

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

**УДК 616.12-008.331;
616.12-009.72; 616-085**

На правах рукописи

РАХИМОВ ДЖАСУР ДЖУМАБОЕВИЧ

**СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ НА ФОНЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14. 01.04 - Внутренние болезни**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Шарипова Х.Ё.**

ДУШАНБЕ – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ НА ФОНЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ К ЛЕЧЕНИЮ ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТОВ – АКТУАЛЬНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА	17-41
1.1. Медико-социальная значимость ишемической болезни сердца. Стабильная стенокардия у лиц молодого и среднего возрастов	17
1.2. Артериальная гипертензия как предиктор ИБС. Новые представления о неконтролируемой артериальной гипертензии и форм резистентности к антигипертензивной терапии	21
1.3. Феномен ишемического прекондиционирования миокарда - как кардиопротективное воздействие: возможность применения при стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертензии	24
1.3.1. Применение эффектов ишемического прекондиционирования миокарда в клинической практике	35
1.3.2. Длительное ишемическое прекондиционирование миокарда	38
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42-58
2.1. Этапы исследования и характеристика обследованных лиц	42
2.2. Методы исследования	48
2.2.1. Клинико-гемодинамические исследования	48
2.2.2. Велоэргометрическое исследование	50
2.2.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ и тест 6-минутной ходьбы	51
2.3. Моделирование ишемического прекондиционирования миокарда и методологическая основа оценки эффективности ИП миокарда у пациентов сравниваемых групп	53
2.4. Статистическая обработка результатов исследования	58

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ФОРМ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ **59-81**

3.1. Частота форм ишемической болезни сердца у пациентов молодого и среднего возрастов с артериальной гипертонией **59**

3.1.1. Частота форм ишемической болезни сердца при контролируемой и резистентной артериальной гипертонии **59**

3.1.2. Половые различия частоты форм ИБС у пациентов молодого и среднего возрастов с артериальной гипертонией **62**

3.2. Эффективность терапевтических подходов при стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией **66**

3.2.1. Эффективность стандартной терапии (с имитацией ишемического прекондиционирования) стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией **66**

3.2.2. Эффективность комбинированной терапии (стандартная терапия с ишемическим прекондиционированием миокарда) стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией **71**

3.2.3. Сравнительный анализ эффективности стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией **75**

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НА ФОНЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НА ФОНЕ КОНТРОЛИРУЕМОЙ И РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ **82-105**

4.1. Оценка эффективности лечебных подходов у больных со стабильной стенокардией при резистентной артериальной гипертонии **82**

4.1.1. Эффективность стандартной терапии (с имитацией ишемического прекондиционирования) стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертонией **82**

4.1.2. Эффективность комбинированной терапии (стандартная терапия с ишемическим прекондиционированием миокарда) стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертонией	85
4.1.3. Сравнительный анализ эффективности стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертонией	89
4.2. Сравнительная оценка степени эффективности ишемического прекондиционирования миокарда при стабильной стенокардии на фоне контролируемой и резистентной артериальной гипертонии	94
4.2.1. Сравнительный анализ степени эффективности стандартной терапии стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией	94
4.2.2. Сравнительный анализ степени эффективности комбинированной, с ишемическим прекондиционированием миокарда, терапии стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией	97
4.2.3. Особенности динамики клинических проявлений стабильной стенокардии к концу терапии: суммарная значимость формы артериальной гипертонии и тактики лечения	101
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
ВЫВОДЫ	123
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	151

Список сокращений и условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АГТ	антигипертензивная терапия
АГП	антигипертензивные препараты
АД	артериальное давление
АФК	активная форма кислорода
ВВ ЭКГ до И	время восстановления ЭКГ до исходной
ВН	время нагрузки
В до ПИМ	время до появления ишемии миокарда
ВЭМ	велоэргометрия
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖЭ	желудочковая экстрасистолия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИП	ишемическое preconditionирование
КАГ	контролируемая артериальная гипертензия
КВО	кардиоваскулярные осложнения
КТ	комбинированная терапия
КФК	креатинфосфокиназа
ЛЖ	левый желудочек
ММС	микрососудистая стенокардия
НС	нестабильная стенокардия
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ООВР	общий объем выполненной работы
РАГ	резистентная артериальная гипертензия
САД	систолическое артериальное давление

СВСС ST	суммарная величина смещения сегмента ST
СД	сахарный диабет
СС	стабильная стенокардия
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
СТ	стандартная терапия
ТШХ	тест с 6-минутной ходьбы
ФА	физическая активность
ФК	функциональный класс
ХБП	хроническая болезнь почек
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШОКС	шкала оценки клинического состояния
ЦУ АД	целевые уровни АД

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. К числу наиболее значимых проблем в области медицины на сегодняшний день относится ишемическая болезнь сердца (ИБС), характеризующаяся высоким распространением, неблагоприятным прогностическим исходом и необходимостью больших финансовых расходов на лечение [А.В. Аксенова и др., 2018; M.F. Piepoli et al., 2016, В. Ibanez et al., 2018]. В настоящее время не удаётся радикально снизить показатель смертности населения от осложнений ИБС, хотя имеет место широкое внедрение в клиническую практику достижений медикаментозной терапии и хирургических методов лечения ИБС [С.А. Бойцов и др., 2014, А.Е. Баутин и др., 2016, Л.А. Бокерия и др., 2016].

Механизмы развития и предикторы прогрессирующего течения ИБС многогранны, и в этой связи становится очевидным, что метод воздействия на скорость истощения в миокарде резервов аденозинтрифосфата (АТФ), с её замедлением при ишемии миокарда, названные ишемическим прекондиционированием (ИП) миокарда, считаются одним из перспективных направлений в кардиологии [Н.П. Лямина и др., 2014; T. Williams et al., 2015]. ИП миокарда представляет собой способ метаболической адаптации организма к гипоксическим и ишемическим изменениям реперфузии [С.Е. Murry et al., 1986, K. Przyklenk et al., 1998].

Кратковременные эпизоды ишемии-реперфузии замедляют скорость истощения резервов АТФ в миокарде [D.J. Hausenloy, D.M. Yellon, 2011].

В целом, ИП или ишемическая метаболическая адаптация приводит к: 1) ослаблению внутриклеточной, в т.ч. и внутримитохондриальной, перегрузки ионами Ca^{2+} ; 2) снижению сократительной способности миокарда и, соответственно, его потребности в энергии; 3) стимулированию образования необходимого количества активных форм кислорода (АФК) и уменьшению выраженности оксидативного стресса; 4) предотвращению отёка матрикса митохондрий; 5) оптимизации синтеза АТФ; 6) замедлению процесса апоптоза;

7) стабилизации структуры мембран кардиомиоцитов [В.К. Гринь и др., 2011; G.T. Wong, J.L. Ling, M.G. Irwin, 2010].

Как возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии рассматривается гипоксия-индуцируемый фактор 1, играющий критическую протекторную роль в патофизиологии ИБС и недостаточности кровообращения, определяя доставку и использование кислорода, регулируя ангиогенез и сосудистое ремоделирование, метаболизм глюкозы и окислительно-восстановительный обмен [Н.П. Лямина и др., 2015, А.В. Любимов, Д.В. Черкашин, А.Е. Аланичев, 2017].

Результаты ряда исследований по изучению значимости ИП миокарда свидетельствуют, что в группе больных с инфарктом миокарда (ИМ) со стенокардией в анамнезе, по сравнению с группой больных, у которых ИМ оказался первым в жизни проявлением ИБС, отмечается: меньший размер некроза, лучше сократимость левого желудочка (ЛЖ), реже встречаются фатальные аритмии, и в результате - лучше прогноз [А.П. Иванов и др., 2006; J.M. Downey, 2006]. Согласно литературным данным, нестабильная стенокардия (НС), то есть, прединфарктное состояние у пациентов с ИБС, носит спонтанный характер с компенсаторными компонентами («разминкой»), которые в итоге могут оказать благоприятное влияние на течение ИБС и прогностический исход патологии.

Важнейшим фактором, способствующим развитию ИБС, значительно увеличивающим смертность и ухудшающим прогноз, является неподдающаяся контролю резистентная артериальная гипертензия (РАГ) [А.О. Конради и др., 2015, И.Е. Чазова и др., 2019; P.K. Whelton et al., 2018].

Не исключается блокирующее влияние РАГ на эффекты ИП миокарда. Эффекты ИП миокарда у больных со стабильной стенокардией (СС) на фоне РАГ фактически не изучены. Хотя, с учётом тесной патогенетической взаимосвязи ИБС и артериальной гипертензии (АГ), установление эффектов циклового ИП миокарда у больных молодого и среднего возрастов с РАГ имеет важное научное значение и практическую ценность.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. На фоне внедрения эффективных мер профилактики и лечения АГ - наиболее частой причины развития ИБС, за последние десятилетия отмечено снижение показателей заболеваемости ИБС, однако тенденция к снижению смертности от ИБС на фоне АГ – не значима [С.А. Бойцов, И.В. Самородская, 2015, Е.М. Андреев и др., 2016; ESC, 2012, С. Rosendorff et al., 2015]. По оценкам ВОЗ, от ИМ или инсульта ежегодно умирают более 17 млн человек, у которых сердечно-сосудистые осложнения (ССО) возникали чаще всего на фоне АГ. Однако доказано, что при своевременной диагностике и регулярной терапии 70-80% таких смертей можно избежать [А. Kasiakogias et al., 2018].

Длительное сохранение высоких значений артериального давления (АД) при неконтролируемой АГ увеличивает риск развития ИБС. По чувствительности к антигипертензивной лекарственной терапии, резистентная и рефрактерная АГ представляют два разных клинических фенотипа неконтролируемой АГ [Р.К. Whelton et al., 2018; R.M. Carey et al, 2018]. Наиболее частым фенотипом неконтролируемой АГ является РАГ, наблюдаемая у 1/5 части всех больных АГ, получающих медикаментозную терапию [Н.Х. Хамидов и др., 2014, А.В. Аксенова и др., 2018].

Ряд исследований установили, что эффект повышения уровня АТФ в миокарде после одного или нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии (моделированный впервые экспериментально К.А. Reimer в 1986 году и в том же году - С.Е. Murry и др.), связан со сложным каскадом внутриклеточных событий на фоне ИП миокарда, сопровождающимся повышением устойчивости миокарда к последующей, более выраженной ишемии. Такой протективный эффект ИП миокарда можно использовать в клинической практике как для прогнозирования течения заболевания, так и при выборе оптимальной лечебной тактики [А.С. Аксельрод и др., 2011, Е.В. Шляхто и др., 2012]. Целесообразность применения и особенности кардиопротективных эффектов ИП миокарда у больных со СС на фоне РАГ не изучены.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работа соответствует 3 пункту Постановления Правительства РТ от 26.09.2020 г., № 503 «О приоритетных направлениях научных и научно-технических исследований в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» и выполнена в рамках реализации национальной программы «Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы» (утверждена Постановлением Правительства РТ от 03.12.2012 г., № 676), а также инициативной темы кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Ревматические и неревматические поражения сердца и сосудов: распространенность, половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (из протокола №7 от 08.04.2016г.).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Изучить особенности кардиопротективного влияния ИП миокарда у больных молодого и среднего возрастов со стабильной стенокардией, возникающей на фоне РАГ.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту форм ИБС на фоне контролируемой АГ (КАГ) и РАГ у пациентов молодого и среднего возрастов.

2. У пациентов со СС, возникшей на фоне КАГ и РАГ, определить возможность моделирования феномена дистанционного ИП миокарда, и по степени клинико-инструментальных сдвигов установить его эффективность.

3. Выделить факторы, влияющие на кардиопротективные эффекты ИП миокарда, определяющие степень положительных сдвигов при КАГ и РАГ.

4. Разработать научно-обоснованные рекомендации по возможности и целесообразности применения эффектов ИП миокарда при СС на фоне РАГ.

Объект исследования. Объектом исследования ретроспективного этапа служили 370 пациентов с АГ в возрасте от 29 до 60 лет (средний возраст $54,1 \pm 4,5$ лет) с установленной ИБС на фоне первичной АГ (контролируемой - 84 больных и резистентной - 286 больных), готовящихся к выписке из стационара.

На проспективном этапе исследования под наблюдением находились 120 больных обоего пола, в возрасте от 30 до 59 лет (средний возраст $52,7 \pm 5,9$ лет), со СС II-го функционального класса (ФК) с сопутствующей АГ: по 60 пациентов с КАГ и РАГ, сопоставимых по среднему возрасту и полу.

Предмет исследования. Предметом исследования было: изучение частоты форм ИБС и оценка эффективности проводимой стандартной (СТ) и комбинированной (КТ) терапии у больных молодого и среднего возрастов со СС на фоне КАГ и РАГ; выявление клинико-инструментальных признаков кардиопротективных эффектов ИП миокарда у больных со СС и установление возможности и целесообразности применения эффектов ИП миокарда на фоне РАГ.

Научная новизна исследования. Впервые в Республике Таджикистан проведено сравнительное аналитическое исследование частоты форм ИБС в когорте больных с установленным диагнозом ИБС на фоне КАГ и РАГ. Установлено однонаправленное соотношение частоты разных форм ИБС на фоне КАГ и РАГ, однако значимое учащение СС на фоне КАГ обусловлено, главным образом, большой частотой I-II ФК СС ($p=0,0001$); частота тяжёлых форм ИБС (НС и Q-ИМ) значимо выше у пациентов с РАГ и имеет взаимосвязь с возрастом, мужским полом, с выраженностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) и перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

По результатам изучения влияния ИП миокарда на показатели холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, теста с 6-минутной ходьбы (ТШХ) и велоэргометрии (ВЭМ) доказана возможность и безопасность длительных (пятидневных) сеансов моделирования феномена ИП миокарда, отсутствие значимого блокирующего влияния АГ на кардиопротективные эффекты ИП миокарда и целесообразность его применения при СС не только на фоне КАГ, но и РАГ.

Однако ряд положительных эффектов ИП миокарда (повышение общего объёма выполненной работы-ООВР, удлинение времени нагрузки-ВН, времени до появления ишемии миокарда-В до ПИМ, более высокие значения суммарной величины смещения сегмента ST и укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной-ВВ ЭКГ до И) при комбинированной терапии более выражены у пациентов со СС на фоне КАГ.

Показано, что значимая выраженность ряда антиишемических и антиаритмических эффектов ИП миокарда у пациентов со СС на фоне КАГ, в отличие от группы пациентов с РАГ, сопровождается значимым снижением АД и выраженности ХСН ($p<0,011$).

Отмечено, что кардиопротективные эффекты КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов со СС на фоне РАГ, характеризуются снижением ФК СС (на 35%; $p=0,0216$), уменьшением эпизодов ишемии миокарда (на 90%; $p=0,0031$);

суммарной длительности эпизодов ишемии (на 84,9%; $p=0,0047$) и укорочением времени восстановления ЭКГ до исходной (на 23,1%; $p<0,0036$). Отсутствие заметного снижения уровней АД и выраженности ХСН при РАГ, сопровождаемые незначимым увеличением дистанции по ТШХ к концу КТ (12,1%; $p=0,50$), указывают на недостаточность коронарного резерва миокарда.

Использование логической схемы оценки эффективности разных терапевтических подходов при СС на фоне АГ у лиц молодого и среднего возрастов позволило установить возможность моделирования ИП миокарда и обосновать целесообразность его применения не только на фоне КАГ, но и РАГ.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Выявление клинико-гемодинамических особенностей влияния ИП миокарда у больных со СС на фоне АГ способствует уточнению механизмов повышения устойчивости миокарда к эпизодам ишемии на фоне КАГ и РАГ.

Использование теоретических, методологических положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, может быть внедрено в учебный процесс медицинских Высших учебных заведений, что определяет теоретическую значимость исследования.

Установлена возможность использования циклового ИП миокарда у пациентов со СС на фоне АГ, в том числе и при РАГ.

Доказана необходимость создания системы клинико-гемодинамического (с включением ХМ ЭКГ и ВЭМ) мониторинга эффективности традиционной (СТ с имитацией ИП-имИП) и комбинированной терапии (СТ с цикловым моделированием ИП миокарда) пациентов со СС на фоне КАГ и РАГ.

Как фактор, заметно снижающий кардиопротективные эффекты ИП миокарда у пациентов со СС на фоне РАГ, выделены ХСН, уровень диастолического АД (ДАД), избыточная масса тела или ожирение. Выделение факторов, блокирующих кардиопротективные влияния ИП миокарда у больных

РАГ, оптимизирует их ведение и может способствовать предупреждению осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

При сравнительном изучении частоты форм ИБС у больных АГ, стабильная стенокардия выделена как наиболее частая форма ИБС в Республике Таджикистан (66,5%). Большая частота тяжёлых форм ИБС на фоне РАГ (НС, ИМ; 40,2%), со значимой взаимосвязью с мужским полом, выраженностью ХСН и перенесённых ОНМК, позволяет рассматривать РАГ у лиц молодого и среднего возрастов как фактор, повышающий риск развития тяжёлых форм сердечно-сосудистых осложнений.

Впервые в Республике Таджикистан проведено контролируемое исследование по оценке влияния циклового ИП миокарда на показатели ХМ ЭКГ, ВЭМ и результаты ТШХ, которые, *во-первых*, указывают на возможность моделирования ИП миокарда у пациентов со СС как на фоне КАГ, так и РАГ; *во-вторых*, подтверждают значимую эффективность КТ (СТ с ИП миокарда); *в-третьих*, свидетельствуют об отсутствии значимого блокирующего влияния АГ на кардиопротективные эффекты ИП миокарда как у пациентов с КАГ, так и РАГ. Показано, что применение сеансов циклового ИП миокарда на фоне СТ больных среднего возраста со СС на фоне АГ, в том числе и РАГ, является обоснованной и безопасной тактикой ведения больных.

Выделены факторы, влияющие на степень кардиопротекции ИП миокарда и обоснована необходимость создания системы клинико-гемодинамического мониторинга эффективности КТ (СТ с цикловым ИП миокарда), учёт которой оптимизирует ведение пациентов со СС, возникшей на фоне АГ.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов, выводов и заключения обеспечивала правильно выбранным направлением исследования с учётом предыдущих исследований в Республике Таджикистан, в странах зарубежья и СНГ; достаточным объемом материала, комплексностью исследования, применением современных, информативных методов

исследования и новых, доступных технологий, позволяющих получить статистически достоверные результаты, теоретическим и практическим обобщением полученных результатов исследования. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (протокол №7 от 27.03.2020 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертация выполнена в соответствии с паспортом Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте РТ по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни, соответствует подпунктам 3.4 (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов), 3.7. (Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека), 3.8. (Клинические проявления заболевания внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование. Анализ литературы по теме диссертационного исследования, формирование цели и задач, сбор и систематизация первичных клинических данных ретроспективного исследования 370 пациентов с ИБС на фоне АГ, установление частоты форм ИБС у пациентов молодого и среднего возрастов с КАГ и РАГ; на втором этапе исследования моделирование сеансов ИП миокарда в сопоставимых группах пациентов (60 больных) на фоне СТ (с имИП) СС и АГ; последующая оценка эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с цикловым ИП миокарда) при анализе динамики показателей клинико-анамнестического, ХМ ЭКГ и ВЭМ исследования с установлением их взаимосвязи - выполнены лично автором.

Оценка результатов инструментальных исследований осуществлялась совместно с врачами отделений функциональной диагностики Республиканского клинического центра кардиологии МЗ и СЗН РТ, Госпиталя медицинского Управления МВД РТ, СС и ГХ РТ и ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева г. Душанбе. Статистическая обработка результатов, оформление

обзора литературы, описание разделов исследования и заключения, выполнены лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации (доклад основных положений диссертации на конференциях, заседаниях, семинарах, при чтении докладов в образовательных учреждениях). Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: годичных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе, 2020 – 2023 гг.; годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием, Душанбе, 2020-2022 гг.; Международном симпозиуме «Проблемы инфекционной патологии», Душанбе, 2022г.; заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (2023г.).

Публикации по теме диссертация. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 152 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, 2 главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертации иллюстрированы 14 рисунками и 35 таблицами. Библиографический указатель включает 208 источников, из них отечественных и стран СНГ – 78, зарубежных авторов – 130.

Глава 1. Стабильная стенокардия на фоне резистентных к лечению форм артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возрастов – актуальная медико-социальная проблема

1.1. Медико-социальная значимость ишемической болезни сердца.

Стабильная стенокардия у лиц молодого и среднего возрастов

Одной из ведущих проблем современной медицины являются кардиоваскулярные осложнения (КВО), возникающие на фоне коронарного атеросклеротического процесса и АГ. Это чаще всего ИБС и цереброваскулярные заболевания, характеризующиеся своей высокой распространенностью, неблагоприятным прогностическим исходом, а также требующие значительных финансовых расходов на лечение [11, 120].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и в первую очередь ИБС, часто становятся причинами инвалидизации и летального исхода у взрослых людей [51, 80].

К числу ведущих причин развития ИБС и ишемического поражения миокарда относится атеросклероз коронарных артерий, который может привести к угрожающим жизни человека осложнениям (тромбоз сосудов сердца, сердечная недостаточность, вплоть до возникновения внезапной смерти) [33, 52, 125]. По оценкам ВОЗ, от ИМ или инсульта ежегодно умирают более 17 млн человек, у которых ССО возникали, чаще всего, на фоне АГ. Однако можно считать доказанным, что при своевременной диагностике и регулярной терапии 70-80% таких смертей можно избежать [186].

Несмотря на значительные колебания в показателях различных стран мира, каждый год от ИБС погибает около 1,8 млн людей, что в общей структуре летальности составляет 20% [85, 123, 205].

Относительная заболеваемость инфарктом миокарда с подъёмом интервала ST (ИМпST) уменьшается, тогда как уровень заболеваемости

инфарктом миокарда без подъёма интервала ST (ИМбпST) увеличивается [9, 36].

Необходимо отметить наблюдаемую картину в увеличении частоты встречаемости ИМпST среди людей молодого возраста, и чаще всего среди лиц мужского пола [8, 13].

В 2016 году в РФ было зарегистрировано 187240 пациентов с острым ИМ (в том числе с повторными случаями), среди которых в период госпитализации скончались 33185 человек, что составило 17,7%. В 2015 году частота летальности составила 18,6% (от общего числа 188511 пациентов с острым ИМ) [26].

Летальность от ИБС остается высокой; согласно представленным сведениям национальных регистров, частота летального исхода среди пациентов с острым ИМ в период госпитализации в странах Европы колеблется в пределах 4-12% [118].

Наблюдаемое уменьшение числа случаев летального исхода у больных с ИМпST в остром и отдаленном периоде объясняется широким использованием реперфузионной терапии, внедрением чрескожных коронарных вмешательств, разработкой и применением современных противотромбозных средств и проведением вторичной профилактики [78].

Однако было установлено, что частота случаев возникновения тяжелых осложнений со стороны сердца спустя 5 лет после выполнения эндоваскулярных вмешательств составляет 40% случаев, а спустя 10 лет - 2/3 случаев. Кроме того, имеются определенные ограничения при выполнении процедур полной реваскуляризации миокарда [56].

Наиболее частой формой ИБС является стенокардия напряжения. Так, согласно полученным результатам Фремингемского исследования, стенокардия напряжения являлась первым клиническим признаком ИБС у 40,7% пациентов мужского пола и у 56,5% пациентов женского пола [139]. В экономически развитых странах частота летальных исходов среди пациентов со стабильной стенокардией достигает 2–3% случаев в год [73].

Традиционное понимание ишемии миокарда как комплекса адаптивных и патологических изменений, возникающих при неадекватном кровоснабжении мышцы сердца в ответ на чрезмерную нагрузку, совсем недавно сводилось к классическим состояниям, таким как стенокардия покоя и напряжения, нестабильная стенокардия, ИМ, безболевая ишемия миокарда, которые на современный взгляд понимания патологических процессов, наблюдаемых при ишемической атаке, не могут объяснить те патологические состояния, с которыми приходится сталкиваться в своей практике врачам-терапевтам, кардиологам, и прежде всего, кардиохирургам [73, 143, 144, 196].

Согласно литературным данным, почти у 50% больных со стабильной стенокардией, у которых была выполнена диагностическая коронарная ангиография, а также у 10-20% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) коронарные сосуды не имели изменений либо отмечались их незначительные изменения (до 50% сужения сосудистого просвета) [80, 86].

По данным ряда авторов, в 14,6% случаев у больных с жалобами на боли в грудной клетке и с наличием подозрений на поражение сосудов сердца, также при проведении коронарной ангиографии не наблюдалось наличие изменений в коронарных сосудах [133].

В настоящее время в отечественных и европейских рекомендациях по стабильной ИБС, при наличии болевого синдрома в груди на фоне отсутствия обструктивных изменений в сосудах сердца, часто употребляется, в том числе в клинической практике, термин микрососудистая стенокардия (МСС). МСС считается вторичной, если возникает на фоне специфических поражений коронарных артерий (кардиомиопатии, аутоиммунные заболевания, АГ). Однако, во многих случаях к развитию МСС приводит наличие изолированной микрососудистой дисфункции коронарных артерий (прежде всего у лиц женского пола), которая приобретает превалирующую значимость в возникновении эпизодов стенокардии либо ишемического поражения сердечной мышцы. В этом случае форма МСС является первичной [92, 148, 200].

На сегодняшний день группой COVADIS были разработаны ряд критериев для диагностики МСС, представляющие собой триаду признаков [147, 200]:

1) появление болей в грудной клетке (стенокардия), чаще всего при нагрузке (в некоторых случаях и в спокойном состоянии);

2) признаки ишемии на ЭКГ (депрессия сегмента ST) при применении нагрузочной пробы либо других неинвазивных проб, предназначенных для диагностики ишемии миокарда;

3) отсутствие изменений либо незначительные изменения со стороны коронарных сосудов согласно данным коронарной ангиографии.

Не во всех случаях МСС по своей клинической картине соответствует СС, которая возникает при напряжении. В ряде случаев патология может проявляться в виде ОКС с появлением значительных и продолжительных по времени болей в груди и нарушением процессов реполяризации на ЭКГ [148, 200].

Ввиду того, в области изучения вопросов МСС имеются лишь единичные случаи проведения клинических контролируемых исследований, учеными было принято решение провести отдельное трехлетнее рандомизированное клиническое проспективное слепое исследование WARRIOR (Women's ischemia trial to Reduce events in non-Obstructive CAD) среди 50 центров в США, которое охватывает 4422 пациента женского пола, у которых имеются признаки ишемического поражения сердечной мышцы (стабильная стенокардия либо ее варианты) на фоне отсутствия обструктивных поражений артериальных сосудов сердца (при стенозе сосуда менее 50%) [22]. Ученые полагают, что применение интенсивного консервативного лечения позволит уменьшить риск возникновения коронарных событий на 20%.

Такая настороженность обусловлена тем, что несмотря на тот факт, что хотя у лиц женского пола развитие ИБС наблюдается, как правило, на 7-10 лет позже, чем у лиц мужского пола, инфаркт миокарда является основной причиной летального исхода среди лиц женского пола. Установлено, что ОКС

отмечается среди лиц мужского пола в возрасте до 60 лет в 3-4 раза чаще, чем у лиц женского пола аналогичного возраста, однако среди людей старше 75 лет данная патология чаще регистрируется среди лиц женского пола. Согласно сведениям регистров, атипичная картина ИМпСТ чаще встречается среди пациентов женского пола, составляя 30% случаев [34, 121, 124, 201].

Таким образом, ведущей причиной развития наиболее часто встречаемой формы ИБС — стенокардии, является региональное транзиторное нарушение коронарного кровотока, отличительной особенностью которого является переход периода ишемического поражения сердечной мышцы в фазу восстановления кровообращения - реперфузии [51, 69, 100].

В связи с этим, последние десятилетия пристальное внимание уделяется не только экспериментальным, особенно инвазивным методам улучшающим перфузию миокарда, но и неинвазивным способам предотвращения ишемическо-реперфузионных повреждений миокарда, так как решение данного вопроса является важной проблемой кардиологии.

1.2. Артериальная гипертензия как предиктор ИБС. Новые представления о неконтролируемой артериальной гипертензии и форм резистентности к антигипертензивной терапии

Артериальная гипертензия поражает четверть населения мира и является ведущим поддающимся изменению фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Среди молодых людей артериальная гипертензия также распространена и у взрослых в возрасте от 20 до 40 лет наблюдается у каждого 8-го, то есть у 12,5% из них [103].

Раннее лечение АГ, как правило, рекомендовано лицам с высоким 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако следует учитывать, что наличие артериальной гипертензии в молодом возрасте увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в среднем возрасте [39, 44, 88].

Чаще всего, АГ способствует более раннему развитию ИБС, сердечной недостаточности, инсульта и транзиторных ишемических атак [59, 60, 65, 87].

Национальные руководства по АГ не рассматривают профилактику ССО у молодых людей с низким риском АГ так же комплексно, как у пожилых пациентов. Кроме того, при оценке риска у молодых пациентов делается акцент на САД, которое у молодых не имеет тесной взаимосвязи с сердечно-сосудистыми конечными точками [88, 170].

Кардиоваскулярные осложнения АГ нередко могут иметь место и в молодом возрасте. В краткосрочной перспективе это связано с более высокой частотой гипертрофии ЛЖ [93] и изменениями головного мозга, что позволяет предположить, что АГ у молодых людей способствует развитию кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний [89, 90].

При пролонгированном исследовании показано, что повышенное САД в молодом возрасте имеет более тесную связь с развитием кальциноза коронарной артерии через 15 лет, чем целый ряд других прогностических факторов, возникающих в последующем [113].

Таким образом, выявляемые воздействия высокого АД в молодом возрасте на здоровье в долгосрочной перспективе, указывают на необходимость своевременного решения проблем кардиоваскулярных нарушений у лиц молодого возраста, не откладывая их до среднего возраста [1, 27].

Это важно, потому что пациенты с гипертонией в молодом возрасте имеют более низкую осведомленность о рисках развития ИБС, более низкую обеспокоенность о необходимости своевременной диагностики ИБС и надлежащего контроля за АД, чем пожилые люди [79].

Неподдающаяся контролю РАГ является наиболее частым фактором, способствующим развитию ИБС и важнейшим фактором, значительно увеличивающим смертность и ухудшающим прогноз [81, 83, 123, 169, 195].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с АГ, предложенным в 2017 году совместно Американским Колледжем кардиологов (АСС) и Американской кардиологической Ассоциацией (АНА) и др., АГ, требующая для достижения целевых цифр АД менее 3 антигипертензивных препаратов (АГП), называется КАГ, а при

отсутствии эффекта – неконтролируемой АГ. Резистентная и рефрактерная АГ рассматриваются как два разных клинических фенотипа неконтролируемой АГ, которые отличаются по эффективности лекарственной антигипертензивной терапии (АГТ) [81, 119, 184]:

- при отсутствии снижения АД до целевых цифр на фоне приёма оптимальных доз трёх АГП (включая тиазидный диуретик) АГ рассматривается как РАГ;
- достижение эффекта на фоне приёма менее 5 АГП – как контролируемая резистентная АГ;
- если при АГ не достигается целевое АД на фоне применения 5 и более АГП разных групп, то АГ обозначается как неконтролируемая рефрактерная АГ.

Следует отметить, что ранее для обозначения РАГ использовался и термин «рефрактерная гипертензия» [25, 77, 149, 182, 203].

В работе ряда авторов установлено повышение риска развития ИМ на фоне РАГ, по сравнению с пациентами с КАГ, в 2,2 раза [96].

Точно оценить распространенность РАГ крайне сложно, о чем свидетельствует широкий диапазон (12–46%), зарегистрированный в наблюдательных исследованиях и клинических испытаниях [97, 165, 189, 198].

Эта неточность обусловлена как разнообразием изученных популяций гипертоников, так и разнообразием используемых алгоритмов лечения АГ [66, 71, 72].

Однако в недавнем отчете регистра предполагалось, что РАГ [согласно определению АНА] превалирует у пятой части пациентов с минимум тремя факторами риска атеросклероза или установленным кардиоваскулярным заболеванием [45, 47, 68, 183].

Последние годы РАГ стала объектом повышенного внимания, однако по-прежнему мало данных о влиянии РАГ на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с подтвержденной ИБС [46, 48, 149, 203].

Ишемическая болезнь сердца, в частности, является основной причиной летальности по всему миру и чаще встречается у пациентов с РАГ, чем у пациентов с КАГ [37, 122, 189].

Заслуживают особого внимания результаты широкомасштабного, проспективного исследования [168], проведенного в рандомизированных группах пациентов в возрасте 50 лет и старше, с КАГ и РАГ. Авторы установили, во-первых, большую частоту РАГ среди пациентов с АГ и клинически стабильной ИБС (38%), во-вторых, многомерную взаимосвязь резистентной гипертонии с нефатальным ИМ, внезапной смертью от всех причин и другими сердечно-сосудистыми событиями.

Резюмируя, авторы подчёркивают важность своевременного выявления РАГ или риска её развития у больных ИБС, что может способствовать оптимизации ведения больных и предупреждению тяжёлых осложнений и смерти, что подтверждает важность и необходимость проводимого нами исследования.

Для РТ как изучение частоты ИБС, так и РАГ, имеет важную медико-социальную значимость, в плане появления возможности изучения эффективности некоторых нестандартных лечебно-профилактических вмешательств, в группах пациентов с наиболее частыми формами ИБС. Необходимость такого исследования связана с трудностями в доступе к современным, эффективным методам терапии ИБС и РАГ, возникшими в период после пандемии COVID-19. В этой связи, изучение частоты ИБС у пациентов молодого и среднего возрастов с РАГ, с оценкой эффективности некоторых нестандартных лечебно-профилактических вмешательств, имеет важное теоретическое и научно-практическое значение.

1.3. Феномен ишемического прекондиционирования миокарда - как кардиопротективное воздействие: возможность применения при стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертонии

Широкое применение способов реваскуляризации миокарда позволило значительно повысить эффективность терапии ИМ; при этом широкое применение способов тромболизиса и ангиопластики позволило выявить ряд проблем относительно синдрома реперфузионного повреждения миокарда. К числу наиболее грозных проявлений данного синдрома относится развитие некроза сердечной мышцы либо угрожающих для жизни пациента аритмий [32, 126].

Несмотря на достаточно большое количество наблюдений, демонстрирующих эффективность реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС, некоторые факторы (такие как вероятность возникновения КВО в периоперационном периоде, высокая стоимость инвазивных вмешательств, при невозможности назначения антиагрегантной терапии, и др.), указывают на необходимость активного поиска неинвазивных способов улучшения перфузии миокарда [29, 30, 38, 50].

Избежание развития ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда достигается при повышении устойчивости кардиомиоцитов, то есть их адаптации к эпизодам ишемии. В этом ключе феномен ИП миокарда на фоне нескольких кратковременных случаев ишемии-реперфузии занимает ведущее место среди кардиопротективных воздействий. Таким образом, предупреждение ишемического повреждения сердечной мышцы либо её ослабление относится к числу наиболее значимых задач в области кардиологии [24, 61, 132, 162]. Учитывая, что на сегодняшний день невозможным является полное устранение непосредственного этиологического фактора ишемии миокарда, ведущее место в терапии данной патологии занимают способы защиты миокарда на фоне протекающих процессов ишемии/реперфузии [18, 54, 74].

Большое значение в профилактике развития ИМ имеют методы защиты миокарда — предупреждение возникновения ишемическо-реперфузионного повреждения сердечной мышцы [21]. Особую роль в этом плане играет феномен ИП миокарда, при котором происходит значительное увеличение

резистентности клеток сердечной мышцы к ишемически-реперфузионному повреждению, в условиях возникновения некоторого количества коротких эпизодов ишемии-реперфузии [31, 43].

Необходимо помнить и о некоторых изменениях в процессах метаболической адаптации сердечной мышцы – то есть об ИП миокарда (ослабление, усиление), возникающего вследствие некоторых патологических изменений, а также вследствие развития сопутствующих патологий. Также некоторые из применяемых лекарственных средств могут оказать то или иное влияние на состояние ИП миокарда, ослабляя его эффективность. По этой причине, большую актуальность имеют более подробные исследования особенностей процессов адаптации сердечной мышцы к ишемическим изменениям, а также разработка новых методов защиты тканей миокарда от ишемических поражений [185, 196, 206].

Таким образом, феномен ишемического прекондиционирования миокарда обусловлено значительным усилением резистентности тканей миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению при последовательных, кратковременных эпизодах ишемии-реперфузии, и играет одну из ведущих ролей в процессах кардиопротекции [31, 43, 49, 82, 144, 153].

На это указывают и американские ученые S.H. Rezkalla, и R.A. Kloner в опубликованной своей работе «Preconditioning in humans» [185].

О данном феномене впервые в 1984 году упоминали R. Lange et al., которые в результате проведения экспериментальных исследований на животных обнаружили, что исчерпание внутримитохондриального запаса АТФ наблюдается гораздо реже после возникновения нескольких кратковременных эпизодов ишемий относительно однократного случая возникновения ишемии. В 1986 году о феномене ИП миокарда сообщали и такие авторы, как С.Е. Murry et al. [156].

При этом было установлено, что уровень АТФ в сердечной ткани уменьшался только во время первого короткого случая возникновения ишемии и далее после возникновения последующих случаев ишемии он уже не

снижался, что способствовало предупреждению развития некроза в клетках миокарда. Таким образом, на фоне возникновения нескольких случаев ишемии происходит активация процессов адаптации, позволяющих защитить ткани сердца от дальнейшей более продолжительной ишемии. Такое состояние получило название - феномен *ишемического прекондиционирования* [156].

В результате проведения дальнейших экспериментальных исследований на животных С.Е. Murry et al. (1991) обнаружили, что для возникновения состояния прекондиционирования миокарда достаточным было создание 4 циклов сужения коронарных сосудов продолжительностью по 5 минут с промежутками реперфузии между ними длительностью также по 5 минут [158]. В случае окклюзии коронарных сосудов продолжительностью до 40 минут объем некротического поражения тканей миокарда составлял 30%, а при 5-минутных коронарных окклюзиях четырьмя эпизодами ИП миокарда этот показатель составлял лишь 7%. Уменьшение вероятности развития ИМ при остром коронарном синдроме является "золотостандартным" свойством феномена ИП миокарда. При развитии острой ишемии данный процесс позволяет предупредить возникновение ИМ, а в случае его возникновения, ИП миокарда позволяет сократить площадь пораженных некрозом тканей миокарда, уменьшить риск развития аритмий, предупредить возникновение серьезных дисфункций со стороны сердечной мышцы ЛЖ, а также снизить риск его повреждений, обусловленных реперфузией [158].

Существует также и такое понятие, как *«отдаленное ишемическое прекондиционирование»*, которое впервые предложили К. Przyklenk et al. [176]. Данные ученые установили, что при непродолжительной окклюзии огибающей коронарной артерии наблюдается уменьшение ишемии в сердечной мышце, по которой кровь поступает из передней нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Несколько позднее другими учеными было установлено, что резистентность сердечной мышцы к ишемическому повреждению значительно увеличивается помимо самих случаев кратковременной ишемии-реперфузии

сердечной мышцы, также и вследствие ишемии-реперфузии других органов, таких, как почки, тонкий кишечник, скелетная мускулатура. Такой феномен стали именовать, как *дистантное ишемическое preconditionирование* сердечной мышцы в отличие от вышеуказанного варианта *локального ишемического preconditionирования* [95, 171].

То есть, помимо местного применения в миокарде, ИП миокарда может быть также вызвано кратковременными перерывами в кровообращении в других органах, а именно в скелетных мышцах. Дистанционное ишемическое preconditionирование может предусматривать и введение стимула во время ишемии миокарда, перед реперфузией [134, 160].

При применении ИП миокарда в клинической практике было установлено, что у пациентов с ИМ и наличием в анамнезе случаев стенокардии, в отличие от группы пациентов с ИМ без наличия в анамнезе признаков поражения сердца, площадь некротического поражения миокарда была меньше, сократительная способность ЛЖ была выше, а также ниже была частота случаев возникновения желудочковых, включая фатальных, аритмий, что отражалось на более благоприятном их прогнозе [17, 111, 191].

Авторы D. Tzivoni и S. Maubaum (1997) изучали результаты проведения в течение 24 часов ЭКГ-исследования у пациентов с ИБС. При этом авторы исследовали изменение сегмента ST до и после проведения физических нагрузок, и отмечали, что у больных с несколькими последовательными случаями ишемии, объем ишемического поражения сердечной мышцы был ниже. Данный вариант кардиопротекции наблюдается у больных с ИБС с ежедневной деятельностью, то есть этот вариант можно считать аналогичным варианту ИП миокарда [197].

Такой результат экспериментальных исследований изменил мнение о неблагоприятном воздействии кратковременного ишемического поражения сердечной мышцы на дальнейшее течение ИБС, что способствовало широкому внедрению данного метода кардиопротекции в практическую медицину [95, 179, 188].

Активизация процесса ИП миокарда консервативными либо другими способами считается перспективной в области лечения пациентов с ИБС [161].

Периоды развития ИП миокарда. Сохранение жизнеспособности сердечной мышцы при развитии ишемии достигается за счет *адаптации к состоянию гипоксии*, которая подразделяется на два периода в зависимости от продолжительности течения ишемии. Ранний (классический) период или *«первое защитное окно»*, при котором происходит кратковременная компенсаторная реакция органа и тканей, которая характеризуется преходящим повреждением миокарда, не приводящим к их некрозу. В *раннем периоде* отмечается защита сердечной мышцы от ишемического воздействия на протяжении до 120 минут [110, 172, 173].

Во время периода кратковременной адаптации возникает переход на анаэробный гликолитический процесс. В этом случае наблюдается исчерпание запасов макроэргических фосфатов (АТФ, КФК - креатинфосфокиназа) в тканях сердечной мышцы, в результате чего первоначально возникают расстройства со стороны диастолической фазы релаксации клеток миокарда, и тем самым, уменьшается сократительная способность миокарда в зонах ишемического поражения [20, 146, 157].

При кратковременном 5-минутном эпизоде ишемии (т.е. при возникновении обычной ангинозной боли) длительность последующего ослабления сократительной способности ЛЖ составляет в среднем 3 часа, а при возникновении более длительного 15-минутного эпизода ишемии – эта длительность достигает 6 часов и выше [58].

В то же время имеются данные о защитном действии ИП миокарда, наблюдаемом через сутки и более после прекондicionных стимулов [64]. Это явление получило название *позднего прекондicionирования (поздний этап)*, или *«второе защитное окно»* или *фаза «выживания»* [128, 152].

Диагностически значимыми для ИП миокарда считаются: эпизоды горизонтальной или косонисходящей депрессии ST на 100 мкВ и более, отчётливая связь с двигательной активностью, приступы стенокардии (или

безболевого ишемия миокарда) продолжительностью не менее 1 минуты, интервалом между отдельными эпизодами не менее 1 минуты (известное правило «1-1-1») [107, 202].

Фаза выживания представляет собой период самосохранения сердечной мышцы на фоне протекающей длительной ишемии. Данная фаза (поздний этап) наступает примерно спустя 1 сутки от момента воздействия первичного фактора и продолжается в среднем до 2-х суток [55, 64, 128]. Симптоматически состояние ИП миокарда представляет собой состояние «прохождения через боль» [57, 138].

Следовательно, феномен ИП миокарда, позволяющий в результате возникновения кратковременных случаев ишемии-реперфузии тканей миокарда усилить их резистентность к дальнейшему, более значительному ишемическому воздействию, в своем течении имеет два периода: ранний период (при котором продолжительность защиты миокарда длится первые 60-90 минут) и поздний период (при котором кардиопротекция наступает спустя сутки от момента воздействия первичного фактора и продолжается в среднем до 2-3-х суток). В последнее время также приводятся сведения о благоприятном влиянии ИП миокарда в отдалённом периоде [84, 106].

В целом, при оценке приспособительных реакций миокарда нужно учитывать и ряд других эффектов в ответ на ишемию. Следует учитывать, что больные во время проведения нагрузочных тестов могут испытывать ангинозные приступы, при этом продолжать нагрузку, и спустя определенный период времени боль исчезает. Свидетельством наличия прекодиционирования является появление во время проведения неоднократных нагрузочных тестов у пациентов со стенокардией напряжения состояния разминки, либо так называемого разогревания (warm-up), при котором увеличивается уровень переносимости последующей физической нагрузки спустя несколько минут (в среднем спустя 10 минут) после проведения первой положительной пробы [98, 136].

К числу более значительных компенсаторных реакций со стороны сердечной мышцы в ответ на возникновение ишемического состояния относятся и «*новые ишемические синдромы*», такие как замедление физиологических процессов миокарда (состояние гибернации), расстройство процессов расслабления-сокращения сердечной мышцы (состояние оглушенности – «станнинг», при котором на фоне сохранения кровотока в сердечной мышце отмечается ослабление его сократительной способности), прекондиционирование, то есть формирование второго окна защиты [7, 58].

«*Прекондиционирование – второе окно защиты*». Данный феномен «классического (отдалённого) ИП миокарда» представляет собой синдром так называемой «разминки» (*Warm-up Phenomen*), другое его название «перехаживание» (*Walk-Through-Angina*), и характеризуется постепенным снижением числа случаев ангинозных приступов и их выраженности, во время выполнения умеренной физической либо бытовой нагрузки [91, 174, 175].

Принимая во внимание большое число разнообразных проявлений ишемического синдрома, а также отсутствие точного определения прогнозирования изменений коллатерального кровообращения в сердечной мышце и его функционального состояния, можно полагать, что возникающие «новые ишемические синдромы» у одного и того же пациента могут иметь различные сочетания и выполнять различные функции [137, 207].

Особенности течения ИП миокарда. По данным литературы последних лет, механизмы развития прекондиционирования условно подразделяются на три следующих друг за другом этапа: 1) триггерный этап, характеризующийся распознаванием стимула; 2) сигнальный этап, при котором происходит передача стимула с помощью ферментов-медиаторов и 3) эффекторный этап, при котором происходит непосредственное влияние на клетки-мишени, которые обеспечивают защиту сердечной мышцы. Триггеры представляют собой эндогенные биологически активные вещества, которые выделяются в сердечных мышцах во время процессов ишемии-реперфузии [108, 129].

На первом этапе ИП миокарда (триггерном) происходит кумуляция в миокарде вследствие нескольких кратковременных случаев ишемии рецепторосвязанных и рецепторонесвязанных триггеров (рисунок 1.1).

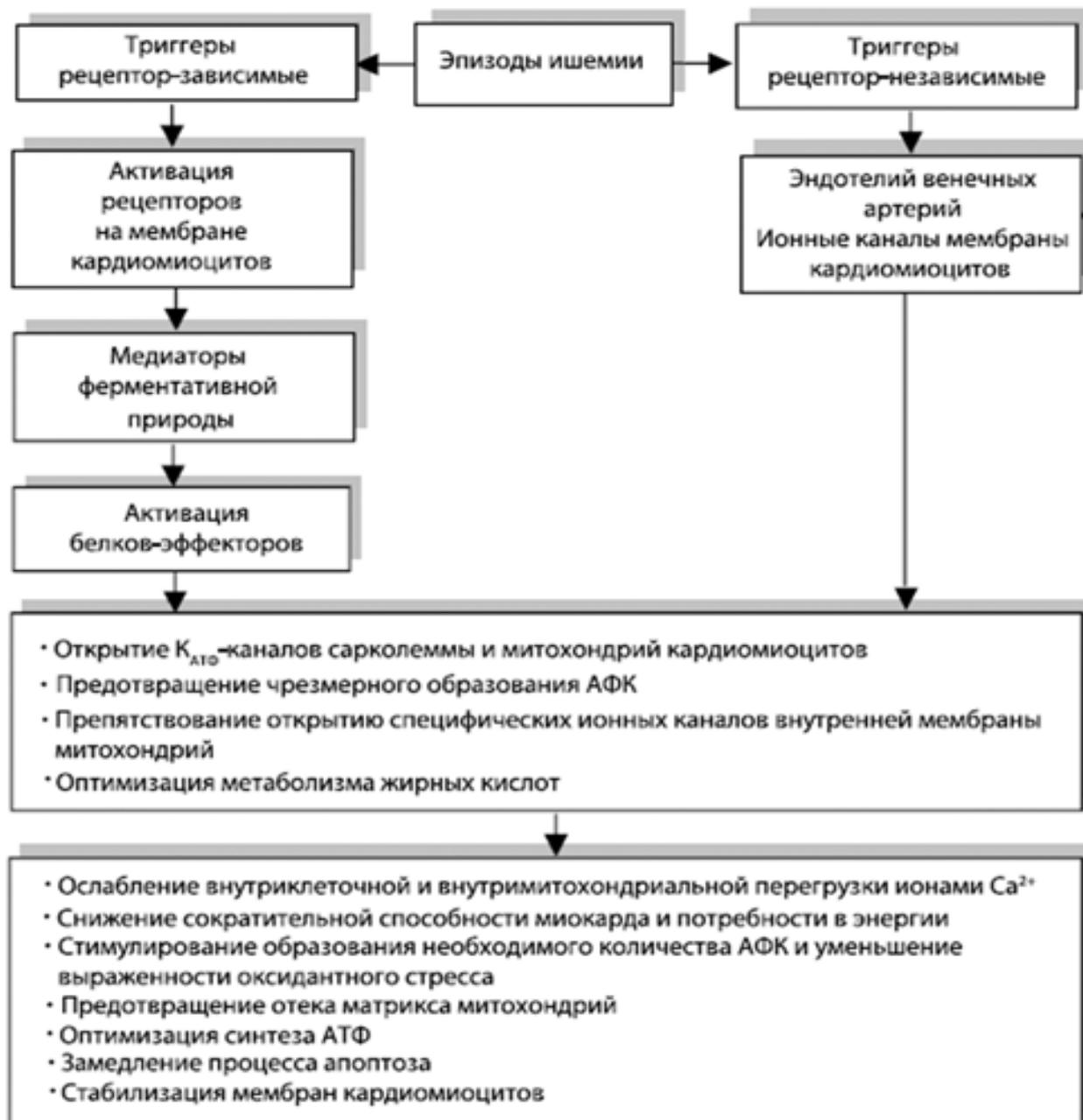


Рисунок 1.1. - Механизмы preconditionирования миокарда

Рецепторозависимыми являются вещества, которые участвуют в активации процесса ИП миокарда за счет усиления деятельности специфических рецепторов, расположенных на мембране клеток миокарда (к таковым относятся опиоиды, норадреналин, аденозин, брадикинин и т.д.).

Рецепторнезависимыми являются вещества, которые оказывают непосредственное влияние на эндотелий, а также на ионные каналы клеточных мембран сердечных и сосудистых клеток (к таковым относятся АФК, ионы кальция, оксид азота и т.д.) [141, 204].

Следующим этапом является передача сигнала от рецепторов к клеточным мишеням кардиопротекции, активация белков-эффекторов, а именно митохондриальных и сарколеммальных K_{ATP} -каналов, NO-синтазы [40], в результате которого не происходит избыточное формирование АФК, не открываются специфические ионные каналы на внутренней мембране клеточных митохондрий, а также восстанавливается нормальный обмен жирных кислот [40, 105, 194].

Дистанционное ишемическое preconditioning также включает активацию гуморальных и/или нейрональных путей, которые, действуя на миокард, вызывают открытие ATP -чувствительных митохондриальных калиевых каналов - K_{ATP} (которые играют большую роль в возникновении феномена ИП в миокарде) и препятствованию открытию специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий, делая кардиомиоциты менее чувствительными к гибели клеток, вызванной ишемией [95, 116, 127].

Имеются также указания на важность гипоксия-индуцируемого фактора 1, который является ведущим генетическим фактором адаптации при развитии гипоксии. Полагается, что данный фактор занимает важную защитную роль при ИБС и нарушениях кровотока, путем регуляции процесса поступления и усвоения кислорода, процессов образования новых кровеносных сосудов, ремоделирования сосудов, обмена глюкозы, а также регуляции окислительно-восстановительных реакций [28, 187].

Некоторые авторы изучали и вопросы возможного рецептор-опосредованного влияния мелатонина, который вырабатывается эпифизом в ночное время. Известно, что мелатонин относится к числу основных синхронизаторов биоритмов человека, а также обладает антиоксидантной способностью и принимает участие в механизмах ИП миокарда [135].

Установлено, что в клетках центральной нервной системы и сердечной мышцы содержится белок циркадного ритма 2 (PER2), который активируется под влиянием световых лучей на организм человека и принимает участие в процессе ИП миокарда [94]. Также было установлено, что под воздействием ультрафиолетовых лучей происходит активация NO-синтазы в клетках дермы и скопление активных форм NO, которые выходят из слоев эпидермиса и дермы и попадают в общий кровоток. На фоне увеличения количества нитритов, нитратов и аммониевых производных происходит кратковременное расширение сосудов и падение уровня АД на системном уровне; скапливаемые в клетках миокарда нитриты активизируют сложный каскад биохимических реакций, в результате чего возникают определенные расстройства со стороны клеточного редокс-статуса с развитием ИП миокарда [94].

В результате описанных выше процессов происходит ряд изменений:

- 1) снижение концентрации ионов Ca^{2+} в клетках, включая митохондрии;
- 2) ослабление сократительной функции сердечной мышцы и, тем самым, снижение его потребности в энергии;
- 3) предотвращение чрезмерного образования активных форм кислорода и снижается интенсивность окислительного стресса;
- 4) предупреждается развитие отёка митохондриального матрикса;
- 5) нормализуется выработка АТФ;
- 6) снижается интенсивность процесса апоптоза;
- 7) обеспечивается структурная стабильность мембран клеток миокарда.

Таким образом, компенсаторные функции процесса ИП миокарда заключаются в увеличении жизнеспособности клеток сердечной мышцы и эндотелиальных клеток сосудов миокарда в зоне возникновения ишемии [12], а также в образовании новых сосудов, которые позволяют оптимизировать метаболическое обеспечение и усилить регенераторные свойства зрелых клеток сердечной мышцы [14, 42, 75, 142].

1.3.1. Применение эффектов ишемического preconditionирования миокарда в клинической практике

Повышение активности процесса ИП миокарда консервативными либо другими методами является перспективным направлением в лечении пациентов с ИБС [161].

Сложный каскад внутриклеточных событий на фоне ИП миокарда приводит к усилению резистентности сердечной мышцы к последующему, более значительному ишемическому воздействию. Такой протективный эффект доступных методов ИП миокарда можно использовать в клинической практике в программах восстановительной терапии [4, 104].

Чтобы применить эффекты ИП миокарда в клинической практике, необходимо и важно знать и об изменениях (угнетение, стимулирование) метаболической адаптации миокарда – ИП миокарда во время возникновения различных патологических изменений, а также при наличии сопутствующих патологий. Также при использовании в лечении больных определенных лекарственных средств может наблюдаться неблагоприятное воздействие либо усиление процесса ИП миокарда, в результате возникает его ослабление либо полное прекращение, и наоборот – активировать ИП миокарда с увеличением длительности его течения. Таким образом, большое значение имеет более глубокое исследование вопросов адаптации тканей сердечной мышцы к ишемическому воздействию, а также разработка новых способов кардиопротекции [166, 167, 196, 206].

Так, при ИП миокарда можно предположить кардиопротективное влияние таких веществ, как ингибиторы аденозин-превращающего фермента - иАПФ (посредством брадикинина) и β -блокаторы (посредством оксида азота), но при этом практически невозможно определить роль других лекарственных средств. Было установлено, что нитраты обладают двойным эффектом воздействия на феномен предидемии, который приводит к возникновению ИП миокарда: при их использовании с целью купирования ангинозного приступа, наблюдается

снижение ИП миокарда, несмотря на то, что оксид азота, вырабатываемый из L-аргинина, способствует активации ИП миокарда.

Применение антиаритмических препаратов (β -блокаторы) [99, 114, 117] может влиять кардиопротективно или при неэффективности антиаритмических препаратов III класса (амиодорон, соталол) - происходит блокирование калиевых каналов в кардиомиоцитах и ослабление ИП миокарда [117, 159]. Это показывает, что влияние ряда антиангинальных и антигипертензивных препаратов на ИП миокарда нуждается в более глубоком изучении.

Особенности влияния возраста и пола пациентов на эффективность ИП миокарда у пациентов с ИБС тоже представляют особый интерес. Рядом авторов [102] было установлено наличие определенной корреляционной взаимозависимости между возрастом больного и способностью сердечной мышцы к оптимальной реакции на прекондиционирование.

Так, было установлено [112], что в группе больных старшей возрастной категории независимо от количества случаев индуцируемой ишемии и её длительности, отмечалось сохранение уязвимости клеток миокарда к острому дефициту кислорода.

Согласно результатам исследования P. Abete et al. [82], у больных с ИМ в возрасте не старше 65 лет с наличием в анамнезе приступов стенокардии, реже наблюдались случаи кардиогенного шока, застойных форм сердечной недостаточности, и ниже была частота случаев внутригоспитальной смертности, чем в группе больных аналогичного возраста без наличия в анамнезе стенокардии.

Другие авторы сообщают, что наличие эпизодов стенокардии у пациентов с ИМ в возрасте старше 65 лет не оказывало значимого влияния на уменьшение риска развития осложнений и летального исхода, что свидетельствует об уменьшении по мере увеличения возраста адаптационной способности сердечной мышцы. Считается, что с возрастом в миокарде происходят структурно-функциональные изменения в рецепторах, сигнальных аппаратах и эффекторах, которые принимают участие в формировании процесса

прекондиционирования, вследствие чего адаптационные возможности миокарда ослабляются [16, 151].

Большое значение имеет возможность восстановления ослабленной с возрастом устойчивости миокарда к ИП миокарда путем применения физических нагрузок, а также назначения низкокалорийной диеты. При этом применение данных методов по отдельности оказалось менее эффективным, чем их комбинированное применение [141].

Относительно влияния пола пациентов на ИП миокарда, в ряде работ приводятся данные о том, что имеющиеся в организме женщин эстрогены обладают протективной способностью, в том числе и в отношении миокарда [155]. Большое значение в механизме кардиопротекции имеет его благоприятное воздействие на состояние липидного обмена и функциональное состояние сосудистого эндотелия. В этой связи можно считать, что в среднем возрасте снижение содержания женских половых гормонов может сопровождаться угнетением ИП миокарда.

Также было установлено, что имеющийся в организме мужчин гормон тестостерон также оказывает определенное влияние на адаптационные процессы за счет активации митохондриальных K_{ATP} каналов (снижение интенсивности ИП миокарда) и обладает определенными протекторными свойствами в отношении миокарда [190].

Влияние сопутствующих заболеваний на ИП миокарда не вызывает сомнений. По данным ряда авторов [108, 109], при некоторых патологиях, таких как атеросклероз, метаболический синдром, чрезмерно избыточный вес, сахарный диабет, АГ, может наблюдаться ослабление эффекта ИП миокарда.

При этом в литературе [163] встречаются данные о том, что у больных с СД на ранних его стадиях наблюдается усиление естественных механизмов кардиопротекции, которые при этом быстро исчерпываются, в результате чего сердечная мышца становится очень восприимчивой к ишемическому воздействию, а феномен ИП миокарда не запускается.

Приводятся разноречивые сведения относительно влияния дислипидемии/атеросклероза на процесс ИП миокарда. При этом наиболее аргументированными являются данные о том, что расстройства липидного метаболизма оказывают неблагоприятное воздействие на процесс прекондиционирования; было установлено, что при использовании лекарственных средств, способствующих уменьшению концентрации холестерина в крови (статинов), происходит увеличение протекторной способности миокарда [131].

Также приводятся неоднозначные данные относительно влияния артериальной гипертензии на процесс ИП миокарда. Согласно результатам экспериментального исследования на гипертензивных крысах [153], восстановление нормального уровня АД сопровождалось увеличением эффективности ИП миокарда.

По данным исследования других авторов, при создании состояния артериальной гипертензии у наблюдаемых животных отмечалось сохранение кардиопротекторной способности ИП миокарда [145].

Таким образом, было установлено, что ИП миокарда позволяет снизить частоту случаев наступления летального исхода и заболеваемости у больных с ИБС. При этом данный способ не имеет широкого применения в практической медицине, так как он использовался лишь в лечении больных с острым ИМ и нестабильной стенокардией. Вместе с тем, влияние ряда сопутствующих патологических состояний на эффективность ИП миокарда в настоящее время (в век «полиморбидности») требует изучения. Разнонаправленность заключений по данному вопросу указывает на необходимость всестороннего исследования возможностей применения ИП миокарда не только при ИБС, но и при сопутствующей АГ.

1.3.2. Длительное ишемическое прекондиционирование миокарда

Феномен ИП миокарда на сегодняшний день вызывает большой клинический интерес ввиду того, что он позволяет усилить протекторные

способности миокарда и повысить метаболические адаптационные способности в отношении нелетальной ишемии, что имеет огромное значение для больных с низким коронарным резервом [41, 109, 140, 141].

Результаты клинического исследования состояния ИП миокарда сердечной мышцы у пациентов с ИБС свидетельствовали о недолгосрочном протективном воздействии на сердечную мышцу [23].

В своих работах M.V. Cohen и X.M. Yang (1994) приводят результаты экспериментального исследования, проведенного на кроликах, и отмечают, что при ишемическо-реперфузионном поражении миокарда очень частые случаи возникновения ИП миокарда (в количестве 40-65 эпизодов в течение 3-4 суток) способствуют снижению кардиопротективной возможности ИП миокарда [101].

Как отмечают В.В. Тодосийчук и В.А. Кузнецов (2005), применение серийных нагрузочных тестов может выступать в роли модели ИП миокарда, при возникновении «прерывистой» ишемии у пациентов со стенокардией напряжения и безболевым ишемией миокарда наблюдается усиление процессов прекодиционирования [62].

В работах С.Е. Papadopoulos et al. (2005) указано отсутствие значительных различий при исследовании состояния кардиопротекции у больных с более чем 4-мя случаями стенокардии напряжения в течение двух суток до возникновения ИМ и у больных с одиночными случаями ангинозного приступа. В этой ситуации стенокардия напряжения выступала в роли аналога ИП миокарда. Таким образом, неоднократные случаи стенокардии, предшествующие длительной коронарной ишемии, не оказывают значимого влияния на восприимчивость миокарда к эффектам ИП миокарда [154].

При экспериментальном исследовании, проведенном на свиньях, было установлено, что при продолжительном течении ИП миокарда кардиопротекция являлась более устойчивой, чем при классическом недолгосрочном течении ИП миокарда. Длительное ИП миокарда применялось в течение 3 суток с промежутками в 12 часов. Также было установлено наличие различий в механизмах прекодиционирования между однократными и

неоднократными случаями ИП миокарда. Регуляция однократного эпизода ИП миокарда, в отличие от длительного, осуществляется выработкой оксида азота и может подвергаться блокированию под воздействием блокаторов синтеза оксида азота [181].

В своей работе М.С. Лука (2013) приводит результаты изучения ежедневного применения ИП миокарда у здоровых лиц в возрасте 20-30 лет. При этом автор изучал три основных момента: 1) влияние ишемии-реперфузии на состояние функции эндотелия; 2) влияние ишемии-реперфузии на состояние функции эндотелия после однократного случая ИП миокарда и 3) после 7-дневных неоднократных случаев ИП миокарда. В ходе данного исследования было установлено, что в результате ишемии-реперфузии происходит ослабление функции эндотелия, при этом однократный случай ИП миокарда позволял предотвратить данное воздействие, а 7-дневное ИП миокарда обеспечивало длительную протекцию эндотелия от поражающего эффекта ишемии-реперфузии [106].

В исследованиях Y. Liang (2015), проведенных среди 40 больных с предстоящим аортокоронарным шунтированием, изучалось влияние продолжительного ИП миокарда на состояние функции эндотелия. Все больные были распределены на 2 группы: пациенты с ИП миокарда (20 человек) и пациенты с ИБС (20 человек). ИП миокарда проводилось по следующей схеме: 4 цикла ишемии-реперфузии 3 раза в день в течение 20 дней. Автором было установлено, что длительное ИП миокарда способствует улучшению показателей состояния эндотелиальной функции, оказывая влияние на поток-опосредованную вазодилатацию, общее число CD34+ моноцитов, синтез эндотелиального оксида азота [150].

Является очевидным, что ИП миокарда и воздействия, которые имитируют данное состояние, могут эффективно использоваться с целью снижения выраженности ишемического поражения миокарда у больных с острым ИМ перед проведением плановых хирургических вмешательств, в данном случае перед выполнением кардиохирургических вмешательств. ИП

миокарда также может применяться с целью уменьшения последствий ишемического воздействия, отмечаемых у пациентов высокого риска во время выполнения коронарной ангиографии, при которой суженный сосуд кровоснабжает большой участок сердечной мышцы.

Несмотря на то, что ИП миокарда считается одним из наиболее эффективных способов снижения интенсивности ишемического некроза при коронарной окклюзии артериальных сосудов, необходимым является проведение более глубоких исследований и клинических испытаний перед его широким внедрением в клиническую практику. Также целесообразным считается исследование механизмов прекондиционирования, а именно его влияния на фоне резистентных к АГТ форм АГ.

Таким образом, доказанные экспериментальными исследованиями протективные способности в отношении миокарда ишемического пре- и посткондиционирования и их воздействие на клинические показатели свидетельствуют о необходимости продолжения исследований особенностей данных нефармакологических способов кардиопротекции. Так как ИП миокарда оказывает защитное влияние на органы и ткани, можно предполагать, что в дальнейшем улучшение клинических результатов будет отмечаться в области дифференциации больных, для которых ИП миокарда будет считаться наиболее показанным, разработки оптимальных и безопасных протоколов, поиска способов комбинированного применения фармакологической терапии с ИП миокарда.

Глава 2. Характеристика обследованных лиц и методы исследования

2.1. Этапы исследования и характеристика обследованных лиц

Исследование проведено на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино», в отделениях терапии, кардиологии, неврологии Государственного Учреждения ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева города Душанбе и Госпиталя медицинского Управления МВД Республики Таджикистан.

Проведено двухэтапное исследование. На *первом этапе* (ретроспективный) при 3-5 дневном наблюдении за госпитализированными пациентами с установленным диагнозом ИБС, возникшей на фоне первичной АГ, изучена распространённость форм ИБС среди 370 пациентов молодого и среднего возрастов, в том числе мужчин 137 (37%) и женщин 233 (63%); средний возраст пациентов $54,1 \pm 4,5$ лет (рисунок 2.1).

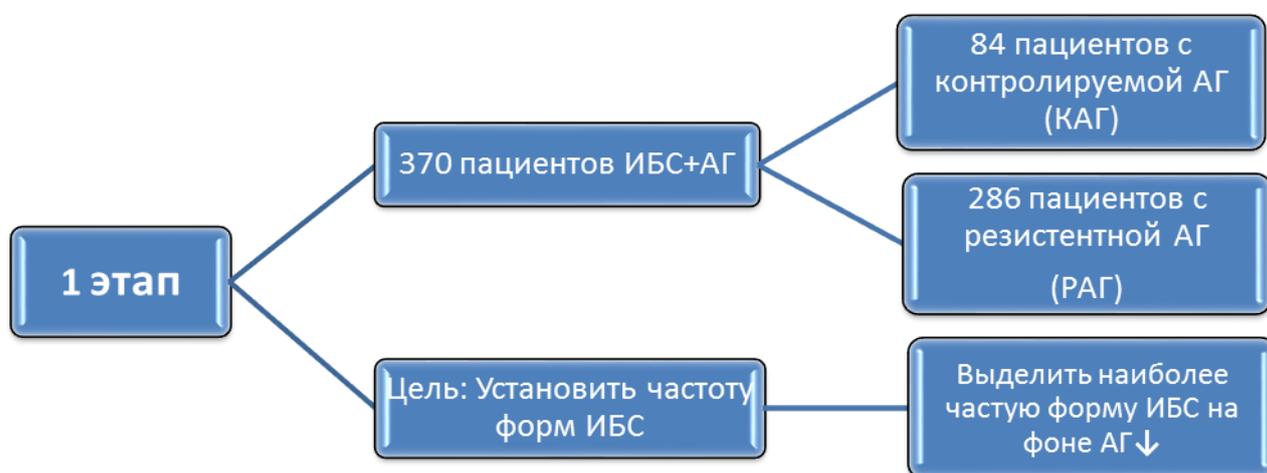


Рисунок 2.1. - Состав пациентов и задачи первого этапа исследования

Критерии включения пациентов на 1 этап исследования: пациенты обоего пола в возрасте до 59 лет; диагноз ИБС на фоне АГ, установленный на основе клинико-инструментальных данных (анамнез, клиника, данные ЭКГ, проведенной ранее коронароангиографии и велоэргометрии); первичная АГ (по

данным клинического обследования и медицинской документации): контролируемая АГ или контролируемая резистентная АГ (достижение целевых уровней АД при приёме 4 АГП); наблюдение и лечение у кардиолога не менее 3 месяцев; приверженность к лечению не ниже 3 баллов; медицинская документация (выписки), подтверждающая ранее перенесенные формы ИБС.

Критерии не включения: больные, не приверженные к лечению (2 и ниже балла); пациенты с рефрактерной АГ (для достижения целевого уровня (ЦУ) АД требуется 5 и более антигипертензивных препаратов); установленные вторичные формы АГ и 4-5 стадии хронической болезни почек (ХБП); сахарный диабет 1 типа; тяжёлая соматическая патология (застойная ХСН III-IV ФК, почечная и печёночная недостаточность).

Объём и методы исследования, выполненные на первом этапе исследования, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Объём и методы исследования первого этапа исследования

Вид исследования	Кратность	Число обследованных	Всего
Анализ данных историй болезни по результатам клинических методов исследования	1	370	370
Установление приверженности к лечению по опроснику D.E. Morisky et al.	1	370	1100
Профиль артериального давления	2	540	740
Анализ данных амбулаторных карт (выписные эпикризы, заключение специалистов, результаты ЭКГ, Эхо (доплер)-КГ)	всё время	370	1100

Отмечено, что все пациенты с ИБС на фоне АГ получали стандартную, главным образом, противоишемическую, антиагрегантную и антигипертензивную терапию. Для достижения целевых уровней АД были созданы 2-х, 3-х и в некоторых случаях - 4-х компонентные (у пациентов с РАГ) схемы лечения с назначением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ) в сочетании с антагонистами кальция, спиронолактоном; нередко

дополнительно назначались петлевой диуретик, агонисты имидазолиновых рецепторов (клонидин, цинт).

Чтобы изучить частоту форм ИБС в зависимости от характера течения АГ (контролируемой и резистентной), пациенты были разделены в соответствии с достигнутым уровнем АД на следующие группы:

1) группа с КАГ (при достижении ЦУ АД - ниже 140/90 мм рт.ст. на фоне 1-2 антигипертензивных препаратов);

2) группа с РАГ (ЦУ АД не достигнуты при приеме трёх антигипертензивных препаратов, один из которых тиазидный мочегонный; уровни АД ниже 140/90 мм рт. ст. достигнуты при приеме четырех антигипертензивных препаратов) [122, 189].

Таким образом, при анализе данных первого этапа исследования среди пациентов молодого и среднего возрастов:

- выделены группы пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией;
- установлена частота форм ИБС при разном течении АГ;
- выделена наиболее частая форма ИБС, исследование которой предусмотрено на 2 этапе.

Второй этап исследования (проспективный). На данном этапе исследования проведена диагностика ИП миокарда, оценка его эффективности при АГ.

Критерии включения пациентов на 2 этап исследования:

- пациенты обоего пола в возрасте до 59 лет с диагнозом стабильной стенокардии II-го ФК, установленным на основе данных клинического исследования и результатов ранее проведенных коронароангиографии и ВЭМ;
- первичная АГ (по данным клинического обследования и медицинской документации): контролируемая АГ (при эффективности приёма 1-2 антигипертензивных препаратов) или контролируемая резистентная АГ (достижение целевых уровней АД при приёме 4 АГП);
- приверженность к лечению не ниже 3 баллов;

- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- больные пожилого и старческого возраста;
- перенесенные инфаркт миокарда и инсульты;
- стабильная стенокардия III-IV ФК и застойная ХСН (III-IV ФК);
- сахарный диабет I типа; индекс массы тела ≥ 30 кг/м²;
- хроническая обструктивная болезнь лёгких;
- тяжёлые аритмии (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, частая предсердная и желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада);
- пациенты с имплантированным электрокардиостимулятором;
- окклюзирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, лучевой, сонной и бедренной артерий.

На начальном этапе под наблюдением находились 160 обследованных пациентов со СС II ФК с результатами проведенных коронароангиографии и ВЭМ до включения в исследование: 80 - с КАГ и 80 – с РАГ, соответствующие критериям включения. С помощью случайных чисел определялись подгруппы пациентов для моделирования ИП миокарда и для проведения имитации ИП.

При этом изучены: а) возможность моделирования ИП миокарда; б) частота отсутствия данного феномена у пациентов со СС на фоне АГ.

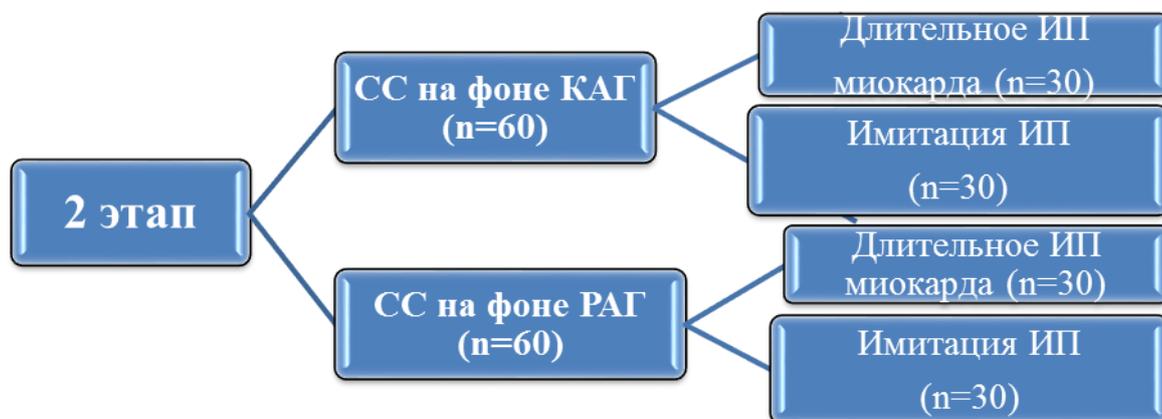
С этой целью у 80 пациентов, при рандомизации выделенных для ИП миокарда (с КАГ и РАГ по 40 больных), проведено исходное ХМ ЭКГ, затем проведена попытка моделирования ИП миокарда. При выявлении отчётливых значимых эпизодов ишемии (горизонтальная или косонисходящая депрессия ST на 100 мкВ и более, отчётливая связь с двигательной активностью, часто с приступами стенокардии продолжительностью не менее 1 минуты, интервалом между отдельными эпизодами не менее 1 минуты) ИП миокарда считалось состоявшимся (известное правило «1-1-1») [107, 202].

Из 80 пациентов, рандомизированных для проведения длительного ИП миокарда, у 66 имело место проявление ИП миокарда: у 36 пациентов со СС на

фоне КАГ и у 30 – на фоне РАГ. Из них, в процессе составления сопоставимых по полу, возрасту и выраженности СС групп с КАГ и РАГ – выбыли из исследования 6 пациентов со СС на фоне КАГ. 60 пациентов со СС на фоне АГ с ИП миокарда (30 – с КАГ и 30 – с РАГ, основные группы), были включены на 2 этап исследования для проведения длительного ИП миокарда.

ИП миокарда не состоялось у 11 обследованных (2 и 9 пациентов – соответственно с КАГ и РАГ; $p=0,0231$), а у 3 пациентов ИП миокарда было сомнительным (2 – с КАГ и 1 – с РАГ). В итоге, всего 20 пациентов (6 - выбыло при составлении групп, 11–с отсутствием и 3–с сомнительным ИП миокарда) были исключены из дальнейшего исследования.

Из числа пациентов, которые были рандомизированы для проведения имитации ИП ($n=80$), также составлены 2 группы сравнения (30 с КАГ и 30 с РАГ), сопоставимые по ряду клиничко-анамнестических показателей с основными группами пациентов. В целом, 120 пациентов: со СС на фоне КАГ ($n=60$) и РАГ ($n=60$), - были включены на 2б этап исследования (рисунок 2.2).



- 1) 3-х кратное создание ИП или его имитации, 2 раза в день, 5 дней;
- 2) К концу циклов терапии - повторное ХМ ЭКГ и ВЭМ.

Рисунок 2.2. - Схема проведения контролируемого исследования ишемического прекондиционирования миокарда и имитации ишемического прекондиционирования у больных со стабильной стенокардией на фоне контролируемой и резистентной АГ

Таким образом, каждая из общих групп пациентов со СС на фоне КАГ и РАГ разделена на 2 подгруппы:

а) 2 группы пациентов со СС на фоне КАГ, у которых проведена имитация ИП (1 группа, n=30; средний возраст 52,7±5,0 лет) и цикловое ИП миокарда (2 группа, n=30; средний возраст 52,5±4,9 лет).

б) 2 группы пациентов со СС на фоне РАГ, у которых проведена имитация ИП (1 группа, n=30; средний возраст 53,0±4,1 лет) и цикловое ИП миокарда (2 группа, n=30; средний возраст 52,9±4,3 лет).

Как группы сравнения, так и основные группы пациентов со стабильной стенокардией на фоне КАГ и РАГ - сопоставимы по возрасту, соотношению полов, семейной отягощённости по сердечно-сосудистым заболеваниям, частоте курения, длительности АГ, выраженности СС, ХСН и индексу массы тела (ИМТ) (средние значения ИМТ были сопоставимы; повышенный ИМТ отмечен у большинства пациентов: 36/60% и 39/65% - соответственно у пациентов с КАГ и РАГ), и частоте начальных стадий ХБП (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Характеристика пациентов со стабильной стенокардией, включённых на второй этап исследования

Показатель	КАГ (n=60)	РАГ (n=60)	p
Мужчины/женщины, абс.	32/28	30/30	>0,05*
Средний возраст, (M±SD); лет	52,6±4,9	53,0±4,1	>0,05
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	5 (8,3)	7 (11,6)	>0,05
Курение сигарет	7 (11,6)	12 (20,0)	>0,05
Длительность АГ, (M±SD); лет	8,0±2,2	8,3±2,4	>0,05
Стабильная стенокардия, I-го ФК, абс (%)	22 (36,7)	20 (33,3)	>0,05*
Стабильная стенокардия, 2-го ФК, абс (%)	38 (63,3)	40 (66,7)	>0,05*
Хронической сердечная недостаточность I-го ФК, абс (%)	20 (33,3)	12 (20,0)	>0,05*
Хронической сердечная недостаточность 2-го ФК, абс (%)	40 (66,7)	48 (80,0)	>0,05*
Хроническая болезнь почек (1-2 ст.), абс (%)	3 (5,0)	5 (8,3)	>0,05*

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна-Уитни); * - по критерию χ^2

На втором этапе исследования проводилась:

1) оценка эффективности сеансов ИП миокарда у пациентов со стабильной стенокардией на фоне АГ, сравнивая подгруппы пациентов с имитацией ИП;

2) оценка сравнительной эффективности циклов ИП миокарда в сопоставимых группах пациентов с КАГ и РАГ по степени сдвигов ($\Delta(\%)$) клинических, ХМ ЭКГ и ВЭМ показателей на фоне ИП миокарда.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-гемодинамические исследования

Обследование пациентов со СС на фоне АГ в отделениях проводилось согласно протоколу диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС и АГ).

На первом этапе исследования проведено клиническое обследование, анализированы данные историй болезни и амбулаторных карт (выписные эпикризы, заключение специалистов, результаты ЭКГ, ЭхоКГ и других клинико-инструментальных исследований), изучался профиль АД, приверженность к лечению, эффективность проводимой терапии, частота перенесенных кардиоваскулярных заболеваний.

У больных, включённых на второй этап исследования, первоначально проведён скрининг приверженности к лечению по модифицированному опроснику Мориски и Грин [1], то есть каждый из 4-х вопросов, первично предложенных в 1985 году, усилены дополнительным вопросом, оценивающими потенциальную и фактическую приверженность больных к выполнению рекомендаций врача и выявляющим основные причины не приверженности к лечению.

При анализе результатов двухкратно проведенного суточного профиля АД, с учётом эффективности антигипертензивной терапии, выделены группы больных с контролируемой (КАГ; n=60) и резистентной (РАГ; n=60) артериальной гипертонией. При этом отсутствие снижения АД до целевых

цифр на фоне приёма оптимальных доз трёх АГП, включая тиазидный диуретик, рассматривалось как РАГ; достижение эффекта на фоне приёма 4-х АГП – контролируемой РАГ; при отсутствии эффекта (то есть достижение целевых уровней АД при приёме 5 и более АГП) – рефрактерной АГ. Однако в настоящее исследование не были включены пациенты рефрактерной АГ. При диагностике контролируемости АГ учитывались не только офисные уровни АД, профиль АД, но и домашние измерения АД.

Диагноз клинических форм стенокардии устанавливали на основании комплексного обследования, включающего данные анамнеза, жалоб, изменения характера и продолжительности приступов стенокардии, оценки ЭКГ в виде отсутствия стойкой элевации сегмента ST, остро возникшей блокады ножек пучка Гиса, кратности приема нитратов короткого действия, определения кардиоспецифических ферментов (при подозрении на инфаркт миокарда - тропонин Т, КФК МВ), ЭхоКГ, ВЭМ, ХМ ЭКГ. Для СС использовали классификацию Канадского кардиологического общества [51], согласно которой выделяют четыре ФК:

ФК I – обычная повседневная физическая активность. Ходьба или подъем по лестнице не вызывают приступа стенокардии, он возникает при выполнении или очень интенсивной, или очень быстрой, или продолжительной физической нагрузки;

ФК II – небольшое ограничение обычной физической активности. Возникновение стенокардии в результате быстрой ходьбы или быстрого подъема по лестнице, после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или под влиянием эмоционального стресса, или в первые несколько часов после подъема с постели; во время ходьбы на расстояние больше 200 м по ровной местности или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе;

ФК III – выраженное ограничение обычной физической активности; приступ стенокардии возникает в результате ходьбы на расстояние от 100 до

200 метров по ровной местности или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях;

ФК IV – при выполнении любого вида физической деятельности возникают неприятные ощущения; приступ стенокардии может возникать в покое.

Функциональный класс ХСН по NYHA установлен при использовании шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) больных ХСН: I ФК ≤ 3 баллов, II ФК при 4-6 баллах и III ФК при 7 и более баллах [35].

Кроме того, в ряде случаев учитывалась пройденная дистанция по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ): отсутствие ХСН – при дистанции более 551 метров; 1 ФК ХСН при 426 – 550 метров; 2 ФК ХСН – 301-425 м; 3 ФК ХСН – 151-300 м; и 4 ФК ХСН - при менее 150 метров.

Как критерии ХБП рассматривались стойкие, в течение не менее двух месяцев лабораторные изменения и/или инструментальные признаки повреждения почек (нарушения структуры почек по данным визуализирующих методов исследования).

2.2.2. Велоэргометрическое исследование

Велоэргометрия осуществлялась совместно с врачами отделения функциональной диагностики Республиканского клинического центра кардиологии МЗ и СЗН РТ на велоэргометре фирмы «Quinton» (США, 2000 г.), в положении больного сидя, в режиме педалирования 60 об/мин, с учетом всех показаний и противопоказаний (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2002).

Велоэргометрия (ВЭМ) применялась как диагностический метод электрокардиографического (ЭКГ) исследования для выявления латентной (скрытой) ишемии (коронарной недостаточности) и определения индивидуальной толерантности к физической нагрузке, так как относится к пробам с дозированной физической нагрузкой.

Для подготовки больного к проведению ВЭМ, антиангинальные препараты следует отменять постепенно в течение нескольких дней;

антагонисты кальция, нитраты и β -блокаторы – за 48 часов. Но приём нитроглицерин короткого действия допускается за 3 часа до пробы. Антикоагулянты и противодиабетические препараты не отменяются.

Необходимо до начала теста записать ЭКГ больного в покое лежа на спине. Запись ЭКГ ведётся в 12 модифицированных отведений Mason-Likar. При этом, электроды на руках располагают ближе к плечам (или на область ключиц), а электроды, которые обычно располагают на ногах, помещают на область подвздошных костей или в поясничной области (возможна также их фиксация на спину в области лопаток), что удобно для фиксирования многоразовых электродов. Расположение электродов указывается в заключении.

В основе ВЭМ метода лежит тот факт, что возникающая ишемия миокарда при физической нагрузке (у больных ИБС) сопровождается характерными изменениями на ЭКГ (депрессией или элевацией сегмента ST, изменениями зубцов T и/или R, нарушениями ритма сердца, которые связаны с физической нагрузкой).

При анализе результатов исследования использовались следующие показатели: общий объём выполненной работы (ООВР); время нагрузки (ВН); время до появления ишемии миокарда (В до ПИМ); суммарная величина смещения сегмента (СВСС ST); время восстановления ЭКГ до исходной (ВВ ЭКГ до И).

2.2.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ и тест 6-минутной ходьбы

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проведено в Госпитале медицинского Управления МВД РТ с помощью регистратора «CONTEST», в течение 24 часов с последующей обработкой данных и теста с 6-минутной ходьбой. Следует отметить, что использование ХМ ЭКГ для диагностики ИП миокарда у больных ИБС, несмотря на некоторые недостатки (пациент сам выбирает нагрузочный режим, нагрузка не носит непрерывно-нарастающего характера и контроль нагрузочного режима возможен только при

ретроспективном анализе), - результаты именно этого метода позволяют выработать правильную стратегию дальнейшего ведения пациентов [4, 53, 199].

Это связано с рядом преимуществ ХМ ЭКГ в выявлении ишемии миокарда:

- возможность естественного моделирования (собирая анамнез, можно смоделировать практически любую типичную для пациента ситуацию, которая провоцирует ишемический приступ);
- возможность установления четкой причинно-следственной связи приступа и условий его возникновения (по дневнику сопоставляется активность пациента с временем начала и окончания эпизода ишемии);
- выявление немой ишемии миокарда, особенно в ночные часы;
- оценка эффективности антиангинальной терапии в зависимости от времени суток и возможность более четкой терапевтической коррекции с учетом других изменений (например, нарушений ритма и проводимости).

ХМ ЭКГ проводилось в условиях, максимально приближенных к обычному режиму двигательной активности для каждого конкретного пациента (включая нагрузки различных уровней, в том числе вызывающие приступ стенокардии). Все пациенты подробно описывали в дневнике свои действия и ощущения в течение суток, с указанием точного времени начала, окончания и вида физической нагрузки, времени приёма лекарств.

При анализе результатов исследования использовались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС) и желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) за день и ночь; эпизоды ишемии миокарда (ЭИМ) и суммарная длительность эпизодов ишемии миокарда (СД ЭИМ); учитывались также результаты ТШХ.

По суммарным кривым отклонения сегмента ST и ЧСС (трендам) проводился анализ данных мониторинга ЭКГ. Пороговой считали ЧСС, превышение которой было связано с появлением ишемии миокарда; визуально - пороговая ЧСС определялась в момент начала эпизода смещения сегмента ST,

так как при таком определении пороговая ЧСС менее подвержена колебаниям (5-10 в минуту) [67].

В ходе ТШХ фиксировали ощущения (жалобы) пациента, контролировали гемодинамические показатели (АД и ЧСС через каждые 3 мин.). При возникновении признаков ишемии миокарда ТШХ прерывалось проводимое исследование, и пациент отдыхал до возвращения всех гемодинамических показателей (ЧСС, АД) к исходным значениям. После этого проводили повторное тестирование с учётом лимитирующих симптомов: одышка и/или утомление.

2.3. Моделирование ишемического прекондиционирования миокарда и методологическая основа оценки эффективности ИП миокарда у пациентов сравниваемых групп

При проведении ХМ ЭКГ необходимая терапия пациентов сохранялась и в последующем оптимальная, стандартная терапия была продолжена.

В двух группах пациентов со СС (одна группа – пациенты с сопутствующей КАГ, другая – с РАГ), проведено моделирование дистанционного ИП миокарда; в двух других группах, сопоставимых по полу и возрасту, проведена имитация ИП. Моделирование ИП миокарда проводилось путем проведения 3-х 5-минутных циклов наложения манжетки на предплечье с повышением АД + 50 мм рт. ст. от систолического давления и 3-х 5-минутных циклов отдыха между ними (сдавление манжетой сосудов плеча выше систолического давления на 50 мм рт. ст. на 5 минут и с реперфузией в течение 5 мин; трёхкратно), 2 раза в день утром и вечером 4-5 дней. Процедуру повторяли 3 раза с 5-минутными интервалами. Ишемию конечности подтверждали изменением окраски кожных покровов и снижением кожной температуры. После реперфузии конечности цвет кожи возвращался к розовому, а температура кожи возвращалась к исходному уровню. Сразу после завершения ИП миокарда пациентам проводилось ХМ ЭКГ в течение 24 часов и ТШХ.

Имитация ИП проводилась аналогичным образом, но давление в манжетке соответствовало ДАД. Данный вариант моделирования ИП миокарда выбран как наиболее часто встречающийся, так как наиболее часто используемый протокол дистантной ишемической прекондиционирование заключается в создании от трех до пяти эпизодов ишемии конечности длительностью 5 минут с пятиминутными интервалами реперфузии [5, 115, 180, 193]. Объем и методы исследования на втором этапе исследования и их кратность приведена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. - Объем и методы исследования на втором этапе

Вид исследования	Кратность	Число пациентов
Общеклинические методы исследования, физическая активность	2-4	120
Суточный профиль АД, ЭКГ	3	120
Приверженность к лечению по модифицированному опроснику D.E. Morisky et al.	2-3	120
Определение ФК стабильной стенокардии	2	120
Определение ФК ХСН	2	120
Тест с 6-минутной ходьбы	2	120
ХМ ЭКГ: ЧСС, ЖЭ, эпизоды ишемии миокарда, суммарная длительность эпизодов ишемии миокарда	2	60
	3	60
ВЭМ показатели: ООВР, ВН, В до ПИМ, СВСС ST, ВВ ЭКГ до И	2	120
Моделирование трёхкратных сеансов ИП миокарда за 5 дней	10	60

Исходные данные сравниваемых групп и методологическая основа оценки эффективности ишемического прекондиционирования миокарда.

При оценке влияния ИП миокарда применены следующие подходы:

1) во-первых, учитывалась динамика следующих показателей:

- клинико-гемодинамических показателей (уровни АД, ФА, ФК СС и ХСН (в том числе, по ШОКС);

- показателей холтеровского мониторирования ЭКГ в течение 24 часов (ЧСС, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) за день и ночь, эпизоды ишемии миокарда, суммарная длительность эпизодов ишемии миокарда); учитывались также результаты ТШХ;

- ряд показателей велоэргометрии (ООВР, ВН, В до ПИМ - время до появления ишемии миокарда, СВСС ST - суммарная величина смещения сегмента ST и ВВ ЭКГ до И - время восстановления ЭКГ до исходной).

2) во-вторых, в связи с тем, что важным условием объективной оценки эффективности разных терапевтических подходов, по динамике изучаемых показателей в группах сравнения становятся исходные их уровни, особенно, клинико-гемодинамических показателей, проведён сравнительный анализ их уровней в общих группах пациентов с КАГ и РАГ (таблица 2.4).

Таблица 2.4. - Исходные клинические показатели в общих группах пациентов со стабильной стенокардией на фоне контролируемой и резистентной артериальной гипертензии (M±SD)

Показатель	КАГ (n=60)	РАГ (n=60)	p
САД	156,8±11,9	159,8±8,9	=0,1324
ДАД	94,5±6,2	97,1±7,5	=0,0556
ФА	1,33±0,48	1,28±0,49	=0,3622
ИМТ	29,2±2,87	29,8±2,86	=0,2413
ФК СС	1,51±0,504	1,65±0,480	= 0,1408
ФК ХСН	1,67±0,542	1,9±0,543	= 0,0806
ШОКС	4,0±1,667	5,23±1,45	=0,0599

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Манна Уитни)

При тщательном анализе клинико-анамнестических данных сравниваемых общих групп пациентов с КАГ и РАГ отмечено, что уровни САД

и ДАД, ФК СС и ФК ХСН в группах пациентов со СС на фоне РАГ заметно выше, чем таковые в группах пациентов с КАГ, хотя различия не значимые ($p>0,05$).

3) в–третьих, проведён также статистический анализ клинико-гемодинамических показателей у пациентов 4-х сравниваемых групп (2 группы с КАГ и 2 - с РАГ; таблица 2.5).

Таблица 2.5. - Исходные клинические показатели пациентов с контролируемой и резистентной АГ, включённых для проведения ишемического прекондиционирования (ИП) миокарда и его имитации (имИП) на фоне стандартной терапии стабильной стенокардии ($M\pm SD$)

Показатель	КАГ		РАГ		
	имИП	ИП миокарда	имИП	ИП миокарда	р
САД	158,0±11,9	155,7±12,1	161,3±7,5	158,2±9,9	>0,05
ДАД	95,0±5,6	94±6,7	97,5±6,5	96,6±8,5	>0,05
ИМТ	29,3±2,96	29,1±2,82	29,7±3,0	29,9±2,9	>0,05
ФА	1,27±0,45	1,4±0,5	1,3±0,53	1,27±0,45	>0,05
ФК СС	1,47±0,507	1,57±0,5	1,6±0,49	1,7±0,466	>0,05
ФК ХСН	1,7±0,596	1,63±0,490	1,83±0,53	1,97±0,556	>0,05
ШОКС	3,97±1,63	4,03±1,73	5,2±1,471	5,27±1,46	>0,05

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; р - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Kruskal-Wallis)

При этом установлено, что группы пациентов с определённой формой АГ (то есть с КАГ или РАГ), рандомизированных для проведения имитации ИП (группа сравнения) и для длительного ИП миокарда (основная группа), по выраженности исходных клинических показателей (уровни САД и ДАД, ФА,

ФК стабильной стенокардии, выраженность ХСН по ФК и ШОКС) – сопоставимы, и их различия незначимы ($p > 0,05$).

Как пример сопоставимости изучаемых показателей на рисунке 2.3. приводятся исходные значения выраженности ХСН по ШОКС в группах пациентов с КАГ и РАГ для проведения разных вариантов терапии - имИП и ИП миокарда.

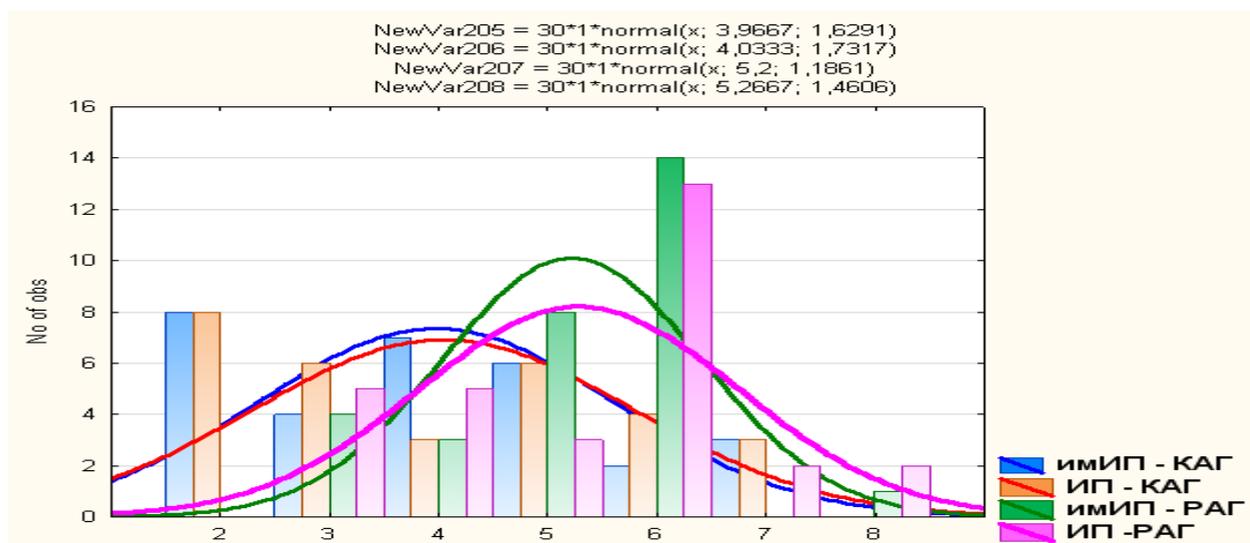


Рисунок 2.3. - Исходные значения шкалы оценки клинического состояния в группах пациентов с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертонией для проведения ишемического прекондиционирования миокарда (ИП) и его имитации (имИП) на фоне стандартной терапии

Представленный рисунок наглядно показывает, что, несмотря на более высокие значения ШОКС у пациентов с РАГ, усреднённые исходные значения данного показателя в группах больных для имИП и ИП миокарда сопоставимы, как на фоне КАГ, так и РАГ.

Таким образом, становится очевидным, что на фоне некоторого ожидаемого превышения выраженности клинико-гемодинамических нарушений у пациентов с РАГ, эффективность лечебных подходов (имИП или ИП миокарда) и динамику изучаемых показателей следует оценивать и по

степени их сдвигов (по отношению к исходным), определяя $\Delta(\%)$ к концу терапии.

Таким образом, при оценке эффективности терапии в сравниваемых группах пациентов со СС считали целесообразным: 1) выявление динамики сдвигов изучаемых показателей от исходных в каждой подгруппе и в группе в целом; 2) учитывая возможность более выраженных клинко-гемодинамических нарушений у пациентов с РАГ как исходно, так и в процессе лечения, принято решение оценивать степень их сдвигов, при определении $\Delta(\%)$ к концу терапии.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ материала проведен с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica10.0). Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$. При нормальном распределении признака, достоверность различий средних значений оценивали при помощи t-критерия Стьюдента; при отличном от нормального по U-критерию Манна-Уитни для двух независимых выборок и по критерию Крускала-Уоллиса для нескольких независимых выборок.

Значимость различия значений изученных показателей в динамике на фоне лечения (в зависимых выборках) определяли по Вилькоксоу; проведена оценка степени сдвига ($\Delta(\%)$) от исходного каждого показателя к концу терапии. Сравнение категориальных переменных проводилось по критерию χ^2 . При частоте признака 5 и менее использовали точный критерий Фишера, при частоте признака до 10 – критерий Йетса. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков проводилась с учётом характера распределения по Pearson или ранговой корреляции Spearman. Различия полученных результатов считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Глава 3. Частота форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возрастов с артериальной гипертонией. Эффективность разных форм терапии у пациентов стабильной стенокардией и контролируемой артериальной гипертонией

3.1. Частота форм ишемической болезни сердца у пациентов молодого и среднего возрастов с артериальной гипертонией

3.1.1. Частота форм ишемической болезни сердца при контролируемой и резистентной артериальной гипертонии

Проведён анализ частоты форм ИБС при разовом исследовании 370 пациентов молодого и среднего возрастов, госпитализированных с установленной ИБС, возникшей на фоне первичной АГ (таблица 3.1).

При подробном анализе частоты форм ИБС у больных с КАГ и РАГ установлено, что СС у пациентов с КАГ наблюдается чаще, главным образом, за счёт большой частоты I-II ФК (70,2% и 34,3% - соответственно при КАГ и РАГ; $p=0,0001$), а у больных с РАГ чаще наблюдается III-IV ФК СС (7,2% и 29% - соответственно при КАГ и РАГ; $p=0,0001$).

Учащение ИМ в целом (28,7%; $p=0,0104$) и Q-ИМ (11,9%; $p=0,0255$) у больных РАГ значимое при сравнении с группой больных КАГ. Заметное учащение не-Q ИМ на фоне РАГ – не значимое (9,5% и 14,7% - соответственно при КАГ и РАГ; $p=0,2238$).

В целом, установлено следующее:

1) У большинства пациентов молодого и среднего возрастов с АГ (у 246 больных, что составляет 66,5%), поступивших с кардиальными жалобами, установлена СС.

2) Преобладающее большинство пациентов со СС (214/87%) связывает прогрессирование течения болезни с частотой и тяжестью гипертонических кризов (таблица 3.1).

3) В общей группе больных с ИБС I-II ФК СС наблюдается у 157 пациентов, что составляет 42,4% (59/70,25 и 98/34,3% пациентов с КАГ и РАГ соответственно). СС III-IV ФК, наблюдаемая у 89 (24,1%) пациентов с АГ (соответственно у 6 (7,2%) и 83 (28%) пациентов с КАГ и РАГ), учащена при РАГ как за счёт III ФК СС (16,8%; $p=0,0053$), так и за счёт IV ФК (12,2%; $p=0,0081$).

Таблица 3.1. - Частота форм ишемической болезни сердца у больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией (абс/%)

Показатель	КАГ (n=84)	РАГ (n=286)	p
Стабильная стенокардия:	65/77,4	181/63,3	=0,0161
I-II ФК (всего)	59 /70,2	98/34,3	=0,0001
I ФК	29 /34,5%	15/5,2	=0,0001
II ФК	30/35,7%	83/29,0	=0,2416
III-IV ФК (всего)	6 /7,2	83/29,0	=0,0001
III ФК	4/4,8	48/16,8	=0,0053
IV ФК	2/2,4	35/12,2	=0,0081
Нестабильная стенокардия	8/9,5	29/10,1	=0,8686
Инфаркт миокарда (в том числе и перенесенный):	11/13,1	76/28,7	=0,0104
не-Q ИМ	8/9,5	42/14,7	=0,2238
Q- ИМ	3/3,6	34/11,9	=0,0255

Примечание: p - достоверность различия показателей между группами больных с КАГ и РАГ (по критерию χ^2)

4) Нестабильная стенокардия отмечается у 37 больных (10%) АГ; соответственно при КАГ и РАГ – в 8 (9,5%) и 29 (10,1%) случаев. Следует отметить, что кроме того, НС отмечена ещё у 38 больных с АГ (2 - с КАГ и 36 –

с РАГ), в анамнезе которых имел место перенесенный ИМ, в связи с чем при анализе эти пациенты включены в подгруппу с ИМ.

5) Общая частота ИМ, главным образом, за счёт не-Q ИМ, составляет 23,5% (соответственно у 11 (13,1%) и 76 (28,7%) больных с КАГ и РАГ).

Соотношение частоты разных форм ИБС у больных с КАГ и РАГ, ранжированных по тяжести (1-4 ФК СС, 5-НС и 6-ИМ), наглядно демонстрирует рисунок 3.1.

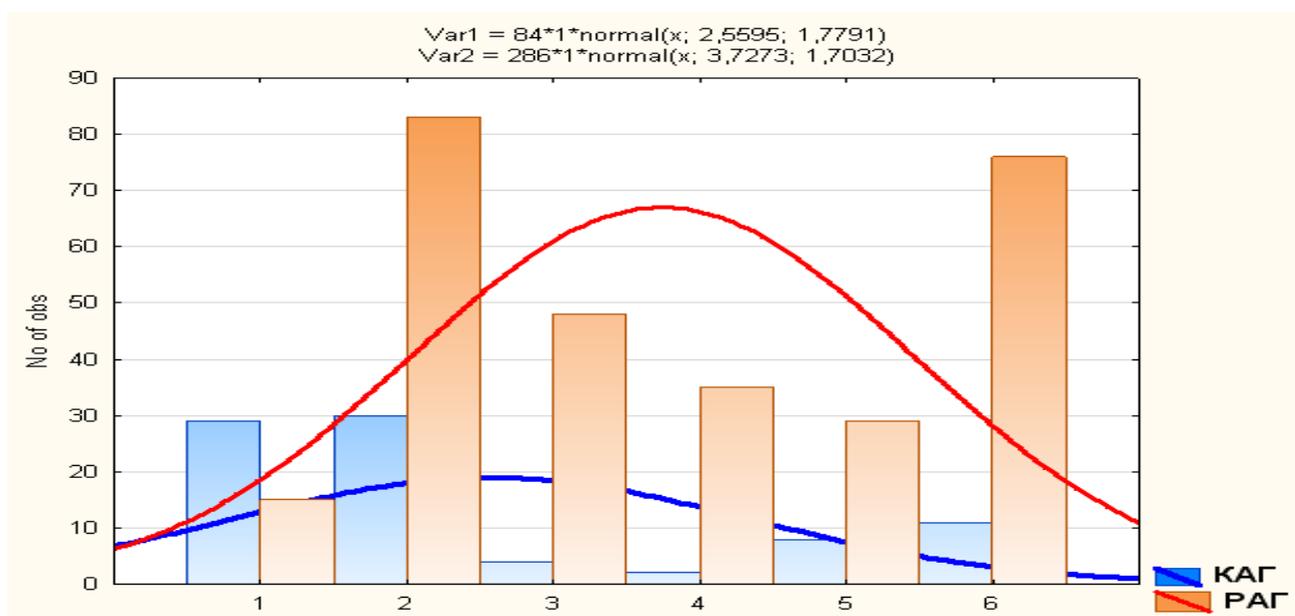


Рисунок 3.1. - Соотношение частоты разных форм ишемической болезни сердца у больных с резистентной (РАГ; n=286) и контролируемой артериальной гипертензией (КАГ; n=84)

(Примечание: 1 до 4 – ФК СС; 5 - НС, 6 – ИМ)

Данный рисунок отражает:

- *во-первых*, однонаправленное соотношение частоты разных форм ИБС внутри групп пациентов с КАГ и РАГ, то есть, чаще наблюдается I-II ФК СС, заметно реже - тяжёлые ФК СС и НС; у менее четверти пациентов отмечается ИМ, главным образом, за счёт не Q – ИМ;
- *во-вторых*, при анализе частоты форм ИБС в сравниваемых группах, отмечается значимое преобладание тяжёлых форм ИБС (НС, не Q – ИМ и Q – ИМ) у больных с РАГ, чем таковые у больных с КАГ.

В общей группе пациентов тяжесть ИБС на фоне АГ имеет тесную взаимосвязь с частотой ($r=0,571550$; $p<0,05$) и тяжестью ($r=0,645951$; $p<0,05$; рисунок 3.2) перенесенных ОНМК.

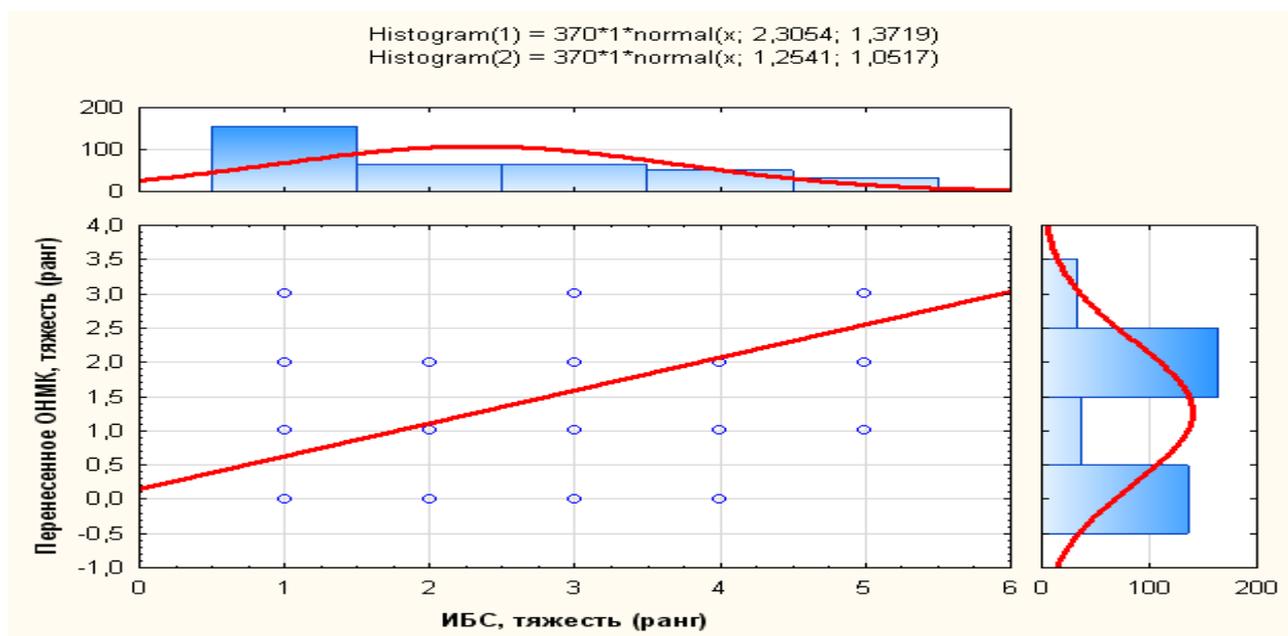


Рисунок 3.2. - Взаимосвязь тяжести ишемической болезни сердца и частоты перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов общей группы с артериальной гипертонией

Таким образом, полученные результаты указывают на однонаправленное соотношение частоты разных форм ИБС на фоне КАГ и РАГ. Значимое учащение СС на фоне КАГ обусловлено, главным образом, большой частотой I ФК СС ($p=0,0001$). Общая частота ИМ и частота тяжёлых форм ИБС (НС и Q – ИМ) у больных с РАГ значимо превышают таковые у больных с КАГ ($p<0,05$).

3.1.2. Половые различия частоты форм ИБС у пациентов молодого и среднего возрастов с артериальной гипертонией

Проведено сравнительное изучение половых различий частоты форм ИБС у больных молодого и среднего возрастов с ИБС на фоне КАГ и РАГ. Результаты изучения частоты ИБС у пациентов с КАГ представлены в таблице 3.2.

Согласно представленным результатам, у пациентов молодого и среднего возрастов с ИБС на фоне КАГ установлено следующее:

1) у женщин СС наблюдается несколько чаще (74,5%), чем у мужчин (69,7%; $p=0,4343$), что связано с учащением I ФК (45,1%), а у мужчин с КАГ I ФК СС наблюдается только у 18,2% больных ($p=0,0113$); некоторое учащение II ФК СС у женщин (23,5% и 12,1% соответственно у женщин и мужчин) - не значимое ($p=0,3097$);

Таблица 3.2. - Половые различия частоты форм ишемической болезни сердца у больных молодого и среднего возрастов с контролируемой артериальной гипертонией, n/%

Показатель	Всего (n=84)	Жен (n=51)	Муж (n=33)	Р
Стабильная стенокардия:	65/77,4	38/74,5	27/69,7	= 0,4343
I ФК	29/34,5	23/45,1	6/18,2	= 0,0113
II ФК	16/19,1	12/23,5	4/12,1	=0,3097
III ФК	12/ 14,3	4/15,7	8/24,2	=0,0359
IV ФК	8/9,5	2/ 3,9	6/18,2	=0,0297
Нестабильная стенокардия	8/9,5	3 /5,9	5/15,2	=0,1575
Инфаркт миокарда (в том числе перенесенный):	11/13,1	3 /5,9	8/24,2	=0,0149
не-Q ИМ	8/9,5	2/ 3,9	6/18,2	=0,0297
Q- ИМ	3/3,6	1/2,0	2/6,1	=0,3227

Примечание: р - достоверность половых различий (по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

2) у мужчин учащение тяжёлых форм СС – значимое: III ФК наблюдается у 24,2% ($p=0,0359$), а IV ФК – у 18,2% ($p=0,0297$) и тяжесть ИБС на фоне АГ имеет тесную взаимосвязь ($r=0,571550$; $p<0,05$) с мужским полом;

3) нестабильная стенокардия у мужчин молодого и среднего возрастов с ИБС на фоне КАГ наблюдается в 3 раза чаще, чем у женщин (5,9% и 15,2% - соответственно у женщин и мужчин), однако это учащение не значимое ($p=0,1575$);

4) у мужчин наблюдается учащение ИМ (с учётом перенесенных ИМ, составляет 5,9% и 24,2% - соответственно у женщин и мужчин; $p=0,0149$); большая частота ИМ у мужчин с КАГ обусловлена, главным образом, учащением не-Q ИМ (5,9% и 18,2% - соответственно; $p=0,0297$); некоторое учащение Q-ИМ у мужчин (2% и 6,1% у женщин и мужчин) - не значимое ($p=0,3227$).

Результаты изучения частоты форм ИБС у пациентов молодого и среднего возрастов на фоне РАГ представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Половые различия частоты форм ишемической болезни сердца у больных с резистентной артериальной гипертонией, n/%

Показатель	Всего	Жен (n=182)	Муж (n=104)	P
Стабильная стенокардия	181/63,3	103/56,6	78/75,0	= 0, 0019
I ФК	15/5,2	15/8,2	0	= 0,0026
II ФК	83/29,0	48/ 26,4	35/33,7	=0,1919
III ФК	48/16,8	24/13,2	24/23,1	=0,0313
IV ФК	35/12,2	16/8,8	19/18,3	= 0,0129
Нестабильная стенокардия	29/10,1	12/4,4	17/12,5	=0,0086
Инфаркт миокарда (в т.ч. перенесенный):	76/28,7	35/19,2	41/36,5	=0,0002
не-Q ИМ	42/14,7	19/10,4	23/22,1	=0,0073
Q- ИМ	34/11,9	16/8,8	18/17,3	=0,0323

Примечание: p - достоверность половых различий показателей (по критерию χ^2)

Отмечено, что:

- У женщин СС наблюдается значимо реже (56,6%), чем у мужчин (75,0%; $p=0,0019$), что связано с учащением III ФК СС (соответственно 13,2% и 23,1% у женщин и мужчин; $p=0,0313$) и IV ФК СС (соответственно 8,8% и 18,3% у женщин и мужчин; $p=0,0129$) у мужчин.

- I ФК у мужчин не выявлен, а у женщин наблюдается в 8,2% случаев, что значимо ($p=0,0026$).

- У мужчин молодого и среднего возрастов с ИБС на фоне РАГ значимо чаще, чем у женщин, наблюдается НС (12,5%; $p<0,01$) и ИМ (36,5%; $p<0,001$).

Большая частота ИМ у мужчин с РАГ обусловлена как значимым учащением не-Q ИМ (22,1%; $p<0,01$), так и учащением Q-ИМ (17,3%; $p<0,05$).

Результаты сравнительного анализа частоты форм ИБС у пациентов с КАГ и РАГ приведены на рисунке 3.3.

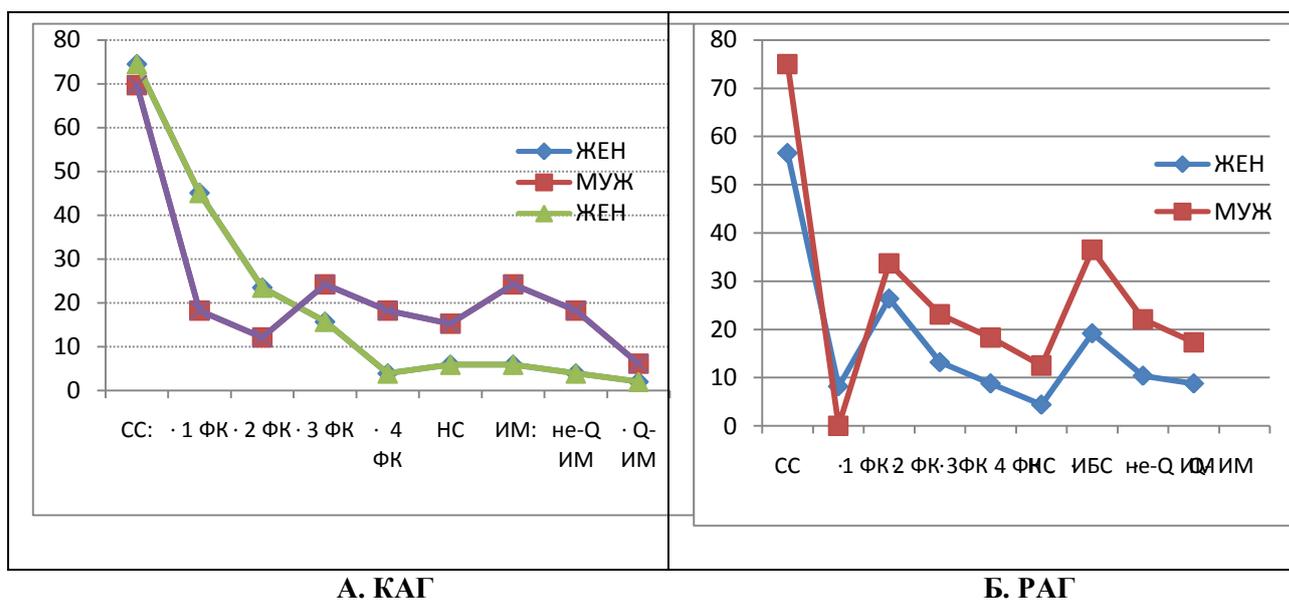


Рисунок 3.3. - Соотношение частоты разных форм ишемической болезни сердца у женщин и мужчин с контролируемой и резистентной артериальной гипертензией, %

Сравнительный анализ частоты форм ИБС на фоне КАГ и РАГ в зависимости от пола, представленный в рисунок 3.3. наглядно демонстрирует следующее:

- у женщин с КАГ чаще наблюдается, главным образом, I и II ФК СС, а у мужчин - III-IV ФК СС и ИМ за счёт не-Q-ИМ;
- на фоне РАГ у мужчин учащается не только III-IV ФК СС, но и НС, ИМ, в том числе и Q-ИМ.

Таким образом, в целом установлено, что наиболее частой формой ИБС как у больных с КАГ, так и РАГ является СС. Учащение тяжёлых форм ИБС (III-IV ФК СС, НС и ИМ) чаще наблюдается на фоне РАГ. Полученные результаты наряду с тесной взаимосвязью с тяжестью перенесенных кардиоваскулярных осложнений, позволяют рассматривать РАГ у лиц молодого и среднего возрастов как неблагоприятный прогностический фактор, повышающий риск развития особенно ИМ и инсультов.

В связи с этим, исследования по оценке эффективности разных терапевтических подходов было решено проводить у пациентов со СС с выявлением различия степени сдвигов изучаемых показателей на фоне КАГ и РАГ.

3.2. Эффективность терапевтических подходов при стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией

3.2.1. Эффективность стандартной терапии (с имитацией ишемического прекодиционирования) стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией

Динамика клинико-гемодинамических показателей на фоне СТ (с имИП).

Результаты оценки эффективности СТ (имИП) СС у пациентов с КАГ, по динамике клинико-гемодинамических показателей - $\Delta(\%)$ к концу наблюдения, приведены в таблице 3.4.

Установлены следующие сдвиги: статистически значимое снижение уровней САД на 16%, ДАД на 13,7%, ФК СС на 20%, ФК ХСН на 18,3% и проявлений ХСН по ШОКС на 35,8%.

Таблица 3.4. - Клинические сдвиги после стандартной терапии (с имитацией ишемического preconditionирования) стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta(\%)$	p
САД	158,0±11,9	132,0±2,5	↓16,0	<0,0001
ДАД	95,0±5,6	81,8±3,6	↓13,7	<0,0001
ФА	1,27±0,45	1,67±0,71	↑43,3	=0,0214
ФК СС	1,47±0,507	1,03±0,18	↓20,0	<0,0001
ФК ХСН	1,7±0,446	1,33±0,661	↓18,3	=0,0229
ШОКС	3,97±1,63	2,47±1,14	↓35,8	<0,0001

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Приведенные сдвиги клинико-гемодинамических показателей свидетельствует об эффективности СТ (с имИП) СС у пациентов с КАГ.

Следует отметить, что целевые уровни АД достигнуты у всех больных.

Отмечено повышение ФА на 43,3% от исходной и её параллелизм со снижением выраженности ХСН по ШОКС.

Установлена взаимосвязь (отрицательная) между этими показателями физической активности и выраженностью хронической скрдечной недостаточности по ШОКС после стандартной терапии стабильной стенокардии, протекающей на фоне контролируемой ртериальной гипертонии ($r=-0,3732$; $p<0,05$), что отражает рисунок 3.4.

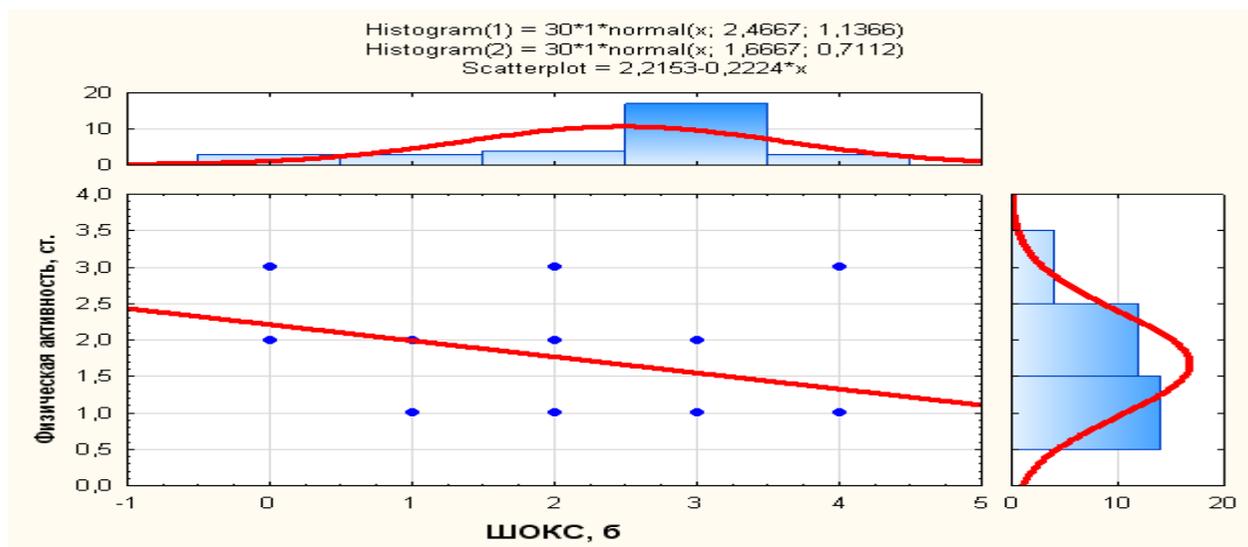


Рисунок 3.4.- Взаимосвязь сдвигов физической активности и проявлений хронической сердечной недостаточности по шкале оценки клинического состояния при стандартной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертензии ($r=-0,3732$; $p<0,05$; по Спирмен)

Динамика показателей ХМ ЭКГ на фоне стандартной терапии (с имИП).
 При анализе результатов ХМ ЭКГ установлено, что уменьшение частоты сердечных сокращений за день (0,6%) и за ночь (6,2%) на фоне СТ (с имИП) - не значимое ($p=0,5088$), что, возможно, связано с невысокими исходными значениями этих показателей.

Однако уменьшение общего количества имеющих место желудочковых экстрасистол за день (на 59,4%) и за ночь (на 58,4%) – статистически значимо ($p<0,0004$).

Уменьшение количество эпизодов ишемии миокарда на 34,2% ($p=0,0029$) и сокращение суммарной их длительности на 7,7% ($p=0,0036$) после стандартной терапии СС – значимы.

Результаты оценки эффективности СТ (с имИП) СС у пациентов с КАГ по показателям ХМ ЭКГ приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ с тестом 6-минутной ходьбы до и после стандартной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечение	Δ(%)	р
ЧСС за день, уд/мин	76,3±5,4	75,6±5,8	↓0,6	=0,5088
ЧСС за ночь, уд/мин	64,3±10,8	58,7±10,7	↓6,2	=0,0798
Желудочковые экстрасистолы за день, n	5,23±2,28	2,33±2,84	↓59,4	=0,00044
Желудочковые экстрасистолы за ночь, n	1,76±1,91	0,7±1,15	↓58,4	=0,00044
Эпизоды ишемии миокарда, абс/%	1,9±1,062	0,97±1,03	↓34,2	=0,0029
Длительность эпизодов ишемии, сек	310,2±149,6	177,0±164,1	↓7,7	=0,0036
Тест с 6-минутной ходьбой, м	401,2±83,1	442,1±71,1	↑15,1	=0,0224

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксону)

Данные рисунка 3.5. показывают, что при сравнении с исходными значениями укорочение суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда (7,7%; от 310,2±149,6 до 177,0±164,1 сек) было значимым; это обусловлено значимым уменьшением количества эпизодов ишемии миокарда.

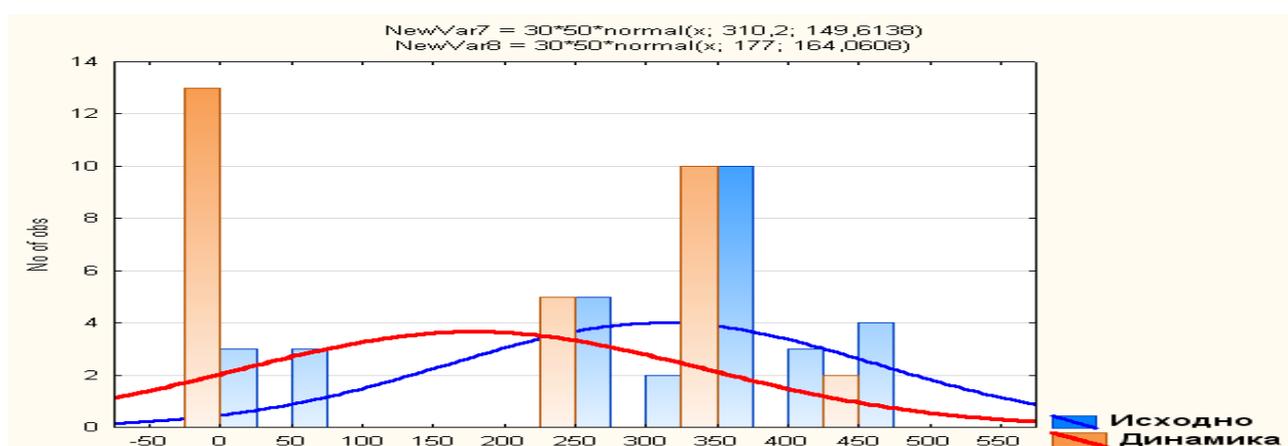


Рисунок 3.5. - Динамика суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда (сек) после стандартной терапии пациентов со стабильной стенокардией на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

Такая динамика показателей ХМ ЭКГ сопровождалась повышением толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствует увеличение пройденной дистанции при проведении ТШХ на 15,1%, при сравнении с исходной (от 401,2±83,1 до 442,1±71,1 метров; p=0,0224).

Динамика показателей ВЭМ на фоне СТ (с имПП). Эффективность СТ у пациентов молодого и среднего возрастов со СС на фоне КАГ подтверждается и по динамике показателей ВЭМ.

При сравнительном анализе показателей ВЭМ исходно и после СТ установлено (таблица 3.6) значимое нарастание общего объема выполненной работы на 16% (от 180,0±31,2 до 202,7±29,3 Вт; p=0,00195) и времени нагрузки на 9,3% (от 299,2±27,2 до 323,6±41,3 сек; p=0,0156).

Таблица 3.6. - Результаты велоэргометрии до и после стандартной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ(%)	p
Общий объем выполненной работы, Вт	180,0±31,2	202,7±29,3	↑16,0	=0,00195
Время нагрузки, сек	299,2±27,2	323,6±41,3	↑9,3	=0,0156
Время до появления ишемии миокарда, сек	252,5±32,3	262,8±32,7	↑6,1	=0,2654
Суммарная величина смещения ST, мм	1,7±0,651	1,26±0,449	↓10,0	=0,0250
Время восстановления ЭКГ до исходной, сек	212,4±33,6	185,1±30,2	↓10,2	=0,0096

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Удлинение времени до появления ишемии миокарда было незначимым (на 6,1%; от $252,5 \pm 32,3$ до $262,8 \pm 32,7$ сек; $p=0,2654$). Однако отмечено статистически значимое уменьшение суммарной средней величины смещения сегмента ST на 10% (от $1,7 \pm 0,651$ до $1,26 \pm 0,449$ мм; $p=0,0250$) и сокращение времени восстановления ЭКГ до исходной на 10,2% (от $212,4 \pm 33,6$ до $185,1 \pm 30,2$ сек; $p=0,0096$).

Установлена взаимосвязь (обратная) между удлинением времени до появления ишемии миокарда и уменьшением суммарной средней величины смещения сегмента ST ($r= - 0,3920$; $p<0,05$). Такая же взаимосвязь (обратная) установлена между удлинением времени нагрузки и сокращением времени восстановления ЭКГ до исходной ($r= - 0,4678$; $p<0,05$).

Таким образом, эффективность СТ (с имИП) СС, у пациентов молодого и среднего возрастов с КАГ подтверждается позитивными сдвигами, как клиничко-гемодинамических показателей, так и ХМ ЭКГ и ВЭМ.

3.2.2. Эффективность комбинированной терапии (стандартная терапия с ишемическим прекондиционированием миокарда) стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией

Динамика клиничко-гемодинамических показателей на фоне КТ. При оценке эффективности КТ (СТ с цикловым ИП миокарда) СС у пациентов с КАГ, установлено значимое снижение уровней САД на 16,4% и ДАД на 22,2% ($p<0,0001$) по сравнению с исходными.

Целевые уровни АД достигнуты у всех больных. На фоне КТ повышение физической активности составило 61,7% от исходной. Установлено, что после КТ повышение физической активности было взаимосвязано со снижением ДАД, и коэффициент корреляции составил $r=- 0,4194$ ($p<0,05$).

В целом по группе снижение ФК СС составляет 55% ($p=0,0012$), ФК ХСН на 38,3% ($p=0,0431$) и проявлений ХСН по ШОКС на 47,9% ($p<0,0001$) по сравнению с исходными, различия были значимы (таблица 3.7).

Установлена умеренная прямая взаимосвязь между снижением выраженности СС и проявлением ХСН по ФК ($r=0,5489$; $p<0,05$).

Таблица 3.7. - Клинические сдвиги после комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta(\%)$	p
САД	155,7±12,1	130,0±4,2	↓16,4	<0,0001
ДАД	94±6,7	72,8±5,5	↓22,2	<0,0001
ФА	1,4±0,5	1,97±0,76	↑61,7	=0,0329
ФК СС	1,57±0,5	0,73±0,45	↓55,0	=0,0012
ФК ХСН	1,63±0,49	1,1±0,76	↓38,3	=0,0431
ШОКС	4,03±1,73	2,13±1,55	↓47,9	<0,0001

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Таким образом, при изучении динамики клинико-гемодинамических показателей у пациентов молодого и среднего возрастов со СС на фоне КАГ, отмечена эффективность КТ (СТ с ИП миокарда), которая сопровождается повышением физической активности, снижением не только уровней АД, но и выраженности стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности.

Динамика показателей ХМ ЭКГ на фоне комбинированной терапии у пациентов с КАГ. Результаты анализа показателей ХМ ЭКГ на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8. - Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ с тестом 6-минутной ходьбы до и после комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертензии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta(\%)$	p
ЧСС за день, уд/мин	77,6 \pm 5,78	72,7 \pm 5,55	↓5,9	=0,0033
ЧСС за ночь, уд/мин	63,7 \pm 10,7	59,8 \pm 5,26	↓3,1	=0,1221
Желудочковые экстрасистолы за день, n	5,07 \pm 3,12	0,1 \pm 0,305	↓97,5	=0,0001
Желудочковые экстрасистолы за ночь, n	1,63 \pm 1,65	0,067 \pm 0,253	↓93,3	=0,0001
Эпизоды ишемии миокарда, абс/%	2,0 \pm 1,364	0,1 \pm 0,305	↓92,2	=0,0001
Длительность эпизодов ишемии, сек	258,6 \pm 165,7	19,4 \pm 61,1	↓83,0	=0,0001
Тест с 6-минутной ходьбой, м	405,4 \pm 67,9	495,9 \pm 61,1	↑24,4	=0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Полученные результаты анализа показателей ХМ ЭКГ на фоне КТ показывают, что уменьшение частоты сердечных сокращений за день (5,9%) – значимое (p=0,0033), а за ночь (3,1%; p=0,1221) – имеет тенденцию к снижению.

Уменьшение общего количества желудочковых экстрасистол за день (на 97,5%) и за ночь (на 93,3%) – статистически значимое (p<0,0001).

При сравнении с исходными значениями уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда (92,2%; p=0,0001) и суммарной длительности эпизодов ишемии (83%; p=0,0014) было также значимым (рисунок 3.6).

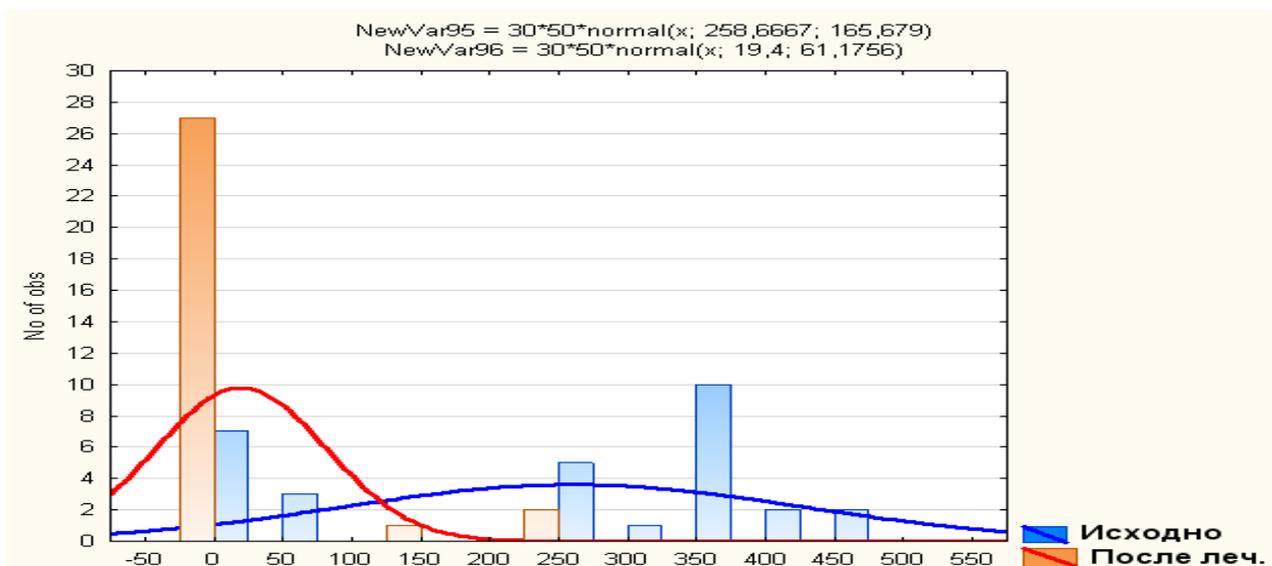


Рисунок 3.6. - Динамика суммарной длительности эпизодов ишемии после комбинированной терапии пациентов со стабильной стенокардией на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

При проведении ТШХ наблюдается значимое увеличение пройденной дистанции на 24,4% при сравнении с исходной (от $405,4 \pm 67,8$ до $495,9 \pm 61,1$ м; $p < 0,0001$). Установлена взаимосвязь (обратная) между нарастанием дистанции ТШХ и уменьшением суммарной длительности эпизодов ишемии ($r = -0,4671$; $p < 0,05$).

Динамика показателей ВЭМ на фоне КТ. Динамика показателей ВЭМ также свидетельствуют об эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) при лечении пациентов молодого и среднего возрастов со СС на фоне КАГ.

При сравнительном анализе показателей ВЭМ исходно и после КТ установлено значимое нарастание общего объема выполненной работы на 16% ($p = 0,0001$) и времени нагрузки на 13,2% ($p = 0,0026$).

Удлинение времени до появления ишемии миокарда также значимо (на 15,2%; $p = 0,0085$). Отмечено статистически значимое уменьшение суммарной средней величины смещения сегмента ST на 17,8% (от $1,6 \pm 0,621$ до $1,07 \pm 0,45$ мм; $p = 0,0080$) и сокращение времени восстановления ЭКГ до исходной на 31,6% (от $214,1 \pm 30,2$ до $142,8 \pm 25,0$ сек; $p = 0,00024$; таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Результаты велоэргометрии до и после комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ(%)	p
ООВР, Вт	182,3±26,5	206,7±15,2	↑15,3	<0,0001
ВН, сек	300,2±33,9	334,8±38,5	↑13,2	=0,0026
В до ПИМ, сек	251,7±33,0	285,8±32,7	↑15,2	=0,0085
СВСС ST, мм	1,6±0,621	1,07±0,45	↓17,8	=0,0080
ВВ ЭКГ до И, сек	214,1±30,2	142,8±25,0	↓31,6	=0,0002

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Установлена умеренная взаимосвязь (обратная) между нарастанием времени нагрузки и уменьшением суммарной величины смещения сегмента ST ($r=-0,5309$; $p<0,05$).

Таким образом, позитивными сдвигами как клинико-гемодинамических показателей, так и ХМ ЭКГ и ВЭМ подтверждается эффективность КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов молодого и среднего возрастов с КАГ.

3.2.3. Сравнительный анализ эффективности стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией

Клинико-гемодинамические сдвиги. Установлено, что на фоне КТ степень снижения ($\Delta(\%)$) САД (16% и 16,4% - соответственно при СТ и КТ; $p=0,9446$) сопоставима при разных лечебных подходах, однако в результате лечения достигнутые абсолютные значения САД к концу терапии значимо ниже у пациентов, получивших КТ ($p=0,0274$).

Результаты сравнительного анализа клинико-гемодинамических сдвигов по средним значениям $\Delta(\%)$ при СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда), представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. - Клинические сдвиги после стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертензии

Показатель	СТ (с имИП)		$\Delta(\%)$	КТ (СТ с ИП миокарда)		$\Delta(\%)$	p (по $\Delta(\%)$)
	до	после		до	после		
САД	158,0±11,9	132,0±2,5	↓16,0	155,7±12,1	130,0±4,2	↓16,4	=0,9446
ДАД	95,0±5,6	81,8±3,6	↓13,7	94±6,7	72,8±5,5	↓22,2	<0,0001
ФА	1,27±0,45	1,67±0,71	↑43,3	1,4±0,5	1,97±0,76	↑61,7	=0,3012
ФК СС	1,47±0,507	1,03±0,18	↓20,0	1,57±0,5	0,73±0,45	↓55,0	=0,0001
ФК ХСН	1,7±0,446	1,33±0,661	↓18,3	1,63±0,49	1,1±0,76	↓38,3	=0,0749
ШОКС	3,97±1,63	2,47±1,14	↓35,8	4,03±1,73	2,13±1,55	↓47,9	=0,2011

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; p - статистическая значимость различия показателей в группах пациентов, получивших СТ и КТ (по U-критерию Манна - Уитни)

Что касается степени снижения ДАД (13,7% и 22,2% - соответственно при имИП и ИП миокарда; $p < 0,0001$), то как степень, так и достигнутые его уровни значимо ниже на фоне ИП миокарда. Снижение ФК СС при комбинированной терапии (на ↓20% и ↓55% - соответственно при имИП и на фоне ИП миокарда; $p = 0,0001$) – также значимо, при сравнении с их динамикой на фоне стандартной терапии (рисунок 3.7).

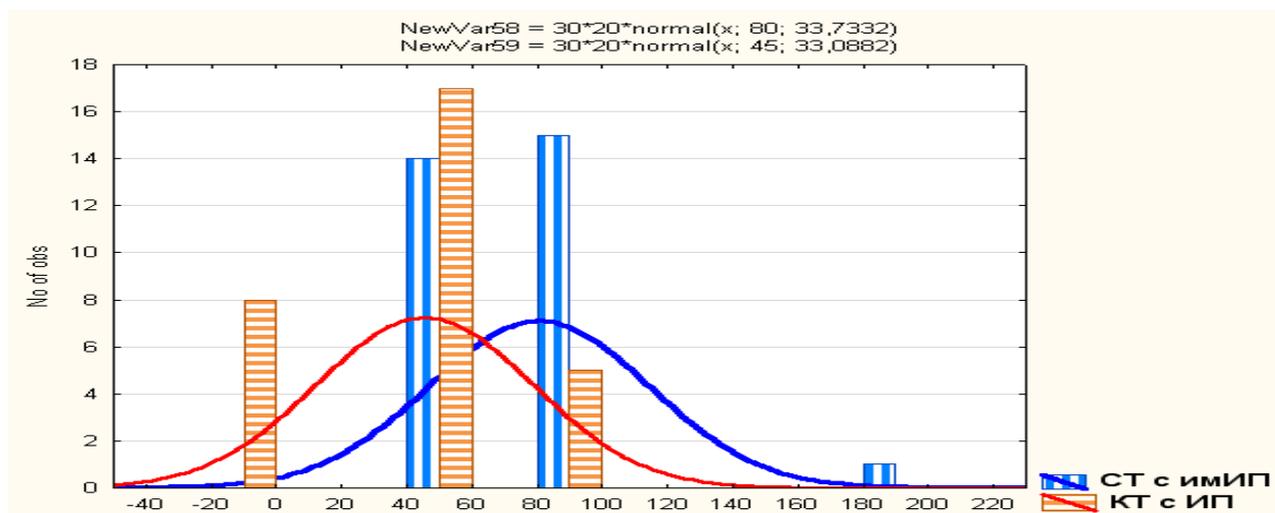


Рисунок 3.7. - Динамика функционального класса стабильной стенокардии при стандартной и комбинированной терапии по $\Delta(\%)$ у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией (n=30)

Степень уменьшения проявлений ХСН по ФК (18,3% и 38,3% - соответственно на фоне СТ и КТ) и ШОКС (35,8% и 47,9% - соответственно при СТ и КТ) и повышения физической активности (43,3% и 61,7% - соответственно) на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) более отчётливы, хотя статистически не значимы из-за больших колебаний (SD).

Сдвиги показателей ХМ ЭКГ и ТШХ. Средние значения положительных сдвигов $\Delta(\%)$ большинства показателей ХМ ЭКГ и ТШХ на фоне СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов с КАГ также имели различия.

Отмечено, что только степень уменьшения ЧСС за ночь (на 6,2% и 3,1% при КТ; $p=0,5916$) была невыраженной, однако положительные сдвиги других показателей были значимыми на фоне КТ (СТ с ИП миокарда).

Это: уменьшение ЧСС за день (на 0,6% и 5,9% при СТ и КТ; $p=0,0315$), ЖЭ за день (59,4% и 97,5% на фоне СТ и КТ – соответственно; $p<0,0001$) и за ночь (1,5% и 83% на фоне СТ и КТ – соответственно; $p=0,0098$), которые свидетельствуют об антиаритмической эффективности КТ (СТ с ИП миокарда), что значимо при сравнении с таковыми на фоне СТ (с имИП) пациентов с КАГ (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ и теста с 6-минутной ходьбы после стандартной и комбинированной терапии пациентов со стабильной стенокардией на фоне контролируемой артериальной гипертонии

Показатель	Стандартная терапия		Δ(%)	Комбинированная терапия		Δ(%)	p (по Δ(%))
	до	после		до	после		
ЧСС за день, уд/мин	76,3±5,4	75,6±5,8	↓0,6	77,6±5,78	72,7±5,55	↓5,9	=0,0315
ЧСС за ночь, уд/мин	64,3±10,8	58,7±10,7	↓6,2	63,7±10,7	59,8±5,26	↓3,1	=0,5916
ЖЭ за день, (абс)	5,23±2,28	2,33±2,84	↓59,4	5,07±3,12	0,1±0,305	↓97,5	<0,0001
ЖЭ за ночь, (абс)	1,76±1,91	0,7±1,15	↓58,4	1,63±1,65	0,067±0,253	↓93,3	=0,0098
Эпизоды ишемии миокарда, абс	1,9±1,062	0,97±1,03	↓34,2	2,0±1,364	0,1±0,305	↓92,2	=0,0021
Длительность эпизодов ишемии, сек	310,2±149,6	177,0±164,1	↓7,7	258,6±165,7	19,4±61,1	↓83,0	=0,0430
ТШХ, м	401,2±83,1	442,1±71,1	↑15,1	405,4±67,9	495,9±61,1	↑24,4	=0,0348

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна-Уитни)

Отмечено, что только степень уменьшения ЧСС за ночь (на 6,2% и 3,1% - соответственно при СТ и КТ; p=0,5916) было невыраженным, однако положительные сдвиги других показателей были значимыми на фоне КТ (СТ с ИП миокарда).

Это: уменьшение ЧСС за день (на 0,6% и 5,9% при СТ и КТ; p=0,0315); ЖЭ за день (59,4% и 97,5% на фоне СТ и КТ – соответственно; p<0,0001) и за ночь (1,5% и 83% на фоне СТ и КТ – соответственно; p=0,0098), которые свидетельствуют об антиаритмической эффективности КТ (СТ с ИП миокарда), что значимо при сравнении с таковыми на фоне СТ (с имИП) пациентов со стабильной стенокардией с КАГ.

На фоне КТ (СТ с ИП миокарда) степень уменьшения эпизодов ишемии миокарда (34,2% и 92,2% на фоне СТ и КТ – соответственно; $p=0,0021$) и суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда (7,7% и 83% на фоне СТ и КТ – соответственно; $p=0,0430$) подтверждают более значимую антиишемическую эффективность КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов с КАГ.

Превышение сдвигов пройденного расстояния при ТШХ отмечено также на фоне КТ (15,1% и 24,4% на фоне СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) – соответственно; рисунок 3.8), и к концу лечения пройденное расстояние значимо длиннее в группе пациентов, получивших КТ ($p=0,0348$).

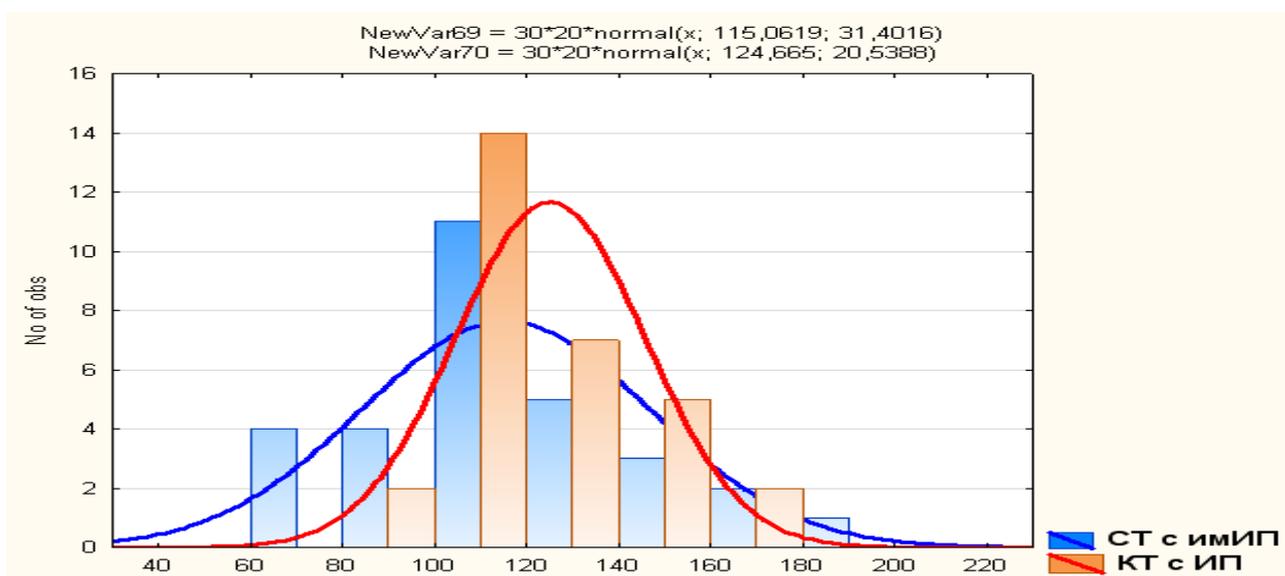


Рисунок 3.8. - Динамика дистанции по тесту с 6-минутной ходьбы при стандартной и комбинированной терапии у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией; $\Delta(\%)$; (n=30)

Сравнительный анализ сдвигов показателей ВЭМ на фоне СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда). При анализе средних значений сдвигов ($\Delta(\%)$) показателей ВЭМ установлена сопоставимость сдвигов ООВР при СТ и КТ.

Однако, несмотря на это, сдвиги в сторону нарастания времени нагрузки (9,3% и 13,2% на фоне СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) соответственно; $p=0,0243$) и времени до появления ишемии миокарда (6,1% и 15,2% на фоне СТ

и КТ соответственно; $p=0,0085$) – значимо выше на фоне КТ (СТ с ИП миокарда).

Сравнительный анализ сдвигов показателей велоэргометрии представлен в таблице 3.12.

Таблица 3.12. - Сравнительный анализ результатов велоэргометрии после стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне контролируемой артериальной гипертонии (n=30)

Показатель	Стандартная терапия		$\Delta(\%)$	Комбинированная терапия		$\Delta(\%)$	p (по $\Delta(\%)$)
	до	после		до	после		
ООВР, вт	180,0±31,2	202,7±29,3	↑16,0	182,3±26,5	206,7±15,2	↑15,3	=0,8904
ВН, сек	299,2±27,2	323,6±41,3	↑9,3	300,2±33,9	334,8±38,5	↑13,2	=0,0243
В до ПИМ, сек	252,5±32,3	262,8±32,7	↑6,1	251,7±33,0	285,8±32,7	↑15,2	=0,0085
СВСС ST, мм	1,7±0,651	1,26±0,449	↓10,0	1,6±0,621	1,07±0,45	↓17,8	=0,3343
ВВ ЭКГ до И, сек	212,4±33,6	185,1±30,2	↓10,2	214,1±30,2	142,8±25,0	↓31,6	=0,0002

Примечание: ООВР - общий объём выполненной работы; ВН - время нагрузки; В до ПИМ - время до появления ишемии миокарда; СВСС ST - суммарная величина смещения сегмента ST; ВВ ЭКГ до И - время восстановления ЭКГ до исходной; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп с КТ и СТ (по U-критерию Манна-Уитни)

Перечисленные сдвиги сопровождались укорочением времени восстановления ЭКГ до исходной (степень укорочения на 10,2% и 31,6% - соответственно при СТ и КТ; $p=0,0002$).

В результате, к концу лечения не только степень сдвига ($\Delta(\%)$), но и абсолютные значения времени восстановления ЭКГ значимо ниже (рисунок 3.9) в группе пациентов, получивших КТ (СТ с ИП миокарда) СС на фоне КАГ ($p<0,0001$).

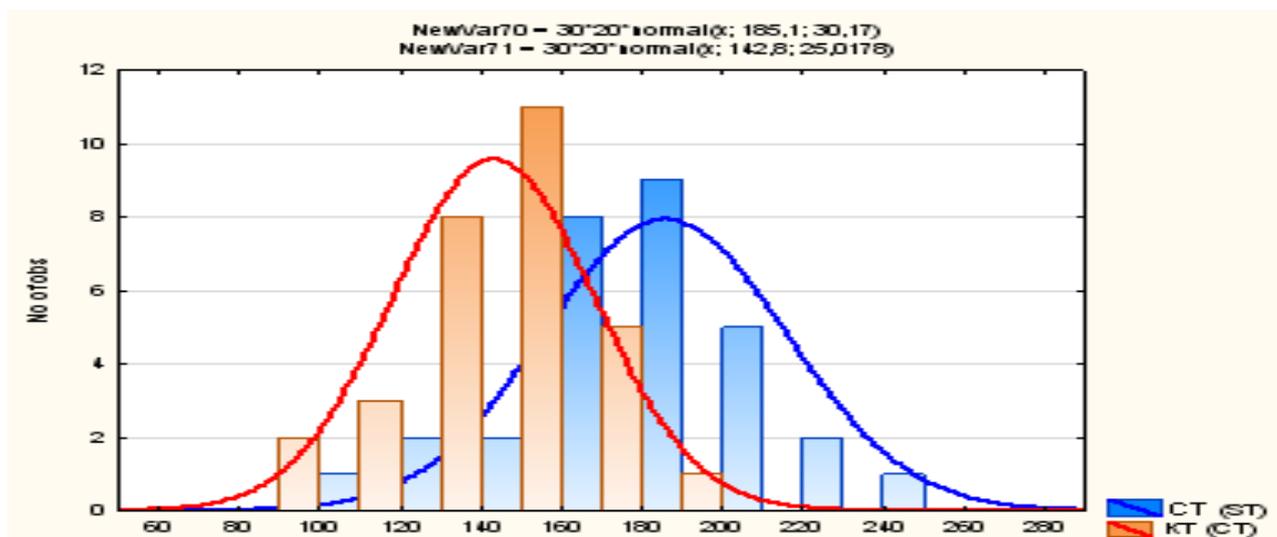


Рисунок 3.9. - Время восстановления ЭКГ до исходной у пациентов со стабильной стенокардией и контролируемой артериальной гипертонией на фоне стандартной и комбинированной терапии (сек)

Таким образом, при сравнительном анализе эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с цикловым ИП миокарда) СС у пациентов с КАГ (по средним значениям сдвигов - $\Delta(\%)$), установлено превышение степени позитивных сдвигов на фоне КТ как по клинко-гемодинамическим показателям (значимое снижение ДАД и ФК СС), так и по показателям ХМ ЭКГ (значимое уменьшение частоты желудочковых экстрасистол, эпизодов ишемии миокарда и суммарной длительности ишемии миокарда), а также удлинения пройденной дистанции по ТШХ. Позитивные сдвиги показателей ВЭМ на фоне КТ (СТ с ИП миокарда), главным образом, обусловлены нарастанием времени нагрузки, удлинением времени до появления ишемии миокарда и укорочением времени восстановления ЭКГ до исходной.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности моделирования феномена ИП миокарда у больных молодого и среднего возрастов со стабильной стенокардией на фоне КАГ и указывают, что применение циклового ишемического preconditionирования миокарда значительно повышает эффективность проводимой стандартной терапии.

Глава 4. Эффективность лечебных подходов при стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертензии. Сравнительная оценка степени эффективности ишемического preconditionирования миокарда при стабильной стенокардии на фоне контролируемой и резистентной АГ

4.1. Оценка эффективности лечебных подходов у больных со стабильной стенокардией при резистентной артериальной гипертензии

4.1.1. Эффективность стандартной терапии (с имитацией ишемического preconditionирования) стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Динамика клинико-гемодинамических показателей на фоне СТ у пациентов с РАГ. Результаты изучения влияния СТ (с имитацией ИП) на клинико-гемодинамические показатели у пациентов со СС на фоне РАГ представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Клинико-гемодинамические сдвиги до и после стандартной терапии стабильной стенокардии при резистентной АГ

Показатель	До лечения	После лечения	Δ (%)	p
САД	161,3±7,5	142,8±8,1	↓11,4	<0,0001
ДАД	97,5±6,5	83,5±5,6	↓14,1	<0,0001
ФА	1,3±0,53	1,63±0,49	↑38,3	=0,0559
ФК СС	1,6±0,49	1,4±0,498	↓6,7	= 0,0926
ФК ХСН	1,83±0,38	1,5±0,508	↓13,3	= 0,0185
ШОКС	5,2±1,18	3,57±1,07	↓26,8	=0,0001

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Установлено значительное снижение среднего уровня САД (на 11,4%) и ДАД (на 14,1%; $p < 0,0001$). Однако следует отметить, что отсутствие стойкого снижения уровней САД (ниже 140 мм рт. ст.) отмечалось у 14, а ДАД (ниже 90 мм рт. ст.) - у 9 больных.

Отмечалась тенденция к снижению функционального класса СС ($p = 0,0926$), соответственно этому положительные сдвиги по $\Delta(\%)$ были невыраженными (6,7%), что можно связать с устойчивостью АД к проводимой антигипертензивной терапии у более трети пациентов.

Что касается снижения выраженности ХСН по ФК (на 13,3%) и по значениям ШОКС (на 26,8%), то сдвиги после СТ (с имИП) были значимы ($p = 0,0185$ и $p = 0,0001$, соответственно по ФК ХСН и ШОКС).

Установлено, что повышение физической активности имело заметную тенденцию к достоверности ($p < 0,0559$).

Таким образом, эффективность СТ (с имИП) СС на фоне РАГ по ряду клинических показателей была значимой, однако снижение выраженности клинических проявлений СС и повышение физической активности были незначимы, хотя имели заметную тенденцию к улучшению. Полученные результаты не исключают наличие положительных сдвигов показателей инструментальных исследований (ХМ ЭКГ, ВЭМ) на фоне СТ.

Динамика показателей ХМ ЭКГ и ТШХ на фоне СТ (с имИП) у пациентов с РАГ. По результатам ХМ ЭКГ и ТШХ установлены значимые положительные сдвиги изучаемых показателей (таблица 4.2):

- отмечено снижение ЧСС за день на 2,5% и за ночь на 5,8% ($p < 0,0001$); снижение частоты желудочковых экстрасистол за день на 53% ($p < 0,0116$) и за ночь (отсутствовали у 14 пациентов) на 79,2% ($p < 0,0077$);
- на 53,3% (отсутствовали у 10 пациентов) снизилась частота эпизодов ишемии миокарда ($p < 0,0001$) и на 15,5% - их суммарная длительность ($p < 0,0094$);
- вследствие суммарного влияния перечисленных сдвигов увеличилась дистанция по ТШХ ($p < 0,0135$; (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ и теста с 6-минутной ходьбы до и после стандартной терапии (с имитацией ишемического прекондиционирования) стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертензии (n=30)

Показатель (M±m)	До лечения	После лечения	Δ(%)	p
ЧСС за день, уд/мин	82,4±6,1	80,3±6,1	↓2,5	<0,0001
ЧСС за ночь, уд/мин	69,3±6,3	65,3±6,4	↓5,8	<0,0001
Желудочковые экстрасистолы за день, n	5,97±4,4	3,43±2,9	↓53,0	=0,0116
Желудочковые экстрасистолы за ночь, n	1,5±1,28	0,67±0,71	↓79,2	=0,0077
Эпизоды ишемии миокарда, абс/%	2,4±1,25	0,8±0,66	↓53,3	<0,0001
Длительность эпизодов ишемии, сек	305,5±108,7	200,1±158,2	↓15,5	=0,0094
Тест с 6-минутной ходьбой, м	416,2±59,2	445,6±50,4	↑8,5	=0,0135

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Таким образом, по результатам ХМ ЭКГ наблюдаемые уменьшения ЧСС, экстрасистол, эпизодов ишемии миокарда и их длительности – значимые. Эти сдвиги, наряду со значимым увеличением дистанции по ТШХ, свидетельствуют об улучшении механизмов адаптации к физической нагрузке на фоне СТ (с имИП) у пациентов со СС на фоне РАГ.

Динамика показателей ВЭМ на фоне СТ (с имитацией ИП) у пациентов со СС на фоне РАГ. О позитивном направлении влияния СТ у пациентов молодого и среднего возрастов со СС на фоне РАГ свидетельствуют результаты анализа динамики показателей ВЭМ.

Значимое нарастание общего объема выполненной работы на 10,3% (p<0,0001), времени до появления ишемии миокарда на 10,5% (p<0,0025) и уменьшение суммарной величины смещения ST на 8,3% (p<0,04) указывает

(таблица 4.3) на улучшение приспособляемости миокарда на возникающие эпизоды его ишемии на фоне СТ (с имИП).

Таблица 4.3. - Результаты велоэргометрии до и после стандартной терапии (с имитацией ишемического прекондиционирования) стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертензии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ(%)	р
ООВР, Вт	158,3±35,2	173,7±35,7	↑10,3	<0,0001
ВН, сек	290,8±43,1	315,7±45,8	↑11,0	=0,0128
В до ПИМ, сек	233,9±26,1	254,9±26,1	↑10,5	=0,0025
СВСС ST, мм	1,67±0,606	1,3±0,466	↓8,3	=0,0400
ВВ ЭКГ до И, сек	237,1±38,5	216,2±40,6	↓6,6	=0,1086

Примечание: ООВР - общий объём выполненной работы; ВН - время нагрузки; В до ПИМ - время до появления ишемии миокарда; СВСС ST - суммарная величина смещения сегмента ST; ВВ ЭКГ до И - время восстановления ЭКГ до исходной; р - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Однако незначимое сокращение (всего на 6,6%; $p < 0,1086$) времени восстановления ЭКГ до исходной свидетельствует о недостаточности коронарного резерва, что может быть связано с увеличением перфузии в покое на фоне резистентной гипертензии, что в конечном итоге способствует снижению возможного коронарного резерва.

4.1.2. Эффективность комбинированной терапии (стандартная терапия с ишемическим прекондиционированием миокарда) стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Следует отметить, что при проведении ИП миокарда у пациентов молодого и среднего возрастов со СС на фоне КАГ и РАГ побочные эффекты

не были отмечены, переносимость циклового ИП миокарда была удовлетворительной.

Динамика клинико-гемодинамических показателей на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов с РАГ. Оценка эффективности КТ по динамике клинико-гемодинамических показателей показала устойчивое снижение АД до целевых уровней у большинства пациентов с РАГ со снижением САД на 11% по группе и ДАД – на 14,6% ($p < 0,0001$; таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Клинико-гемодинамические сдвиги до и после комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертензии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta(\%)$	p
САД	158,2±9,9	140,5±7,7	↓11,0	<0,0001
ДАД	96,6±8,5	82,2±4,7	↓14,6	<0,0001
ФА	1,27±0,45	1,6±0,5	↑40,0	=0,0191
ФК СС	1,7±0,466	1,1±0,547	↓35,0	<0,0001
ФК ХСН	1,97±0,182	1,53±0,628	↓23,3	= 0,0031
ШОКС	5,27±1,46	4,3±1,97	↓18,7	<0,0002

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

В целом установлены следующие сдвиги: статистически значимое снижение уровней САД и ДАД ($p < 0,0001$), ФК СС на 35% ($p < 0,01901$), ФК ХСН на 23,3% ($p < 0,0031$) и проявлений ХСН по ШОКС на 18,7% ($p < 0,0002$). Отмечено повышение ФА на 40%. ($p < 0,0001$). Однако следует отметить, что АД выше целевых значений (САД выше 140 мм рт. ст. и/или ДАД выше 90 мм рт.

ст.) наблюдалось у 10 больных. Приведенные клинические сдвиги свидетельствуют об эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов с РАГ.

Таким образом, при изучении динамики клинико-гемодинамических показателей у пациентов молодого и среднего возрастов со СС на фоне РАГ отмечена эффективность КТ (СТ с ИП миокарда), которая сопровождается значимым улучшением клинико-гемодинамического состояния и снижением клинической выраженности СС.

Динамика показателей ХМ ЭКГ и ТШХ на фоне КТ у пациентов с РАГ. Результаты изучения динамике показателей ХМ ЭКГ и ТШХ представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. - Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ и теста с 6-минутной ходьбой до и после комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертонии (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ(%)	р
ЧСС за день, уд/мин	82,0±6,5	75,3±5,8	↓7,5	=0,0014
ЧСС за ночь, уд/мин	69,7±5,8	62,8±6,7	↓9,1	=0,0007
Желудочковые экстрасистолы за день, n	5,7±4,4	1,3±1,022	↓83,0	<0,0001
Желудочковые экстрасистолы за ночь, n	1,5±1,27	0,066±0,25	↓97,5	<0,0001
Эпизоды ишемии миокарда, абс/%	2,3±1,21	0,1±0,305	↓90,0	<0,0001
Длительность эпизодов ишемии, сек	295,4±110,2	20,0±61,7	↓84,9	<0,0001
Тест с 6-минутной ходьбой, м	415,4±59,4	454,9±58,5	↑12,1	=0,0292

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

При анализе результатов ХМ ЭКГ на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов с РАГ установлено уменьшение частоты сердечных сокращений за день на 7,5% ($p=0,0014$) и за ночь на 9,1% ($p=0,0007$). Уменьшение общего количества желудочковых экстрасистол за день на 83% и за ночь на 97,5% – также статистически значимы ($p<0,0001$).

При сравнении с исходными значениями уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда на 90% и суммарной длительности эпизодов ишемии на 84,9% - были также значимы ($p<0,0001$). Перечисленные положительные сдвиги показателей ХМ ЭКГ сопровождалось увеличением дистанции по ТШХ на 12,1% ($p<0,0292$).

Динамика показателей ВЭМ на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов СС на фоне РАГ. При сравнительном анализе показателей ВЭМ исходно и после комбинированной терапии установлено (таблица 4.6) значимое нарастание общего объёма выполненной работы на 20,4% ($p=0,0138$) и времени нагрузки на 19,4% ($p=0,0001$).

Таблица 4.6. - Результаты велоэргометрии до и после комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне резистентной АГ (n=30)

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta(\%)$	p
ООВР, Вт	159,0±33,9	180,7±30,0	↑20,4	=0,0138
ВН, сек	290,5±44,1	342,3±45,7	↑19,4	<0,0001
В до ПИМ, сек	234,3±26,2	260,9±26,1	↑12,5	=0,0007
СВСС ST, мм	1,63±0,614	1,267±0,449	↓11,7	=0,0229
ВВ ЭКГ до И, сек	237,4±38,6	178,5±44,3	↓23,1	<0,0001

Примечание: ООВР - общий объём выполненной работы; ВН - время нагрузки; В до ПИМ - время до появления ишемии миокарда; СВСС ST - суммарная величина смещения сегмента ST; ВВ ЭКГ до И - время восстановления ЭКГ до исходной; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по Вилькоксоу)

Удлинение времени до появления ишемии миокарда на 12,5% было также значимым ($p=0,0007$). Отмечено статистически значимое уменьшение суммарной средней величины смещения сегмента ST на 11,7% (от $1,63\pm 0,614$ до $1,267\pm 0,449$ мм; $p=0,0229$) и сокращение времени восстановления ЭКГ до исходной на 23,1% (от $237,4\pm 38,6$ до $178,5\pm 44,3$ сек; $p=0,0001$).

В целом, динамика показателей ВЭМ свидетельствует об эффективности применения КТ у пациентов молодого и среднего возрастов со СС на фоне РАГ.

Таким образом, установленные позитивные сдвиги как клинико-гемодинамических показателей, так и ХМ ЭКГ и ВЭМ свидетельствуют об эффективности КТ (СТ с применением циклового ИП миокарда) СС у пациентов молодого и среднего возрастов с РАГ.

4.1.3. Сравнительный анализ эффективности стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертонией

Сравнительный анализ эффективности СТ и КТ у пациентов со СС на фоне РАГ по динамике клинико-гемодинамических показателей. При сопоставлении динамики показателей после цикловой СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) СС на фоне РАГ установлены сопоставимые сдвиги уровней АД (САД и ДАД), составляющие более 10%, в связи с этим различия были незначимые при разных лечебных подходах ($p=0,7798$ и $p=0,7798$ – соответственно для САД и ДАД).

Некоторые различия степени физической активности (38,3% и 40,0% - соответственно при СТ и КТ; $p=0,8294$) и значений ШОКС (25,3% и 23% - соответственно при СТ и КТ; $p=0,8322$), не превышающие 2%, были также сопоставимы. Заметное снижение ФК ХСН при КТ (15,6% и 21,7% - соответственно при СТ и КТ; $p=0,5195$) было статистически незначимым.

Как результат наблюдаемых незначимых позитивных сдвигов клинико-гемодинамических показателей можно рассматривать значимое снижение ФК

СС на фоне КТ (6,7% и 35% - соответственно при СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда); $p = 0,0216$). Полученные результаты представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7. - Динамика клинико-гемодинамических показателей после стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертензии

Показатель	СТ (с имИП)		$\Delta(\%)$	КТ (СТ с ИП миокарда)		$\Delta(\%)$	p (по $\Delta(\%)$)
	до	после		до	после		
САД	161,3±7,5	142,8±8,1	↓11,4	158,2±9,9	140,5±7,7	↓11,0	=0,7798
ДАД	97,5±6,5	83,5±5,6	↓14,1	96,6±8,5	82,2±4,7	↓14,6	=0,8271
ФА	1,3±0,53	1,63±0,49	↑38,3	1,27±0,45	1,6±0,5	↑40,0	=0,8294
ФК СС	1,6±0,49	1,4±0,498	↓6,7	1,7±0,466	1,1±0,547	↓35,0	= 0,0216
ФК ХСН	1,83±0,38	1,5±0,508	↓13,3	1,97±0,182	1,53±0,628	↓23,3	=0,5195
ШОКС	5,2±1,18	3,57±1,07	26,8	5,27±1,46	4,3±1,97	↓18,7	=0,8322

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U- критерию Манна–Уитни)

Таким образом, сдвиги клинико-гемодинамических показателей на фоне СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов молодого и среднего возрастов на фоне РАГ – сопоставимы, однако степень снижения клинической выраженности СС по средним значениям её ФК значима в группе пациентов, которым на фоне СТ проведено цикловое моделирование дистанционного ИП миокарда, при сравнении с группой больных СС и АГ, получивших только СТ (с имитацией ИП).

Оценка эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов с РАГ по динамике показателей ХМ ЭКГ и ТШХ. Изучение динамики показателей ХМ ЭКГ и ТШХ по $\Delta(\%)$ установило значимое

снижение ЧСС за день ($p=0,0252$), ЖЭ за день ($p=0,0335$) и ЖЭ за ночь ($p=0,0267$) на фоне КТ (СТ с ИП миокарда).

Снижение ЧСС за ночь (5,8 и 9,1% соответственно на фоне СТ и КТ; $p=0,2453$) и увеличение дистанции по ТШХ (8,5% и 12,1% соответственно; $p=0,5016$) при КТ (СТ с ИП миокарда) – не значимы (таблица 4.8).

Таблица 4.8. - Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ и теста с 6-минутной ходьбой после стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне резистентной АГ

Показатель	СТ (с имИП) (M±m)		Δ(%)	КТ (СТ с ИП миокарда) (M±m)		Δ(%)	p (по Δ(%))
	до	после		до	после		
ЧСС за день, уд/мин	82,4±6,1	80,3±6,1	↓2,5	82,0±6,5	75,3±5,8	↓7,5	=0,0252
ЧСС за ночь, уд/мин	69,3±6,3	65,3±6,4	↓5,8	69,7±5,8	62,8±6,7	↓9,1	=0,2453
ЖЭ за день,	5,97±4,4	3,43±2,9	↓53,0	5,7±4,4	1,3±1,022	↓83,0	=0,0335
ЖЭ за ночь,	1,5±1,28	0,67±0,71	↓79,2	1,5±1,27	0,066±0,25	↓97,5	=0,0267
Эпизоды ишемии миокарда, абс/%	2,4±1,25	0,8±0,66	↓53,3	2,3±1,21	0,1±0,305	↓90,0	=0,0031
Длительность эпизодов ишемии, сек	305,5±108,7	200,1±158,2	↓15,5	295,4±110,2	20,0±61,7	↓84,9	=0,0047
ТШХ, м	416,2±59,2	445,6±50,4	↑8,5	415,4±59,4	454,9±58,5	↑12,1	=0,5016

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U- критерию Манна–Уитни)

Средне-суточное количество эпизодов ишемии миокарда уменьшилось на 53,3% и 90% - соответственно при СТ и КТ ($p=0,0031$), а суммарная длительность эпизодов ишемии миокарда уменьшилась на 15,5% и 84,9% - соответственно ($p=0,0047$). Таким образом, на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) снижение ЧСС и желудочковых экстрасистол сопровождаются значимым

снижением количества эпизодов ишемии миокарда и суммарной их длительности.

Сравнительный анализ эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов с РАГ по динамике показателей ВЭМ. Сравнительный анализ результатов ВЭМ после разных лечебных подходов при СС на фоне РАГ приведен в таблице 4.9.

Таблица 4.9. - Сравнительный анализ результатов велоэргометрии после стандартной и комбинированной терапии стабильной стенокардии на фоне резистентной артериальной гипертензии

Показатель	СТ (с имИП)		Δ(%)	КТ (СТ с ИП миокарда)		Δ(%)	p (по Δ(%))
	до	после		до	после		
ООВР, Вт	158,3±35,2	173,7±35,7	↑10,3	159,0±33,9	180,7±30,0	↑20,4	=0,1692
ВН, сек	290,8±43,1	315,7±45,8	↑11,0	290,5±44,1	342,3±45,7	↑19,4	=0,1221
В до ПИМ, сек	233,9±26,1	254,9±26,1	↑10,5	234,3±26,2	260,9±26,1	↑12,5	=0,6430
СВСС ST, мм	1,67±0,606	1,3±0,466	↓8,3	1,63±0,614	1,267±0,449	↓11,7	=0,7971
ВВ ЭКГ до И, сек	237,1±38,5	216,2±40,6	↓6,6	237,4±38,6	178,5±44,3	↓23,1	=0,0036

Примечание: ООВР - общий объём выполненной работы; ВН - время нагрузки; В до ПИМ - время до появления ишемии миокарда; СВСС ST - суммарная величина смещения сегмента ST; ВВ ЭКГ до И - время восстановления ЭКГ до исходной; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U- критерию Манна-Уитни)

- заметное повышение ООВР, ВН, времени до появления ишемии миокарда и снижение суммарной величины смещения сегмента ST у пациентов, получающих КТ (СТ с ИП миокарда), составляет от 2 до 10% и, в связи с этим, различия этих показателей с группой больных, получающих СТ (с имИП), не значимые;

- укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной на фоне СТ (с имИП) составило 6,6% (то есть 93,4% от исходной), а после КТ (СТ с ИП миокарда) – 23,1% (то есть 76,9% от исходной), и это различие статистически значимое ($p=0,0036$).

В целом можно считать, что суммирующим результатом незначимых позитивных сдвигов показателей ВЭМ (небольшое повышение ООВР, ВН, времени до появления ишемии миокарда и снижение суммарной величины смещения ST), у пациентов, получающих КТ (СТ с ИП миокарда), становится укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной после очередной ишемии миокарда (рисунок 4.1).

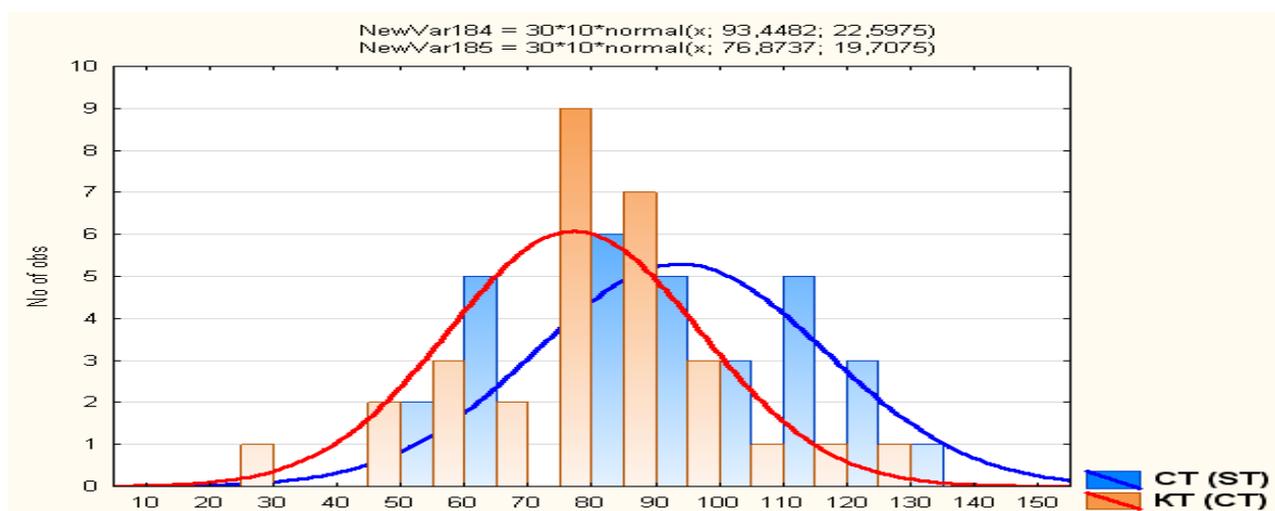


Рисунок 4.1. - Динамика ($\Delta(\%)$) времени восстановления ЭКГ до исходной на фоне стандартной и комбинированной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертонией

Таким образом, при сравнительном анализе эффективности СТ и КТ полученные результаты изучения клинико-гемодинамических сдвигов (снижение ФК СС); показателей ХМ ЭКГ (снижение ЧСС и желудочковых экстрасистол сопровождающиеся значимым снижением количества эпизодов ишемии миокарда и суммарной их длительности) и показателей ВЭМ (укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной) на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) свидетельствуют об эффективности применения данного лечебного

вмешательства у пациентов молодого и среднего возрастов со СС, возникшей не только на фоне КАГ, но и РАГ.

4.2. Сравнительная оценка степени эффективности ишемического preconditionирования миокарда при стабильной стенокардии на фоне контролируемой и резистентной артериальной гипертонии

4.2.1. Сравнительный анализ степени эффективности стандартной терапии стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонии

Учитывая результаты изучения эффективности разных терапевтических подходов при СС на фоне АГ и установленную их эффективность как на фоне КАГ, так и РАГ в отдельности, особый интерес представляет сравнительная оценка степени эффективности сравниваемых методов терапии при КАГ и РАГ.

Динамика клинико-гемодинамических показателей на фоне терапии. Полученные результаты при стандартной терапии представлены в таблице 4.10. **Таблица 4.10. - Сдвиги клинических показателей к концу стандартной терапии стабильной стенокардии в группах больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией, Δ(%)**

Показатель	КАГ	РАГ	p=
САД	↓16,0	↓11,4	0,0026
ДАД	↓13,7	↓14,1	0,9805
ФА	↑43,3	↑38,3	0,7743
ФК СС	↓20,0	↓6,7	0,1336
ФК ХСН	↓18,3	↓13,3	0,6461
ШОКС	↓35,8	↓26,8	0,2927

Примечание: ФА – физическая активность; ИМТ – индекс массы тела; ФК СС – функциональный класс стабильной стенокардии; ФК ХСН – ФК хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; p – статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна–Уитни)

На фоне стандартной терапии (с имИП) СС у пациентов с КАГ установлена значимая степень снижения САД ($p=0,0026$).

Степень снижения выраженности СС и проявлений ХСН по ШОКС также выше при КАГ, хотя различия с таковыми в группе пациентов с РАГ – не значимы ($p>0,05$).

В целом, эффективность СТ у пациентов со СС проявляется более отчетливо (наблюдается сравнительно высокая степень позитивных сдвигов) на фоне КАГ, хотя различия степени снижения ряда клинических показателей, характеризующих особенности изучаемого заболевания, при КАГ и РАГ - не значимы.

Сдвиги показателей ХМ ЭКГ и ТШХ при стандартной терапии (с имИП) стабильной стенокардии. Установлена сопоставимость сдвигов на фоне КАГ и РАГ (таблица 4.11).

Таблица 4.11. - Сдвиги показателей холтеровского мониторирования ЭКГ и теста с 6-минутной ходьбы к концу стандартной терапии стабильной стенокардии у больных с контролируемой и резистентной АГ, $\Delta(\%)$

Показатель	КАГ	РАГ	p=
ЧСС за день, уд/мин	↓0,6	↓2,5	0,2763
ЧСС за ночь, уд/мин	↓6,2	↓5,8	0,9445
Желудочковые экстрасистолы за день, п	↓59,4	↓53,0	0,7283
Желудочковые экстрасистолы за ночь, п	↓58,4	↓79,2	0,2818
Эпизоды ишемии миокарда, абс/%	↓34,2	↓53,3	0,3270
Длительность эпизодов ишемии, сек	↓7,7	↓15,5	0,8451
Тест с 6-минутной ходьбой, м	↑15,1	↑8,5	0,3074

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна–Уитни)

По результатам ХМ ЭКГ на фоне СТ у пациентов с КАГ установлено незначимое превышение антиаритмического эффекта по ЧСС/ночь (-6,2%) и уменьшение количества ЖЭ/день (-59,4 %), чем при РАГ (5,8% и 53% - соответственно; $p>0,05$).

Что касается антиишемического эффекта СТ по уменьшению эпизодов ишемии (-53,3%) и сокращению их длительности (-15,5%), то он заметно преобладает ($p>0,05$) у пациентов с РАГ.

Степень удлинения дистанции по ТШХ (15,1% и 8,5% - соответственно при КАГ и РАГ) заметно выше у пациентов с КАГ ($p>0,05$).

Динамика показателей ВЭМ на фоне СТ у пациентов с КАГ и РАГ представлена в таблице 4.12.

Таблица 4.12. - Сдвиги показателей велоэргометрии к концу стандартной терапии стабильной стенокардии в группах больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией, Δ (%)

Показатель	КАГ	РАГ	p=
ООВР, Вт	↑16,0	↑10,3	0,2506
ВН, сек	↑9,3	↑11,0	0,7706
В до ПИМ, сек	↑6,1	↑10,5	0,3886
СВСС ST, мм	↓10,0	↓8,3	0,9072
ВВ ЭКГ до И, сек	↓10,2	↓6,6	0,5405

Примечание: ООВР - общий объём выполненной работы; ВН - время нагрузки; В до ПИМ - время до появления ишемии миокарда; СВСС ST - суммарная величина смещения сегмента ST; ВВ ЭКГ до И - время восстановления ЭКГ до исходной; p – статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна–Уитни)

При сравнительной оценке эффективности стандартной терапии (с имИП) СС на фоне КАГ и РАГ, по динамике от исходных показателей ВЭМ, отмечены небольшие различия степени их сдвигов в сравниваемых группах пациентов.

Это: повышение ООВР на 16% и 10,3% - соответственно при КАГ и РАГ; удлинение времени до появления ишемии миокарда на 6,1% и 10,4 - соответственно при КАГ и РАГ; укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной на 10,2% и 6,6% - соответственно при КАГ и РАГ), которые были не значимы ($p>0,05$).

Таким образом, эффективность СТ (с имИП) СС на фоне АГ более отчётливо проявляется по сдвигам клинических показателей, особенно на фоне КАГ, и проявляется значимым превышением степени снижения САД. Установленные различия в динамике степени сдвигов показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ в группах пациентов с КАГ и РАГ на фоне СТ – незначимы.

4.2.2. Сравнительный анализ степени эффективности комбинированной, с ишемическим прекондиционированием миокарда, терапии стабильной стенокардии у пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией

Динамика клинико-гемодинамических показателей. Следует отметить, что при проведении ИП миокарда у пациентов с КАГ и РАГ побочные эффекты не были отмечены, переносимость циклов ИП миокарда была удовлетворительной.

При оценке эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС на фоне АГ отмечены значимые различия в динамике ряда клинических показателей у пациентов с КАГ и РАГ.

Отмечено, что позитивная их динамика была более выражена при КАГ: снижение САД, ДАД, ФК СС и выраженность ХСН по ШОКС были значимы, при сравнении с группой пациентов с РАГ; снижение ФК ХСН – имело тенденцию к снижению ($p=0,0974$). Однако отчётливое повышение ФА на фоне КАГ (61,7% и 40% - соответственно при КАГ и РАГ; $p=0,2672$) – было статистически незначимым (таблица 4.13).

Таблица 4.13. - Сдвиги клинических показателей к концу комбинированной терапии стабильной стенокардии в группах больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией, Δ(%)

Показатель	КАГ	РАГ	p=
САД	↓16,4	↓11,0	<0,001
ДАД	↓22,2	↓14,6	<0,0001
ФА	↑61,7	↑40,0	=0,2672
ФК СС	↓55,0	↓35,0	=0,0216
ФК ХСН	↓38,3	↓23,3	=0,0974
ШОКС	↓47,9	↓18,7	=0,0030

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна–Уитни)

В целом, у пациентов со СС на фоне РАГ эффективность КТ (СТ с ИП миокарда) по степени снижения ряда клинических показателей (степень снижения САД и ДАД, ФК СС и выраженности ХСН по ШОКС), значимо ниже таковой на фоне КАГ.

Динамика показателей ХМ ЭКГ и ТШХ при КТ (СТ с ИП миокарда).
Оценка динамики степени сдвигов показателей ХМ ЭКГ показала преобладание степени антиаритмического эффекта по уменьшению среднего количества ЖЭ за день у пациентов с КАГ (97,5%), что значимо при сравнении с группой с РАГ (83%; p<0,0002).

Некоторое превышение степени снижения частоты ЖЭ за ночь на фоне РАГ и частоты эпизодов ишемии миокарда на фоне КАГ – не значимы.

Степень удлинения дистанции по ТШХ (21,4% и 12,1% - соответственно при КАГ и РАГ) на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) выше и имеет тенденцию к значимости у пациентов с КАГ (p=0,1025; таблица 4.14).

Таблица 4.14. - Сдвиги показателей холтеровского мониторирования ЭКГ к концу комбинированной терапии стабильной стенокардии в группах больных с контролируемой и резистентной АГ, Δ(%)

Показатель	КАГ	РАГ	p=
ЧСС за день, уд/мин	↓5,9	↓7,5	0,5612
ЧСС за ночь, уд/мин	↓3,1	↓9,1	0,1996
ЖЭ за день, М±m (абс)	↓97,5	↓83,0	0,0002
ЖЭ за ночь, М±m (абс)	↓93,3	↓97,5	0,4065
Эпизоды ишемии миокарда, абс/%	↓92,2	↓90,0	0,7617
Длительность эпизодов ишемии миокарда, сек	↓83,0	↓84,9	0,9071
ТШХ, м	↑21,9	↑12,1	0,1025

Примечание: p – отмечена статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна–Уитни)

Таким образом, при сравнении с группой пациентов с КАГ, на фоне РАГ эффективность КТ (СТ с ИП миокарда) ниже, что проявляется значимо низкой степенью снижения частоты ЖЭ за день и тенденцией к сохранению сравнительно низкой толерантности к физической нагрузке по результатам изучения дистанции по ТШХ.

Динамика ВЭМ показателей при КТ. При сравнительной оценке эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС по динамике показателей ВЭМ у пациентов с КАГ и РАГ, установлена сопоставимость сдвигов изученных показателей (ООВР, ВН, СВСС ST и др.) и наблюдаемые различия статистически не значимы (таблица 4.15).

Отмечается незначимое преобладание степени повышения ООВР и ВН при РАГ ($p > 0,05$), однако степень укорочения времени восстановления ЭКГ до исходной на фоне КТ у пациентов с РАГ заметно ниже (23,1% и 31,6% -

соответственно при РАГ и КАГ) и это различие имеет тенденцию к значимости ($p=0,0877$).

Таблица 4.15. - Сдвиги показателей велоэргометрии к концу комбинированной терапии стабильной стенокардии в группах больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией, Δ (%)

Показатель	КАГ	РАГ	p=
ООВР, Вт	↑15,3	↑20,4	0,5557
ВН, сек	↑13,2	↑19,4	0,2013
В до ПИМ, сек	↑15,2	↑12,5	0,4862
СВСС ST, мм	↓17,8	↓11,7	0,6137
ВВ ЭКГ до И, сек	↓31,6	↓23,1	0,0877

Примечание: ООВР - общий объём выполненной работы; ВН - время нагрузки; В до ПИМ - время до появления ишемии миокарда; СВСС ST - суммарная величина смещения сегмента ST; ВВ ЭКГ до И - время восстановления ЭКГ до исходной; p - статистическая значимость различия показателей сравниваемых групп (по U-критерию Манна-Уитни)

Обобщая результаты анализа сравнительной эффективности стандартной и комбинированной терапии СС у пациентов с КАГ и РАГ, можно отметить следующее:

1) На фоне стандартной и комбинированной терапии с 5-дневным циклом с ИП миокарда, у пациентов СС на фоне АГ, отмечены значимые позитивные сдвиги, отчётливо отражающиеся на клинических показателях (снижение АД, выраженности клинических проявлений СС и ХСН, повышение физической активности).

2) Установленные различия в степени позитивных сдвигов большинства показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ в группах пациентов со СС на фоне КАГ и РАГ - незначимы ($p>0,05$). При этом следует учитывать, что при оценке сравнительной эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) СС

внутри групп (при КАГ и РАГ отдельно), были установлены значимые сдвиги этих показателей, свидетельствующие об эффективности КТ.

3) Эффективность как СТ (с имИП), так и КТ (СТ с ИП миокарда) в группах пациентов со СС на фоне КАГ, главным образом, по динамике клинических показателей выше, чем у пациентов с РАГ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что значимость клинических сдвигов при сравнительной оценке эффективности разных (не пролонгированных) терапевтических подходов - велика. В связи с этим, и с учётом прогностической важности сдвигов клинической выраженности СС, целенаправленно анализированы особенности динамики выраженности СС не только с учётом формы АГ, но и тактики лечения (СТ или КТ).

4.2.3. Особенности динамики клинических проявлений стабильной стенокардии к концу терапии: суммарная значимость формы артериальной гипертонии и тактики лечения

При решении данного вопроса изучали частоту следующих особенностей течения СС на фоне лечения перед выпиской пациентов из стационара:

- а) отсутствие (исчезновение) проявлений СС или уменьшение (клинических) проявлений СС на I ФК, и их сумму – как позитивные сдвиги;
- б) отсутствие заметных положительных сдвигов (то есть, без динамики) или случаев повышения выраженности СС на I ФК, и их сумму – как отсутствие положительных сдвигов.

При оценке влияния формы АГ на эффективность проводимой терапии, вне зависимости от применяемых терапевтических подходов, проведён сравнительный анализ выраженности СС при КАГ и РАГ. Полученные результаты представлены в таблице 4.16.

При рассмотрении влияния формы АГ (контролируемой и резистентной), вне зависимости от терапевтической тактики, установлено, что позитивные сдвиги чаще наблюдаются у пациентов с КАГ, обусловленные, главным образом, уменьшением выраженности стабильной стенокардии.

Таблица 4.16. - Динамика выраженности стабильной стенокардии на фоне лечения у пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией, абс/(%)

Показатель	КАГ (n=60)	РАГ (n=60)	p
а) Положительные сдвиги, всего	39	26	=0,0172
• отсутствие клинических проявлений СС	8	3	=0,1022
• уменьшение выраженности СС на I ФК	31	23	=0,1427
б) Отсутствие положительных сдвигов, всего	21	34	=0,0172
• без динамики	20	32	=0,0271
• повышение выраженности СС на I ФК	1	2	=0,5000

Примечание: p - достоверность половых различий показателей (по критерию χ^2)

Отсутствие положительных сдвигов (обусловленных, главным образом, отсутствием динамики) наблюдается чаще у пациентов с РАГ (p=0,0172).

Таким образом, вне зависимости от использованной терапии, положительная динамика по выраженности СС ниже у пациентов с РАГ.

При оценке влияния терапевтических подходов, вне зависимости от формы АГ, на эффективность проводимой терапии, проведён сравнительный анализ выраженности СС в группах пациентов, получивших стандартную и комбинированную (с ИП миокарда) терапию.

При рассмотрении влияния проведенной терапии (СТ или КТ) у пациентов артериальной гипертонией, без учёта её формы (КАГ или РАГ), установлена значимая эффективность КТ (p=0,0001), обусловленная не только снижением выраженности СС, но и стойким (в период наблюдения) исчезновением её клинических признаков.

Результаты анализа вклада особенностей терапии (СТ или КТ), вне зависимости от формы АГ, представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17. - Динамика выраженности стабильной стенокардии на фоне стандартной и комбинированной терапии пациентов с артериальной гипертонией, абс/(%)

Показатель	СТ (n=60)	КТ (n=60)	p
а) Положительные сдвиги, всего	22	43	=0,0001
• отсутствие клинических проявлений СС	0	11	=0,0016
• уменьшение выраженности СС на I ФК	22	32	=0,0665
б) Отсутствие положительных сдвигов, всего	38	17	=0,0001
• без динамики	35	17	=0,0009
• повышение выраженности СС на I ФК	3	0	=0,1218

Примечание: p - достоверность половых различий показателей (по критерию χ^2)

Кроме того, заслуживает внимания отсутствие случаев нарастания проявлений СС (повышение ФК) на фоне КТ (СТ с ИП миокарда).

Особый интерес представляло установление сочетанного влияния этих факторов (с учётом как формы АГ, так и формы проведенной терапии) на клиническую выраженность стабильной стенокардии (таблица 4.18).

При таком анализе проявлений СС установлено, что при проведении стандартной терапии (с имИП) случаи стойкого клинического исчезновения коронарного синдрома (болей или её эквивалентов) не наблюдались как у пациентов с КАГ, так и РАГ.

При проведении комбинированной терапии (стандартная терапия с 5-дневным циклом ИП миокарда) установлено, что клинические проявления СС исчезли у 8 (26,7%; p=-0,0023) пациентов с КАГ, что значимо при сравнении с группой пациентов со СТ (с имИП). Кроме того, следует особо отметить, что на фоне только при применении комбинированной (с ИП миокарда) терапии, проявления СС исчезли у 3 (10,0%; p>0,05) пациентов с РАГ (таблица 4.18).

Таблица 4.18. - Динамика выраженности стабильной стенокардии на фоне стандартной и комбинированной терапии у пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией

Показатель	КАГ (n=60)			РАГ (n=60)			p ₁ p ₂
	СТ	КТ	p	СТ	КТ	p	
а) Положительные сдвиги, всего							
• отсутствие клинических проявлений СС (стойкое исчезновение клин. проявлений)	0	8	=0,0023	0	3	>0,05	=-0,0903
• уменьшение выраженности СС на I ФК	14	17	>0,05	8	15	=0,0551	=0,3969 =0,6048
Всего	14	25	=0,0031	8	18	=0,0091	=0,3969 =0,0449
Всего (СТ+КТ)	39			26			
p ₃	=0,0172						
б) Отсутствие положительных сдвигов							
• без динамики	15	5	=0,0063	20	12	=0,0346	=0,1904 =0,0449
• повышение выраженности СС на I ФК	1	0	>0,05	2	0	>0,05	=0,5 -
Всего	16	5	=0,0031	22	12	=0,0091	=0,0899 =0,0420
Всего (СТ+КТ)	21			34			
p ₃	=0,0172						

Примечание: p – статистический показатель значимости различия показателей между разными методами лечения; p₁ и p₂ – различия между соответствующими (со СТ и КТ) подгруппами на фоне КАГ и РАГ; p₃ – между группами с КАГ и РАГ (по критерию χ^2)

То есть, стойкое исчезновение клинических проявлений СС не наблюдалось на фоне стандартной терапии (с имитацией ИП миокарда), как у пациентов с КАГ, так и с РАГ.

Частота снижения выраженности СС на I ФК в группах пациентов с КАГ, получающих СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда), сопоставима (p>0,05); при РАГ снижение ФК СС наблюдается чаще на фоне КТ (p=0,0436).

Всего положительная динамика выраженности СС наблюдалась у 39 (65%) пациентов общей группы с КАГ, в том числе: у 14 (46,6%) пациентов, получивших СТ (с имИП), и 25 (41,7%) пациентов, получивших КТ ($p=0,0031$), то есть, чаще при КТ (СТ с ИП миокарда). В общей группе пациентов с РАГ положительная динамика наблюдалась, главным образом, на фоне КТ (у 18 больных на фоне КТ и 8 – на фоне СТ), что в целом, реже - 26 (43,3%), чем при КАГ ($p=0,0172$).

Отсутствие динамики клинической выраженности СС у пациентов с КАГ наблюдалось (при СТ у 15 и 5 – при КТ; $p=0,0063$) значимо реже при КТ (СТ с ИП миокарда). У пациентов с РАГ отсутствие динамики наблюдалось чаще при СТ (20 при СТ и 12 при КТ; $p=0,0346$). То есть, такая особенность динамики СС как при КАГ, так и при РАГ, чаще наблюдается при СТ (с имИП).

Заслуживает особого внимания *отсутствие случаев повышения выраженности СС на фоне КТ (СТ с ИП миокарда)*, как в группе пациентов с КАГ, так и с РАГ. Повышение выраженности СС на I ФК имело место в 3 случаях на фоне СТ (1 - у пациентов с КАГ и 2 – у пациентов с РАГ). Всего отсутствие положительных сдвигов (отсутствие динамики и/или повышения выраженности СС на I ФК) наблюдалось у 21 (35%) пациента общей группы с КАГ (значимо чаще на фоне СТ) и у 34 (56,7%) больных общей группы с РАГ, то есть, значимо чаще у пациентов с РАГ ($p=0,0172$).

Таким образом, случаи стойкого клинического исчезновения коронарного синдрома (болей или её эквивалентов) и снижение её проявлений на I ФК наблюдались, главным образом, в группе пациентов, получивших КТ (СТ с ИП миокарда). У пациентов, получивших комбинированную терапию, как на фоне КАГ, так и РАГ случаи повышения ФК СС не наблюдались. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС на фоне АГ в целом (как при РАГ, так и при КАГ), однако моделирование ИП миокарда повышает эффективность проводимой терапии в большей степени у больных с КАГ.

Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Кардиоваскулярные заболевания, особенно ИБС, возникающие на фоне коронарного атеросклеротического процесса и АГ, характеризуются широкой распространенностью, крайне неблагоприятным прогнозом и сопряжены с большими финансовыми затратами на лечение [11, 51, 120].

Установлено, что наиболее частой формой ИБС является стенокардия напряжения, которая в ряде случаев (более 40% случаев у мужчин и более 50% у женщин) является первым, манифестирующим проявлением ИБС [139].

Несмотря на большую частоту стабильно текущей формы стенокардии напряжения, определяемой в отношении прогноза как наиболее благополучная форма ИБС, летальность в экономически развитых странах при СС составляет 2–3% в год [73].

Это связано с тем, что в основе стенокардии напряжения различного течения лежит региональная транзиторная коронарная недостаточность, характеризующаяся сменой ишемии миокарда периодом восстановления в нем тока крови – реперфузией, что, несомненно, может повышать риск развития повреждений миокарда, который значимо выше при низкой устойчивости кардиомиоцитов к ишемическо-реперфузионным сдвигам [51, 69, 100].

С учащением случаев повреждений миокарда такого характера связан повышенный интерес к научным исследованиям, направленным на решение задач их предотвращения, то есть, на разработку лечебно-профилактических подходов с кардиопротективным эффектом и повышающим устойчивость кардиомиоцитов к ишемическо-реперфузионным повреждениям.

В этом отношении среди кардиопротективных воздействий важное место занимает феномен ИП миокарда (впервые описанный С.Е. Murry et al.), который заключается в существенном повышении устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению на фоне нескольких коротких, нелетальных эпизодов ишемии-реперфузии [31, 43, 156].

Согласно D. Yellon и др., феномен «ИП свидетельствует о врождённой способности миокарда к самозащите от летальной ишемии и способности самообучаться во время короткого периода нелетальной ишемии, захватывает воображение ученых во всем мире, занимающихся как фундаментальными, так и прикладными исследованиями в области кардиологии" [208].

С этим связан особый интерес к исследованиям, направленным на установление неблагоприятного влияния различных сопутствующих факторов (заболеваний, медикаментов и др.) на эффективность ишемической метаболической адаптации или ИП миокарда [144].

Особенности ИП миокарда у больных со СС на фоне РАГ фактически не изучены.

Таким образом, несмотря на большую частоту стабильно текущей формы стенокардии напряжения, определяемой в отношении прогноза как наиболее благополучная форма ИБС, наблюдаемая при ней транзиторная коронарная недостаточность, особенно на фоне АГ, может повышать риск развития повреждений миокарда, который значимо выше при низкой устойчивости кардиомиоцитов к ишемическо-реперфузионным сдвигам. Предотвращение ишемическо-реперфузионных поражений миокарда, разработка лечебно-профилактических подходов с кардиопротективным эффектом (повышающих устойчивость кардиомиоцитов к таким повреждениям) у больных молодого и среднего возрастов со СС на фоне РАГ имеют важное значение как в научном, так и в практическом плане.

С целью изучения особенностей кардиопротективного влияния ИП миокарда у больных со СС, возникающей на фоне РАГ, проведено двухэтапное исследование.

На *первом этапе* при трёх и пятидневном наблюдении за 370 пациентами молодого и среднего возрастов, госпитализированных с установленным диагнозом ИБС на фоне первичной АГ, выделены группы пациентов с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией; установлена

частота форм ИБС при разном течении АГ; выделена наиболее частая форма ИБС для включения на 2 этап исследования.

При анализе результатов, полученных на первом этапе, у большинства пациентов молодого и среднего возрастов с АГ, поступивших с кардиальными жалобами (у 246 больных; 66,5%), установлена СС. При этом, более 3/4 пациентов со СС связывали прогрессирование течения болезни с частотой и тяжестью гипертонических кризов.

Стабильное течение стенокардии напряжения чаще наблюдается на фоне КАГ (65/77,4 и 181/63,3% пациентов с КАГ и РАГ соответственно; $p=0,0161$). Более тяжёлые функциональные классы СС (III-IV ФК) наблюдаются на фоне РАГ: 2,4% и 29% - соответственно у пациентов с КАГ и РАГ ($p<0,0001$).

Нестабильная стенокардия отмечается у 10% пациентов с АГ, без указаний на перенесенный ИМ, и её частота при КАГ и РАГ сопоставима. Однако следует отметить, что из 87 больных, перенесших разные формы ИМ на фоне АГ, нестабильная стенокардия отмечена у 36 из них, чаще всего при РАГ; эти больные включены в подгруппу пациентов с ИМ в анамнезе.

У больных с РАГ учащение ИМ в целом (28,7%; $p=0,0104$) и Q – ИМ (11,9%; $p=0,0255$) значимое при сравнении с группой больных с КАГ. Заметное учащение не-Q-ИМ на фоне РАГ – не значимое (9,5% и 14,7% - соответственно при КАГ и РАГ; $p=0,2238$).

В этом плане заслуживают особого внимания результаты широкомасштабного, проспективного исследования, проведенного в рандомизированных группах пациентов в возрасте 50 лет и старше с КАГ и РАГ [168].

Авторы [Н.Ш. Загидуллин и др., 2015] установили, во-первых, большую частоту РАГ среди пациентов с АГ и клинически стабильной ИБС (38%), во-вторых, многомерную взаимосвязь резистентной гипертонии с нефатальным ИМ, внезапной смертью от всех причин и другими сердечно-сосудистыми событиями. Резюмируя, авторы подчёркивают важность своевременного выявления РАГ или риска её развития у больных ИБС, что может

способствовать оптимизации ведения больных и предупреждению тяжёлых осложнений и смерти. Эти данные подтверждают правильность и важность проведенного нами исследования. Рост общей частоты ИБС и её тяжёлых форм на фоне РАГ подтверждаются результатами других авторов, полученных при длительном клиническом наблюдении пациентов с ИБС, имеющих резистентную гипертонию [96].

В этой работе авторы установили повышение риска развития ИМ на фоне РАГ, по сравнению с пациентами с КАГ, в 2,2 раза.

При сравнительном анализе частоты форм ИБС на фоне КАГ и РАГ в зависимости от пола отмечено, что частота СС у женщин с КАГ имеет тенденцию к учащению, чем у мужчин (84,3% и 67,7% - соответственно у женщин и мужчин; $p=0,0590$). У женщин частота СС на фоне КАГ обусловлена, главным образом, частотой I-II ФК СС, а у мужчин – III-IV ФК СС ($p<0,05$). Тяжесть ИБС на фоне АГ имеет тесную взаимосвязь ($r=0,5715$; $p<0,05$) с мужским полом.

Частота НС у женщин и мужчин молодого и среднего возрастов с ИБС на фоне КАГ сопоставима. Однако следует отметить, что пациенты с НС, у которых в анамнезе отмечен перенесенный ИМ, включены в подгруппу с ИМ; среди них более половины - мужчины с РАГ.

На фоне КАГ частота ИМ (в том числе и перенесенный) составляет 5,9% и 24,2% (соответственно у женщин и мужчин; $p=0,0149$); учащение частоты ИМ у мужчин с КАГ обусловлено, главным образом, не-Q ИМ (5,9% и 18,2% - соответственно у женщин и мужчин; $p=0,0297$).

Изучение половых различий частоты ИБС у пациентов молодого и среднего возрастов показало, что, несмотря на преобладающую частоту СС как у женщин, так и у мужчин в целом, у женщин её частота значительно уступает таковым у мужчин (56,6% и 75% - соответственно у женщин и мужчин; $p=0,0019$). При этом, I ФК у мужчин с РАГ не выявлен, а у женщин наблюдается в 8,2% случаях ($p=0,0026$). Кроме того, большая частота СС у

мужчин обусловлено учащением как III ФК СС ($p=0,0313$), так и IV ФК СС ($p=0,0129$), чем у женщин.

У мужчин молодого и среднего возрастов с ИБС на фоне РАГ значимо чаще, чем у женщин, наблюдается НС (12,5%) и перенесенные ИМ (36,5%; $p=0,0002$). Большая частота ИМ у мужчин с РАГ обусловлена как значимым учащением не-Q ИМ (22,1%; $p=0,0073$), так и учащением Q- ИМ (17,3%; $p=0,0323$).

Таким образом, сравнительный анализ частоты форм ИБС на фоне КАГ и РАГ в зависимости от пола показывает, что у женщин с КАГ чаще наблюдается, главным образом, I и II ФК СС, а у мужчин - III-IV ФК СС и ИМ за счёт не-Q ИМ; на фоне РАГ у мужчин учащается не только III-IV ФК СС, но и НС, и ИМ, особенно, Q-ИМ.

В целом, установлено, что наиболее частой формой ИБС как у больных с КАГ, так и РАГ является СС. Учащение тяжёлых форм ИБС (III-IV ФК СС, НС и ИМ) чаще наблюдается на фоне РАГ. Полученные результаты наряду с тесной взаимосвязью с тяжестью перенесенных кардиоваскулярных осложнений, позволяет рассматривать РАГ у лиц молодого и среднего возрастов как неблагоприятный прогностический фактор, повышающий риск развития ИБС, особенно ИМ.

В связи с этим, *на втором этапе* исследования оценку эффективности разных терапевтических подходов решено проводить у пациентов молодого и среднего возрастов со СС с выявлением её особенностей на фоне КАГ и РАГ.

Второй этап исследования посвящен изучению возможности моделирования сеансов дистанционного ИП миокарда у пациентов со СС на фоне КАГ и РАГ; сравнительной оценке эффективности разных лечебных подходов (с применением циклового ИП миокарда и с имитацией ИП) при наиболее частой форме ИБС – СС. На второй этап исследования (проспективный) включены 120 пациентов со СС на фоне КАГ и РАГ. На данный этап не были включены пациенты пожилого и старческого возраста, со СС III-IV ФК, застойной ХСН (III-IV ФК), с перенесенными тяжёлыми

кардиоваскулярными осложнениями (ИМ и инсультом, тяжёлыми аритмиями), имплантированным кардиостимулятором, сахарным диабетом, ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), хронической обструктивной болезнью лёгких.

При оценке эффективности стандартной (с имитацией сеансов дистанционного ИП) и комбинированной терапии (СТ с циклом сеансов дистанционного ИП миокарда), каждая группа пациентов (с КАГ и РАГ) была разделена на 2 подгруппы (по 30 пациентов) для сравнительной оценки эффективности двух лечебных подходов. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, соотношению полов, длительности АГ, выраженности СС и частоте основных факторов риска у пациентов.

При оценке эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда), учитывалась динамика (от исходной): клинико-гемодинамических показателей, показателей ХМ ЭКГ в течение 24 часов, ТШХ и ряд показателей ВЭМ. Специальные исследования проводились дважды: исходно (до лечения) и в конце терапии: стандартной (с имитацией ИП) и комбинированной терапии (моделирование ИП миокарда на фоне стандартной терапии СС и АГ).

Статистический анализ материала проведен с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica 10.0) с использованием: t - критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, критерия Крускала-Уоллиса; динамика показателей в группе – по Вилькоксоу. Кроме того, учитывая некоторое превышение выраженности клинико-гемодинамических нарушений у пациентов с РАГ, эффективность лечебных подходов (СТ или КТ) оценена и по степени сдвигов ($\Delta(\%)$) изучаемых показателей к концу терапии, по отношению к исходным.

Эффективность СТ стабильной стенокардии у пациентов с КАГ. Установлено, что динамика клинико-гемодинамических показателей на фоне СТ (с имИП) заключалась: в снижении уровней САД, ДАД, ФК СС ($p < 0,0001$), ФК ХСН ($p = 0,0229$) и проявлений ХСН по ШОКС ($p < 0,0001$) от 14% до 36%. Отмечено повышение физической активности на 43,3% ($p = 0,0214$). Целевые уровни АД у пациентов со СТ на фоне КАГ достигнуты у всех больных.

Полученные результаты клинико-гемодинамических сдвигов свидетельствуют об эффективности стандартной терапии СС у пациентов с КАГ.

При оценке эффективности СТ (с имИП) СС у пациентов с КАГ по показателям ХМ ЭКГ установлено, что уменьшение общего количества имеющих место желудочковых экстрасистол за день (на 59,4%) и за ночь (на 58,4%) – статистически значимое ($p < 0,001$). Кроме того, укорочение суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда на 7,7% (от $310,2 \pm 149,6$ до $177,0 \pm 164,1$ сек; $p = 0,0036$), сопровождалось значимым уменьшением количества эпизодов ишемии миокарда на 34,2% ($p = 0,0029$). Такая динамика показателей ХМ ЭКГ сопровождалась повышением толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствует увеличение пройденной дистанции по ТШХ на 15,1% при сравнении с исходной ($p = 0,0224$).

Анализ показателей ВЭМ исходно и после стандартной терапии показал значимое нарастание общего объема выполненной работы на 16% ($p = 0,00195$) и времени нагрузки на 9,3% ($p = 0,0156$). Хотя удлинение времени до появления ишемии миокарда было незначимым (на 6,1%; $p = 0,2654$), отмечено значимое уменьшение суммарной величины смещения сегмента ST на 10% ($p = 0,0250$) и сокращение времени восстановления ЭКГ до исходной на 10,2% (от $212,4 \pm 33,6$ до $185,1 \pm 30,2$ сек; $p = 0,0096$).

Таким образом, эффективность СТ (с имИП) СС у пациентов молодого и среднего возрастов с КАГ подтверждается позитивными сдвигами как ряда клинико-гемодинамических показателей, так и ХМ ЭКГ и ВЭМ.

Эффективность КТ (СТ с цикловым ИП миокарда) СС у пациентов с КАГ. При изучении влияния комбинированной терапии СС у пациентов с КАГ по динамике клинико-гемодинамических показателей отмечено значимое снижение уровней САД на 16,4% и ДАД на 22,2% по сравнению с исходными ($p < 0,0001$). Целевые уровни АД достигнуты у всех больных. На фоне КТ повышение физической активности составило 61,7% от исходной ($p = 0,0329$), снижение ФК СС на 51,7% ($p = 0,0012$), ФК ХСН на 38,3% ($p = 0,0431$) и проявлений ХСН по ШОКС на 47,9% ($p < 0,0001$).

Следует отметить, что при сравнении 2 лечебных подходов на фоне КАГ, более выраженным и значимым было снижение уровня ДАД при КТ (на 13,7% и 22,2% - соответственно при СТ и КТ; $p < 0,0001$). Такой характер сдвигов согласуется с результатами морфофункциональных и гистохимических исследований ряда авторов, проведенных с целью оценки влияния длительного ИП миокарда (в течение 20 дней, сеансы ИП миокарда повторялись 3 раза в день) на артерии пациентов с ИБС на фоне АГ, которые установили эффект ИП миокарда, улучшающий функцию эндотелия сосудов [150].

Динамика показателей ХМ ЭКГ на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов с КАГ заключалась в значимом уменьшении частоты сердечных сокращений за день (5,9%; $p = 0,0033$) и такой же тенденцией за ночь (3,1%; $p = 0,1221$). Уменьшение количества желудочковых экстрасистол за день (на 97,5%) и за ночь (на 93,3%) – также значимы ($p < 0,0001$). Эти сдвиги сопровождалось уменьшением эпизодов ишемии (92,2%; $p = 0,0001$) и суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда (83%; $p = 0,0014$). Как результат этих сдвигов отмечено увеличение пройденной дистанции на 21,4% по ТШХ ($p = 0,0001$).

Анализ показателей ВЭМ исходно и после КТ (СТ с ИП миокарда) показывает: значимое нарастание общего объема выполненной работы на 16% ($p = 0,0001$) и времени нагрузки на 13,2% ($p = 0,0026$). Удлинение времени до появления ишемии миокарда (на 15,2%; $p = 0,0085$), уменьшение суммарной средней величины смещения ST (на 17,8%; $p = 0,0080$) и сокращение времени восстановления ЭКГ до исходной (на 31,6%; $p = 0,0002$) также были значимы.

Таким образом, при оценке эффективности КТ (СТ с цикловым ИП миокарда) СС как по сдвигам клинико-гемодинамических показателей, так и ряда показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ, установлена её эффективность у пациентов молодого и среднего возрастов с КАГ. Такой результат согласуется с результатами исследований В.В. Тодосийчук и В.А. Кузнецова (2005), которые показали возможность и эффективность использования серийных нагрузочных

проб в качестве модели ИП миокарда у больных со стенокардией напряжения и безболевого ишемией миокарда [62].

Сравнительная оценка эффективности СТ и КТ стабильной стенокардии у пациентов с КАГ. Сравнительный анализ эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с цикловым ИП миокарда) СС у пациентов с КАГ (по средним значениям сдвигов - $\Delta(\%)$) показал, что более выраженные позитивные сдвиги наблюдаются на фоне КТ как по клинико-гемодинамическим показателям: значимое снижение ДАД (на 13,7 и 22,2% - соответственно при СТ и КТ; $p < 0,0001$) и ФК СС (20% и 55% - соответственно при СТ и КТ; $p = 0,0001$), так и по показателям ХМ ЭКГ: значимое уменьшение частоты ЖЭ за день ($p < 0,0001$) и за ночь ($p = 0,0098$), эпизодов ишемии миокарда (на 34,2% и 92,2% - соответственно при СТ и КТ; $p = 0,0021$) и суммарной длительности ишемии миокарда (на 7,7% и 21,4% соответственно при СТ и КТ; $p = 0,0430$). О сравнительном преимуществе КТ (СТ с ИП миокарда) свидетельствуют также сдвиги показателей ВЭМ: нарастание времени нагрузки (на 9,3 и 13,2% - соответственно при СТ и КТ; $p = 0,0243$), удлинение времени до появления ишемии миокарда (6,1% и 15,2% - соответственно на фоне СТ и КТ; $p = 0,0085$) и укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной ($p = 0,0002$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности моделирования феномена ИП миокарда у больных молодого и среднего возрастов со СС на фоне КАГ, и подтверждают, что применение циклов ИП миокарда повышает эффективность стандартной терапии.

Оценка эффективности СТ стабильной стенокардии у пациентов с РАГ. Изучение влияния СТ (с имИП) на клинико-гемодинамические показатели у пациентов со СС на фоне РАГ показало значительное снижение значений САД (на 11,4%) и ДАД (на 14,1%; $p < 0,0001$) к концу терапии. Однако следует отметить, что случаи отсутствия стойкого снижения уровней САД (ниже 140 мм рт. ст.) отмечалось у 14 пациентов, а ДАД (ниже 90 мм рт. ст.) - у 9.

Функциональный класс СС имел тенденцию к снижению ($p = 0,0926$) и соответственно этому положительные сдвиги по $\Delta(\%)$ были невыраженными

(6,7%). Снижение выраженности ХСН по ФК (на 13,3%; $p=0,0185$) и по ШОКС (на 26,8%; $p=0,0001$) на фоне СТ (с имИП) были значимы. Повышение физической активности имело заметную тенденцию к достоверности (38,3%; $p<0,0559$).

При оценке влияния СТ стабильной стенокардии у пациентов с РАГ на показатели ХМ ЭКГ и ТШХ установлено снижение ЧСС за день на 2,5% и за ночь на 5,8% ($p<0,0001$), частоты желудочковых экстрасистол за день на 53% ($p<0,0116$) и за ночь на 79,2% ($p<0,0077$); эпизодов ишемии миокарда на 53,3% ($p<0,0001$) и суммарной их длительности на 15,5% ($p<0,0094$). При суммарном влиянии перечисленных сдвигов увеличилась дистанция по ТШХ на 8,5% ($p<0,0135$).

Динамика показателей ВЭМ на фоне СТ (с имИП) у пациентов со СС и РАГ свидетельствует о позитивном направлении влияния СТ: значимое нарастание общего объема выполненной работы на 10,3% ($p<0,0001$), времени до появления ишемии миокарда на 10,5% ($p<0,0025$) и уменьшение суммарной величины смещения ST на 8,3% ($p<0,04$), что в целом указывает на улучшение приспособляемости миокарда на возникающие эпизоды его ишемии. Однако при СС на фоне РАГ стандартная терапия не привела к значимому снижению времени восстановления ЭКГ до исходной (всего на 6,6%; $p<0,1086$), что свидетельствует о недостаточности коронарного резерва.

Полученные результаты с характерными позитивными сдвигами по ряду показателей клиническо-гемодинамических, ХМ ЭКГ и ВЭМ исследований, наряду со значимым увеличением дистанции по ТШХ, свидетельствуют об улучшении механизмов адаптации к физической нагрузке на фоне СТ. Однако отсутствие значимого снижения времени восстановления ЭКГ до исходной на фоне СТ (с имИП) СС у пациентов с РАГ указывает на недостаточность коронарного резерва.

При изучении возможности и эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов с РАГ, во-первых, установлено, что переносимость сеансов дистанционного ИП миокарда была удовлетворительной и побочные эффекты

не были отмечены. Во-вторых, отмечено, что динамика клинико-гемодинамических показателей при КТ заключается в устойчивом снижении АД до целевых уровней у большинства пациентов с РАГ со снижением САД на 11% по группе и ДАД – на 14,6% ($p < 0,0001$); снижении ФК стабильной стенокардии на 35% ($p < 0,0001$), ФК ХСН на 23,3% ($p < 0,0031$) и проявлений ХСН по ШОКС на 18,7% ($p < 0,0002$). Отмечено повышение физической активности на 40% ($p = 0,0191$). Таким образом, приведенные клинические сдвиги свидетельствуют об эффективности длительной КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов с РАГ, которая характеризуется улучшением клинико-гемодинамического состояния и снижением клинической выраженности СС.

В этом отношении полученные нами результаты согласуются с выводами С.Е. Papadopoulos et al. (2005) по проспективному исследованию, проведенному у пациентов с ИБС (стенокардией напряжения), которые указывают, что миокард не становится толерантным или нечувствительным к эффектам ИП миокарда при многократных эпизодах стенокардии, которые предшествуют длительной коронарной ишемии [154].

Результаты изучения эффективности КТ по динамике показателей ХМ ЭКГ и ТШХ указывают на значимое уменьшение частоты сердечных сокращений за день на 7,5% ($p = 0,0014$) и за ночь на 9,1% ($p = 0,0007$). Уменьшение общего количества желудочковых экстрасистол за день на 83% и за ночь на 97,5% – также статистически значимы ($p < 0,0001$). Уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда на 90% при сравнение с исходными значениями и суммарной длительности эпизодов ишемии на 84,9% были также значимы ($p < 0,0001$). Эти положительные сдвиги показателей ХМ ЭКГ сопровождалась увеличением дистанции по ТШХ на 12,1% ($p < 0,0292$).

При сравнительном анализе показателей ВЭМ исходно и после КТ установлено значимое нарастание общего объема выполненной работы (на 20,4%; $p = 0,0138$) и времени нагрузки (на 19,4%; $p = 0,0001$); удлинение времени до появления ишемии миокарда (на 12,5%; $p = 0,0007$); значимое уменьшение суммарной средней величины смещения сегмента ST (на 11,7%; $p = 0,0229$).

Перечисленные сдвиги сопровождались значимым сокращением времени восстановления ЭКГ до исходной (на 23,1%; $p=0,0001$).

Таким образом, установленные позитивные сдвиги как клинико-гемодинамических показателей, так и показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ, свидетельствуют об эффективности КТ (СТ с применением циклового ИП миокарда) СС у пациентов молодого и среднего возрастов с РАГ.

Сравнительный анализ эффективности СТ и КТ стабильной стенокардии у пациентов с РАГ. Анализ эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов с РАГ по клиническим показателям показал сопоставимость сдвигов уровней АД на 11-14% ($p=0,7798$ и $p=0,7798$ – соответственно для САД и ДАД). Различия сдвигов физической активности и значений ШОКС, не превышающее 2%, были сопоставимы при СТ и КТ. Указанные позитивные сдвиги были незначимо выше при КТ (СТ с ИП миокарда). Однако, видимо, как результат наблюдаемых незначимых позитивных сдвигов клинико-гемодинамических показателей у пациентов с РАГ отмечается значимое снижение ФК СС на фоне КТ (6,7% и 35% – соответственно при СТ и КТ; $p=0,0216$).

При оценке сравнительной эффективности СТ и КТ СС у пациентов с РАГ по динамике показателей ХМ ЭКГ и ТШХ установлено, что степень снижения ЧСС за день ($p=0,0252$), ЖЭ за день ($p=0,0335$) и ЖЭ за ночь ($p=0,0267$) значима на фоне КТ (СТ с ИП миокарда). Степень снижения ЧСС за ночь и увеличение дистанции ТШХ при КТ – не значимы. Количество эпизодов ишемии миокарда уменьшилось на 53,3% и 90% соответственно при СТ и КТ ($p=0,0031$), а суммарная длительность эпизодов ишемии миокарда уменьшилась на 15,5% и 84,9% соответственно ($p=0,0047$), то есть эти сдвиги более выражены на фоне КТ (СТ с ИП миокарда).

При сравнительном анализе результатов ВЭМ после СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) СС на фоне РАГ отмечено заметное (от 2 до 10%), но незначимое ($p>0,05$) повышение ООВР, ВН, времени до появления ишемии миокарда и снижение суммарной величины смещения сегмента ST - у

пациентов, получающих КТ. Однако укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной составило 6,6% и 23,1% соответственно на фоне СТ и КТ, и это различие статистически значимое ($p=0,0036$). Можно считать, что суммирующим результатом незначимых позитивных сдвигов показателей ВЭМ (повышение ООВР, ВН, времени до появления ишемии миокарда и снижение суммарной величины смещения сегмента ST) у пациентов, получающих КТ (СТ с ИП миокарда), становится укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной после очередной ишемии миокарда.

Таким образом, сравнительный анализ эффективности СТ (с имИП) и КТ (СТ с ИП миокарда) свидетельствует об эффективности применения сеансов дистанционного ИП миокарда у пациентов молодого и среднего возрастов со СС, возникшей не только на фоне КАГ, но и РАГ.

Сравнительная оценка степени эффективности СТ и КТ стабильной стенокардии на фоне КАГ и РАГ. Особый интерес представляет сравнительная оценка степени эффективности сравниваемых методов терапии при КАГ и РАГ.

При таком анализе клинико-гемодинамических показателей установлено, что эффективность СТ (с имИП) пациентов со СС проявляется более отчётливо на фоне КАГ, чем при РАГ: степень снижения САД значима при КАГ ($p=0,0026$), а степень снижения выраженности СС при КАГ имеет такую же тенденцию ($p=0,1336$).

При сравнительном анализе динамики показателей ХМ ЭКГ и ТШХ на фоне КАГ и РАГ при СС установлено, что степень антиаритмического эффекта СТ по ЧСС/ночь (-6,2%) и уменьшению количества ЖЭ/день (-59,4 %) незначимо выше у пациентов с КАГ, чем с РАГ ($p>0,05$).

Антиишемический эффект СТ (с имИП) по уменьшению эпизодов ишемии (-53,3%) и сокращению их длительности (-15,5%) заметно преобладает ($p>0,05$) у пациентов с РАГ. Однако степень удлинения дистанции по ТШХ (15,1% и 8,5% - соответственно при КАГ и РАГ) заметно выше у пациентов с КАГ ($p>0,05$).

Степень сдвигов показателей ВЭМ при СТ у пациентов с КАГ и РАГ – сопоставимы: повышение ООВР на 16% и 10,3% - соответственно при КАГ и РАГ; удлинение времени до появления ишемии миокарда на 6,1% и 10,4% - соответственно при КАГ и РАГ; укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной на 10,2% и 6,6% - соответственно при КАГ и РАГ и статистически не значимы ($p>0,05$).

Таким образом, при обобщении проведенной оценки СТ (с имИП) СС на фоне АГ отмечено, что её эффективность более отчётливо проявляется по сдвигам клинических показателей, особенно на фоне КАГ, а различия в динамике степени сдвигов показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ в группах пациентов с КАГ и РАГ на фоне СТ (с имИП) – незначимы.

Анализ сравнительной эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС у пациентов с КАГ и РАГ. На фоне КТ позитивная динамика клинико-гемодинамических показателей была более выражена при КАГ: снижение САД ($p<0,001$), ДАД ($p<0,0001$), ФК СС ($p<0,0216$) и выраженность ХСН по ШОКС ($p<0,0030$) были значимы, при сравнении с группой пациентов с РАГ. Повышение ФА на фоне КАГ (61,7% и 40% - соответственно при КАГ и РАГ) было незначимым из-за больших колебаний ($p=0,2672$).

Оценка динамики результатов ХМ ЭКГ к концу лечения (КТ) у пациентов со СС на фоне КАГ и РАГ показала преобладание степени антиаритмического эффекта по уменьшению среднего количества ЖЭ за день у пациентов с КАГ (97,5%), что значимо при сравнении с группой с РАГ (83%; $p<0,0002$); степень удлинения пройденной дистанции по ТШХ (21,4% и 12,1% - соответственно при КАГ и РАГ) на фоне КТ (СТ с ИП миокарда) выше и имеет тенденцию к значимости у пациентов с КАГ ($p=0,1025$).

Сравнительная оценка эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС по динамике показателей ВЭМ показала сопоставимость сдвигов изученных показателей, в связи с чем отсутствовали статистически значимые их различия между группами пациентов с КАГ и РАГ. Можно только отметить, что степень укорочения времени восстановления ЭКГ до исходной на фоне КТ у пациентов

с КАГ заметно выше (31,6% и 23,1% - соответственно при КАГ и РАГ), чем при РАГ, и имеет тенденцию к значимости при КАГ ($p=0,0877$).

В целом, обобщая анализ сравнительной эффективности терапии у пациентов со СС на фоне КАГ и РАГ, можно отметить:

1) эффективность как СТ (с имИП), так и КТ (СТ с ИП миокарда) СС на фоне КАГ выше, чем у пациентов с РАГ, главным образом, по динамике клинических показателей;

2) несмотря на значимые различия эффективности СТ и КТ СС (не только по большинству клинических показателей, но и ХМ ЭКГ и ВЭМ), установленные в отдельности при разных формах АГ, при оценке сравнительной эффективности терапии на фоне КАГ и РАГ – различия показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ в группах были незначимы ($p>0,05$);

3) Отмечено, что как на фоне СТ (с имИП), так и КТ (СТ с ИП миокарда) СС (с цикловым созданием сеансов дистанционного ИП миокарда), значимые позитивные сдвиги отражаются, в первую очередь, на клинических показателях (уровни АД, выраженность клинических проявлений СС и ХСН, ФА), в связи с чем их значимость при сравнительной оценке эффективности разных (не пролонгированных) терапевтических подходах - велика.

Учитывая это, признавая прогностическую важность сдвигов клинической выраженности СС на фоне АГ, ниже обобщена эффективность лечения не только с учётом формы АГ (КАГ и РАГ), но и тактики лечения (СТ или КТ).

Особенности динамики клинической выраженности стабильной стенокардии с оценкой значимости формы АГ и тактики лечения. При этом изучена частота следующих особенностей течения СС на фоне лечения: а) отсутствие (то есть, исчезновение) проявлений СС или уменьшение её проявлений на I ФК и их сумму – как позитивные сдвиги; б) отсутствие динамики или случаев повышения выраженности СС на I ФК и их сумму – как отсутствие положительных сдвигов.

При оценке влияния формы АГ (КАГ и РАГ) на эффективность лечения СС в таком ракурсе, вне зависимости от терапевтической тактики, установлено, что положительные сдвиги чаще (главным образом, за счёт уменьшения выраженности СС) наблюдаются у пациентов с КАГ, а отсутствие положительных сдвигов (обусловленные, главным образом, отсутствием динамики) – чаще у пациентов с РАГ ($p=0,0172$). Таким образом, вне зависимости от использованных форм терапии, эффективность СС ниже у пациентов с РАГ.

При анализе в таком ракурсе вклада особенностей терапии (СТ или КТ), вне зависимости от сопутствующей формы АГ (КАГ или РАГ), установлена значимая эффективность КТ ($p=0,0001$), обусловленная не только снижением выраженности СС ($p=0,0665$), но и стойким (в период наблюдения) исчезновением её клинических признаков ($p=0,0016$). При этом характерно отсутствие случаев нарастания выраженности СС (повышение ФК) на фоне КТ (СТ с ИП миокарда).

При анализе сочетанного влияния формы АГ (КАГ и РАГ) и особенностей терапии (СТ и КТ) на выраженность проявлений СС установлено, что при СТ (с имИП) случаи стойкого клинического исчезновения коронарного синдрома (более или её эквивалентов) не наблюдались как у пациентов с КАГ, так и РАГ. При КТ (СТ с ИП миокарда) клинические проявления СС исчезали при КТ значимо чаще, чем при СТ (0 и 26,7% соответственно при СТ и КТ; $p=0,0023$); Такая динамика проявлений СС при КТ у пациентов с КАГ наблюдалась чаще и при сравнении с группой РАГ (26,7% и 10% - соответственно при КАГ и РАГ; $p=0,0903$).

Снижение выраженности СС на I ФК – наиболее частый признак на фоне КТ (СТ с ИП миокарда), хотя его частота в группах пациентов с КАГ и РАГ – сопоставимы ($p=0,6048$); при РАГ снижение ФК СС наблюдается чаще на фоне КТ ($p=0,0436$).

Как в группе пациентов с КАГ, так и с РАГ частота положительных клинических сдвигов по выраженности СС значимо чаще наблюдалась на фоне

КТ (СТ с ИП миокарда), чем при СТ (с имитацией ИП) ($p=0,003$ и $p=0,009$ – соответственно при КАГ и РАГ). В общей группе пациентов с КАГ положительные клинические сдвиги выраженности СС наблюдались значительно чаще, чем при РАГ (39/65% и 26/43,3% - соответственно при КАГ и РАГ; $p=0,0172$).

Отсутствие динамики клинической выраженности СС как у пациентов с КАГ (15/50% и 5/16,7% – соответственно при СТ и КТ; $p=0,0063$), так и с РАГ (20/66,7% и 12/40% – соответственно при СТ и КТ; $p=0,0346$) наблюдалось значительно реже при КТ (СТ с ИП миокарда). Случаи повышения выраженности СС на I ФК имели место в 3 случаях на фоне СТ, а на фоне КТ – такая динамика отсутствовала. Характерно, что отсутствие случаев повышения выраженности СС на фоне КТ отмечалось как в группе пациентов с КАГ, так и с РАГ.

Всего отсутствие заметных положительных сдвигов по выраженности СС наблюдалось у 21 (35%) пациентов общей группы с КАГ (значимо чаще на фоне СТ) и у 34 (56,7%) больных общей группы с РАГ, то есть, значимо чаще у пациентов с РАГ ($p=0,0172$).

Таким образом, случаи стойкого клинического исчезновения коронарного синдрома (болей или её эквивалентов) и снижение её проявлений на I ФК наблюдались, главным образом, в группе пациентов, получивших КТ (СТ с ИП миокарда), вне зависимости от формы АГ. У пациентов, получивших КТ, как на фоне КАГ, так и РАГ, случаи повышения ФК СС не наблюдались. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности КТ (СТ с ИП миокарда) СС на фоне АГ в целом (как при РАГ, так и при КАГ), однако моделирование ИП миокарда повышает эффективность терапии в большей степени у больных с КАГ.

ВЫВОДЫ

Основные научные результаты диссертации

1. Наиболее частой формой ИБС как у больных с контролируемой АГ, так и резистентной АГ является стабильная стенокардия. Учащение тяжёлых форм ИБС (III-IV функционального класса стабильной стенокардии, нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) чаще наблюдается на фоне резистентной АГ, что позволяет рассматривать резистентную АГ у лиц молодого и среднего возрастов как неблагоприятный прогностический фактор, повышающий риск развития тяжёлых форм ИБС [1-А, 2-А, 3-А, 6-А, 7-А, 8-А].

2. О возможности моделирования эпизодов дистанционного ИП миокарда у пациентов со стабильной стенокардией на фоне АГ свидетельствует удовлетворительная переносимость процедур пациентами и отсутствие побочных эффектов, требующих прекращения моделирования ИП миокарда как на фоне контролируемой АГ, так и при резистентной АГ. Характерными признаками положительного влияния моделирования эпизодов ИП миокарда можно считать: снижение частоты болевых эпизодов ишемии миокарда или их длительности, исчезновение приступов ишемии миокарда в установленных пациентами ситуациях при повторном ИП миокарда после отдыха (феномен «разминки» или адаптации) [4-А, 5-А, 9-А, 10-А].

3. Эффективность как стандартной терапии, так и комбинированной терапии стабильной стенокардии у больных молодого и среднего возрастов с АГ (с контролируемой и резистентной АГ) подтверждается позитивными сдвигами ряда клинических, холтеровского мониторирования ЭКГ и велоэргометрических показателей к концу лечения:

а) У пациентов со стабильной стенокардией на фоне контролируемой АГ установлены значимо высокие степени сдвигов ряда показателей при комбинированной терапии, чем таковые к концу стандартной терапии: снижение функционального класса стабильной стенокардии (на 55% и 20%; $p=0,0001$); уменьшение эпизодов ишемии миокарда (на 92,2% и 34,2%;

$p=0,0021$) и их длительности (на 83% и 7,7%; $p=0,0430$); нарастание времени до появления ишемии миокарда (на 15,2% и 6,1%; $p=0,0085$) и укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной (на 31,6% и 10,2%; $p=0,0002$) и в итоге - увеличение дистанции по тесту с 6-минутной ходьбой (на 24,4% и 15,1%; $p=0,0348$), свидетельствующие о выраженной антиишемической эффективности комбинированной терапии (стандартная терапия с ИП миокарда) и о достаточной устойчивости миокарда к эпизодам ишемии на фоне контролируемой АГ.

б) У пациентов со стабильной стенокардией на фоне резистентной АГ эффективность комбинированной терапии (стандартная терапия с ИП миокарда) была выраженной, чем при стандартной терапии, так как к концу лечения отмечено соответственно: снижение функционального класса стабильной стенокардии на 35% и 6,7% ($p=0,0216$); уменьшение эпизодов ишемии миокарда на 90% и 53,3% ($p=0,0031$); суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда на 84,9% и 15,5% ($p=0,0047$) и укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной на 23,1% и 6,6% ($p<0,0036$). Однако нарастание дистанции по тесту с 6-минутной ходьбой было невысоким как при стандартной терапии (8,5%), так и при комбинированной терапии (12,1%; $p>0,05$) и было взаимосвязано с диастолическим АД ($r= -0,29$; $p<0,05$) и выраженностью хронической сердечной недостаточности ($r=-0,44$; $p<0,05$), что указывает на недостаточность коронарного резерва миокарда при РАГ, главным образом, связанным с заметной устойчивостью диастолического АД и выраженностью хронической сердечной недостаточности к лечению [5-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А].

4. Эффективность терапии и её влияние на течение стабильной стенокардии связаны как с формой АГ, на фоне которой возникла стабильная стенокардия, так и методом проводимой терапии:

а) При анализе значимости форм АГ (контролируемой и резистентной АГ) на течение стабильной стенокардии, вне зависимости от терапевтической тактики (стандартная или комбинированная терапия), установлено, что

положительные сдвиги чаще наблюдаются у пациентов с контролируемой АГ, главным образом, за счёт уменьшения выраженности стабильной стенокардии (55% и 35% при контролируемой и резистентной АГ; $p < 0,05$), которое сопровождается достаточным снижением АД (на 16,4% систолического АД и на 22,2% диастолического АД, значимые, чем при резистентной АГ; $p < 0,001$) и выраженности хронической сердечной недостаточности (на 47,9% при контролируемой АГ и 18,7% при резистентной АГ; $p < 0,01$).

б) При оценке вклада терапевтической тактики (стандартная или комбинированная терапии) на конечный результат лечения, вне зависимости от форм АГ, установлена значимая эффективность комбинированной терапии (стандартная терапия с ИП миокарда) ($p = 0,0001$), обусловленная не только снижением выраженности стабильной стенокардии, но и стойким (в период наблюдения) исчезновением её клинических признаков у части пациентов [1-А, 2-А, 4-А, 5-А, 9-А, 10-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. РАГ у лиц молодого и среднего возрастов следует рассматривать как фактор, повышающий риск развития тяжёлых форм ИБС.
2. У пациентов молодого и среднего возрастов создание циклового дистанционного ИП миокарда повышает эффективность СТ (с имИП) СС, возникшей не только на фоне контролируемой, но и резистентной АГ; эффективность применения ИП миокарда выше на фоне КАГ.
3. Случаи стойкого клинического исчезновения коронарного синдрома (болей или её эквивалентов) и снижение его проявлений на I ФК наблюдаются, чаще всего, у пациентов, получивших КТ (СТ с ИП миокарда).
4. Следует учитывать, что в данном исследовании у пациентов, получивших КТ (СТ с ИП миокарда) как на фоне КАГ, так и РАГ, не отмечены случаи повышения ФК СС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список использованных источников

1. Агеев Ф.Т. Методы технического воздействия и контроля за приверженностью к терапии: метод. Рекомендации [Текст] / Ф.Т. Агеев, Т.В. Фофанова, М.Д. Смирнова. – М., 2013. – 55 с.
2. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией [Текст] / Н.П. Лямина [и др.] // КардиоСоматика. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 27–32.
3. Аксельрод А.С. Возможности холтеровского мониторирования в выявлении ишемии миокарда [Текст] / А.С. Аксельрод. – М.: Шиллер.ру. 2009.
4. Аксельрод А.С. Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике [Текст] / А.С. Аксельрод, П.Ш. Чомахидзе, А.Л. Сыркин. – М.: МЕД пресс-информ, 2011 – 208 с.
5. Антиангинальный и антиаритмический эффект курсового ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Е.С. Щербакова [и др.] // Тезисы российского конгресса кардиологов. – 2016. – С. 311.
6. Антиаритмический эффект феномена ишемического прекондиционирования миокарда [Текст] / В.В. Годосийчук [и др.] // Материалы VI Международного славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим»: тез.докл. 35-й науч.-практ. конф. врачей. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 66.
7. Атрощенко Е.С. «Новые ишемические синдромы» и возможности эндогенной цитопротекции [Текст] / Е.С. Атрощенко // Медицинские новости. – 2003. – № 1. – С. 84-90.
8. Бойцов С.А. Высокая смертность от БСК в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти [Текст] / С.А. Бойцов, И.В. Самородская // Кардиология. – 2015. – № 1. – С. 47–51.

9. Бойцов С.А. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения [Текст] / С.А. Бойцов, И.В. Самородская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 2, № 13. – С. 4–11.

10. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней [Текст] / С.П. Боткин. – СПб.: Тип. Имп. академии наук., 1867–1875. – Вып. 2. — 177 с.

11. Варакин Ю.Я. Профилактика кардио- и цереброваскулярных заболеваний. Теория и реальность [Текст] / Ю.Я. Варакин, Е.И. Ощепкова, Е.В. Гнедовская // Кардионеврология: сб. тр. / Моск. II Нац. конгресса. МАИ-Принт. – М., 2012. – С. 47-49.

12. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс [Текст] / Н.Н. Дремина [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330-336.

13. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин [Текст] / С.А. Бойцов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 5. – С. 639–644.

14. Дремина Н.Н. Изменение микроциркуляторного компонента миокарда под воздействием фактора роста эндотелия сосудов в постинфарктный период [Текст] / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 73-75.

15. Журавский С.Г. Идея предвоздействия в общепатологических и лечебных представлениях С.П. Боткина (к вопросу об истории феномена прекондиционирования) [Текст] / С.Г. Журавский // Бюл. федер. центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 10. – С. 94–100.

16. Зарубина И.В. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования [Текст] / И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С.4-28.

17. Иванов А.П. Роль предшествующей инфаркту миокарда стенокардии и феномена ишемического прекодиционирования в сохранности коронарного резерва в раннем постинфарктном периоде [Текст] / А.П. Иванов, Т.С. Горностаева, И.А. Эльгардт // Кардиоваск. тер. Профиль. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 71-75.

18. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения [Текст] / Н.Н. Петрищев [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 5. — С. 670-688.

19. Ишемическое прекодиционирование у больных с ишемической болезнью сердца в перекрестном исследовании [Текст] / Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 4. – С. 18-23.

20. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда [Текст] / В.В. Калюжин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 57–67.

21. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация [Текст] / А.Е. Баутин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 50-62.

22. Карпов Ю.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения 2019 г. [Текст] / Ю.А. Карпов, Г.Н. Соболева, Е.А. Ерпылова // «Атмосфера. Новости кардиологии». – 2018. – № 4. – С. 16-27.

23. Карпова Э.С. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств [Текст] / Э.С. Карпова, Е.В. Котельникова, Н.П. Лямина // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 4, № 96. – С. 104–108.

24. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС [Текст] / Е.Ю. Булахова [и др.] // Сердце. – 2013. – Т.2, № 12. – С. 83–87.

25. Консервативная лекарственная терапия пациентов с резистентной артериальной гипертензией – время компромисса [Текст] / А.О. Конради [и др.] // Медицинский совет (кардиология). – 2013. – Т. 9, №.1. – С. 17-25.

26. Леонов С.А. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения [Текст] / С.А Леонов, Н.А. Голубев, Н.М. Зайченко. – М.: ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, 2017. – 295 с.

27. Лопатина Е.В. Приверженность лечению у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / Е.В. Лопатина // Научные исследования. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 54-57.

28. Любимов А.В. Перспективы кардиопротекции с помощью ишемического прекондиционирования: гипоксия-индуцируемый фактор 1 - возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии [Текст] / А.В. Любимов, Д.В. Черкашин, А.Е. Аланичев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 139-147.

29. Маслов Л.Н. Активные формы кислорода — триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии [Текст] / Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная, Ю.К. Подоксенов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 1. – С. 3-24.

30. Маслов Л.Н. Взаимодействие опиоидных рецепторов и внутриклеточных сигнальных систем в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии [Текст] / Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная, С.Ю. Цибульников [и др.] // «Физиологии кровообращения»: тез. докл. 5-й Всероссийская с межд. учас. школа-конф. – Москва, 2012. – С. 102-103.

31. Маслов Л.Н. Гипоксическое прекондиционирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца [Текст] / Л.Н. Маслов, Ю.Б. Лишманов, Т.В. Емельянова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 27-36.

32. Маслов Л.Н. Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть I [Текст] / Л.Н. Маслов, Ю.Б. Лишманов // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 27, № 4. – С. 7-12.

33. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 80–82.

34. Морозова А. М. Особенности течения первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин разного возраста [Текст] / А.М. Морозова, Г.А. Кухарчик // Кардиология. – 2013. – № 14. – С. 945–956.

35. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [Текст] / В.Ю. Мареев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, №7. – С. 379–472.

36. Национальные российские рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика [Текст] / М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 6–52.

37. Негматова Г.М. Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертензия в возрастном и половом аспектах [Текст] / Г.М. Негматова, Х.Ё. Шарипова // Вестник Авиценны. – 2016. – № 1. – С. 54-59.

38. Новиков В.Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия [Текст] / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, № 5. – С. 37-47.

39. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга [Текст] / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 9-13.

40. Опиоидный пептид дельторфин II имитирует кардиопротекторный эффект ишемического прекодиционирования: роль d2-опиоидных рецепторов,

протеинкиназы С, КАТФ-каналов [Текст] / Л.Н. Маслов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 5. – С. 524.

41. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР [Текст] / В.П. Воронина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 2. - С. 91–97.

42. Препрекондиционирование миокарда в хирургии ишемической болезни сердца [Текст] / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 110-118.

43. Ратманова А. Препрекондиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии [Текст] / А. Ратманова // Medicine Review. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 27-37.

44. Рахимов З.Я. Актуальные проблемы кардиологической службы Республики Таджикистан и пути их решения [Текст] / З.Я. Рахимов, Дж.Х. Нозиров, А.Р. Нарзуллоева // Здравоохранение Таджикистана. – 2013. - № 3. – С. 55-58.

45. Резистентная артериальная гипертензия: дифференциальный подход к терапии [Текст] / Т. Чернявская [и др.] // Врач. – 2014. - № 5. – С. 6-12.

46. Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии [Текст] / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, Л.Н. Ландарь, О.А. Салова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 37–44.

47. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века [Текст] / И.Е. Чазова [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 5. – С. 8–13.

48. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертензии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению [Текст] / А.В. Аксенова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 11-13.

49. Реперфузионное повреждение миокарда [Текст] / Н.Т. Ватутин [и др.] // Кардиохирургия и интервенционная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 15-22.

50. Роль протеинкиназ в формировании адаптивного феномена ишемического посткондиционирования сердца [Текст] / Л.Н. Маслов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – № 4. – С. 433-452.

51. Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Национальное общество по атеротромбозу. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца 2016. МКБ 10: I20.1/I20.8/I20.9/I25.0/I25.1/I25.2/ I25.5/I25.6/I25.8/I25.9. Год утверждения: 2016.

52. Рябихин Е.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией [Текст] / Е.А. Рябихин, М.Е. Можейко, Ю.А. Красильникова // Сердце. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 151–155.

53. Рябыкина Г.В. Диагностика ишемии миокарда методом холтеровского мониторирования ЭКГ [Текст] / Г.В. Рябыкина // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 5-9.

54. Сайфутдинов Р.Г. Влияние дистанционного ишемического аритриальногопрекондиционирования на ЭКГ и некоторые клинические показатели у больных со стабильной стенокардией [Текст] / Р.Г. Сайфутдинов, Н.В. Галлямов // Сборник тезисов VII Конгресса с международным участием «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении». – 2005. – № 2. – С. 37.

55. Сайфутдинов Р.Г. Новые ишемические синдромы: ишемическое прекондиционирование, станнинг и гибернация [Текст] / Р.Г. Сайфутдинов, Г.А. Мухаметшина, Н.В. Галлямов // Практич. медицина. – 2006. – Т. 2, № 16. – С. 12–14.

56. Самко А.Н. Место коронарного стентирования в лечении ишемической болезни сердца [Текст] / А.Н. Самко, В.В. Буза, Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 19. – С. 4–6.

57. Сидоренко Г.И. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях ишемической болезни сердца [Текст] / Г.И. Сидоренко, А.В. Гурин // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 4-16.
58. Соколова Р.И. Механизмы развития и проявления «гибернации» и «станинга» миокарда [Текст] / Р.И. Соколова, В.С. Жданов // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 9. – С. 73-77.
59. Сохибов Р.Г. Особенности безболевого и болевого ишемии миокарда у больных с артериальной гипертонией [Текст] / Р.Г. Сохибов, Х.Я. Шарипова // Вестник Авиценны. – 2007. – № 2. – С. 124-126.
60. Султонов Х.С. Течение артериальной гипертонии у мужчин среднего возраста [Текст] / Х.С. Султонов, Х.Ё. Шарипова, Г.М. Негматова // Вестник Авиценны. – 2015. – № 1. – С. 55-60.
61. Фармакологическое прекондиционирование. В фокусе — никорандил [Текст] / Р.В. Гостищев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 8. – С. 114–121.
62. Феномен ишемического прекондиционирования миокарда, желудочковая экстрасистолия и дисперсия интервала QT: оценка методом парных тредмил — тестов [Текст] / В.В. Тодосийчук [и др.] // Вестник аритмологии. – 2005. – № 39. – С. 28-30.
63. Феномен прекондиционирования [Текст] / В.К. Гринь [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 79-87.
64. Феномен прекондиционирования [Текст] / Н.Т. Ватутин [и др.] // Сердце. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 197–206.
65. Хакназаров М.Ш. Хроническая сердечная недостаточность при артериальной гипертонии и воспалительных заболеваниях почек [Текст] / М.Ш. Хакназаров, Р.Н. Зубайдов, Х.Х. Киёмиддинов // Вестник Авиценны. – 2010. – № 3. – С. 90–94.
66. Хамидов Н.Х. Клинические особенности течения резистентной (рефрактерной) артериальной гипертонии [Текст] / Н.Х. Хамидов, Х.Ё. Шарипова // Вестник Авиценны. – 2013. – № 1. – С. 68-73.

67. Холтеровское мониторирование ЭКГ в практике врача амбулаторно-поликлинической службы [Текст] / Л.Л. Куличенко // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 49.

68. Цибулькин Н.А. Резистентная гипертония: от синдрома к диагнозу [Текст] / Н.А. Цибулькин // Практическая медицина. – 2013. – Т. 3, № 71. – С. 7-11.

69. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Е.И. Чазов // Терапевт. арх. – 2002. – № 9. – С. 58.

70. Чиныбаева А.А. Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике феномена ишемического прекондиционирования и оценке эффективности антиангинальной терапии. Обзор литературы [Текст] / А.А. Чиныбаева // Наука и здравоохранение. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 108-116.

71. Шарипова Х.Я. Гендерные стереотипы маскулинности/фемининности и резистентная артериальная гипертония [Текст] / Х.Я. Шарипова, Г.М. Негматова, А.А. Шербадалов // Проблемы современной науки и образования. – 2016. – Т. 65, № 23. – С. 89-92.

72. Шарипова Х.Я. Стереотипы семейных (поло-ролевых) установок у пациентов резистентной артериальной гипертонией [Текст] / Х.Я. Шарипова, Г.М. Негматова, А.А. Шербадалов // Наука, техника и образование. – 2016. – Т. 27, № 9. – С. 90-94.

73. Шилов А.М. Современные аспекты лечения стабильной стенокардии в практике врача первичного звена [Текст] / А.М. Шилов, А.О. Осия // РМЖ. Кардиология. – 2010. – №. 3. – С. 93-99.

74. Шляхто Е.В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии [Текст] / Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов, М.М. Галагудза // Креативная кардиология. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 94.

75. Шурыгин М.Г. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда [Текст] / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 89-92.

76. Щербакова А.Р. Ишемическое прекондиционирование в клинике внутренних болезней и сосудистой хирургии [Текст] / Е.С. Щербакова, А.Р. Дунаева, Н.Ш. Загидуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 18-22.

77. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА «Резистентная артериальная гипертензия — причины и механизмы развития») [Текст] / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 34–41.

78. Эрлих А.Д. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара [Текст] / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 16–24.

79. “They’re younger... it’s harder.” Primary providers’ perspectives on hypertension management in young adults: a multicenter qualitative study [Text] / Н.М. Johnson [et al.] // BMC Res. Notes. – 2017. – V. 10, № 9. – P. 2332-2338.

80. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [Text] / T.F. Members [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – V. 34, № 38. – P. 2949-3003.

81. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [Text] / P.K. Whelton [et al.] // Hypertension. – 2018. – V. 71, № 6, pt. 1. – P. 269–324.

82. Abete P. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside [Text] / P. Abete, F. Rengo // Ageing Res. Rev. – 2010. – V. 9. – P. 153-162.

83. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials [Text] / M. Bohm [et al.] // Lancet. – 2017. – V. 389, № 10085. – P. 2226–2237.

84. Additive value of heart rate variability in predicting obstructive coronary artery disease beyond framingham risk [Text] / H.R. Li [et al.] // J. Circ. – 2016. – V. 80, № 2. – P. 494–501.

85. American heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2015 Update [Text] / D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. – 2015. – V. 131. – P. 434-441.

86. Angina with “normal” coronary arteries: sex differences in outcomes [Text] / K.H. Humphries [et al.] // American Heart Journal. – 2008. – V. 155, № 2. – P. 375-381.

87. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of cardiology [Text] / Y. Yano [et al.] // American Heart Association blood pressure guideline with cardiovascular events later in life. JAMA. – 2018. – V. 320. – P. 1774–1782.

88. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts [Text] / J. Sundström [et al.] // BMJ. – 2011. – V. 342. – P. 643.

89. Association of cardiovascular risk factors with MRI indices of cerebrovascular structure and function and white matter hyperintensities in young adults [Text] / W. Williamson [et al.] // JAMA. – 2018. – V. 320. – P. 665–673.

90. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study [Text] / C.A. Lane [et al.] // Lancet Neurol. – 2019. – V. 18. – P. 942–952.

91. Brief exposure to carbon monoxide preconditions cardiomyogenic cells against apoptosis in ischemia-reperfusion [Text] / M. Kondo-Nakamura [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – V. 393. – P. 449-454.
92. Camici P.G. Coronary microvascular dysfunction [Text] / P.G. Camici, F. Crea // *Journal of Medicine.* – 2007. – V. 356, № 8, pt. 8. – P. 30-40.
93. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study [Text] / J.S. Drukteinis [et al.] // *Circulation.* – 2007. – V. 115. – P. 221–227.
94. Cardiac Per2 functions as novel link between fatty acid metabolism and myocardial inflammation during ischemia and reperfusion injury of the heart [Text] / S.O. Bonney [et al.] // *PLoS. One.* – 2013. – V. 8, № 8, pt. 7. – P. 714-793.
95. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial [Text] / M. Thielmann [et al.] // *Lancet.* – 2013. – V. 382, № 17. – P. 597-604.
96. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study [Text] / A. Kasiakogias [et al.] // *Journal of Human Hypertension.* – 2018. – V. 32, № 7. – P. 487–493.
97. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension [Text] / S.D. Pierdomenico [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – V. 18. – P. 1422-1428.
98. Characterization of the warm up phenomenon in patients with coronary artery disease [Text] / P. Tuomainen [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – V. 144. – P. 870-876.
99. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year // *Cardiovasc. J. S. Afr.* – 2006. – V. 17, № 5. – P. 278.
100. Clinical characteristics, sex differences, and outcomes in patients with normal or near normal coronary arteries, non obstructive or obstructive coronary artery disease [Text] / M.L. Ouellette [et al.] // *Journal of American Heart Association.* – 2018. – V. 7, № 10. – P. 2673-2675.

101. Cohen M.V. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning [text] / M.V. Cohen, X.M. Yang, J.M. Downey // *Circ. Res.* – 1994. – V. 74. – P. 998–1004.

102. Cokkinos D.V. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice [Text] / D.V. Cokkinos, C. Pantos // *Heart Fail Rev.* – 2007. – V. 12. – P. 345-362.

103. Comparative risk assessment collaborating group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease [Text] / M. Ezzati [et al.] // *Lancet.* – 2002. – V. 360. – P. 1347–1360.

104. Costa J.F. Myocardial remote ischemic preconditioning: from pathophysiology to clinical application [Text] / J.F. Costa, R. Fontes-Carvalho, A.F. Leite-Moreira // *Rev. Port Cardiol.* – 2013. – № 32. – P. 893-904.

105. Dai W. Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in aging normotensive and spontaneously hypertensive rats [Text] / W. Dai, B.Z. Simkhovich, R.A. Kloner // *Exp. Gerontol.* – 2009. – №. 44 – P. 344-349.

106. Daily ischemic preconditioning provides sustained protection from ischemia–reperfusion induced endothelial dysfunction: a human study [Text] / M.C. Luca [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – V. 2, № 1. – P. 75.

107. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure [Text] / M. Galinier [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – V. 21. – P. 475-482.

108. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning [Text] / T. Kawada [et al.] // *Life Sci.* – 2009. – V. 85. – P. 597-601.

109. Diaz R.J. Direct evidence of chloride ion efflux in ischaemic and pharmacological preconditioning of cultured cardiomyocytes [Text] / R.J. Diaz, A. Hinek, G.J. Wilson // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – V. 87, № 3. – P. 545-551.

110. Does ischemic preconditioning trigger translocation of protein kinase C in the canine model? [Text] / K. Przyklenk [et al.] // *Circulation.* – 1995. – V. 921. – P. 1546-1557.

111. Downey J.M. Reducing infarct size in the setting of acute myocardial infarction [Text] / J.M. Downey, M.V. Cohen // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2006. – V. 48. – P. 363.

112. Dysfunctional ischemic preconditioning mechanisms in aging [Text] / M. Tani [et al.] // Cardiovascular Research. – 2001. – V. 49, № 1. – P. 11-14.

113. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA study [Text] / C.M. Loria [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – V. 49. – P. 2013–2020.

114. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study [Text] / M. Packer [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 2194-2199.

115. Effect of ischemic preconditioning on repeated sprint ability in team sport athletes [Text] / N. Gibson [et al.] // J. Sports Sci. – 2015. – V. 33, № 11. – P. 1182-1188.

116. Effects of remote ischemic preconditioning with postconditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery--randomized controlled trial [Text] / D.M. Hong [et al.] // Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. – 2011. – V. 76, № 4. – P. 884-890.

117. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [Text] / J.J. McMurray [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – V. 14, № 80. – P. 803-869.

118. ESC scientific document group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [Text] / K. Thygesen [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – V. 40. – P. 237-269.

119. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of

cardiology and the European Society of Hypertension [Text] / B. Williams [et al.] // J. Hypertens. – 2018. – V. 36, № 10. – P. 1953–2041.

120. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2013. Update: A Report from the American Heart Association [Text] / A.S. Go [et al.] // Circulation. – 2013. – V. 127, № 1. – P. 43-52.

121. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes [Text] / V. Regitz-Zagrosek [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – V. 37, № 1. – P. 24–34.

122. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010 [Text] / R. Lozano [et al.] // Lancet. – 2012. – V. 380. – P. 2095–2128.

123. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 [Text] / M. Naghavi [et al.] // Lancet. – 2015. – V. 385. – P. 117–171.

124. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of European Society of Cardiology (ESC) [Text] / B. Ibanez [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – V. 39. – P. 119–177.

125. Hans E.B. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial [Text] / E.B. Hans // Lancet. – 2010. – № 375. – P. 727-734.

126. Haunseloy D.J. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA study): a multicentre double blind randomised controlled clinical trial [Text] / D.J. Haunseloy // Clinical Research in Cardiology. – 2012. - № 101. – P. 339–348.

127. Hausenloy D.J. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application [Text] / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // *Atherosclerosis*. – 2009. – V. 204, № 2. – P. 334-341.

128. Hausenloy D.J. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now [Text] / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2010. – V. 24. – P. 235-254.

129. Headrick J.P. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart [Text] / J.P. Headrick, R.D. Lasley // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009. – № 193. – P. 189-214.

130. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction [Text] / A.W. Hamer [et al.] // *Circulation*. – 1994. – V. 90. – P. 2899-2904.

131. Hypoxic preconditioning induces the expression of pro-survival and pro-angiogenic markers in mesenchymal stem cells [Text] / S.M. Chacko [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2010. – V. 299, № 6. – P. 1562-1570.

132. Ilias R. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention enhancement by opioid action [Text] / R. Ilias // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2010. – № 1. – P. 49-55.

133. Incidence and management of mild coronary atherosclerotic disease diagnosed with coronary CTA in the emergency department [Text] / K.M. Sandler [et al.] // *Emergency medicine*. – 2015. – V. 5 – P. 6.

134. Intestinal preconditioning ameliorates ischemia-reperfusion induced acute lung injury in rats: an experimental study [Text] / E.D. Avgerinos [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2010. – V. 160. – P. 294-301.

135. Is sunlight good for our heart? [Text] / M. Feelisch [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – P. 1041–1045.

136. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina [Text] / J.J. Li [et al.] // *Angiology*. – 2003. – V. 54, № 1. – P. 45-50.

137. Ischemic preconditioning: present position and future directions [Text] / D.M. Yellon [et. al.] // *Cardiovascular Research*. – 1998. – V. 37. – P. 21-33.

138. Jaffe M.D. Warm-upphenomenon in angina pectoris [Text] / M.D. Jaffe, N.K. Quinn // *Lancet*. – 1980. – № 2. – P. 934-936.

139. Kannel W.B. Natural history of angina pectoris in the Framingham study: prognosis and survival [Text] / W.B. Kannel, M. Feinleib // *The American journal of cardiology*. – 1972. – V. 29, № 2. – P. 154-163.

140. Kharbanda R.K. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusioninjury [Text] / R.K. Kharbanda // *Heart*. – 2010. – № 96. – P. 1179-1186.

141. Kinases and phosphatases in ischaemic preconditioning: a re-evaluation [Text] / W.J. Fan [et al.] // *Basic Res. Cardiol*. – 2010. – V. 105. – P. 495-511.

142. Kirino T. Ichemic tolerance [Text] / T. Kirino // *J. Cereb. Blood flow metab*. – 2002. – V. 22, № 11. – P. 1283-1296.

143. Kis A. Second window of protection following myocardial preconditioning: an essential role for PI3 kinase and p70S6 kinase [Text] / A. Kis, D.M. Yellon, G.F. Baxter // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2003. – V. 35, № 9. – P. 1063-1071.

144. Kloner R.A. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 1 [Text] / R.A. Kloner, R.B. Jennings // *Circulation*. – 2001. – V. 104, № 24. – P. 2981-2989.

145. Kremastinos D.Th. The phenomenon of preconditioning Today D [Text] / D.Th. Kremastinos // *Hellenic J. Cardiol*. – 2005. – № 46. – P. 1-4.

146. Laky D. Myocardial stunning. Morphological studies in acute experimental ischemia and intraoperative myocardial biopsies [Text] / D. Laky, L. Parasca, V. Candea // *The Journal of Clinical Investigations*. – 2008. – № 56. – P. 978-985.

147. Lanza G.A. 'Primary' microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management [Text] / G.A. Lanza, A. De Vita, J.C. Kaski // Journal of Interventional Cardiology. – 2018. – V. 13, № 3. – P. 108-111.

148. Lanza G.A. Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology, and management [Text] / G.A. Lanza, F. Crea // Circulation. – 2010. – V. 121, № 21. – P. 2317-2325.

149. Liu L. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / L. Liu, B. Xu, Y. Ju // Clin. Exp. Hypertens. – 2017. – V. 39, № 6. – P. 520-526.

150. Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease [Text] / Y. Liang [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2015. – V. 48, № 6. – P. 568-576.

151. Loubani M. The aging human myocardium: tolerance to ischemia and responsiveness to ischemic preconditioning [Text] / M. Loubani // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – № 126. – P. 143-147.

152. Marber M.S. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction [Text] / M.S. Marber, D.S. Latchman, J.M. Walker // Circulation. – 1993. – № 88. – P. 1264-1272.

153. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial K (Ca) channels [Text] / J. Frassdorf [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2010. – V. 57. – P. 767-773.

154. Multiple episodes of ischemic preconditioning are not associated with loss of benefit: preliminary clinical experience [Text] / C.E. Papadopoulos [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2005. – V. 21. – P. 1291–1295.

155. Murphy E. Cardioprotection in females: a role for nitric oxide and altered gene expression [Text] / E. Murphy, C. Steenbergen // Heart Fail Rev. – 2007. – № 12. – P. 293-300.

156. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [Text] / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // Circulation. – 1986. – № 74. – P. 1124–1136.

157. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease [Text] / G.D. Lopaschuk [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2010. – V. 9. – P. 207-258.

158. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning [Text] / C.E. Murry [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1991. – V. 260, № 3, pt. 2. – P. 796-804.

159. Nattel S. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: Heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation [Text] / S. Nattel, A. Maguy, S. Le Bouter // *Physiological Reviews*. – 2007. – № 87. – P. 425-456.

160. Nitric oxide is an essential mediator of the protective effects of remote ischaemic preconditioning in a mouse model of liver ischaemia/reperfusion injury [Text] / M. Abu-Amara [et al.] // *Clin. Sci. – London*. – 2011. – V. 121. – P. 257-266.

161. Optimal myocardial preconditioning in humans [Text] / G. Cohen [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1999. – V. 874. – P. 306-319.

162. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study [Text] / J. Jiang [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – V. 224. – P. 183-187.

163. Parra V.M. Late cardiac preconditioning by exercise in dogs is mediated by mitochondrial potassium channels [Text] / V.M. Parra, P. Macho, R.J. Domenech // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – V. 56, № 3. – P. 268-274.

164. Parrat J.R. Protection of the heart by ischemic preconditioning: mechanisms and possibilities for pharmacological exploitation [Text] / J.R. Parrat // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1994. – № 15. – P. 19-25.

165. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 [Text] / S.D. Persell // *Hypertension*. – 2011. – № 57. – P. 1076-1080.

166. Postconditioning the human heart [Text] / P. Staat [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V. 112. – P. 2143-2148.

167. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation [Text] / X.M. Yang [et al.] // *Basic research in cardiology*. – 2005. – V. 100, № 1. – P. 57-63.

168. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension [Text] / M. Steven [et al.] // Hypertension. – 2014. – V. 32, № 3. – P. 635-643.

169. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis [Text] / G.F. Salles [et al.] // Hypertension. – 2016. – V. 67, № 4. – P. 693-700.

170. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [Text] / S. Lewington [et al.] // Lancet. – 2002. – V. 360. – P. 1903-1913.

171. Pryds K. Effect of long-term remote ischemic conditioning in patients with chronic ischemic heart failure [Text] / K. Pryds, R.R. Nielsen // Thrombosis Research. – 2017. – № 153. – P. 40-46.

172. Przyklenk K. Effect of verapamil on postischemic 'stunned' myocardium: importance of the timing of treatment [Text] / K. Przyklenk, R.A. Kloner // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – № 11. – P. 614-623.

173. Przyklenk K. Ischemic preconditioning: exploring the paradox [Text] / K. Przyklenk, R.A. Kloner // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1998. – № 40. – P. 517-547.

174. Rahimtoola S.H. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium [Text] / S.H. Rahimtoola // American Journal of Cardiology. – 1995. – V. 75. – P. 16-22.

175. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium in ischemia and congestive heart failure [Text] / S.H. Rahimtoola // European Heart Journal. – 1993. – № 14. – P. 22-26.

176. Regional ischemic'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion [Text] / K. Przyklenk [et al.] // Circulation. – 1993. – V. 87, № 3. – P. 893-899.

177. Regulated production of free radicals by the mitochondrial electron transport chain: Cardiac ischemic preconditioning [Text] / S. Matsuzaki [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2009. – V. 61. – P. 1324-1331.

178. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial [Text] / H.E. Botker [et al.] // *Lancet.* – 2010. – V. 375. – P. 727-734.

179. Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / Le Page [et al.] // *Basic Research of cardiology.* – 2015. – V. 110, № 2. – P. 11-21.

180. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise [Text] / T.G. Bailey [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – V. 303, № 5. – P. 533-538.

181. Repetitive ischemia by coronary stenosis induces a novel window of ischemic preconditioning [Text] / Y.T. Shen [et al.] // *Circulation.* – 2008. – V. 118. – P. 1961–1969.

182. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment [Text] / A.V. Aksenova [et al.] // *Sistemnyye gipertenzii.* – 2018. – V. 15, № 3. – P. 11-13.

183. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis [Text] / D.J. Kumbhani [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – V. 34. – P. 1204-1214.

184. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association [Text] / R.M. Carey [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – V. 72, № 5. – P. 53–90.

185. Rezkalla S.H. Preconditioning in humans [Text] / S.H. Rezkalla, R.A. Kloner // *Heart failure reviews.* – 2007. – V. 12, № 3, pt. 4. – P. 201-206.

186. Rosendorff C. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the American heart association, American

College of Cardiology, and American society of hypertension [Text] / C. Rosendorff, D.T. Lackland, M. Allison // Hypertension. – 2015. – № 65. – P. 1372-1407.

187. Semenza G.L. Hypoxia-induciblefactor 1: regulator of mitochondrial metabolism and mediator of ischemic preconditioning [Text] / G.L. Semenza // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. – 2011. – V. 1813, № 7. – P. 1263-1268.

188. Sloth A.D. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention [Text] / A.D. Sloth, M.R. Schmidt, K. Munk // Eur. Heart J. – 2014. – № 35. – P. 168-175.

189. Success and predictors of blood pressure control in diverse north american settings: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) [Text] / W.C. Cushman [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2002. – V. 4. – P. 393–404.

190. Testosterone induces cytoprotection by activating ATP-sensitive K⁺ channels in the cardio mitochondrial inner membrane [Text] / E. Fikret [et al.] // Circulation. – 2004. – V. 110, № 19. – P. 3100-3107.

191. The antiarrhythmic effect and clinical consequences of ischemic preconditioning [Text] / H. Evrengul [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2006. – V. 17, № 3. – P. 283-288.

192. The carvedilol hibernation reversible ischemia trial, marker of success (CRISTMAS) study. Methodology of a randomised, placebo controlled, multicentre study of carvedilol in hibernation and heart failure [Text] / D.J. Pennell [et al.] // Journal of Cardiol. – 2000. – V. 72, № 3. – P. 265-274.

193. The effect of ischemic preconditioning on repeated sprint cycling performance [Text] / S.D. Patterson [et al.] // J. Med. Sci. Sports Exerc. – 2015. – V. 47, № 8. – P. 1652-1658.

194. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease [Text] / B. Sadigh [et al.] // Cardiovasc. Ultrasound. – 2010. – V. 7. – P. 52.

195. Thomopoulos C. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials [Text] / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2017. – V. 35, № 11. – P. 2150-2160.

196. Turer A.T. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy [Text] / A.T. Turer, J.A. Hill // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – № 106. – P. 360-368.

197. Tzivoni D. Attenuation of severity of myocardial ischemia during repeated daily ischemic episodes [Text] / D. Tzivoni, S. Maybaum // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – V. 30, № 1. – P. 119-124.

198. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 [Text] / B.M. Egan [et al.] // *Circulation.* – 2011. – V. 124. – P. 1046–1058.

199. Usefulness of a third Holter lead for detection of myocardial ischemia [Text] / G.A. Lanza [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – V. 74. – P. 1216-1219.

200. Villano A. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy [Text] / A. Villano, G.A. Lanza, F. Crea // *Journal of Cardiovascular Medicine.* – 2018. – № 19. – P. 36-39.

201. Wan H. International population reports [Text] / H. Wan, D. Goodkind, P. Kowal // *Aging World.* – 2015. – № 95. – P. 16–21.

202. Wan R. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. The American Society for Nutritional Sciences [Text] / R. Wan, S. Camandola // *J. Nutr.* – 2003. – № 133. – P. 1921-1929.

203. Wang C. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials [Text] / C. Wang, B. Xiong, J. Huang // *Heart Lung Circ.* – 2016. – V. 25, № 10. – P. 1021-1030.

204. Wong G.T. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [Text] / G.T. Wong, L.J. Ling, M.G. Irwin // *Anesth. Analg.* – 2010. – V. 111. – P. 24-28.

205. World Health Organization. Preventing chronic diseases: A vital investment. Available from: [http://www.who.int/chp/chronic_disease_report / contents /en/index.html](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/content/en/index.html).

206. Yang X. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning [Text] / X. Yang, M.V. Cohen, J.M. Downey // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2010. – V. 24, № 3. – P. 225-234.

207. Yellon D.M. Angina reassessed pain or protector [Text] / D.M. Yellon, G.F. Baxter, M.S. Marber // Lancet. – 1996. – № 347. – P. 1159-1162.

208. Yellon D.M. Preconditioning the human myocardium [Text] / D.M. Yellon, A.M. Alkhulaifi, W.B. Pugsley // Lancet. – 1993. – № 342. – P. 276-277.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте РТ:

[1-А]. Рахимов Ч.Ч. Прекондитсикунонии ишемиявии миокард дар беморони стенокардияи устувор дар заминаи фишорбаландии шараёнии резистентӣ [Матн] / Ч.Ч. Раҳимов // Авҷи Зухал. – 2022. - № 1 (46). – С. 37-42.

[2-А]. Рахимов Дж.Дж. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертонии у пациентов молодого и среднего возрастов [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Х.Ё. Шарипова, Р.Г. Сохибов, Р.М. Гулова, Д.У. Косимова // Вестник Авиценны. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 317-323.

[3-А]. Рахимов Дж.Дж. Нейропсихологический профиль у пациентов с гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертонии [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Х.Ё. Шарипова, Ф.Н. Абдуллоев, Р.Г. Сохибов, Р.М. Гулова, Г.М. Негматова // Вестник Авиценны. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 442-451.

[4-А]. Рахимов Ч.Ч. Самаранокии миокард аз осебъои ишемиқӣ ҳангоми стенокардияи устувор дар беморони гирифтори фишорбаландии шараёни идорашаванда [Матн] / Ч.Ч. Раҳимов, Х.Ё. Шарипова, Р.М. Гулова, Р.Г. Сохибов // Авҷи Зухал. – 2023. – № 1 (50). – С. 20-25.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[5-А]. Рахимов Дж.Дж. Кардиопротективное влияние ишемического преко́ндиционирования у женщин стабильной стенокардией [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Д.М. Якубов, З.Д. Турсункулов // Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений. – Душанбе. – 2021. – С. 459-460.

[6-А]. Рахимов Дж.Дж. Артериальная гипертония и атеросклеротическое поражение сосудов у больных ревматоидным артритом [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Д.М. Якубов, З.Д. Турсункулов // Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений. – Душанбе. – 2021. – С. 498.

[7-А]. Рахимов Дж.Дж. Половые различия частоты форм ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возрастов [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Х.Ё. Шарипова, Р.Г. Сохибов // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. – Душанбе. – 2021. - С. 163-164.

[8-А]. Рахимов Дж.Дж. Частота форм ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возрастов [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Х.С. Султонов, З.Ч. Турсункулов // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. – Душанбе. – 2021. - С. 164-166.

[9-А]. Рахимов Дж.Дж. Ишемическое прекондиционирование миокарда у больных стабильной стенокардией на фоне резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Р.Г. Сохибов, Х.Х. Киёмидинов // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. – Душанбе. – 2021. - С. 171-173.

[10-А]. Рахимов Дж.Дж. Эффекты ишемического прекондиционирования миокарда у больных стабильной стенокардией на фоне резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, К.М. Гулзода, Д.С. Якубов // Актуальные вопросы современных научных исследований. – Душанбе. – 2022. - С. 131.

[11-А]. Рахимов Дж.Дж. Выраженность хронической сердечной недостаточности у пациентов с разной массой тела [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Р.М. Гулова, Ш. Ташрифзода // Актуальные вопросы современных научных исследований. – Душанбе. – 2022. - С. 131-132.

[12-А]. Рахимов Дж.Дж. Эффективность ишемического прекондиционирования миокарда при стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [Текст] / Дж.Дж. Рахимов, Х.Ё. Шарипова, Р.Г. Сохибов // Современная медицина: традиции и инновации. – Душанбе. – 2022. - С. 209-211.