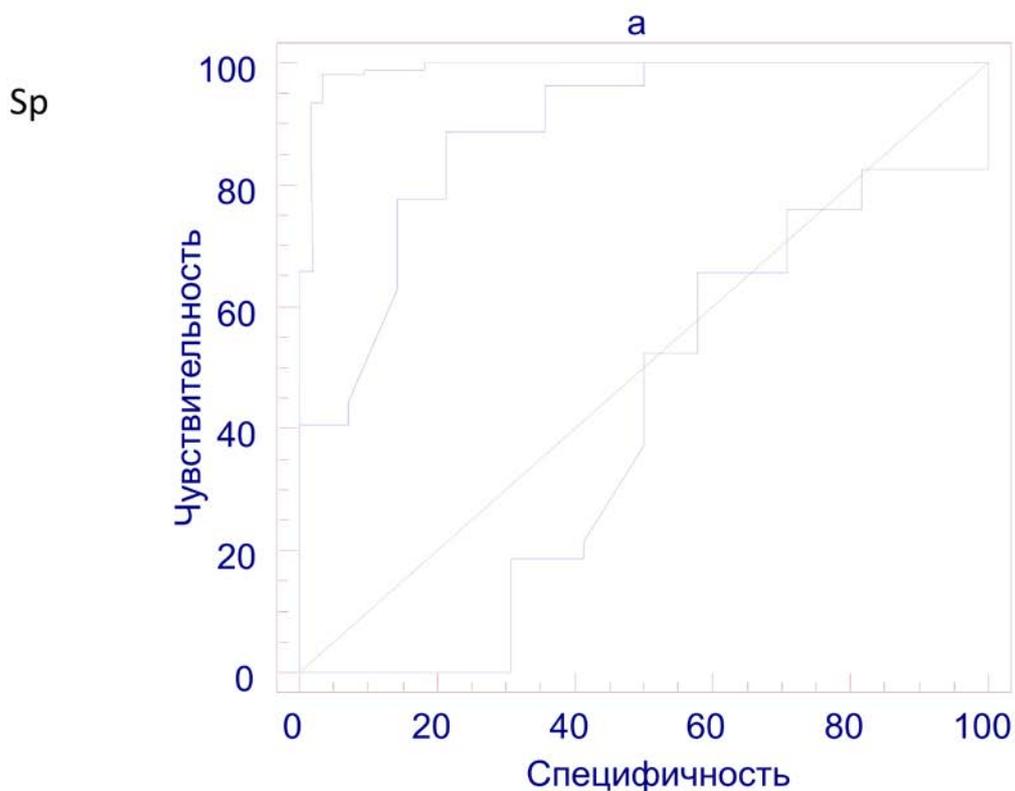


Рисунок 19 - ROC анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением «площади ROC-кривой» AUC для центрального систолического давления

В результате наибольшая информативность для центрального систолического давления установлена для значения средней 118 мм рт. ст. (AUC $0,888 \pm 0,051$) с чувствительностью 88,9% и специфичностью 78,6%.

Наибольшая информативность для давления аугментации установлена для значения средней 3 мм рт. ст. (AUC 0,622±0,091) с чувствительностью 100,0% и специфичностью 42,9%.)

При анализе ВРС полученные следующие результаты. Показатели триангулярного индекса (5,78±0,36 против 7,35±0,63, p=0,041) и SDANN (9,19±1,4 против 15,89±1,98, p=0,0089) были достоверно меньше в группе ИБС, чем в группе контроля (таблица 4). Мощность спектра в высокочастотном диапазоне (HF norm) была достоверно больше в группе ИБС (73,58±3,6 против 57,42±7,2, p=0,00071), а в низкочастотном диапазоне (LF norm) – в группе контроля (73,58±3,6 против 42,58±7,2, p=0,00092) (рисунок 21).

Таблица 4 - Показатели вариабельности ритма сердца в группе ИБС и группе контроля

	Группа ИБС, n=38	Группа контроля, n=28	p
ЧСС (за 10 мин), уд/мин	64,17±2,18	67,17±2,66*	0,071
RMSSD	45,83±4,1	25,8±4,1	0,073
HRV Triangular Index	5,81±0,34	6,93±0,49*	0,039
SDNN, мс	40,46±8,97	73,6±40,1	0,081
TINN, мс	302,3±47,67	306,5±46,1	0,061
SDNN Index, мс	37,64±9,44	32,64±2,84	0,071
SDANN, мс	9,19±1,41	13,11±1,71**	0,0073
LF Max, Гц	0,062±0,07	0,068±0,01	0,092
HF Max, Гц	0,30±0,02	0,28±0,02	0,061
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
TP, мс ²	2762,4±1876,4	1021,9±426,2	0,076

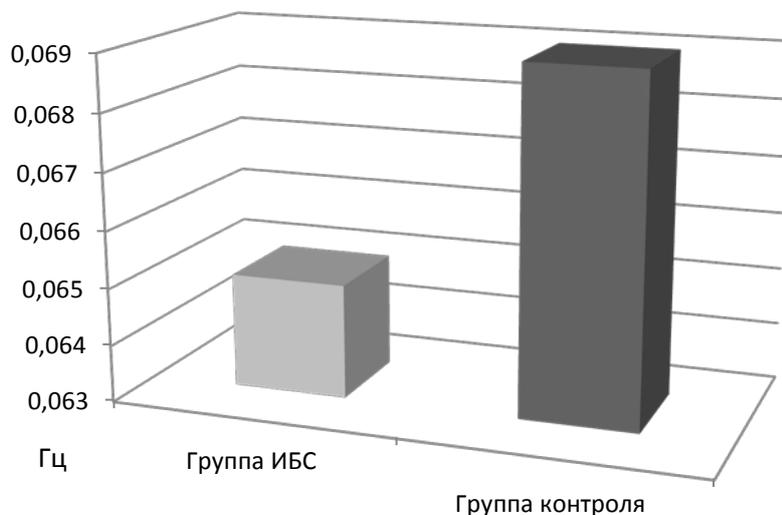


Рисунок 20 - Сравнение максимальной низкочастотной составляющей сердечного ритма (LF max) в группе ИБС и группе контроля

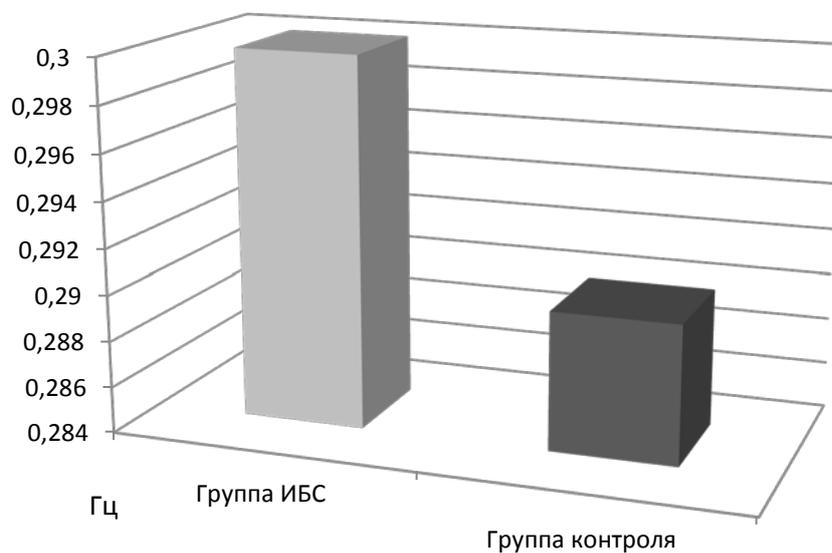


Рисунок 21 - Сравнение максимальной высокочастотной составляющей сердечного ритма (HF max) в группе ИБС и группе контроля

Максимальная низкочастотная составляющая сердечного ритма ниже в группе ИБС, чем в группе контроля ($0,062\pm 0,07$ против $0,068\pm 0,01$, $p=0,092$) (рисунок 19). Максимальная высокочастотная составляющая сердечного ритма выше в группе ИБС, чем в группе контроля ($0,30\pm 0,02$ против $0,28\pm 0,02$, $p=0,061$) (рисунок 19).

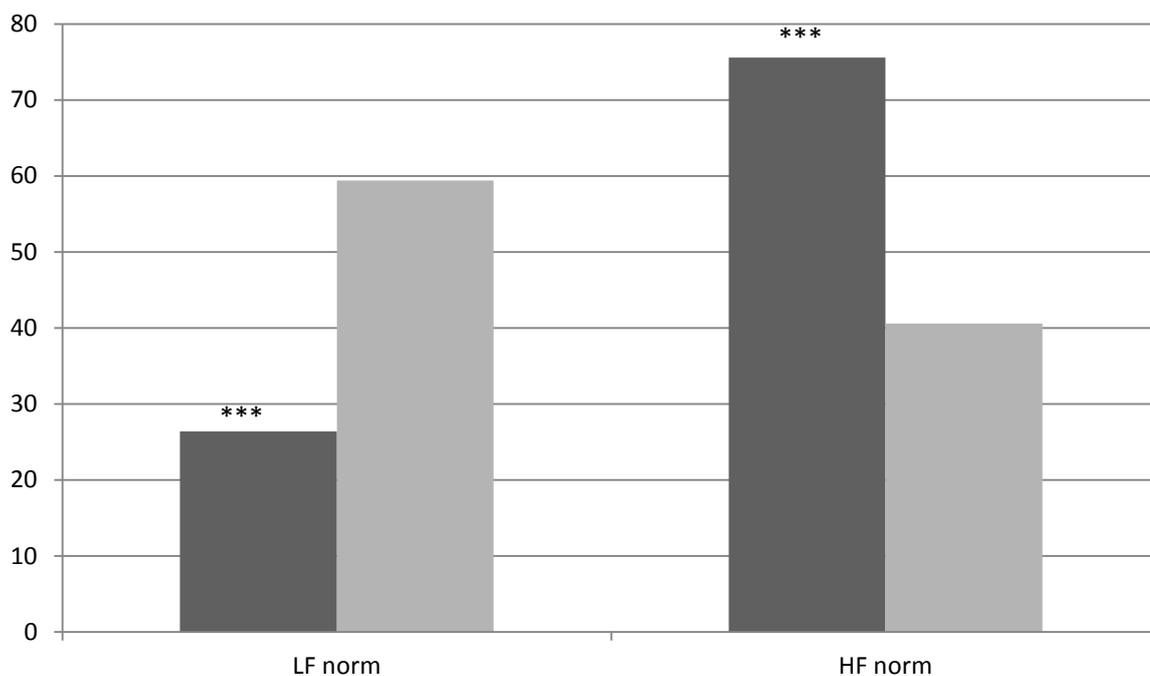


Рисунок 22 - Сравнение низкочастотной (LF norm) составляющей сердечного ритма в группе ИБС и группе контроля

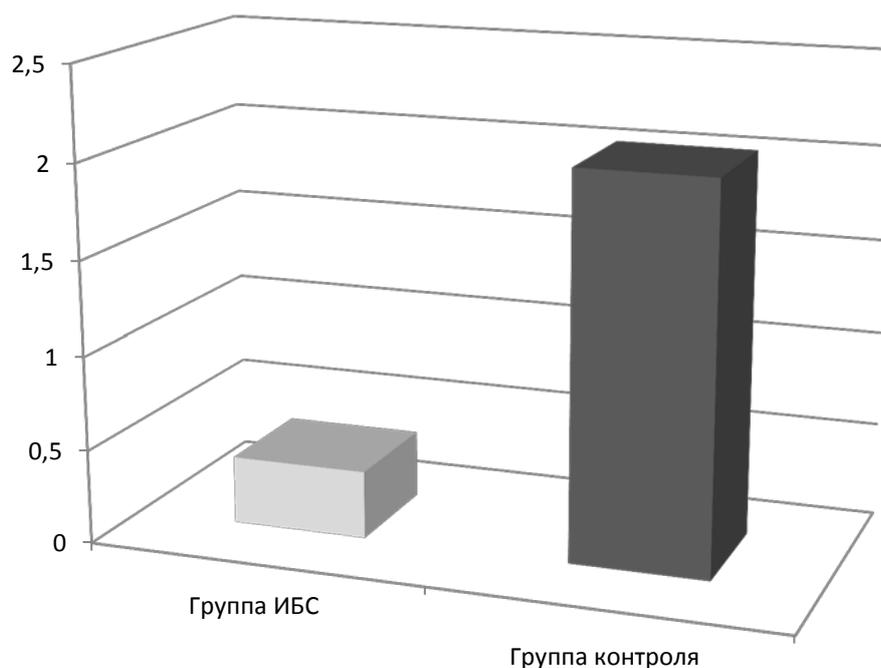


Рисунок 23 - Сравнение соотношения между низкочастотным и высокочастотным спектром сердечного ритма в группе ИБС и группе контроля

Соотношение между низкочастотным и высокочастотным спектром сердечного ритма ниже в группе ИБС в сравнении с группой контроля ($0,37 \pm 0,06$ против $1,39 \pm 0,63$, $p=0,069$, рисунок 22). Таким образом, при сравнении артериальной жесткости, скорости пульсовой волны и вариабельности ритма сердца в группе ишемической болезни сердца и группе контроля и позволило установить, что при ИБС достоверно выше оказалось систолическое ($p=0,0081$) и диастолическое ($p=0,0012$) артериальное давление. ЧСС было недостоверно выше при ИБС, а SpO_2 – в контроле. Также у больных с ИБС в сопоставлении с группой контроля определялось достоверное увеличение центрального систолического, диастолического, центрального среднего давления. Остальные показатели жесткости, включая скорость пульсовой волны, не различались. При анализе вариабельности ритма сердца 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 вариабельности ритма сердца при ишемической болезни сердца.

3.2 Исследование кардиоваскулярных механизмов ишемического preconditionирования у больных ишемической болезнью сердца

Ишемическое preconditionирование (ИП) – повторяющиеся эпизоды прерывистой ишемии, которые через ряд адаптивных реакций защищают миокард от последующих периодов более длительной ишемии. Впервые данный феномен был доказан, когда в экспериментах на лабораторных животных временное пережатие коронарных сосудов оказывала защитное влияние на миокард при последующих эпизодах ишемии. Феномен ИП опосредуется с участием аденозина, протеинкиназы С и аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов. Preconditionирование проводится посредством нескольких последовательных циклов нагнетания и сдутия манжетки на предплечье, а также с помощью некоторых препаратов, таких как никорандил (фармакологическое preconditionирование) [117]. ИП может применяться при различных патологиях, таких как острый коронарный синдром и инфаркт миокарда, стабильная стенокардия напряжения. А также при таких вмешательствах как чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, обеспечивая нефропротекцию, при некоторых операциях, защищая органы дыхания, при аорто- и маммарокоронарном шунтировании.

Не менее чем за 30 минут до исследования артериального давления пациенты воздерживались от курения и употребления кофеина. После 15-минутного отдыха производилось измерение артериального давления (АД) на предплечье с помощью тонометра. Измерение проходило в положение сидя. После этого проходила рандомизация с помощью генератора случайных цифр, вследствие чего определялось, какая процедура будет проводиться пациенту первой, 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. Имитация ИП проводилось аналогичным образом, но давление в манжетке соответствовало ДАД в целях заслепления. Через 2-7 дней проводилось перекрестное обследование, когда группе 1 проводилось ИП, а группе 2 - имитация.

Ишемическое прекондиционирование у лиц в группе контроля

Аналогично в группе контроля в соответствии с рандомизацией 28 человек без ИБС были обследованы в режиме ИП-иИП (n=19) или иИП-ИП (9), так что каждый пациент был обследован 4 раза. Результаты обследования после обоих обследований представлены в таблице 13. В столбце «до ИП» - параметры до обследования, в «иИП» и «ИП» - после имитации ИП и ИП, а в «дельта» - средние значения разницы и ошибки средней до и после иИП/ИП. В динамике в группе иИП было отмечено достоверное снижение только параметра Pp (p=0,045).

Параметры артериальной жесткости в группе контроля до и после иИП: систолическое давление до иИП -117,6±3,7, после иИП - 111,6±3,8 (дельта 6,0±2,3, p>0,05), диастолическое давление до иИП - 75,3±2,23, после иИП -76,5±2,2 (дельта -1,2 ±1,9 , p>0,05) (рисунок 23), центральное систолическое давление до иИП - 109,13±2,84, после иИП - 104,1±3,8 (дельта 5,1±2,2, p>0,05), центральное диастолическое давление до иИП -76,17±1,15, после иИП - 73,6±2,1 (дельта 2,6±1,7 p>0,05), пульсовое давление до иИП - 34,71±1,89 , после иИП - 27,6±2,3 (дельта 7,1±1,5, p>0,05) (рисунок 24) , давление аугментации(АР) до иИП- 9,91±1,72 после иИП - 6,57±1,3 (дельта 3,34±1,6, p>0,05), амплификация пульсового давления Pp amplification до иИП -34,71±1,89, после иИП 132,4±5,1 - (дельта 0,8±3,2, p>0,05), сатурация кислорода до иИП 98,2±0,15, после иИП - 97,38±0,2 (дельта 0,72±0,4 , p>0,05),

скорость пульсовой волны до иИП - $7,18 \pm 0,48$, после иИП $-7,22 \pm 0,51$ (дельта $-0,04 \pm 0,4$, $p > 0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 - Изменение параметров АЖ при иИП в группе контроля (n=28)

Параметры	До иИП	После иИП	Дельта
САД, мм рт. ст.	$117,6 \pm 3,$ 7	$111,6 \pm 3,8$	$6,0 \pm 2,3$
ДАД, мм рт. ст.	$75,3 \pm 1,7$	$76,5 \pm 2,2$	$1,2 \pm 1,9$
ЦСАД, мм рт. ст.	$109,13 \pm 2,84$	$104,1 \pm 3,8$	$5,1 \pm 2,2$
ЦДАД, мм рт. ст.	$76,17 \pm 1,15$	$73,6 \pm 2,1$	$2,6 \pm 1,7$
Рр, мм рт. ст.	$34,71 \pm 1,89$	$27,6 \pm 2,3^*$	$7,1 \pm 1,5$
SpO ₂ , %	$98,2 \pm 0,1$ 5	$97,38 \pm 0,2$	$0,72 \pm 0,4$
АР, %	$9,91 \pm 1,7$ 2	$6,57 \pm 1,3$	$3,34 \pm 1,6$
Рр, amplif, %	$133,21 \pm 4$,	$132,4 \pm 5,1$	$-0,8 \pm 3,2$
СПВ, м/с	$7,18 \pm 0,4$ 8	$7,22 \pm 0,51$	$-0,04 \pm 0,4$

Прим.: * - $p < 0,05$.

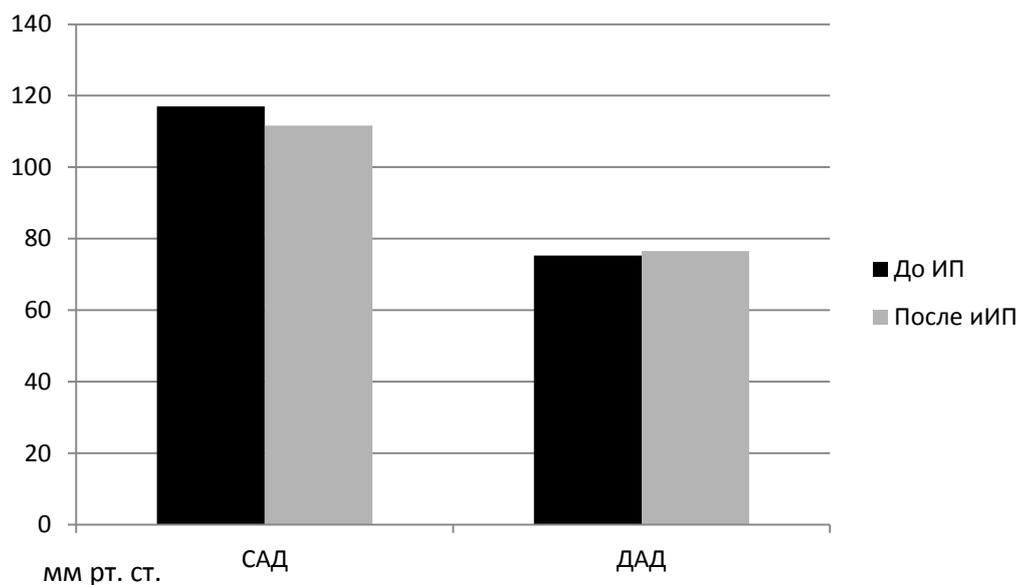


Рисунок 24 - Сравнение САД, ДАД до и после иИП

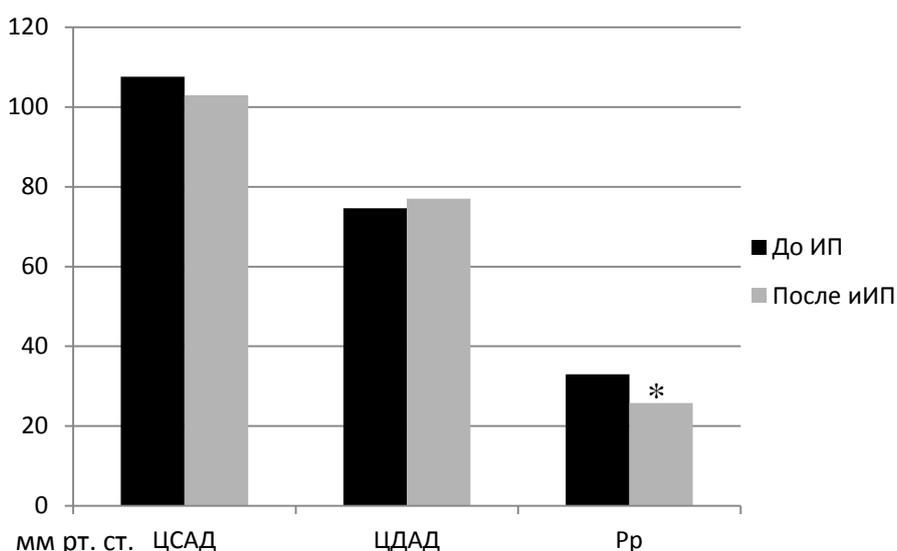


Рисунок 25 - Сравнение ЦСАД, ЦДАД до и после иИП

Прим.: * - $p < 0,05$.

Параметры ВРС до и после иИП были следующими: ЧСС за 10 мин до иИП - $67,17 \pm 2,66$, после иИП - $65,7 \pm 3,1$ (дельта $1,46 \pm 0,7$; $p > 0,05$), триангулярный индекс до иИП составил $6,93 \pm 0,49$, после иИП - $7,1 \pm 0,63$ (дельта $-0,07 \pm 0,6$; $p > 0,05$), нормализованная низкочастотная составляющая до иИП - $58,42 \pm 4,72$, после иИП - $65,8 \pm 5,5$ (дельта $-7,4 \pm 3,2$; $p > 0,05$), нормализованная высокочастотная составляющая до иИП - $38,61 \pm 5,11$, после иИП - $46,18 \pm 5,5$ (дельта -

7,4±3,2; p>0,05), соотношение между низкочастотным и высокочастотным спектром (LF/HF) до иИП -1,39±0,63, после иИП - 1,78±0,5 (дельта -0,39±0,2; p>0,05), общая мощность -1034,8±326,4 до иИП, после иИП - 1309,33±228,1 (дельта 275,6±299,7; p>0,05) (таблица 14).

Таблица 14 - Изменение ВРС иИП в группе контроля (n=28)

Параметры	До иИП	После иИП	Дельта
ЧСС, 10 мин	67,17±2,66	65,7±3,1	1,46±0,7
HRV Triangular index	6,93±0,49	7,1±0,63	-0,07± 0,6
LF norm	58,42±4,72	65,8±5,5	-7,4±3,2
HF norm	38,61±5,11	46,18±5,5	7,4±3,13
LF/HF ratio	1,39±0,63*	1,78±0,5	-0,39± 0,2
TP, мс ²	1034,8±326,4	1309,33±228,1	275,6±299,7

1,39±0,63*В таблицах 15 и 16 представлены изменения параметров АЖ и ВРС после ИП. Параметры артериальной жесткости в группе контроля до и после ИП: систолическое давление до ИП - 121,6±3,0, после ИП - 117,1±3,0 (дельта 4,4±2,76; p>0,05), диастолическое давление до ИП - 77,5±2,23, после ИП -76,9±1,9 (дельта 0,57±2,2; p>0,05) (рисунок 25), центральное систолическое давление до ИП - 110,4±3,3, после ИП - 107,1±3,1 (дельта 3,29±2,9; p>0,05), центральное диастолическое давление до ИП - 78,6±2,24, после ИП - 77,1±2,4 (дельта 1,4±2,1; p>0,05), пульсовое давление до ИП - 31,9±2,5 , после ИП - 30,0±3,0 (дельта 1,86±1,5; p>0,05), давление аугментации(АР) до ИП- 6,64±1,8 после ИП - 7,0±1,6 (дельта -0,36± 1,4: p>0,05), амплификация пульсового давления Pp amplification до ИП - 141,3±6,3, после ИП - 136,1±4,9 (дельта 5,1±3,1; p>0,05), сатурация кислорода до ИП -

98,1±0,3, после ИП - 97,8±0,3 (дельта 0,57±2,2; p>0,05), скорость пульсовой волны до ИП - 6,7±0,64, после ИП - 6,7±0,6 (дельта 0,03±0,29; p>0,05).

Таблица 15 - Изменение параметров АЖ при ИП в группе контроля (n=28)

Параметры	До ИП	После ИП	Дельта
САД, мм рт. ст.	108,26±2,94	112,1±3,0	4,4±2,76
ДАД, мм рт. ст.	74,31±1,26	74,9±1,9	0,57±2,2
ЦСАД, мм рт. ст.	109,13±2,84	112,1±3,1	3,29±2,9
ЦДАД, мм рт. ст.	76,17±1,15	77,6±2,4	1,4±2,1
Рр, мм рт. ст.	34,71±1,89	36,5±3,0	1,86±1,5
SpO ₂ , %	98,1±0,3	98,3±0,3	0,27±1,4
АР, мм рт. ст.	9,91±1,72	9,49±1,6	-0,36± 1,4
Рр, amplif, %	133,21±4,21	138,1±4,9	5,1±3,1
СПВ, м/с	7,18±0,48	6,7±0,6	0,03±0,29
ЧСС, 10 мин	67,17±2,66	66,1±3,8	2,57±0,87

Прим.: * - p<0,05.

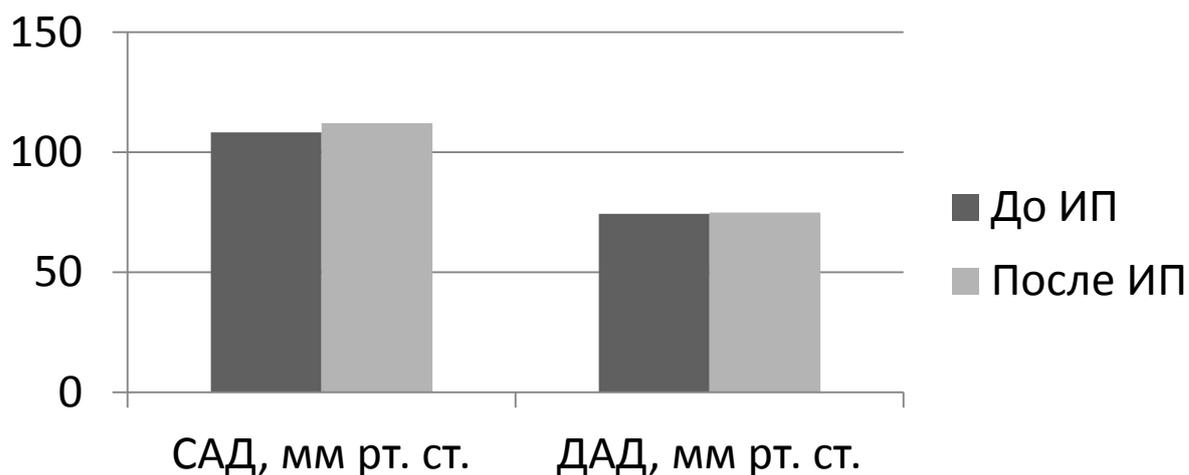


Рисунок 26 - Сравнение САД и ДАД до и после ИП в группе контроля

Параметры ВРС в группе контроля до и после ИП были следующими: триангулярный индекс до ИП составил $5,77 \pm 0,35$, после ИП - $6,4 \pm 0,7$ (дельта $-0,64 \pm 0,6$; $p > 0,05$). Нормализованная низкочастотная составляющая до ИП - $51,6 \pm 12,4$, после ИП - $67,7 \pm 7,9$ (дельта $-7,7 \pm 11,1$; $p > 0,05$). Нормализованная высокочастотная составляющая до ИП - $48,4 \pm 12,4$, после ИП $32,3 \pm 7,9$ (дельта $20,2 \pm 10,5$; $p > 0,05$). Соотношение между низкочастотным и высокочастотным спектром (LF/HF) до ИП - $3,07 \pm 1,3$, после ИП - $3,87 \pm 1,6$ (дельта $-0,32 \pm 1,4$), общая мощность до ИП - $1087,4 \pm 532,9$, после ИП - $902,3 \pm 411,8$ (дельта $114,0 \pm 91,1$; $p > 0,05$) (таблица 16).

Таблица 16 - Изменение параметров ВРС при ИП в группе контроля (n=28)

Параметры	До ИП	После ИП	Дельта
Triangular index	6,93±0,49	6,4±0,79	-0,64±0,6
LF norm	58,42±4,72	67,7±7,9	-7,7±11,1
HF norm	38,61±5,11	32,3±7,9	20,2±10,5
LF/HF ratio	1,39±0,63	1,98±1,6	-0,32±1,4
TP, мс ²	1087,4± 532,9	902,3±411,8	114,0± 91,1

Ишемическое прекондиционирование у больных ишемической болезнью сердца

В группе больных ИБС было обследовано 30 пациентов в режиме ИП-иИП (n=14) или иИП-ИП (n=16). Результаты обследования по результатам суммирования обоих обследований представлены в таблице 16. Статистические различия в группах проверялись с помощью критериев Мана-Уитни и Вальда-Вольфовица. Однако в дальнейшем считали различия в группах доказанными, если уровень значимости p не превышал 0,05 в тесте Мана-Уитни, так как при малых выборках данный тест имеет большую мощность по сравнению с тестом Вальда-Вольфовица []. Как в группе с иИП, так и с ИП было отмечено достоверное снижение САД при ИП (p=0,034) и при иИП (p=0,033) и ЦСАД (p=0,029 при ИП и p=0,043 - при иИП). Только в группе ИП достоверно снизился параметр Pp (p=0,024) и AP (p=0,041), а в группе имитации – снижение было не достоверно (p=0,061 и p=0,089, соответственно). Статистические различия были определены в обеих группах имелась тенденция к снижению ЧСС, к повышению спектра LF, снижению HF и смещению соотношения LF/HF в сторону преобладания

HF. Из всех параметров ВРС в группе ИП триангулярный индекс показал своё достоверное повышение ($p=0,014$).

Параметры артериальной жесткости в ИБС до и после иИП составили: систолическое давление до иИП - $137,6 \pm 0,3$ мм рт. ст., после иИП - $120,14 \pm 3,8$ мм рт. ст. (дельта $0,77 \pm 1,8$; $p > 0,05$) (рисунок 26), диастолическое давление до иИП - $84,7 \pm 1,8$ мм рт. ст., после иИП - $77,7 \pm 1,8$ мм рт. ст. (дельта $12,5 \pm 1,8$; $p > 0,05$), центральное систолическое давление до иИП - $134,86 \pm 3,7$ мм рт. ст., после иИП - $122,1 \pm 3,8$ мм рт. ст. (дельта $12,56 \pm 2,91$; $p > 0,05$) (рисунок 27), центральное диастолическое давление до иИП - $84,03 \pm 1,9$ мм рт. ст., после иИП - $78,4 \pm 2,0$ мм рт. ст. (дельта $1,72 \pm 1,76$; $p > 0,05$), пульсовое давление до иИП - $50,7 \pm 2,8$ мм рт. ст., после иИП - $44,14 \pm 2,9$ мм рт. ст. (дельта $11,18 \pm 3,38$; $p > 0,05$), сатурация кислорода до иИП - $97,2 \pm 0,13$, после иИП - $97,93 \pm 0,18$ (дельта $-0,19 \pm 0,28$; $p > 0,05$), давление аугментации (AP) до иИП - $127,2 \pm 1,8$ после иИП - $125,8 \pm 2,7$ (дельта - $3,24 \pm 1,1$; $p > 0,05$), амплификация пульсового давления Pp amplification до иИП - $12,3 \pm 1$, после иИП - $11,68 \pm 1,2$ (дельта $1 \pm 2,46$; $p > 0,05$), скорость пульсовой волны до иИП - $5,5 \pm 0,6$ м/с, после иИП - $6,0 \pm 0,63$ м/с (дельта $0,21 \pm 0,53$; $p > 0,05$) (таблица 17).

Таблица 17 - Изменение параметров АЖ при иИП в группе ИБС

Параметры	До иИП	иИП	Дельта
САД, мм рт. ст.	137,71±4,72	120,14±3,19*	0,77±1,8
ДАД, мм рт. ст.	82,27±2,41	77,7±1,8	12,5±1,8
ЦСАД, мм рт. ст.	136,74±3,3	122,15±3,79*	12,56±2,91
ЦДАД, мм рт. ст.	86,41±1,81	78,44±2,00	1,72±1,76
Рр, мм рт. ст.	52,71±2,61	44,15±2,9	11,18±3,38
SpO ₂ , %	97,37±0,39	97,93±0,18	0,19±0,28
АР, мм рт. ст.	132,41±2,54	11,68±1,7	3,24±1,1
Рр, amplification, %	12,89±0,92	125,84±2,7	1±2,46
СПВ, м/с	5,68±0,52	4,95±0,49	0,21±0,53

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

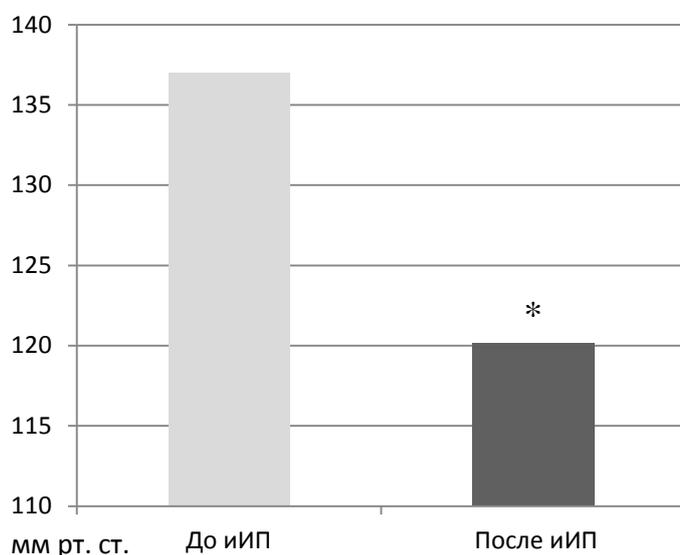


Рисунок 27 - Сравнение САД до и после иИП в группе ИБС.

Прим.* - р<0,05

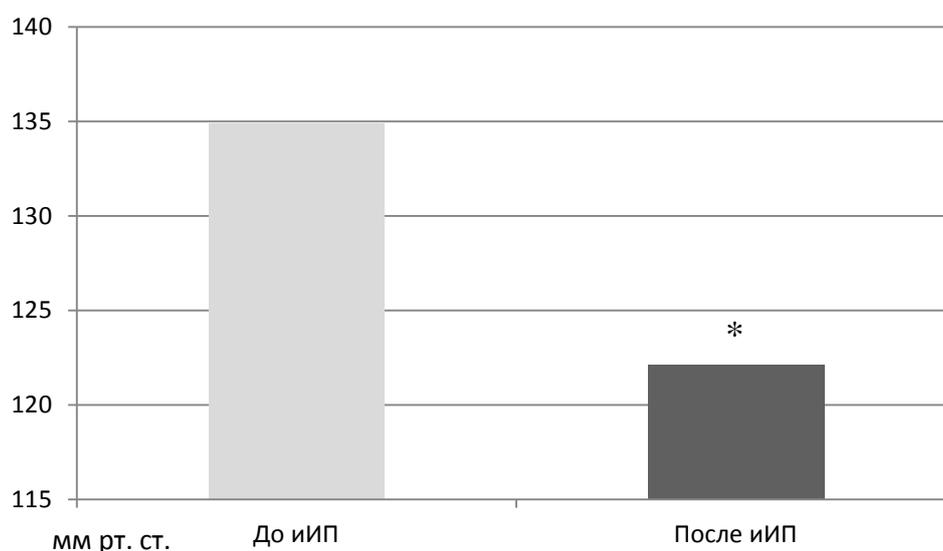


Рисунок 28 - Сравнение центрального САД до и после иИП в группе ИБС. Прим.* - $p < 0,05$

Параметры ВРС в группе ИБС до и после иИП были следующими: частота сердечных сокращений до иИП составила $62,5 \pm 2,2$, после ИП - $61,2 \pm 2,4$ (дельта $2,47 \pm 0,9$; $p > 0,05$). Триангулярный индекс до иИП составил $5,78 \pm 0,46$, после ИП - $6,7 \pm 0,59$ (дельта $-0,14 \pm 0,6$; $p > 0,05$), нормализованная низкочастотная составляющая до иИП - $26,4 \pm 3,6$, после ИП - $31,8 \pm 4,2$. (дельта $-12,8 \pm 11,8$; $p > 0,05$), нормализованная высокочастотная составляющая до иИП - $73,6 \pm 3,6$, после иИП - $68,2 \pm 4,2$ (дельта $-7,2 \pm 10,8$; $p > 0,05$), соотношение между низкочастотным и высокочастотным спектром (LF/HF) до иИП - $0,38 \pm 0,07$, после иИП - $0,51 \pm 0,12$ (дельта $-0,27 \pm 0,26$; $p > 0,05$), общая мощность до иИП - $2767,5 \pm 1912,6$, после иИП - $1736,1 \pm 544,9$ (дельта $890,4 \pm 747,7$; $p > 0,05$) (таблица 18).

Таблица 18 - Изменение параметров ВРС при иИП в группе ИБС

Параметры	До иИП	иИП	Дельта
ЧСС, уд/мин	62,5±2,23	61,24±2,4	2,47±0,9
Triangular index	5,78±0,36	6,75±0,6	-0,14± 0,7
LF norm	26,42±3,6	31,79±4,2	-12,8±11,8
HF norm	73,58±3,6	68,2±4,2	-7,2±10,8
LF/HF ratio	0,375±0,07	0,51±0,33	-0,27±0,26
TP, мс ²	2767,5±1912,6	1736,14±544,9	890,4±747,7

Параметры АЖ в группе ИБС до и после ИП составили: САД до ИП - 134,7±5,3 мм рт. ст., после ИП - 119,4±4,0 мм рт. ст. (дельта 012,5±2,5; $p>0,05$), диастолическое давление до ИП - 79,2±2,7 мм рт. ст., после ИП - 75,2±2,3 мм рт. ст. (дельта 2,38±1,75; $p>0,05$) (рисунок 28), центральное систолическое давление до ИП - 132,9±5,8 мм рт. ст., после ИП - 118,5±4,0 мм рт. ст. (дельта 12,56±2,91; $p>0,05$), центральное диастолическое давление до ИП - 78,7±2,8 мм рт. ст., после ИП - 76,1±2,3 мм рт. ст. (дельта 1,72±1,76; $p>0,05$) (рисунок 29), пульсовое давление до ИП - 54,25±4,2 мм рт. ст., после ИП - 42,25±2,3 мм рт. ст. (дельта 10,8±3,9; $p>0,05$) (рисунок 30), сатурация кислорода до ИП - 97,2±0,4 %, после ИП - 97,3±0,3 % (дельта -0,19±0,28; $p>0,05$), давление аугментации (АР) до ИП - 131,4±2,6, после ИП - 127,2±1,8 (дельта 3,94±1,1; $p>0,05$) (рисунок 32), амплификация пульсового давления P_r amplification до иИП - 12,3±1,0 после ИП - 11,7±1,2 (дельта 1±2,46; $p>0,05$), скорость пульсовой волны до ИП - 5,37±0,8 м/с, после ИП - 4,95±0,49 м/с (дельта 0,21±0,53; $p>0,05$) (рисунок 31), (таблица 19).

Таблица 19 - Изменение параметров АЖ при ИП в группе ИБС

Параметры	До ИП	ИП	Дельта
САД, мм рт. ст.	134,7±5,3	119,4±4,0*	12,5±2,5
САД, мм рт. ст.	137,71±4,72	75,2±2,3	2,38±1,75
ДАД, мм рт. ст.	82,27±2,41	118,5±4,0*	12,56±2,9
ЦСАД, мм рт. ст.	136,74±3,3	76,1±2,3	1,72±1,76
ЦДАД, мм рт. ст.	86,41±1,81	42,25±2,3*	10,8±3,9
SpO ₂ , %	97,2±0,4	97,3±0,3	-0,19±0,28
АР, мм рт. ст.	131,4±2,6	127,2±1,8*	3,94±1,1
Рр, amplification, %	12,3±1,0	11,7±1,2	1,0±2,46
СПВ, м/с	5,68±0,52	7,18±0,48	0,21±0,53

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

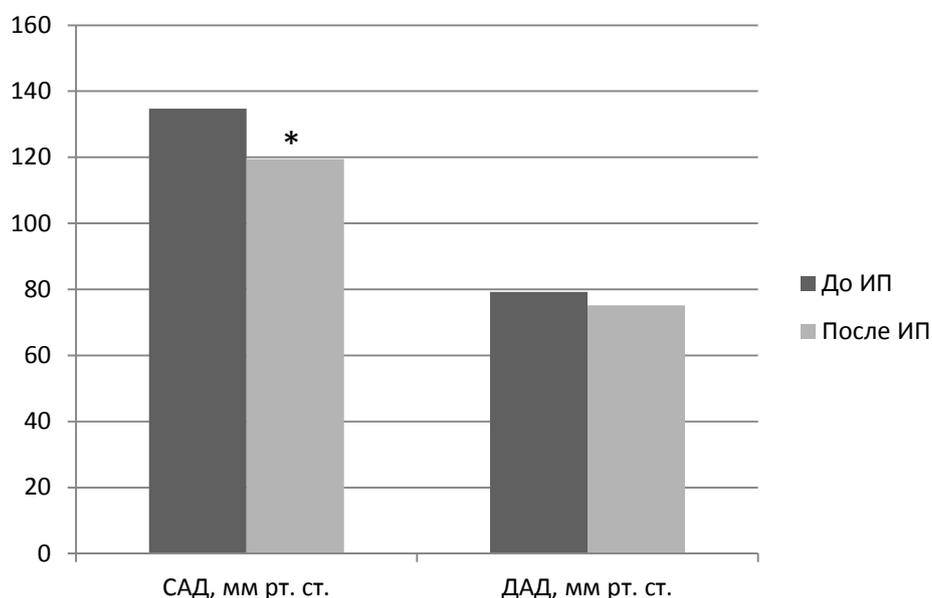


Рисунок 29 - Сравнение САД и ДАД до и после ИП в группе ИБС

Прим.* - p<0,05

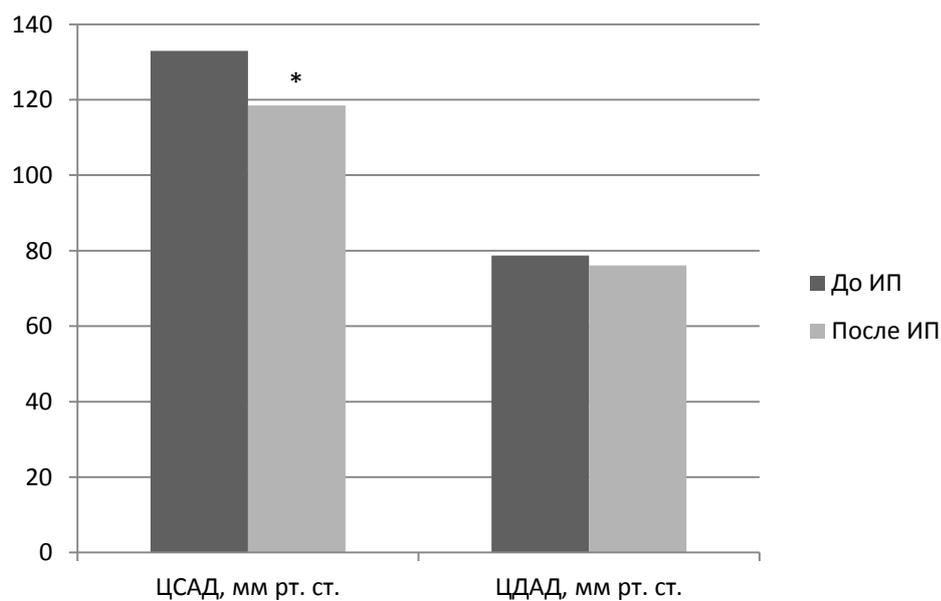


Рисунок 30 - Сравнение ЦСАД и ЦДАД до и после ИП в группе ИБС

Прим.* - $p < 0,05$

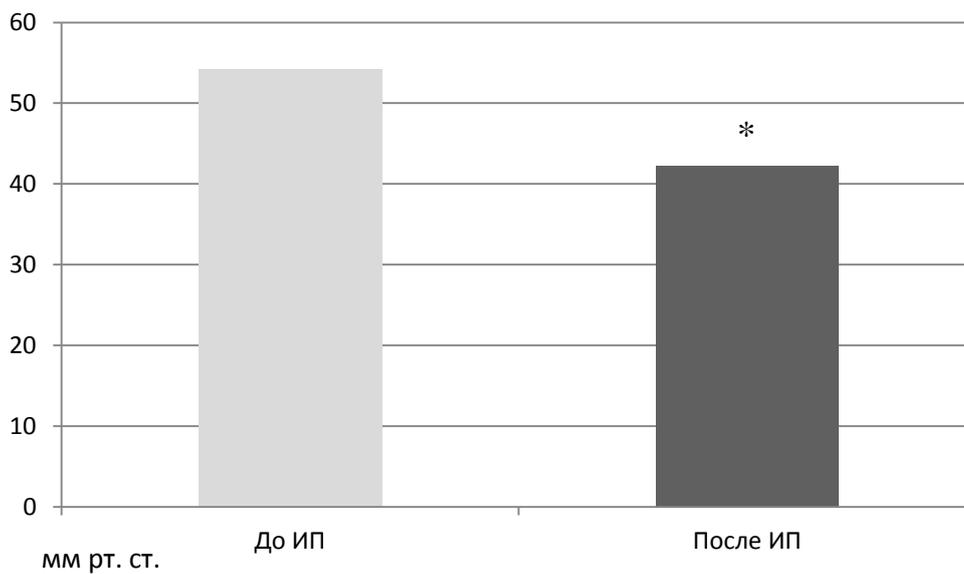


Рисунок 31 - Сравнение пульсового давления до и после ИП в группе ИБС

Прим.:* - $p < 0,05$

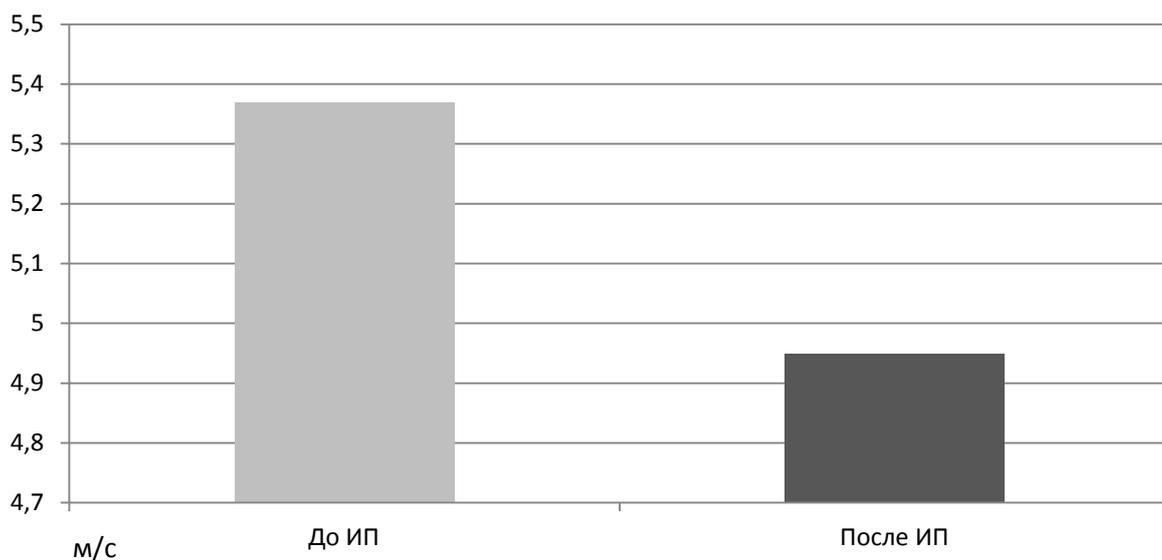


Рисунок 32 - Сравнение скорости пульсовой волны до и после ИП в группе ИБС

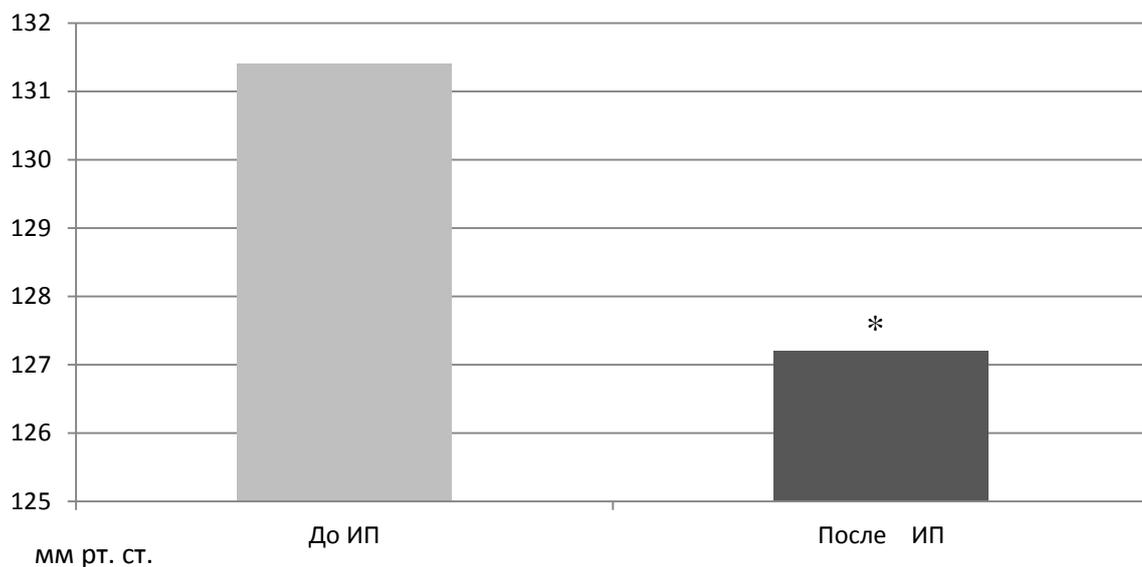


Рисунок 33 - Сравнение давления аугментации до и после ИП в группе ИБС

Прим.* - $p < 0,05$

В дальнейшем проведён корреляционный анализ между рядами изменений (дельтами, отклонениями) в режимах до и после иИП и ИП. В результате изменения САД до и после иИП, с изменениями до и после ИП показали прямую корреляционную связь средней степени силы (степень коррелированности определялась на основе расчета

коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($\rho=0,54$), который оказался статистически значимым при $p<0,05$). При анализе коррелированности центрального систолического давления также подтвердилось наличие корреляционной связи средней степени силы ($\rho =0,74$; $p<0,05$), и аналогично для Pp ($\rho =0,56$; $p<0,05$) и AP ($\rho =0,62$; $p<0,05$).

Параметры ВРС в группе контроля до и после ИП были следующими: частота сердечных сокращений до ИП - $68,6\pm 3,1$, после ИП - $63,9\pm 3,0$ (дельта $-2,21\pm 1,16$; $p>0,05$), треугольный индекс до ИП составил $6,03\pm 0,46$, после ИП - $9,02\pm 1,1$ (дельта $-2,3\pm 1,0$; $p>0,05$) (рисунок 33). Нормализованная низкочастотная составляющая до ИП $42,7,6\pm 5,5$, после ИП - $48,1\pm 7,2$. (дельта $-5,75\pm 2,2$; $p>0,05$). Нормализованная высокочастотная составляющая до ИП - $57,3\pm 5,5$, после ИП - $55,5\pm 7,2$ (дельта $0,92\pm 2,27$; $p>0,05$). Соотношение между низкочастотным и высокочастотным спектром (LF/HF) до ИП - $0,96\pm 0,29$, после ИП - $1,0\pm 0,25$ (дельта $-0,05\pm 0,1$), общая мощность до ИП - $1077,4\pm 451,5$, после ИП - $1156,1\pm 223,5$ (дельта $-71,8\pm 77,2$; $p>0,05$) (таблица 20).

Таблица 20 - Изменение параметров ВРС при ИП в группе ИБС

Параметры	До ИП	ИП	Дельта
Triangular index	$6,03\pm 0,46$	$9,02\pm 1,1^*$	$-2,3\pm 1,04$
LF norm	$42,7\pm 5,5$	$48,1\pm 7,2$	$-5,75\pm 2,2$
HF norm	$57,3\pm 5,5$	$55,5\pm 7,2$	$0,92\pm 2,27$
LF/HF ratio	$0,96\pm 0,29$	$1,0\pm 0,25$	$-0,05\pm 0,1$
TP, мс ²	$1077,4\pm 451,5$	$1156,1\pm 223,5$	$-71,8\pm 77,2$

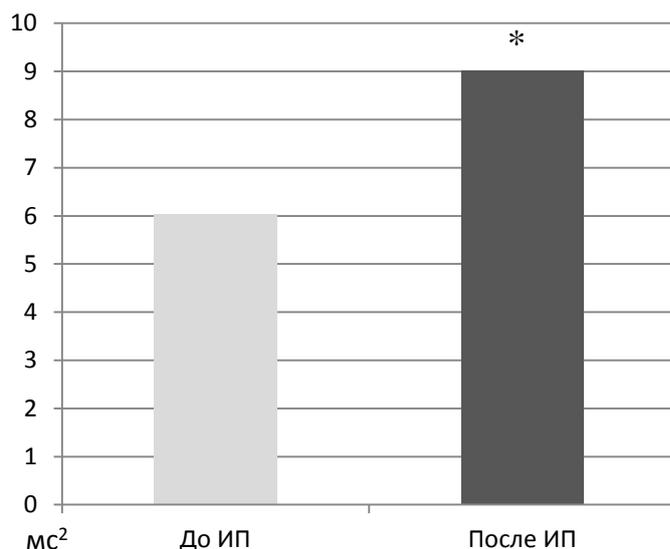


Рисунок 34 - Сравнение триагулярного индекса до и после ИП в группе ИБС

Прим.* - $p < 0,05$

Сравнение ишемического прекондиционирования в группе ишемической болезни сердца и группе контроля

На следующем этапе сравнивались между собой изменения (Δ) при ИП в группе контроля и ИБС для определения особенностей ИП при наличии сердечно-сосудистого заболевания. В качестве тестов на подтверждение нулевой гипотезы об отсутствии различий между отклонениями использовали тест Мана-Уитни. При сравнении с контролем, в группе ИБС отмечено снижение САД (статистика Мана-Уитни $U=303$, $Z_U=-2,56$, $p=0,037$), ЦСАД (статистика Мана-Уитни $U=278$, $Z_U=-2,96$, $p=0,019$), центрального пульсового давления P_p (статистика Мана-Уитни $U=216$, $Z_U=-3,03$, $p=0,016$) и амплифицированного пульсового давления AP (статистика Мана-Уитни $U=325$, $Z_U=-2,18$, $p=0,048$). 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 (статистика Мана-Уитни $U=194$, $Z_U=-3,29$, $p=0,009$). Кроме того, в группе контроля снижалась мощность спектра (TP), а при ИБС – увеличилась, что привело к достоверной разнице между группами (статистика Мана-Уитни $U= 174$, $Z_U=-3,87$, $p=0,007$).

Параметры артериальной жесткости в группах ИБС и контроля после ИП изменялись следующим образом: изменение систолического давления в группе контроля - $4,4\pm 2,76$, в группе ИБС - $12,5\pm 2,5$, ($p<0,05$) (рисунок 34), изменение диастолического давления в группе контроля - $0,57\pm 2,2$, в группе ИБС $-2,38\pm 1,75$ ($p>0,05$), изменение центрального систолического давления в группе контроля $4,4\pm 2,76$, в группе ИБС - $12,56\pm 2,9$ ($p<0,05$) (рисунок 35), изменение центрального диастолического давления в группе контроля - $1,4\pm 2,1$, в группе ИБС - $1,72\pm 1,76$ ($p>0,05$), изменение пульсового давления в группе контроля - $1,86\pm 1,5$, в группе ИБС - $10,8\pm 3,9$ ($p<0,05$) (рисунок 36), изменение сатурации кислорода в группе контроля - $0,27\pm 1,4$, в группе ИБС - $0,19\pm 0,28$ ($p>0,05$), изменение давления аугментации (AP) в группе контроля $-0,36\pm 1,4$, в группе ИБС - $3,94\pm 1,1$ ($p<0,05$), изменение амплификации пульсового давления в группе контроля $5,1\pm 3,1$, в группе ИБС - $1,0\pm 2,46$ ($p<0,05$), изменение скорости пульсовой волны в группе контроля - $0,03\pm 0,29$, в группе ИБС $0,21\pm 0,53$ ($p>0,05$) (таблица 21).

**Таблица 21 - Сравнение изменения параметров при ИП в группе
контроля и ИБС**

Параметры	Δ ИП, группа контроля, n=20	Δ ИП, группа ИБС, n=30	U статистика Мана- Уитни, значение Z_U p-уровень значимости
САД, мм рт. ст.	4,4 \pm 2,76	12,5 \pm 2,5*	U= 303, Z_U =-2,56, p=0,037
ДАД, мм рт. ст.	0,57 \pm 2,2	2,38 \pm 1,75	U= 480, Z_U =-1,78, p=0,13
ЦСАД, мм рт. ст.	3,29 \pm 2,9	12,56 \pm 2,9*	U= 278, Z_U =-2,96, p=0,019
ЦДАД, мм рт. ст.	1,4 \pm 2,1	1,72 \pm 1,76	U= 570, Z_U =-1,06, p=0,23
Рр, мм рт. ст.	1,86 \pm 1,5	10,8 \pm 3,9*	U= 216, Z_U =-3,03 p=0,016
SpO ₂ , %	0,27 \pm 1,4	-0,19 \pm 0,28	U= 670, Z_U =-0,84, p=0,39
АР, мм рт. ст.	-0,36 \pm 1,4	3,94 \pm 1,1*	U= 325, Z_U =-2,18, p=0,048
Рр, amplification, %	5,1 \pm 3,1	1,0 \pm 2,46	U= 365, Z_U =-2,04, p=0,097
СПВ, м/с	0,03 \pm 0,29	0,21 \pm 0,53	U= 470, Z_U =-1,81, p=0,112

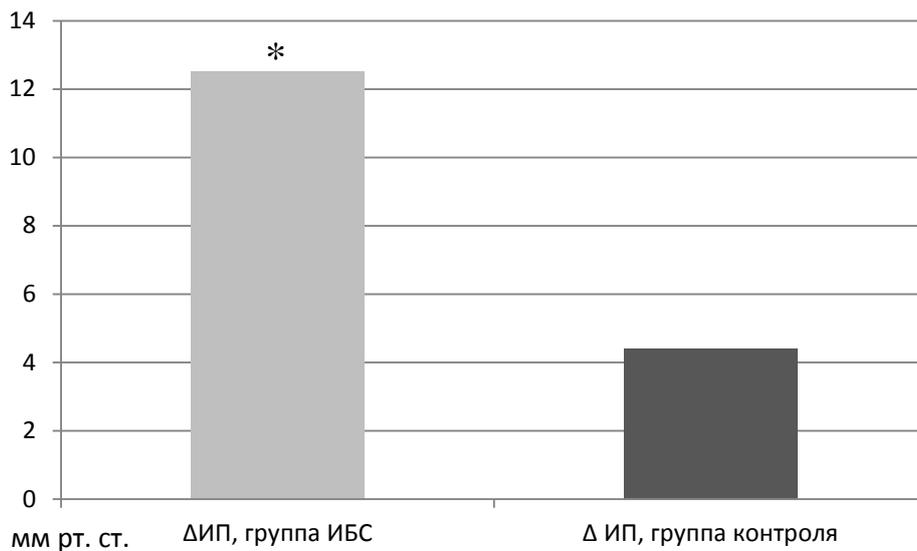


Рисунок 35 - Сравнение изменения САД до и после ИП в группах ИБС и контроля

Прим. * - $p < 0,05$

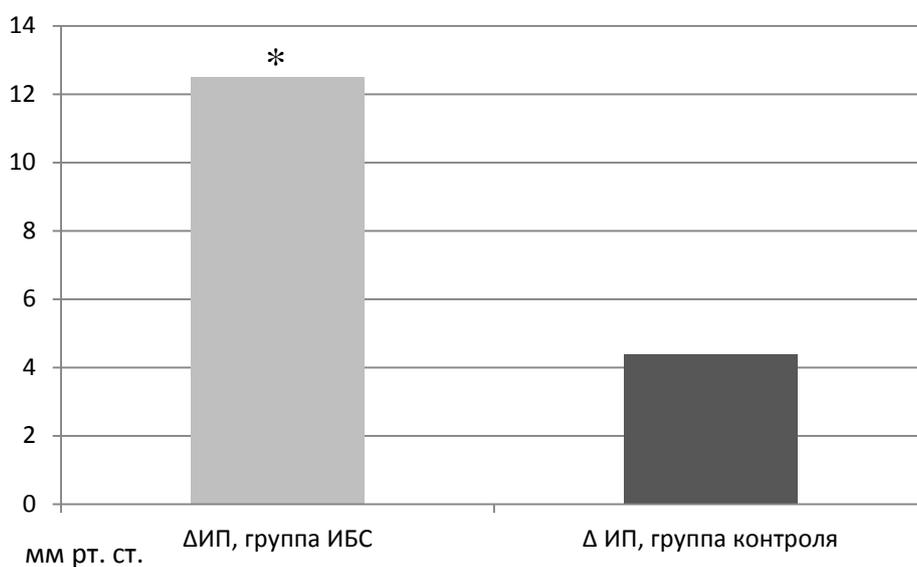


Рисунок 36 - Сравнение изменения ЦСАД до и после ИП в группах ИБС и контроля

Прим. * - $p < 0,05$

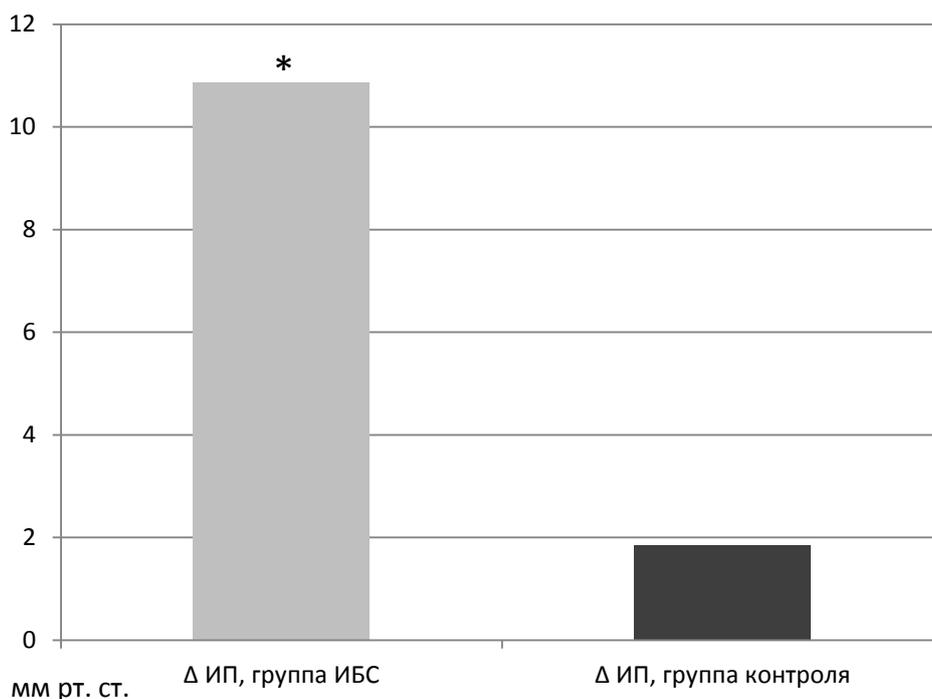


Рисунок 37 - Сравнение изменения пульсового давления до и после ИП в группах ИБС и контроля

Прим.: * - $p < 0,05$

Параметры ВРС в группах ИБС и контроля после ИП изменялись следующим образом: изменение триангулярного индекса в группе контроля $-0,64 \pm 0,6$, в группе ИБС $-2,3 \pm 1,04$ (статистика Мана-Уитни $U=301$, $Z_U=-2,51$, $p < 0,05$), нормализованная низкочастотная составляющая в группе контроля $-7,7 \pm 11,1$, в группе ИБС $-5,75 \pm 2,2$. (статистика Мана-Уитни $U=650$, $Z_U=-0,51$, $p > 0,05$), нормализованная высокочастотная составляющая в группе контроля $-20,19 \pm 10,5$ в группе ИБС $0,92 \pm 2,27$ (статистика Мана-Уитни $U=180$, $Z_U=-4,52$, $p < 0,05$) (рисунок 37), соотношения между низкочастотным и высокочастотным спектром (LF/HF) в группе контроля $-0,32 \pm 1,4$, в группе ИБС $-0,05 \pm 0,1$ (статистика Мана-Уитни $U=540$, $Z_U=-0,99$, $p > 0,05$) изменение общей мощности в группе контроля $-114,0 \pm 91,1$, после ИП $-71,8 \pm 77,2$ (статистика Мана-Уитни $U=187$, $Z_U=-4,2$, $p < 0,05$) (таблица 22).

Таблица 22. Сравнение изменения параметров ВРС при ИП в группе контроля и ИБС

Параметры	Δ ИП, группа контроля	Δ ИП, группа ИБС	U статистика Мана-Уитни, значение Z_U p-уровень значимости
ЧСС, уд/мин	2,57±0,87	2,21±1,16	U=401, $Z_U=-1,99$ p=0,067
Triangular index	-0,64±0,6	-2,3±1,04	U=301, $Z_U=-2,51$ p=0,048
LF norm	-7,7±11,1	-5,75±2,2	U=650, $Z_U=-0,51$ p=0,67
HF norm	20,19±10,5	0,92±2,27**	U=180, $Z_U=-4,52$, p=0,006
LF/HF ratio	-0,32±1,4	-0,05±0,1	U=540, $Z_U=-0,99$ p=0,32
TP, мс ²	114,0±91,1	-71,8±77,2**	U=187, $Z_U=-4,21$, 0,007

Таблица 22. Сравнение изменения параметров ВРС при ИП в группе контроля и ИБС

Параметры	Δ ИП, группа контроля	Δ ИП, группа ИБС	p
ЧСС, уд/мин	2,57±0,87	2,21±1,16	0,067
Triangular index	-0,64±0,6	-2,3±1,04	0,068
LF norm	-7,7±11,1	-5,75±2,2	0,67
HF norm	20,19±10,5	0,92±2,27**	0,006
LF/HF ratio	-0,32±1,4	-0,05±0,1	0,32

TP, мс ²	114,0±91,1	-71,8±77,2**	0,007
---------------------	------------	--------------	-------

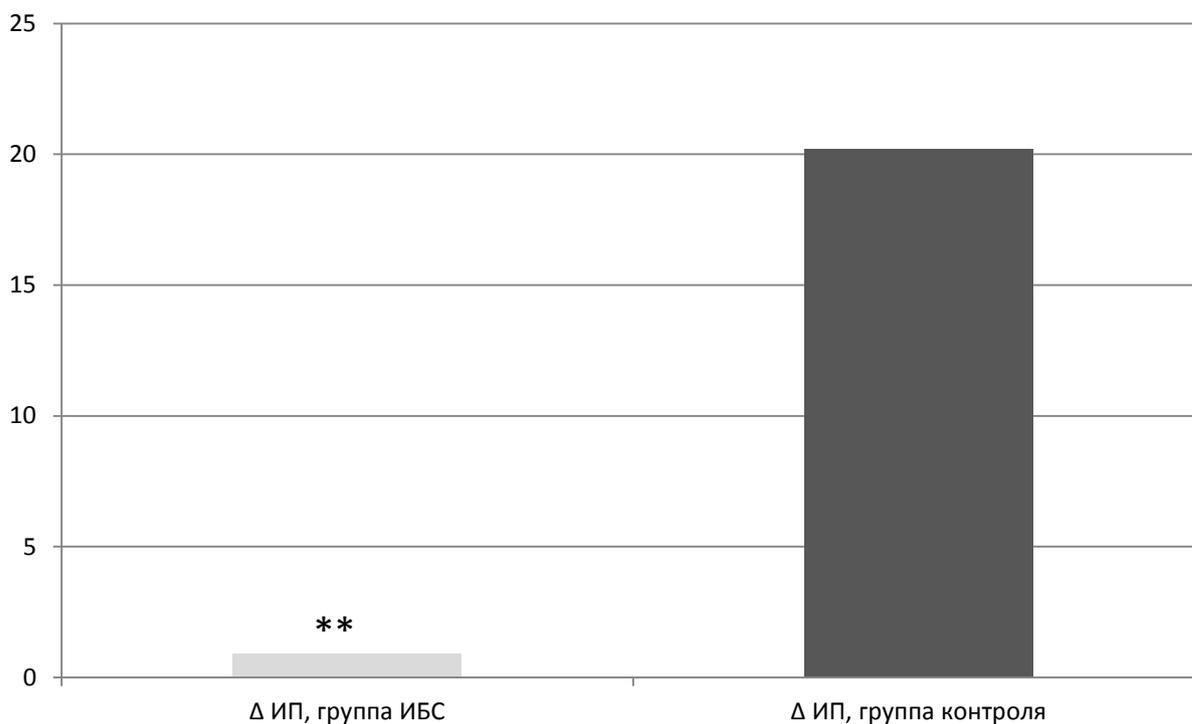


Рисунок 38 - Сравнение изменения высокочастотного спектра сердечного ритма в группах контроля и ИБС

Прим. **-p <0,01

Таким образом, в перекрестном, имитация-контролируемом исследовании было изучено влияние ишемического preconditionирования на жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны и вариабельность ритма сердца. В группе ИБС, как при иИП, так и при ИП, произошло снижение как САД, так и ЦСАД, однако при ИП произошло дополнительно снизилось Pp и AP. В группе контроля как иИП, так и ИП практически не привело к изменениям вышеуказанных параметров. Кроме того, при анализе вариабельности ритма сердца возрос показатель триангулярного индекса. При сравнении изменений (дельта) ИП в группе контроля и группе ИБС между собой была показана значимость изменений САД, ЦСАД, Pp и AP. Кроме того,

при ИБС нормализовался высокочастотный домен и увеличилась мощность.

3.3 Влияние длительного ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца

Сердечно-сосудистые заболевания занимают главенствующее место в мире по смертности и инвалидизации населения [35]. В связи с этим, поиски новых методов диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии имеют важное значение. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ишемической болезни сердца (2013), перед врачом ставятся две основные задачи: улучшение прогноза и улучшение качества жизни у пациента. Улучшение качества жизни у больных ИБС может быть достигнуто при условии уменьшения приступов стенокардии, уменьшением аритмии, увеличением толерантности к физической нагрузке. Несмотря на широкий спектр антиангинальных и антиаритмических препаратов, продолжают поиски новых методов для лечения ишемической болезни сердца. Ишемическое прекондиционирование миокарда является неинвазивной, доступной методикой, которая уменьшает ишемию и повышает толерантность к физической нагрузке. Многочисленные исследования показывают улучшение показателей сердечно-сосудистой системы после однократного цикла прекондиционирования у больных ИБС. Однако, на сегодняшний момент исследования по курсовому, ежедневному ИП проводились только на здоровых индивидуумах [44, 112, 131, 144].

Целью данного фрагмента исследования явилось изучение влияния длительного ишемического прекондиционирования на

сердечно-сосудистую систему у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В группу вошли 26 больных ИБС (18 мужчин и 8 женщин). 12 пациентов перенесли ИМ, у 17 больных было проведено ЧКВ, 5 пациентам - аорто-маммарокоронарное шунтирование. 18 пациентов страдали артериальной гипертензией, 4 - сахарным диабетом, 4 – перенесли ОНМК. Средний рост пациентов составил $168,6 \pm 1,6$ см, средний вес - $76,8 \pm 2,6$ кг (таблица 23).

Таблица 23 - Базовые витальные параметры пациентов

Параметры	Показатель
N	26
Возраст, лет	$61,6 \pm 0,89$
Пол (м/ж), чел	18/4
Рост, см	$168,6 \pm 1,6$
Вес, кг	$76,8 \pm 2,6$
Коронарография/аорто-/маммарокоронарное шунтирование/стентирование, чел.	17
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел.	12
Артериальная гипертензия, чел.	18
ОНМК, чел.	5
Сахарный диабет	4

Дизайн исследования длительного ИП был следующим. С пациентами проводилась беседа, были объяснены цель, задачи, риск и особенности проведения исследования. Если пациент подписывал информированное согласие пациентам проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «ИНКАРТ» в течение 24 часов 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 в течение 4-5 дней. Сразу после завершения ИП пациентам вновь проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов и тест с 6-минутной ходьбой.

Количество желудочковых экстрасистол за день составило до ИП $252,7 \pm 79,7$ до ИП, после ИП - $40,8 \pm 19,8$ ($p=0,022$) (рисунок 40). Количество желудочковых экстрасистол за ночь составило $66,8 \pm 22,9$ до ИП и $16,1 \pm 6,6$ - после ИП ($p=0,032$) (рисунок 39). Циркадный индекс составил $120,2 \pm 1,8$ до ИП и $121,1 \pm 1,5$ после ИП ($p=0,117$) (рисунок 41). Среднее ЧСС за день составило $68,6 \pm 3,2$ уд/мин до ИП и $67,7 \pm 2,1$ после ИП ($p=0,235$). Среднее ЧСС за ночь составило $55,4 \pm 3,2$ до ИП и $55,9 \pm 2,2$ после ИП ($p=0,345$) (таблица 24). У одного пациента исходно был выявлен короткий пароксизм желудочковой тахикардии, после курса ИП эпизодов желудочковой тахикардии у этого пациента не определялось. У одного пациента был эпизод депрессии сегмента ST $1,8$ мм в течение 5 мин, после ИП у этого же пациента эпизод депрессии был $1,3$ мм в течение 2-х мин.

**Таблица 24 - Данные по ХМ-ЭКГ до и после ишемического
прекондиционирования**

Параметры	До ИП	После ИП	p
Количество ЖЭ за день	$252,7 \pm 79,7$	$40,8 \pm 19,8$	0,022
Количество ЖЭ за ночь	$66,8 \pm 23,0$	$16,1 \pm 6,6$	0,032
Количество парных желудочковых экстрасистол	$0,93 \pm 0,86$	$0,13 \pm 0,09$	0,096
Количество групповых желудочковых экстрасистол	$0,47 \pm 0,27$	$0,13 \pm 0,09$	0,088
Тест с 6-минутной ходьбой, м	$467,3 \pm 12,6$	$499,1 \pm 13,1$	0,048
Циркадный индекс	$120,2 \pm 1,8$	$121,1 \pm 1,5$	0,117
Среднее ЧСС за день, уд. /мин	$68,6 \pm 3,2$	$67,7 \pm 2,1$	0,235

Среднее ЧСС за ночь, уд./мин	55,4±3,2	55,9± 2,2	0,345
------------------------------	----------	-----------	-------

При проведении теста с 6-минутной ходьбой в группе ИБС среднее пройденное расстояние составило до ИП 467,3±17,6 м, после ИП - 494,7±13,1 (p=0,048) (рисунок 38).

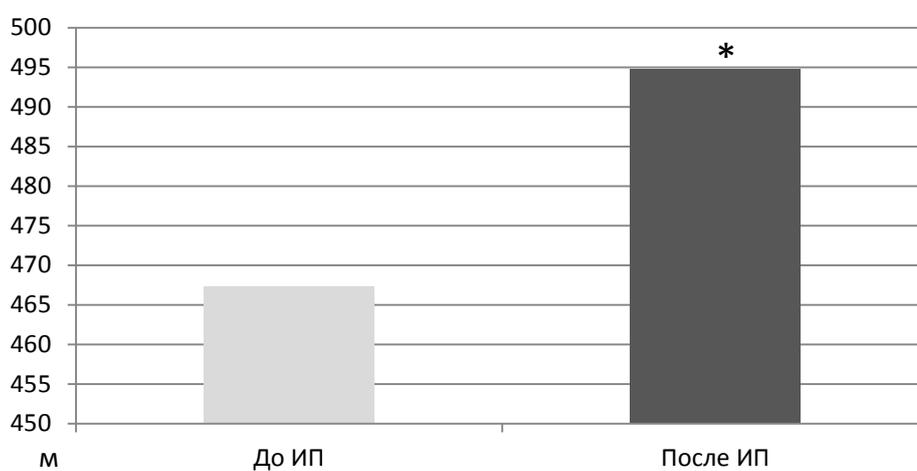


Рисунок 39 - Сравнение расстояния при проведении теста с 6-минутной ходьбой в группе ИБС до и после ИП

Прим. * - p < 0,05

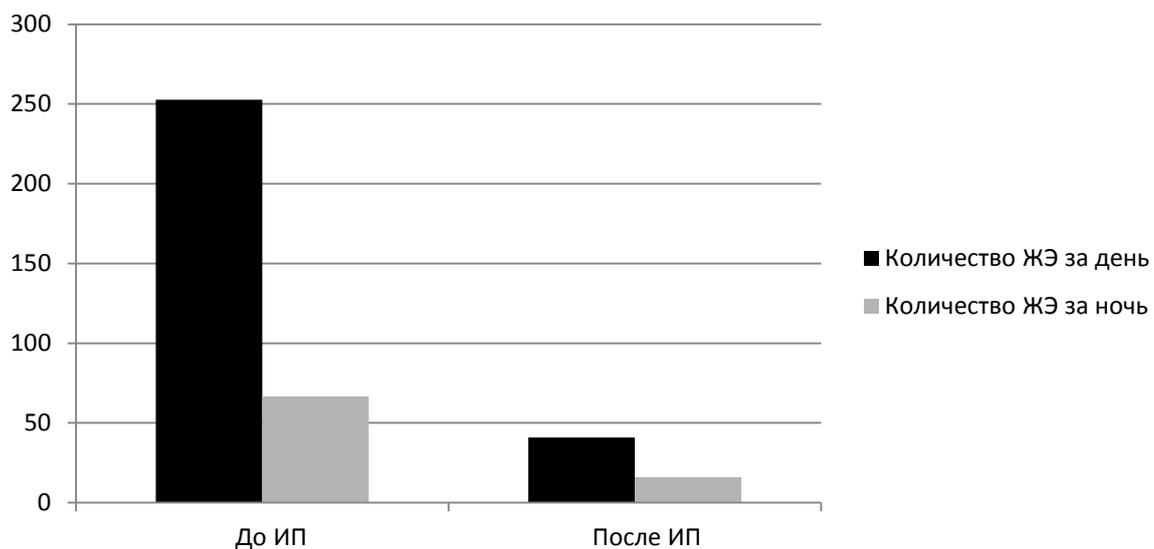


Рисунок 40 - Сравнение количества желудочковых экстрасистол за ночь до и после ИП

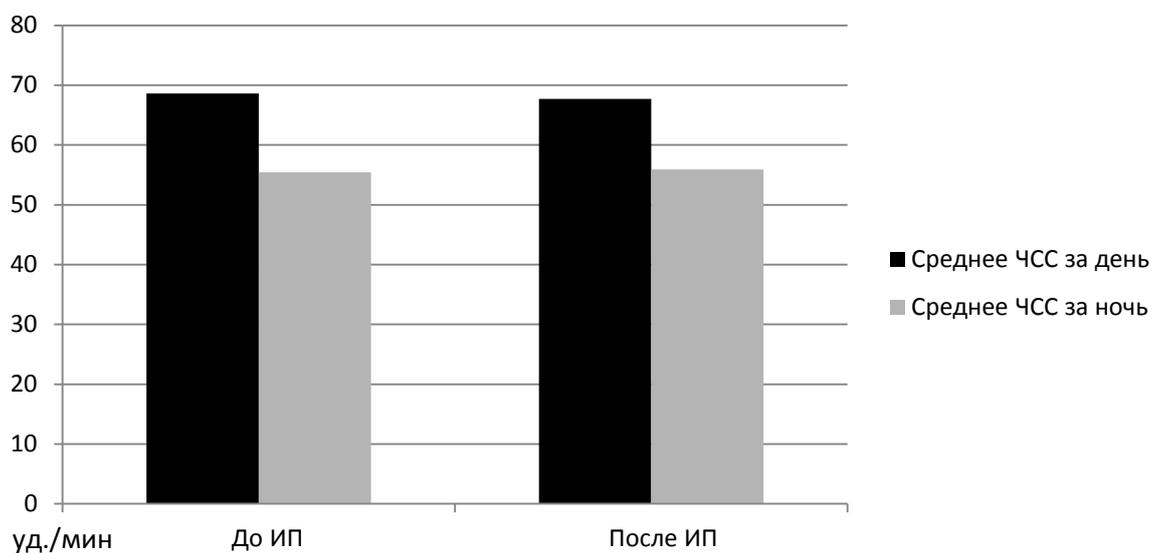


Рисунок 41 - Сравнение количества желудочковых экстрасистол за день до и после ИП

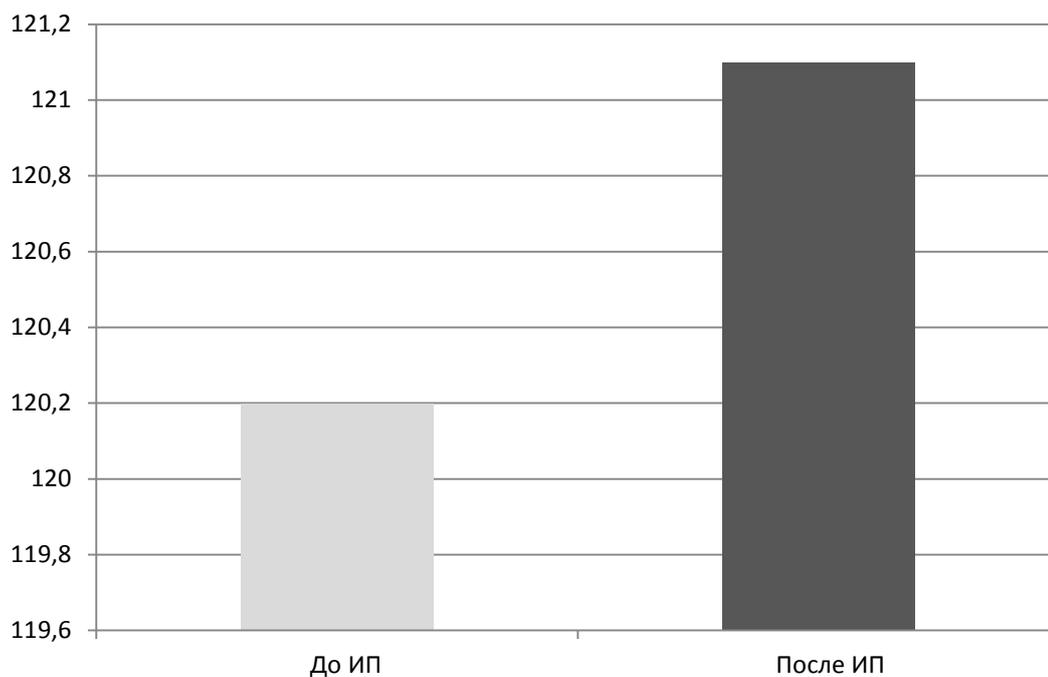


Рисунок 42 - Сравнение суточного циркадного индекса до и после ИП

Таким образом, в нерандомизируемом, контролируемом проспективном исследовании было изучено влияние курсового (4-5-дневного) ишемического прекондиционирования на изменения показателей Холтер-ЭКГ. В результате после проведения 4-5 дневного цикла ишемического прекондиционирования увеличилось пройденное расстояние при проведении теста с 6-минутной ходьбой, а также уменьшилось количество единичных и парных желудочковых экстрасистол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждение полученных результатов

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности во всем мире. Актуальность данной проблемы диктует необходимость дальнейшего изучения факторов риска и поиска новых методов лечения. Основу борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является выявление групп среди населения с высокой вероятностью развития патологии. Раннее изучение повреждения структуры и функции сосудов позволяет выявить пациентов с высоким риском развития ССЗ [38].

Жесткость сосудистой стенки является независимым предиктором развития ИБС [53, 145]. Для оценки жесткости сосудистой стенки используется неинвазивный метод - измерение скорости и свойств пульсовой волны.

Оценка вариабельности ритма сердца (ВРС) признана неинвазивным и наиболее информативным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [8]. У большинства пациентов с ИБС отмечает снижение показателей ВРС в сравнении со здоровой популяцией. Снижение параметров ВРС признано независимым предиктором жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных ИМ [19, 34]. Снижение вариабельности ритма сердца у пациентов с ИБС обусловлено активацией симпатической и понижением тонуса парасимпатической нервной системы [46].

Ишемическое прекондиционирование (ИП) миокарда является неинвазивным, простым, безопасным методом защиты миокарда у пациентов с ИБС. Феномен ИП заключается в снижении ишемии в миокарде или уменьшении размера инфаркта миокарда после чередования эпизодов прерывистой ишемии и реперфузии на верхней

конечности, однако до пор некоторые механизмы ИП остаются неизученными, в частности, влияние на жесткость сосудистой стенки, артериальный комплаенс и вариабельность ритма сердца. Также имеются данные о том, что механизмы ИП опосредуются через эндотелий. Считается, что ИП также возможно использовать при непереносимости или недостаточной эффективности некоторых антиангинальных препаратов, таких как нитраты. Обычно ИП рекомендуют проводить за 30-60 минут до проводимых процедуры, например, до ангиографии [129]. Однако также появляются данные о том, что ИП может оказывать положительное влияние при длительном применении [63, 110,135]. В настоящее время рассматривается три вероятных механизма ИП:

- гуморальный (медиаторы образуются в месте ишемии и с кровотоком доставляются к органу-мишени),

- нервный (медиаторы стимулируют афферентные нервные волокна в месте образования прекондиционирующего сигнала, затем стимул по эфферентным волокнам достигает органа-мишени [134],

- системный ответ на локальную ишемию (в результате отдаленного ИП происходит репрограммирование генов, ответственных за синтез про- и противовоспалительных медиаторов [132].

Однако окончательно точные механизмы ИП не установлены. Также проведено недостаточное количество исследований для внедрения данного метода в клиническую практику.

Целью исследования было улучшение диагностики и лечения ишемической болезни сердца с помощью ишемического прекондиционирования на основе оценки показателей жесткости сосудистой стенки и вариабельности ритма сердца, а также антиангинальных и антиаритмических свойств курсового ИП.

Пациентам из группы ИБС и группы контроля проводились следующие обследования: электрокардиограмма (ЭКГ) в течение 10 мин

в положении лёжа для анализа ВРС, артериального давления (АД) по Короткову, пульсоксиметрия (SpO₂), измерение СПВ и других показателей АЖ сосудистой стенки с помощью аппланационной тонометрии. После обследования этого проводилась рандомизация с помощью генератора случайных чисел, во время которой определялось, какая процедура будет проведена у больного в первую очередь – 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. Имитация ИП проводилось аналогичным образом, но давление в манжетке для целей заслепления соответствовало ДАД. Через 2-7 дней проводилось перекрёстное обследование, когда группе 1 проводилось ИП, а группе 1 – наоборот – имитация.

Исследование длительного ИП происходило следующим образом. Пациентам проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «ИНКАРТ» в течение 24 часов и тест с 6-минутной ходьбой. Далее проводилось ИП с использованием манжетки от тонометра 3 цикла +50 мм рт. ст. от артериального давления 2 раза в день утром и вечером в течение 5 дней. Через 5 дней пациентам вновь проводилось Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов и тест с 6-минутной ходьбой. Оценивалась динамика сегмента ST, количество желудочковых экстрасистол за сутки, количество парных и групповых желудочковых экстрасистол за сутки, циркадный индекс, средняя ЧСС за дневное и ночное время.

Сравнение артериальной жесткости, скорости пульсовой волны и variability ритма сердца в группе контроля и ИБС привело к следующим результатам. При ИБС достоверно выше оказалось систолическое ($p=0,009$) и диастолическое ($p=0,017$) АД. ЧСС было недостоверно выше при ИБС, а SpO₂ – в контроле. Также у больных ИБС в сопоставлении с группой контроля определялось достоверное

увеличение центрального систолического, диастолического, центрального среднего АД. Остальные показатели жесткости, включая скорость пульсовой волны не различались. При анализе ВРС сердца Триангулярный индекс и SDANN были достоверно меньше в группе ИБС чем в группе контроля. Высокочастотный домен был больше в группе ИБС, а низкочастотной LF – в контрольной.

Снижение показателей ВРС у пациентов с ИБС и ухудшение прогноза после инфаркта миокарда было показано в многочисленных исследованиях [64, 70, 94, 109]. Показатели вариабельности сердца у пациентов с ИБС были ниже в сравнении со здоровой популяцией. Так, в исследовании Морозовой О.И. (1999) триангулярный индекс у пациентов ИБС ниже по сравнению с контрольной группой [19]. В исследовании Kleiger R.E. (1988) снижение показателей SDANN и SDNN были установлены как предикторы ухудшения прогноза при ИБС и после ИМ. В исследовании Rich M.W. (1988) отмечалось снижение низкочастотного спектра вариабельности сердечного ритма, в частности, было показано снижение SDANN. В исследовании Bigger J.T. (1992) также была выявлена корреляция между снижением низкочастотного спектра и более худшим прогнозом у пациентов с ИБС. Wennerblom B. et al. (2000) показали снижение ВРС у пациентов с ИБС, в частности, за счет высокочастотного спектра [116].

В исследовании Tritakis V. et al. (2016) выявлена корреляция увеличения АЖ со снижением коронарного кровотока у пациентов с ИБС [52]. В исследовании Chung S.M. et al. (2014) отмечена взаимосвязь между артериальной жесткостью и степенью поражения коронарных артерий, которая при проведении ангиографии оценивалось по шкале SYNTAX [124]. Была также выявлена прямая зависимость между увеличением показателей артериальной жесткости, такой как скорость пульсовой волны и степенью поражения коронарных сосудов по данным ангиографии [124]. В исследовании Tarnoki A. (2015) установлена

взаимосвязь между СПВ и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий. В исследовании Tomiyama H. (2012) СПВ также рассматривалась как маркер атеросклеротического поражения сосудов и повышенного кардиоваскулярного риска [147].

Изучив изменения показателей артериальной жесткости и ВРС у больных ИБС в сопоставлении с группой контроля, на следующем этапе нами исследовано влияние ИП на изучаемые параметры. В рандомизированном контролируемом слепом перекрестном исследовании с группой контроля изучались возможные механизмы воздействия ИП у пациентов с ИБС, стабильной стенокардии напряжения: артериальное давление по Короткову, сатурация кислорода, АЖ, СПВ, ВРС. При этом больные в группах ИБС и контроля были рандомизированы для проведения либо ИП — 3 цикла нагнетания манжетки до + 50 мм рт. ст. от систолического с 2-я 5-минутными отдыха между ними, либо его имитации – нагнетания манжетки до ДАД по аналогичному протоколу.

В результате в группе ИБС при ИП снижалось не только САД ($134,7 \pm 5,3$ мм рт. ст. до и $119,4 \pm 4,0$ мм рт. ст.- после, $p=0,037$) но и ЦСАД ($118,5 \pm 4,0$ мм рт. ст. до и $118,5 \pm 4,0$ мм рт. ст.- после, $p=0,019$) центральное пульсовое давление P_p до $54,25 \pm 4,2$ мм рт. ст. и после - $42,25 \pm 2,3$ мм рт. ст. $p=0,016$ и амплификация аортального давления AP до $127,2 \pm 1,8$ и после $131,4 \pm 2,6$ ($p=0,048$).

Как известно, ЦСАД является одним из важных показателей АЖ, а такие параметры как индекс аугментации — независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть) [15, 18]. В то же время, индивидуумы с увеличением показателей АЖ демонстрируют 2-3 кратное повышение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами одинакового возраста [13]. В исследовании Liang Y. (2015) изучено влияние длительного курсового ИП на эндотелиальную дисфункцию.

Оценивалось влияние ИП на такие показатели функции эндотелия как поток-опосредованная вазодилатация, количество клеток-предшественников эндотелия CD 34+, эндотелиальная NO-синтаза. Было выявлено улучшение эндотелиальной функции после длительного ИП, в основе которого лежит активация сигнального белка STAT-3 и, вероятно, популяция клеток костного мозга EPC, моделирующая процессы неоангиогенеза. В исследовании Jones H. (2014) с участием здоровых добровольцев также было установлено улучшение эндотелиальной функции при проведении курсового ИП [139].

В исследовании Liu Z.B. (2015) на здоровых добровольцах было показано улучшение эндотелиальной функции, в частности, поток-опосредованной дилатации. По протоколу исследования пациентам проводилась ишемия-реперфузия верхней конечности, затем процедура ишемического preconditionирования. Было показано, что при ИП циклооксигеназа-2 и активация сигнального белка STAT-3 участвуют в улучшении эндотелиальной функции. Kharbanda R.K. et al. (2001) оценивали влияние ишемического preconditionирования на повреждающее действие ишемии-реперфузии у здоровых добровольцев. Было показано улучшение поток-опосредованного расширения лучевой артерии, что свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции после процедуры.

В работе Манчурова В. (2014) оценивалась эндотелиальная дисфункция у пациентов с острым инфарктом миокардом, которым проводилось ИП до чрескожного коронарного вмешательства. Было отмечено улучшение показателя поток-опосредованной дилатации плечевой артерии, что говорит об улучшении эндотелиальной функции [128]. В исследовании Broadhead M.W. (2004) с участием здоровых добровольцев было отмечено уменьшение эндотелиальной дисфункции, вызванной ишемическо-реперфузионным повреждением, с помощью ишемического preconditionирования верхней конечности. Данный

процесс происходит с вовлечением АТФ-зависимых калиевых каналов. В работе Mogo L. (2011) с участием здоровых добровольцев молодого и пожилого возраста, а также пожилых пациентов с гипертонической болезнью, также отмечалось улучшение эндотелиальной функции после ишемического прекондиционирования. Оценивалась поток-опосредованная вазодилатация. Наибольший прирост вазодилатации был отмечен у лиц пожилого возраста.

Снижение общей мощности спектра в структуре спектральной мощности ВРС прослеживаются при многих патологических состояниях, различных нозологических формах, а также при ухудшении функционального состояния здорового организма. Общая мощность ВРС при ИБС после ИП возрастала (до ИП $1077,4 \pm 451,5$, после ИП $1156,1 \pm 223,5$, а в группе контроля – снижалась (до ИП $1087,4 \pm 532,9$, после ИП $902,3 \pm 411,8$). В результате в контрольной группе ИП/иИП практически не оказали никакого влияния на указанные параметры, хотя в литературе описано влияние на ВРС у относительно здоровых лиц при 7-дневном протоколе ИП [11].

В исследовании Нохриной О.Ю. и соавт. (2009) оценивалось влияние феномена «разминки», который можно рассматривать как эквивалент ИП, на показатели ВРС. Было отмечено увеличение многих параметров ВРС, что несколько противоречит результатам наших исследований. В исследовании Enko K. et al. (2011) у пациентов перед чрескожным коронарным вмешательством проводилось ИП и отмечалось повышение высокочастного домена HF ВРС, что свидетельствует об увеличении парасимпатической активности под воздействием ИП. Увеличенный при ИП показатель Total power (общая мощность спектра ритма сердца) является важным показателем адаптационных резервов организма по модуляции ритма сердца [8]. Можно предположить, что ИП у пациентов с ИБС улучшает адаптационные резервы регуляции ритма сердца.

Таким образом, в рандомизированном перекрестном исследовании с имитацией ИП и контролем было показано, что при ИП в группе больных со стабильной стенокардией напряжения положительный эффект ИП может быть связан со снижением систолического АД, жесткостью сосудистой стенки и положительным влиянием на некоторые параметры ВРС. На рисунке 54 представлен клинические и патофизиологические позитивные механизмы воздействия ИП на СС систему у больных с ИБС.



Рисунок 43 - Возможные клинические механизмы влияния ИП на эндотелиальную стенку и артериальную жесткость

Ишемическое preconditionирование активирует сигнальный белок и активатор транскрипции STAT-3, увеличивает популяцию эндотелиальных клеток предшественников, активирует синтез циклооксигеназы - 2, активирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Эти механизмы ведут к улучшению показателей эндотелиальной функции, в частности, увеличению поток - опосредованной вазодилатации.

Эндотелиальная дисфункция имеет прямую взаимосвязь с артериальной жесткостью [37], вследствие чего можно предположить, что механизмы влияния ИП на артериальную жесткость являются сходными. Реализация эффекта ИП возможна посредством активации *n. vagus*. Показатель *ВРС Total Power* увеличивается при активации парасимпатической нервной системы. Таким образом, можно предположить влияние ИП на *ВРС* посредством *n. vagus* (рисунок 42).

Во многих случаях (аллергия к йод-содержащим контрастным веществам, аллергии и непереносимость препаратов) возможности антиангинальной терапии бывают ограниченными. Поэтому на втором этапе нашего исследования было проведена попытка исследовать антиишемические возможности длительной ИП (4-5 дней, 2 раза в день). В разных исследованиях длительность проведения курсового ИП варьируется от 3 до 7 дней [67, 139]. Наиболее часто встречающийся продолжительностью протокола было 5 дней, и аналогичный протокол был использован в нашем исследовании.

До и после цикла ИП проводился Холтер-ЭКГ и тест 6-минутной ходьбы. На Холтер-ЭКГ анализировались следующие параметры: длительность подъёмов и депрессий сегмента ST, частота единичных, парных и групповых желудочковых аритмий. В результате были показано достоверное уменьшение количества единичных желудочковых экстрасистол после 5-дневного ИП (за день $252,7 \pm 79,7$ до и $40,8 \pm 19,8$ после, $p=0,022$, за ночь $66,8 \pm 23,0$, после - $16,1 \pm 6,6$ $p=0,032$). Количество парных и групповых желудочковых экстрасистол также снизилось. Полученные данные соответствуют данным некоторых исследователей эффективности ИП. В частности, антиаритмический эффект, в частности уменьшение желудочковой эктопической активности, ИП подтвержден во многих экспериментах *in vivo* и *in vitro* [29, 33, 78, 150]. Кузнецова В.А. и соавт. (1998) методом двухсуточного холтеровского мониторирования у больных ИБС было

продemonстрировали позитивное антиишемическое действие поздней фазы ИП. Было отмечено уменьшение суммарной длительности эпизодов депрессии сегмента ST, суммарный интеграл смещения сегмента ST и средний уровень депрессии сегмента ST. Антиаритмическое действие позднего ишемического прекондиционирования выражалось в снижении числа единичных и групповых желудочковых экстрасистол. У больных с эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии, после ИП эпизоды данной аритмии не отмечались. [23].

Таким образом, ИП демонстрирует антиаритмическое и кардиопротекторное действие.

Механизмы, обеспечивающие повышение электрической стабильности сердца ИП могут отличаться. Прекондиционирование способствует улучшению проведения электрического импульса в миокарде, вследствие этого снижается риск возникновения аритмий [33]. Важное значение в осуществлении антиаритмического влияния ИП оказывает NO-синтаза и пероксинитрит. Помимо этого, внутриклеточный Ca^{2+} играет роль пускового механизма повышения электрической стабильности миокарда после ИП [33]. Доказано участие брадикининовых В₂-рецепторов и α 1-адренорецепторов в ИП-зависимом повышении электрической стабильности сердца. Активация аденозиновых рецепторов играет существенную роль в этих эффектах. В отношении сигнального механизма следует сказать, что протеинкиназа С имеет важное значение в обеспечении антиаритмического действия прекондиционирования. Ряд авторов отмечают, что улучшение электрической стабильности сердца после прекондиционирования обусловлено открытием митоК АТФ-каналов [137, 152]. Другие данные демонстрируют взаимосвязь антиаритмического действия прекондиционирования с активацией саркК АТФ-каналов [118].

Также в нашем исследовании были получены данные об увеличении толерантности к физической нагрузке (увеличение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы) у пациентов с ИБС после проведения длительного ИП. В многочисленных исследованиях на здоровых добровольцах [66, 77] также отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке. В исследовании Crisafulli A. et al. (2011) изучалось влияние ИП на толерантность к физической нагрузке у здоровых добровольцев. При проведении велоэргометрии оценивались: время проведения исследования, оценка физической работоспособности, максимальную выходную мощность, максимальную частоту сердечных сокращений, потребление кислорода, вентиляцию легких и сердечный выброс. Было установлено, что ИП увеличивает общее время проведения исследования, увеличивает физическую работоспособность, максимальную выходную мощность. Незначительно увеличилась максимальная выходная мощность. Cruz R.S. et al. (2015) изучалось влияние ИП на толерантность к физической нагрузке у здоровых добровольцев при проведении велоэргометрии, посредством оценки по шкале воспринимаемого напряжения, электромиографии, объема потребления кислорода. В результате было получено увеличение показателей по шкале воспринимаемого напряжения и увеличение пикового объема потребления кислорода.

Можно предположить, что курсовое ИП возможно использовать для подготовки пациентов с ИБС к кардиохирургическим вмешательствам, с целью нефропротекции. Кроме того, данная методика может быть использована при непереносимости антиангинальных препаратов, например, нитратов или бета-блокаторов, а также при лекарственной резистентности при наличии стенокардии. Однако небольшой объем выборки в исследовании ограничивает использование полученных данных ИП. В связи с этим, необходимо дальнейшее изучение

фундаментальных механизмов антиаритмического влияния ишемического прекондиционирования.

Таким образом, при сравнении группы пациентов со стабильной стенокардии напряжения по сравнению с контрольной группой показано увеличение артериальной жесткости и дисбаланс variability ритма сердца. В перекрестном, рандомизируемом, имитация-контролируемом исследовании было изучено влияние ишемического прекондиционирования на жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны и variability ритма сердца. Если в группе контроля как имитация ишемического прекондиционирования не привела к изменениям жесткости сосудистой стенки, то в группе ИБС при ишемическом прекондиционировании снизилось как систолическое и центральное систолическое артериальное давление, центральное пульсовое давление P_r и давление аугментации AP и возрос показатель триангулярного индекса, нормализовался высокочастотный домен и увеличилась мощность variability ритма сердца. При исследовании эффективности курсового ишемического прекондиционирования отмечен антиангинальный и антиаритмический эффект: увеличилась переносимость физической нагрузки и уменьшилось число желудочковых экстрасистол. Проведенные исследования показывают механизмы воздействия ишемического прекондиционирования на жесткость сосудистой стенки и variability ритма сердца у больных с ИБС и показывают возможные методы их использования в клинической практике, например, курсовое ишемическое прекондиционирование.

Итоги выполненного исследования

(Выводы)

1. При стабильной стенокардии напряжения по сравнению с группой контроля наблюдается повышение как систолического ($137,03 \pm 3,03$ мм рт. ст. против, $117,6 \pm 3,7$ $p=0,009$), так и центрального систолического давления ($134,9 \pm 3,7$ мм рт. ст. против $108,3 \pm 2,9$, $p=0,00023$), центрального диастолического ($84,0 \pm 1,9$ мм рт. ст. против $74,31 \pm 1,3$, $p=0,00044$) и центрального среднего давления ($101,7 \pm 2,4$ мм рт. ст. против $88,7 \pm 1,8$, $p=0,0041$).

2. При анализе variability ритма сердца у больных со стабильной стенокардии напряжения по сравнению с группой контроля наблюдается снижение триангулярного индекса ($5,78 \pm 0,4$ $6,9 \pm 0,50,0$) и показателя SDANN, а также дисбаланс вегетативной нервной системы.

3. В контролируемом, перекрестном, имитация-контролируемом исследовании имитация ишемического прекодиционирования и ишемическое прекодиционирование не привели к изменениям артериальной жесткости и variability ритма сердца в группе контроля. В группе ИБС при имитации и ишемическом прекодиционировании снизилось систолическое артериальное давление и центральное систолическое артериальное давление. При прекодиционировании произошло снижение параметров пульсового давления и давления аугментации. При анализе variability ритма сердца при прекодиционировании улучшился триангулярный индекс.

4. При сравнении изменений (дельта) влияния ишемического прекодиционирования в группах ИБС и контроля были показаны изменения систолического, центрального систолического артериального давления и параметров пульсового давления и давления аугментации; при анализе variability ритма сердца в группе ИБС нормализовался высокочастотный домен и увеличилась общая мощность ($p < 0,05$).

5. При проведении длительного 4-5 дневного ишемического прекодиционирования 2 раза в день показаны увеличение пройденной дистанции с помощью теста 6-минутной ходьбы (с $467,3 \pm 12,6$ л до

499,1±13,1, p=0,048), а также антиаритмической эффект: уменьшение числа одиночных и парных 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 variability ритма сердца с целью оценки риска заболеваний для долгосрочного прогноза.

2. В связи с положительным влиянием на артериальную жесткость и variability ритма сердца у больных с ИБС, стабильной стенокардии напряжения ФК 2-3, 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, непереносимости антиангинальных средств.

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

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. Проведение крупномасштабных многоцентровых исследований с целью оценки эффективности ишемического прекондиционирования у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Список условных сокращений

- АЖ – артериальная жесткость
- АПВ – амплитуда пульсовой волны
- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВРС – вариабельность ритма сердца
- ГМГ-КоА редуктазы - 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИП – ишемическое прекондиционирование
- иИП – имитация ишемического прекондиционирования
- ИР – ишемия-реперфузия
- КБАП – коронарная баллонная ангиопластика
- КФК-МВ – креатинфософкиназа МВ -фракция
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ПД – пульсовое давление
- ПАД – пульсовое артериальное давление
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- ОИП – отдаленное ишемическое прекондиционирование
- СПВ – скорость пульсовой волны
- ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания
- ФК – функциональный класс
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЦД – центральное давление
- ЦСАД – центральное систолическое давление
- ЦДАД – центральное диастолическое давление
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭхоКГ – эхокардиография

Aix – индекс аугментации

AMISTADI - Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine

AP – augmentation pressure – давление аугментации

Dp radial – периферическое диастолическое давление

ERK– extracellular signal-regulated kinase

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

HF max – максимум мощности спектра высокочастотного компонента variability

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 variability

LF norm - мощность спектра в низкочастотном диапазоне в нормированных единицах

NN – общее количество RR интервалов синусового происхождения.

P1-Dp – давление в точке раннего систолического пика

Pp- pulse pressure – пульсовое давление

RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами.

SDNN – стандартное отклонение NN интервалов

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

Список использованной литературы

1. Акашева, Д.У. Частота сердечных сокращений и острый коронарный синдром: механизмы взаимосвязей и возможностей медикаментозного воздействия / Д.У. Акашева // Кардиология. - 2009. - № 9. – С. 82-89.
2. Беленков, Ю.Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.В. Оганов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов / Ю.Б. Белоусов // β -Адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии: материалы XII научно–практической конференции Московской ассоциации кардиологов. - М., 1997.
4. Блужас, И.Н. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда балльными системами и методом последовательной процедуры / И.Н. Блужас // Эпидемиология, диагностика, клиника, лечение и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний. – Каунас, 1984. – С. 64–65.
5. Болдуева, С.А. Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда / С.А. Болдуева, А.В. Шабров, Т.Я. Бурак // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. - № 6. – С. 66—70.
6. Большой энциклопедический словарь: в 2-х т. / гл. ред. А.М. Прохоров. - М.: Сов.энциклопедия, 1991. - Т. 1.
7. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. - 1999. - № 11. - С. 53-78.

8. Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение // Тезисы докладов IV всероссийского симпозиума / отв. ред. Н.И. Шлык, Р.М. Баевский. – Ижевск, 2008. – 344 с.
9. Галева, З.М. Ивабрадин и β -адреноблокаторы - препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений, в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения / З.М. Галева, Н.А. Андреичев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10, № 1. - С. 59-65.
10. Гипертонический раствор хлорида натрия улучшает функцию сердца и лёгких при операциях в условиях искусственного кровообращения / В.В. Ломиворотов, Е.В. Фоминский, С.М. Ефремов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2012. - Т. 9, № 5. - С. 035-047.
11. Гришина, Л.П. Анализ показателей инвалидности взрослого и детского населения в Российской Федерации и ее субъектах в 2012-2014 гг. [Электронный ресурс] / Л.П. Гришина. Режим доступа: <http://www.invalidnost.com/forum/2-2412-1>
12. Гуревич, М.В. Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца / М.В. Гуревич, П.В. Стручков, О.В. Александров // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1.
13. Гуреич, М.В. Регуляция вариабельности ритма сердца как побочный эффект лекарственных средств / М.В. Гуревич, К.Г. Гуревич, Е.Г. Лобанова // Фарматека. – 2001. - № 7.
14. Дабровски, А. Суточномониторирование ЭКГ / А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович. – М.: Медпрактика, 1999. - 208 с.
15. Дорофеева, Г.Б. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции / Г.Б. Дорофеева,

- В.И. Дорофеев, Ю.В. Трофимова // Системные гипертензии. - 2012. - № 1. - С. 18-23.
16. Жигарева, И.П. Роль бисопролола в лечении стабильной стенокардии / И.П. Жигарева, С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич // Болезни сердца и сосудов. – 2008. - № 4. – С. 55—69.
17. Карпов, Ю.А. Значение бета-адреноблокаторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца / Ю.А. Карпов // Консервативное и хирургическое лечение заболеваний сердца и сосудов, границы выбора. - М.: "Авиаиздат", 2002.
18. Кисляк, О.А. Значение определения артериальной жёсткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова // Consiliummedicum. – 2009. - Т. 11, № 10. – С. 42-47.
19. Клиническая оценка показателей variability ритма сердца у больных с различными формами ишемической болезни / О.И. Морозова, В.А. Беляев, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Вестник аритмологии. - 1999. - № 4. - С. 20-25.
20. Коваленко, В.Н. Variability ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.В. Дмитриченко // Украинский кардиологический журнал. - 2006. - № 3. - С. 68–71.
21. Колчин, Ю.Н. Клиническая эффективность и влияние ивабрадина на показатели систолической функции и ремоделирования левого желудочка у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией, сохраненной фракцией выброса левого желудочка при жестком контроле ЧСС: результаты 12 месячного наблюдения / Ю.Н.

- Колчин, Ю.С. Капранова // Сердце и сосуды. - 2013. - № 2 (42). - С. 55-60.
22. Кондратьев, А.И. Эффективность ивабрадина в комплексном лечении осложненного острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.И. Кондратьев, В.Т. Долгих, А.О. Стоцкий // Терапевтический архив. - 2010. - Т. 82, № 1. - С. 27-31.
23. Кузнецов, В.А. Оценка феномена адаптации к ишемии методом суточного мониторирования ЭКГ / В.А. Кузнецов, В.В. Тодосийчук // Кардиология. – 1998. - № 9. – С. 4-6.
24. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. — 3-е изд. — М.: Геостар-Медиа, 2006. — 944 с.
25. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов / В.Г. Кукес, В.П. Фисенко. — М.: Ремедиум, 2003.
26. Кулешова, Э.В. Эффективность селективного ингибитора I_F каналов ивабрадина у больных стабильной стенокардией / Э.В. Кулешова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т. 8, № 5. - С. 16-18.
27. Лапко, А.В. Статистические методы моделирования и принятие решений в развивающихся медико-биологических системах / А.В. Лапко, О.М. Новиков, Л.С. Поликарпов. – Новосибирск: Наука, 1991. – 221 с.
28. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. — Иваново: Изд-во Ивановской госуд. мед. академии, 2000. — 200 с.
29. Мухаметшина, Г.А. Ишемическое прекондиционирование у больных со стенокардией напряжения ФК I-III, влияние на данный феномен триметазида и эналаприла и взаимосвязь с углеводным

- обменом : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.05 / Мухаметшина Гюзелия Агзамовна. - Казань, 2009. - 19 с.
30. Нохрина, О.Ю. Антиаритмические эффекты феномена ишемического прекондиционирования миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Нохрина Ольга Юрьевна. – Екатеринбург, 2009. – 25 с.
31. Позднякова, Н.В. Инструментальная оценка факторов риска в прогнозе кардиальных событий при ишемической болезни сердца / Н.В. Позднякова И.П. Татарченко, К.В. Соловьева // Функциональная диагностика. – 2010. - № 3.
32. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / А.Н. Щупакова, В.К. Окулич, Л.Е. Беляева, А.Р. Прудников // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 17-26.
33. Рецепторный и сигнальный механизмы антиаритмических эффектов ишемического прекондиционирования / Л.Н. Маслов, Д.П. Хедрик, А.В. Крылатов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. - Т. 99, № 3. – С. 281-283.
34. Рябыкина, Г.В. Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соловьев. - М.: Изд-во "СтарКо", 1998. - 200 с.
35. Сведения о смертности населения по причине смертности за 2015 год [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/
36. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин,

- Е.О. Травникова, Р.Х. Зулкарнеев // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 5 (103). - С. 61-65.
- 37.Терегулов, Ю.Э. Роль жесткости артериальной системы и показателей гемодинамики в оценке эндотелиальной функции / Ю.Э. Терегулов, Д.К. Хусаинова, Ф.Н. Мухаметшина // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, вып. 1.
- 38.Чазов, Е.И. Пути повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца / Е.И. Чазов // Терапевтический архив. - 1997. - № 9. - С. 5-10.
- 39.Шальнова, С.А. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиология. - 2005. - № 10. - С. 45-50.
- 40.Явелов, И.С. Опыт изучения variability ритма сердца при острых коронарных синдромах / И.С. Явелов, Ю.А. Зуйков, А.Д. Деев // Российский кардиологический журнал. - 1999. - № 1. - С. 3-10.
- 41.2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462-536.
- 42.A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men / A. Benetos, M. Zureik, J. Morcet [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 673–680.

43. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease / T. Omland, J.A. de Lemos, M.S. Sabatine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 26. – P. 2538-47.
44. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) / R.J. Gibbons, J. Abrams, K. Chatterjee [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 159-68.
45. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension / W.S. Aronow, J.L. Fleg, C.J. Pepine [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 259-352.
46. Additive Value of Heart Rate Variability in Predicting Obstructive Coronary Artery Disease Beyond Framingham Risk / H.R. Li, T.M. Lu, H.M. Cheng [et al.] // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 80, № 2. – P. 494-501.
47. All-cause mortality and cardiovascular events with nicorandil in patients with IHD: systematic review and meta-analysis of the literature / B. Luo, P. Wu, T. Bu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 3. – P. 661-9.
48. Angina reassessed: pain or protector / D. Yellon, G.F. Baxter, M.S. Marber // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 1159-62.
49. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina)

- trial / P.H. Stone, N.A. Gratsiansky, A. Blokhin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 56.
50. Antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning during low-flow ischemia. The role of bradykinin and sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K(+) channels / S. Driamov, M. Bellahcene, A. Ziegler [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2004. – Vol. 99, № 4. – P. 299-308.
51. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 505–511.
52. Association of arterial stiffness with coronary flow reserve in revascularized coronary artery disease patients / V. Tritakis, S. Tzortzis, I. Ikonomidis [et al.] // World J. Cardiol. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 231-9.
53. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with atherosclerosis and presence of coronary artery disease in older patients / C.M. Chung, Y.H. Tseng, Y.S. Lin [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2015. – № 10. – P. 1369-75.
54. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients / E. Oikonomou, G. Siasos, M. Zaromitidou [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 238, № 2. – P. 159-64.
55. Auch-Schwelk, W. Use of nitrates in coronary heart disease including acute myocardial infarct / W. Auch-Schwelk // Herz. – 1996. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 31-4.
56. Bradykinin is a mediator, but unlikely a trigger, of antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning / S.V. Driamov, M. Bellahcene, S. Butz [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 93-9.
57. Braunwald, E. Myocardial ischemia, infarction, and failure: an odyssey / E. Braunwald // Cardioscience. – 1994. – Vol. 5, № 3. – P. 139-44.

58. Campeau, L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later / L. Campeau // *Can. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 18, № 4. – P. 371-9.
59. Candilio, L. Protection of organs other than the heart by remote ischemic conditioning / L. Candilio, A. Malik, D.J. Hausenloy // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2013. – Vol. 14. – P. 193–205.
60. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICAREDicomano Study / R. Pini, M.C. Cavallini, V. Palmieri [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 2432–2439.
61. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer [et al.] // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50. — P. 197–203.
62. Clevidence, M.W. The effects of ischemic preconditioning on aerobic and anaerobic variables associated with submaximal cycling performance / M.W. Clevidence, R.E. Mowery, M.R. Kushnick // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2012. – Vol. 112, № 10. – P. 3649-54.
63. Cohen, M.V. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning / M.V. Cohen, X.M. Yang, J.M. Downey // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 998–1004.
64. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography / M.W. Rich, J.S. Saini, R.E. Kleiger [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 62. – P. 714–17.
65. Covic, A. Pulse wave velocity ratio: the new "gold standard" for measuring arterial stiffness / A. Covic, D. Siriopol // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 289-90.
66. Crisafulli, A. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in

- humans / A. Crisafulli // J. Appl. Physiol. – 2011. – Vol. 111, № 2. – P. 530-6.
67. Daily ischemic preconditioning provides sustained protection from ischemia-reperfusion induced endothelial dysfunction: a human study / M.C. Luca, A. Liuni, K. McLaughlin [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. e000075.
68. Dawber, T.R. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease / T.R. Dawber. - Cambridge: M.A. Harvard University Press, 1980. – P. 45—56.
69. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T. Bigger Jr. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 59. – P. 256–262.
70. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease / J. Hayano, Y. Sakakibara, M. Yamada [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1271–24.
71. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study / S.S. Franklin, M.G. Larson, S.A. Khan [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1245–1249.
72. Duncan Ross. Insurers Now Using Noninvasive Central Blood Pressure in Medical Evaluations AtCor Medical Holdings Ltd: [Электронный ресурс]. April 07, 2011 09:05 ET., 2011. URL: <http://www.atcormedical.com>. (Дата обращения: 18.02.2014).
73. Effect of ischemic preconditioning on repeated sprint ability in team sport athletes / N. Gibson, B. Mahony, C. Tracey [et al.] // J. Sports Sci. – 2015. – Vol. 33, № 11. – P. 1182-8.
74. Effect of local and remote ischemic preconditioning on endothelial function in young people and healthy or hypertensive elderly people /

- L. Moro, C. Pedone, A. Mondì [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219, № 2. – P. 750-2.
75. Effect of one-cycle remote ischemic preconditioning to reduce myocardial injury during percutaneous coronary intervention / T.A. Zografos, G.D. Katritsis, I. Tsiafoutis [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, № 12. – P. 2013-7
76. Effect of statins on endothelial function in patients with acute coronary syndrome: a prospective study using adhesion molecules and flow-mediated dilatation / I. Altun, F. Oz, S.C. Arkaya [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 354-61.
77. Effects of ischemic preconditioning on maximal constant-load cycling performance / R.S. Cruz, R.A. de Aguiar, T. Turnes [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2015. - Vol. 119, № 9. – P. 961-967.
78. Effects of pre- and postconditioning on arrhythmogenesis in the in vivo rat model / T.M. Kolettis, A.D. Vilaeti, D.G. Tsalikakis [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 376-85.
79. Electrocardiographic infarct size assessment after thrombolysis: insights from the Acute Myocardial Infarction Study Adenosine (AMISTAD) trial / A. Barbagelata, M.F. Di Carli, R.M. Califf [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150, № 4. – P. 659-65.
80. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
81. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2588—2605.
82. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van

- Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 445–448.
83. Fisch, S. Antianginal drugs. Part III. Clinical use of nitroglycerin / S. Fisch // *Am. Heart J.* – 1966. – Vol. 71, № 4. – P. 564-5.
84. Four brief periods of myocardial ischaemia cause no cumulative ATP loss or necrosis / K.A. Reimer, C.E. Murry, I. Yamasawa [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1986. – Vol. 251. – P. H1306-H1315.
85. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction / J.T. Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinman [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – P. 164–71.
86. Frink, R.J. Coronary thrombosis and platelet/fibrin microemboli in death associated with acute myocardial infarction / R.J. Frink, P.A. Rooney Jr., J.O. Trowbridge // *Br. Heart J.* - 1988. – Vol. 59, № 2. – P. 196-200.
87. Giannella, E. Ischemic preconditioning prevents the impairment of hypoxic coronary vasodilatation caused by ischemia/reperfusion: role of adenosine A1/A3 and bradykinin B2 receptor activation / E. Giannella, H.C. Mochmann, R. Levi // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81, № 3. – P. 415-22.
88. Gimbrone Jr., M.A. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / M.A. Gimbrone Jr. // *J. Card. Surg.* – 1989. – № 4. – P. 180–183.
89. Goodacre, S. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome / S. Goodacre, P. Thokala, C. Carroll // *Health Technol. Assess.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 186–188.
90. Guidelines on the management of stable angina pectoris; the experts of the European Society of Cardiology on the management of stable angina pectoris / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2006. – Vol. 64, № 8. – P. 823-80.

91. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction : selection of optimal processing techniques / M. Malik, T. Farrell, T. Cripps [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1989. – № 10. – P. 1060–74.
92. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 1730–1734.
93. Huang, C. Heart rate variability is reduced during acute uncomplicated diverticulitis / C. Huang // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 32. – P. 189-95.
94. Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease / J. Airaksinen, M. Ikäheimo, M. Linnaluoto [et al.] // *Br. Heart J.* – 1987. – Vol. 58. – P. 592–7.
95. Incognito, A.V. The Effects of Ischemic Preconditioning on Human Exercise Performance / A.V. Incognito, J.F. Burr, P.J. Millar // *Sports Med.* – 2016. – Vol. 46, № 4. – P. 531-44.
96. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion / K. Boengler, D. Hilfiker-Kleiner, G. Heusch, R. Schulz // *Basic Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 771–785.
97. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb / K. Enko, K. Nakamura, K. Yunoki [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2011. – Vol. 61. – P. 507–13.
98. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial) / F. Er, A.M. Nia, H. Dopp [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, № 3. – P. 296-303.
99. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo / R.K. Kharbanda, M. Peters, B. Walton [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 12. – P. 1624-30.

100. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization / Z.K. Wu, T. Iivainen, E. Pehkonen [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 24. – P. 3091-6.
101. Jouven, X. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J.P. Empana, P.J. Schwartz // *N. Engl. J. Med.* - 2005. – Vol. 352, № 19. – P. 1951
102. Kannel, W.B. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study / W.B. Kannel, D. McGee, T. Gordon // *Am. J. Cardiol.* - 1976. – Vol. 38, № 1. – P. 46-51.
103. KATP channel activation induces ischemic reconditioning of the endothelium in humans in vivo / M.W. Broadhead, R.K. Kharbanda, M.J. Peters, R.J. MacAllister // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 15. – P. 2077-82.
104. Laurent, S. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension / S. Laurent, M. Briet, P. Boutouyrie // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 388–392.
105. Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease / Y.P. Li, F. He, X.Q. Liu, J.Y. Zhang // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2015. – Vol. 48, № 6. – P. 568–576.
106. Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease / Y. Liang, Y.P. Li, F. He [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2015. – Vol. 48, N 6. – P. 568-76.
107. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation / L.M. Tracy, L. Ioannou, K.S. Baker [et al.] // *Pain*. – 2016. – Vol. 157, № 1. – P. 7-29.

108. Molecular mechanisms mediating preconditioning following chronic ischemia differ from those in classical second window / C. Depre, J.Y. Park, Y.T. Shen [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. H752–H762.
109. Multicenter Post-infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T. Bigger [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 59. – P. 256–62.
110. Multiple episodes of ischemic preconditioning are not associated with loss of benefit: preliminary clinical experience / C.E. Papadopoulos, H.I. Karvounis, G.E. Parharidis, G.E. Louridas // *Can. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 21. – P. 1291–1295.
111. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of cell injury in ischaemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74, № 5. – P. 1124-1136.
112. Muscle ischemic preconditioning does not improve performance during self-paced exercise / F. Tocco, E. Marongiu, G. Ghiani [et al.] // *Int. J. Sports Med.* – 2015. – Vol. 36. – P. 9–15.
113. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning / C.E. Murry, V.J. Richard, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Am. J. Physiol.* - 1991. – Vol. 260, № 3. – P. H796-804.
114. O'Rourke, M.F. High Flow Velocity and Low Systolic Pressure: Compliance of the Aortic Wall or Venturi Effect Within / M.F. O'Rourke, W.W. Nichols // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 595-6.
115. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease / S.B. Fadaee, K.S. Beetham, E.J. Howden [et al.] // *Redox Rep.* – 2016. – Vol. 19. – P. 1-8.

116. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone / B. Wennerblom, L. Lurje, H. Tygesen [et al.] // *Heart*. – 2000. – Vol. 83, № 3. – P. 290–294.
117. Pharmacological preconditioning and postconditioning with nicorandil attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial necrosis and apoptosis in hypercholesterolemic rats / W. Li, N. Wu, W. Shu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 2197-2205.
118. Plasticity of sarcolemmal KATP channel surface expression during ischemia and ischemic preconditioning / H.Q. Yang, M.N. Foster, K. Jana [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. doi: 10.1152/ajpheart.00158.
119. Pousset, F. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure / F. Pousset // *Am. J. Cardiol.* - 1996. – Vol. 77. – P. 612.
120. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B / R.A. Kloner, T. Shook, E.M. Antman [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, № 11. – P. 1042-5.
121. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S.S. Najjar, A. Scuteri, V. Shetty [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1377–1383.
122. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize [et al.] // *Circulation*. - 1993. – Vol. 87, № 3. – P. 893-9.
123. Reimer, K.A. Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic

- episodes / K.A. Reimer, C.E. Murry, R.B. Jennings // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82, № 6. – P. 2266-8.
124. Relation of arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity to complexity of coronary artery disease / C.M. Chung, T.Y. Yang, Y.S. Lin [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 348, № 4. – P. 294-9.
125. Remote ischemic conditioning / G. Heusch, H.E. Bøtker, K. Przyklenk [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 177-95.
126. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S.K. White, G.M. Frohlich, D.M. Sado [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 178-88.
127. Remote ischemic precondition prevents radial artery endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion based on a cyclooxygenase-2-dependent mechanism / Z.B. Liu, W.X. Yang, X.H. Fu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 11. – P. 20946–20952.
128. Remote ischemic preconditioning and endothelial function in patients with acute myocardial infarction and primary PCI / V. Manchurov, N. Ryazankina, T. Khmara [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127, № 7. – P. 670-3.
129. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients / S. Savaj, J. Savoj, I. Jebraili, S.H. Sezavar // *Iran J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 457-60.
130. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial / S.R. Walsh, J.R. Boyle, T.Y. Tang [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 16. – P. 680-689.

131. Remote ischemic preconditioning in percutaneous coronary revascularization: a double-blind randomized controlled clinical trial / A. Ghaemian, S.M. Nouraei, F. Abdollahian [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 548-54.
132. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a KATP channel-dependent mechanism / I.E. Konstantinov, J. Li, M.M. Cheung [et al.] // Transplantation. – 2005. – Vol. 79. – P. 1691–5.
133. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise / T.G. Bailey, G.K. Birk, N.T. Cable [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2012. – Vol. 303, № 5. – P. H533-8.
134. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system / S.P. Loukogeorgakis, A.T. Panagiotidou, M.W. Broadhead [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 450-6.
135. Repetitive ischemia by coronary stenosis induces a novel window of ischemic preconditioning / Y.T. Shen, C. Depre, L. Yan [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1961–1969.
136. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data / A.P. Avolio, L.M. Van Bortel, P. Boutouyrie [et al.] // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 375–383.
137. Role of mitochondrial permeability transition pore and mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the protective effects of ischemic preconditioning in isolated hearts from fed and fasted rats / M.G. Prendes, R. Hermann, M.E. Torresin [et al.] // J. Physiol. Biochem. – 2014. – Vol. 70, № 3. – P. 791-800.

138. Sffar, M.E. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications / M.E. Safar // *J. Hypertens.* – 1989. – Vol. 7, № 10. – P. 769–776.
139. Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans / H. Jones, N. Hopkins, T.G. Bailey [et al.] // *Am. J. Hypert.* – 2014. – Vol. 27. – P. 918–925.
140. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. - 2007. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>
141. SphygmoCor AtCor Medical. http://atcormedical.com/wp-content/uploads/2016/02/SphygmoCor_CPV.pdf
142. Takeuchi, T. Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-aCS) study / T. Takeuchi, H. Ota, N. Hasebe // *Nihon Rinsho.* – 2011. – Vol. 69, Suppl. 9. – P. 336-40.
143. The assessment and clinical significance of heart rate variability / B. Sredniawa, A. Musialik-Lydka, M. Herdyńska-Was, S. Pasyk // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 1999. – Vol. 7, № 42. – P. 283-8.
144. The Effect of Ischemic Preconditioning on Repeated Sprint Cycling Performance / S.D. Patterson, N.E. Bezodis, M. Glaister, J.R. Pattison // *J. Med. Sci. Sports Exerc.* – 2015. – Vol. 47, № 8. – P. 1652-8.
145. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases / A. Saiki, Y. Sato, R. Watanabe [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 155-68.
146. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Glob. Heart.* – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. 275-95.

147. Tomiyama, H. The application of brachial-ankle pulse wave velocity as a clinical tool for cardiovascular risk assessment / H. Tomiyama, A. Yamashina // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. e40.
148. Tzivoni, D. Attenuation of severity of myocardial ischemia during repeated daily ischemic episodes / D. Tzivoni, S. Maybaum // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 119-24.
149. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors / U. Laufs, V. La Fata, J. Plutzky, J.K. Liao // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, № 12. – P. 1129-35.
150. Vegh, A. Attenuation of the antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning by blockade of bradykinin B2 receptors / A. Vegh, J.G. Papp, J. Parratt // *Br. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 113, № 4. – P. 1167-72.
151. Vlachopoulos, C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 647-9.
152. Wojtovich, A.P. The endogenous mitochondrial complex II inhibitor malonate regulates mitochondrial ATP-sensitive potassium channels: implications for ischemic preconditioning / A.P. Wojtovich, P.S. Brookes // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2008. – Vol. 1777, № 7-8. – P. 882-9.
153. Ytrehus, K. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein C activation / K. Ytrehus, Y. Liu, J.M. Downey // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. H1145–52.