

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ  
ФАКУЛЬТЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*На правах рукописи*

**Миронов Никита Александрович**

**Динамическая оценка функционального класса, сократительной  
функции и перфузии миокарда у пациентов с рефрактерной  
стенокардией на фоне комбинированной интервальной гипо-  
гипероксической терапии**

Специальность: 3.1.18. Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
кандидат медицинских наук, доцент  
Краснова Татьяна Николаевна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b><u>ВВЕДЕНИЕ</u></b> .....	4
<b><u>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</u></b> .....	12
<b><u>1.1. Распространенность, патогенез и клинические особенности РС</u></b> .....	12
<b><u>1.2. Прогноз развития и стратегия медикаментозной и инвазивной терапии РС</u></b> .....	23
<b><u>1.3. Альтернативные подходы к лечению РС</u></b> .....	27
<b><u>1.4. Комбинированная интервальная гипоксическая-гипероксическая терапия.</u></b> .....	43
<b><u>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.</u></b> .....	48
<b><u>2.1. Дизайн исследования.</u></b> .....	48
<b><u>2.2. Критерии включения и невключения пациентов в исследование</u></b> ....	49
<b><u>2.3. Общеклиническое обследование больных</u></b> .....	50
<b><u>2.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования</u></b> .....	50
<b><u>2.5. Стандартная терапия</u></b> .....	51
<b><u>2.6. Терапия исследования</u></b> .....	51
<b><u>2.7. Протокол исследования</u></b> .....	53
<b><u>2.8. Оценка эффективности терапии РС</u></b> .....	53
<b><u>2.9. Оценка безопасности терапии РС</u></b> .....	59
<b><u>2.10. Анализ качества жизни пациентов с РС</u></b> .....	60
<b><u>2.11. Методы статистического анализа</u></b> .....	60
<b><u>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.</u></b> .....	61
<b><u>3.1. Результаты оценки эффективности терапии РС</u></b> .....	63
<b><u>3.2. Результаты оценки безопасности у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ</u></b> .....	86

<b><u>3.3. Результаты динамической оценки качества жизни по данным опросника SF-36 у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ</u></b> .....	91
<b><u>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</u></b> .....	95
<b><u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</u></b> .....	101
<b><u>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</u></b> .....	103
<b><u>БИБЛИОГРАФИЯ</u></b> .....	107

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Сердечно-сосудистые заболевания остаются важной проблемой и согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2030 году унесут жизни около 236 миллионов человек [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает центральное место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Рефрактерная стенокардия (РС) представляет собой форму ИБС, которая не поддается стандартным подходам как медикаментозной терапии, так и хирургическим вмешательствам (ангиопластика или шунтирование) [3]. Распространенность РС составляет от 5% до 10% у пациентов со стабильной ИБС, (от 50 000 до 100 000 новых случаев в год в США и от 30 000 до 50 000 новых случаев в год в Европе и России) [4,5].

РС характеризуется стойкими ангинозными болями, что отражается на качестве жизни пациентов и высоким риском сердечно-сосудистых событий [6]. Основными патогенетическими механизмами РС являются атеросклеротическая обструкция коронарных артерий и микрососудистая дисфункция [7,8].

Нарушение микроциркуляции играет важную роль в патогенезе РС, особенно у пациентов с необструктивной ИБС, что может быть причиной недостаточного ответа на традиционные антиишемические препараты [9].

Стандартная терапия направлена на регуляцию кровоснабжения и удовлетворения потребности миокарда в кислороде за счет увеличения резерва коронарного кровотока, снижения частоты сердечных сокращений, модуляции инотропных свойств миокарда и улучшения клеточного метаболизма, что достигается комбинацией бета-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, нитратов, антиагрегантов, а также реваскуляризацией коронарных артерий [10].

Среди перспективных методов лечения РС в настоящее время рассматриваются альтернативные комбинации препаратов, улучшающих кровоснабжение миокарда и поддерживающих неоангиогенез, а также интервальная гипо-гипероксическая терапия (ИГГТ) [11].

В ряде исследований показано, что чередование периодов гипоксии и гипероксии расширяет адаптационные возможности организма, стимулирует ангиогенез и, таким образом, улучшает микроциркуляцию за счет повышения перфузии кислорода и улучшения сократительной функции миокарда [11,12].

Усиление активности стандартной антиагрегантной терапии у пациентов РС за счет антикоагулянтов и препаратов активно влияющих на микроциркуляцию могут способствовать повышению активности ангиогенных факторов, снижению тромбообразования и улучшению кровоснабжения миокарда. Комбинация этих подходов может повысить физическую выносливость, функциональный статус миокарда и качество жизни пациентов.

#### **Степень разработанности проблемы.**

В большинстве исследований, посвященных поиску альтернативных подходов к лечению ИБС рассматриваются такие варианты как ИГГТ при стабильной стенокардии, изучаются плеiotропные эффекты гепарина и дипиридамола [10-12]. Однако комплексные исследования, направленные на оценку клинических эффектов терапии при РС в отечественной литературе отсутствуют.

#### **Цель исследования.**

Доказать эффективность и безопасность комбинированной интервальной гипо-гипероксической терапии у пациентов рефрактерной стенокардией.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить эффективность комбинированной интервальной гипо-гипероксической терапии на основе динамики функционального класса стенокардии, показателей перфузии миокарда, сократительных свойств миокарда и эндотелиальной функции.

2. Подтвердить безопасность комбинированной интервальной гипо-гипероксической терапии.

3. Определить влияние интервальной гипо-гипероксической терапии на качество жизни пациентов РС.

**Объектом исследования** были функциональный класс, перфузия, сократительная функция миокарда и эндотелиальная функция у пациентов с РС, проходивших лечение в Университетской клинике Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М. В. Ломоносова (МНОИ МГУ).

**Научная новизна.** Впервые изучены эффективность и безопасность комбинированного применения ИГГТ у больных с РС II–III функциональных классов, которые не достигали адекватного контроля симптомов на фоне стандартной терапии. Показано, что включение дипиридамола и гепарина в протокол лечения сопровождается значимым клинико-функциональным улучшением по сравнению с исходным уровнем. В ряде случаев наблюдается увеличение толерантности к физической нагрузке, что согласуется с представлениями о способности дипиридамола активировать ангиогенез в гипоперфузированных зонах миокарда. На практике это проявляется в увеличении толерантности к физическим нагрузкам, уменьшении частоты ангинозных приступов, снижении потребности в сублингвальной приеме нитратов и улучшении показателей качества жизни.

Впервые продемонстрировано, что комбинированная ИГГТ формирует выраженный синергетический эффект, превосходящий по устойчивости и амплитуде ответ на монотерапию ИГГТ. Механизмы такого взаимодействия, по-видимому, связаны с одновременным влиянием на микроциркуляцию, плотностью капиллярной сети и снижением тромботического потенциала. Клинически значимое улучшение сохраняется по крайней мере в течение одного месяца после завершения курса, что подтверждается устойчивостью показателей толерантности к нагрузке и частоты ангинозных эпизодов при контрольном обследовании.

Полученные результаты расширяют существующие представления о возможностях лечения рефрактерной стенокардии и формируют основу для дальнейшего внедрения комбинированной стратегии, сочетающей ИГГТ с таргетным воздействием на ангиогенетические и реологические звенья патогенеза. В ряде случаев такой подход может рассматриваться как перспективный вариант терапии для пациентов, у которых методы хирургической или чрескожной реваскуляризации истощены или противопоказаны, что согласуется с современными концепциями и персонализированного ведения больных с РС. На практике это открывает возможности для формирования нового, клинически эффективного и безопасного алгоритма лечения, способного снизить симптоматическую нагрузку и улучшить прогноз у сложной категории пациентов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы заключается в уточнении представлений о патогенетически ориентированном подходе к лечению РС, при котором механическое воздействие ИГГТ дополняется целенаправленным влиянием на функциональный статус миокарда, коронарную перфузию и эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса. Можно заметить, что полученные данные систематизируют роль комбинированной терапии в модификации ключевых звеньев патогенеза РС, включая сократительную функцию левого желудочка, параметры микроциркуляции и показатели эндотелиальной функции, что позволяет по-новому рассматривать место ИГГТ в структуре комплексного лечения. Установленные закономерности реакции сердечно-сосудистой системы на комбинированное воздействие расширяют теоретическую базу клинической кардиологии и формируют предпосылки для разработки персонализированных стратегий ведения пациентов высокого риска.

Практическая значимость исследования связана с обоснованием эффективной схемы комбинированной ИГГТ у больных с РС II–III функциональных классов, приводящей к увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению сократительной функции миокарда и выраженному росту показателей качества жизни. В ряде случаев наблюдается снижение частоты

ангинозных приступов и потребности в приёме нитратов, что на практике сопровождается уменьшением числа госпитализаций по поводу ИБС и улучшением контроля заболевания. Внедрение предложенного алгоритма в клиническую практику может повысить эффективность терапии у пациентов, исчерпавших возможности стандартной медикаментозной и хирургической реваскуляризации, сократить частоту осложнений и стабилизировать течение заболевания за счёт более глубокого влияния на функциональный статус, сократительную функцию и эндотелиальную функцию.

**Внедрение результатов работы.** Результаты и выводы диссертации могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций, проведении образовательных программ для специалистов в области терапии и кардиологии, формировании стандартов оказания медицинской помощи, а также при планировании мероприятий по организации и экономической оптимизации работы кардиологических центров и лечебно-профилактических учреждений. По теме выполненной диссертационной работы разработаны рекомендации, обобщающие основные положения и практические выводы исследования.

#### **Методология и методы исследования.**

Диссертационное исследование является проспективным. Исследование проведено с соблюдением этических принципов и действующих нормативных требований. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова (выписка №2 от 26.02.2023). Диссертационное исследование является проспективным. Все пациенты до включения в исследование получали устную и письменную информацию о целях, процедуре и возможных рисках участия, после чего подписывали информированное согласие. Основную клиническую часть работы составляют итоги обследования и лечения пациентов с РС с помощью комбинированной ИГГТ на базе Университетской клиники МНОИ МГУ в период с 29.02.2024 по 30.09.2024 гг. В исследование было включено 60 пациентов.

**Личный вклад автора.** Автор совместно с научным руководителем сформулировал цель и задачи исследования, разработал его дизайн, выполнил

поиск и анализ литературы. Диссертант принимал участие в формировании выборки пациентов, провёл процедуры исследования и статистическую обработку данных, сформулировал выводы и практические рекомендации.

В научных статьях, опубликованных соискателем в соавторстве, его вклад стал основополагающим.

Положения, выносимые на защиту, были изложены в научных статьях, опубликованных соискателем в соавторстве. Положения, выносимые на защиту, отражены в научных статьях, опубликованных соискателем в соавторстве. В статье, посвящённой применению фракционного резерва кровотока у пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением, отработаны подходы к инвазивной оценке коронарного русла и выбору тактики реваскуляризации [13]. Эти данные легли в основу описания популяции пациентов с рефрактерной стенокардией и определению критериев включения в исследование в главах 1 и 2. Соискателю принадлежит формулировка роли FFR в стратификации риска и выборе лечебной тактики, а также анализ результатов эндоваскулярного лечения. Во статье [14] представлен протокол диссертационного исследования. Работа задаёт логическую основу глав 1–4 диссертации и напрямую поддерживает первое и второе положения, выносимые на защиту. Вклад соискателя включает разработку дизайна, описание протокола и интерпретацию клинических результатов комбинированной терапии. В статье [15] описано влияние реологических и коагуляционных сдвигов на клиническое течение заболевания и функциональный статус пациентов. Эти материалы использованы при написании глав 1–3, где обсуждаются патофизиологические предпосылки и методология лабораторной оценки. Авторству соискателя принадлежат разделы, в которых сформулированы цель, задачи и протокол исследования, а также предложен план статистического анализа. Работа, посвящённая связи ширины распределения эритроцитов с параметрами их агрегации у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, позволила продемонстрировать связь изменений агрегации с клиническими и инструментальными показателями [16]. Эти результаты легли в основу глав 2–4 и

стали важным аргументом при формулировке второго и третьего положений. Соискателю принадлежат разделы, где описаны дизайн исследования, критерии включения, методы оценки агрегации, а также интерпретация выявленных ассоциаций. В статье [17] обобщён опыт ведения тяжёлой ИБС на фоне выраженной коморбидности и множественных вмешательств. Эти наблюдения использованы в главах 1 и 2 при характеристике тяжёлых форм ишемической болезни сердца и обсуждении возможностей неинвазивного лечения у пациентов высокого риска. Вклад соискателя заключается в участии в формировании выборки, анализе ангиографических данных и обсуждении клинических исходов. Статья [18] позволила автору отразить концепцию оптимальной медикаментозной терапии, на фоне которой оцениваются эффекты комбинированной ИГГТ. Эти данные использованы в главах 1 и 4 при описании исходной терапии, характеристике популяции исследования и обсуждении влияния коррекции липидного профиля на прогноз. Соискателю принадлежат разделы, касающиеся описания выборки, методики оценки липидного профиля и анализа клинических исходов на фоне комбинированного лечения.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Комбинированная ИГГТ является эффективным подходом к лечению пациентов с РС, обеспечивающим улучшение сократительной функции миокарда, сокращение частоты ангинозных приступов и повышение толерантности к физическим нагрузкам.
2. Комбинированная ИГГТ у пациентов с РС позволяет улучшить функциональный класс стенокардии, увеличивая время до развития депрессии сегмента ST на 28% и дистанцию ходьбы на 25%, сократительную функцию миокарда с увеличением глобальной продольной деформируемости на 19% и эндотелиальную функцию, снижая общее периферическое сосудистое сопротивление на 14%.
3. Комбинированная ИГГТ имеет благоприятный профиль безопасности.
4. Комбинированное лечение РС обеспечивает улучшение качества жизни пациентов.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были доложены на Юбилейном XXV Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2024» и Российском национальном конгрессе кардиологов 2025 г. Апробация диссертации на кафедре внутренних болезней состоялась 17.06.2025.

**Публикации.** Основные положения, результаты и выводы диссертационной работы опубликованы в 6 печатных работах в рецензируемых научных изданиях, из них 4 статьи – в журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом выборки пациентов, включенных в исследование, а так же применением современных валидированных инструментальных и лабораторных методов.

Для статистической обработки данных применялись стандартные методы описательной и сравнительной статистики, реализованные в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Проверка на нормальность распределения выполнялась тестом Шапиро–Уилка. При подтвержденной нормальности для межгрупповых сравнений использовался t-критерий Стьюдента, а при оценке парных различий «до–после» в одной группе - парный t-критерий. В случаях, когда данные не соответствовали критериям нормального распределения, применялись непараметрические тесты (критерии Манна–Уитни, Уилкоксона). Для сравнения более чем двух групп мог быть задействован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Крускала–Уоллиса с последующими пост-хок тестами. Уровень статистической значимости принят при  $p < 0,05$ .

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

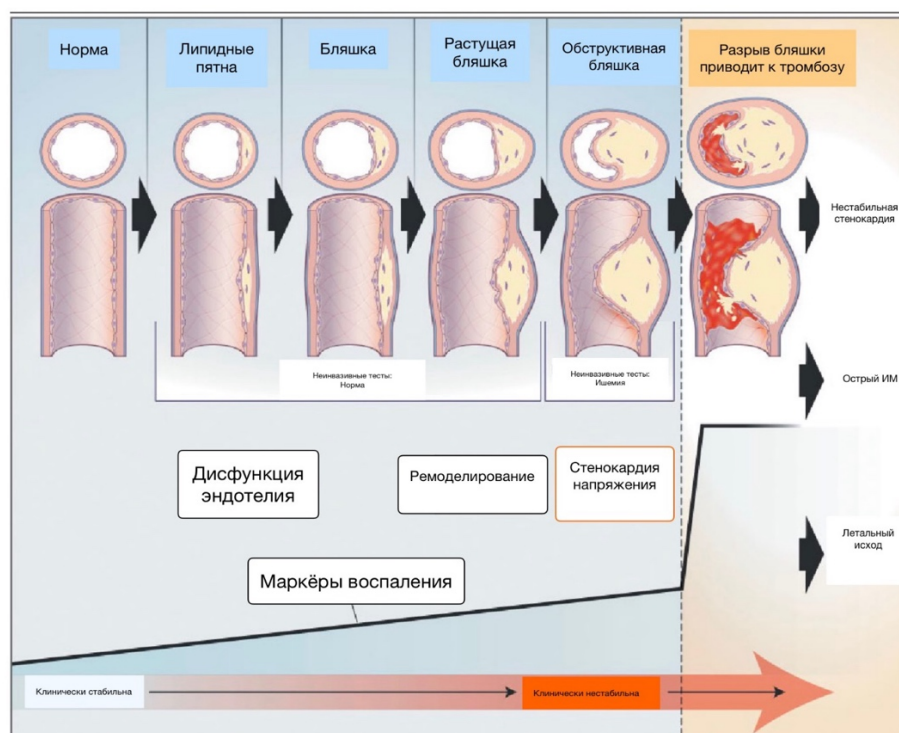
### **1.1. Распространенность, патогенез и клинические особенности РС**

ИБС является одним из наиболее распространенных и значимых сердечно-сосудистых заболеваний, оставаясь ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире [2]. С клинко-патофизиологических позиций ИБС представляет собой состояние, при котором возникает дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его фактической доставкой по коронарным артериям, что ведёт к развитию ишемического повреждения сердечной мышцы. Нарушение баланса может формироваться за счёт уменьшения коронарного кровотока, снижения коронарного резерва, увеличения потребности миокарда в условиях нагрузки или их сочетания. В ряде случаев наблюдается влияние дополнительных факторов, таких как спазм коронарных артерий и микрососудистые нарушения. На практике это проявляется в возникновении типичных ангинозных приступов при физическом или эмоциональном напряжении, когда метаболические запросы миокарда резко возрастают, а компенсаторные механизмы перфузии оказываются недостаточными [19].

Патофизиологическая основа ИБС носит многофакторный характер, однако ключевое значение имеет атеросклеротическое поражение эпикардиальных коронарных артерий, которое, по данным морфологических и клинко-ангиографических исследований, выявляется примерно в 90–95% случаев стенозирующих форм заболевания. Атеросклеротический процесс сопровождается накоплением липидов в субэндотелиальном пространстве, формированием бляшек, включающих липидное ядро, клеточные элементы (макрофаги, гладкомышечные клетки, лимфоциты) и фиброзный стромальный

компонент. По мере прогрессирования у значительной части пациентов в бляшках появляются очаги кальциноза, увеличивающие жёсткость сосудистой стенки. Повреждение и дисфункция эндотелия при этом нарушают регуляцию сосудистого тонуса, усиливают агрегацию тромбоцитов, способствуют активации коагуляционного каскада и повышают склонность к тромбообразованию, что усиливает ограничение коронарного кровотока и создаёт условия для острого коронарного события.

Сужение просвета коронарных артерий вследствие роста и ремоделирования атеросклеротических бляшек приводит к снижению перфузионного давления дистальнее стеноза и уменьшению доставки кислорода к миокарду, особенно в ситуациях повышенной функциональной нагрузки. Можно заметить, что при критическом уменьшении диаметра сосуда более чем на 70% клинически значимая ишемия возникает уже при умеренной физической активности, тогда как при меньшей степени стенозирования ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции и нарушению коронарного резерва. На рисунке 1 продемонстрированы основные этапы патогенеза атеросклероза [20].

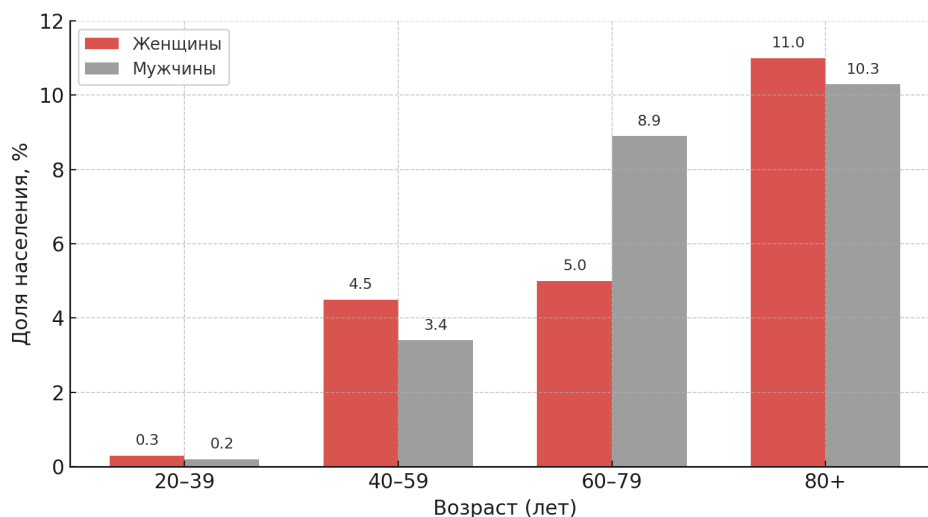


**Рисунок 1 - Патопизиология ИБС**

Дополнительную роль в патогенезе ИБС играют воспалительные процессы, оксидативный стресс и дисбаланс между факторами вазодилатации и вазоконстрикции [21]. Снижение выработки эндотелиального оксида азота, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами, способствует вазоконстрикции и тромбообразованию. Активация воспалительных клеток и медиаторов способствует прогрессированию атеросклероза, нестабильности атеросклеротических бляшек и их разрыву, что может привести к острому коронарному синдрому и инфаркту миокарда [20].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ИБС является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 17 миллионов человек, значительная часть из которых связана с ИБС [1]. В развитых странах наблюдается тенденция к снижению смертности от ИБС благодаря улучшению профилактики, ранней диагностики и лечения. Однако в развивающихся странах показатели заболеваемости и смертности от ИБС продолжают расти, что связано с изменением образа жизни, урбанизацией и увеличением распространенности факторов риска [22-24].

Распространенность ИБС увеличивается с возрастом и выше среди мужчин, хотя после менопаузы риск для женщин также существенно возрастает, как показано на рисунке 2 [23]. Основными факторами риска развития ИБС являются артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, курение и малоподвижный образ жизни. Социально-экономические факторы, такие как низкий уровень дохода и образования, также влияют на риск развития ИБС, поскольку связаны с ограниченным доступом к медицинской помощи и повышенной экспозицией к факторам риска [22,24].



**Рисунок 2 - Распространенность ИБС в популяции**

За последние десятилетия в лечении ИБС достигнут значительный прогресс. Разработаны эффективные медикаментозные препараты, которые позволяют контролировать симптомы, улучшать прогноз и снижать риск осложнений [2,25]. К таким препаратам относятся антиангинальные средства (нитраты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), антиагреганты, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Внедрение этих лекарственных средств в клиническую практику значительно снизило смертность и частоту осложнений у пациентов с ИБС [2,26].

Инвазивные методы лечения, такие как чрескожные коронарные вмешательства с установкой стентов и аортокоронарное шунтирование, позволяют эффективно восстанавливать коронарный кровоток у пациентов с критическими стенозами эпикардиальных артерий. Использование современных стентов с лекарственным покрытием снизило риск рестеноза и улучшило долгосрочные результаты лечения. Развитие малоинвазивных хирургических техник и транскатетерных методов расширило возможности лечения пациентов с высоким хирургическим риском [27,28].

Модификация образа жизни и контроль факторов риска являются неотъемлемой частью лечения ИБС. Отказ от курения, рациональное питание, регулярная физическая активность, нормализация массы тела и контроль артериального давления и уровня липидов способствуют снижению риска

сердечно-сосудистых событий и улучшают прогноз. Образовательные программы и реабилитационные мероприятия помогают пациентам придерживаться рекомендаций и повышают эффективность лечения [26,28,29].

Несмотря на существенный прогресс в фармакотерапии ишемической болезни сердца и расширение арсенала методов коронарной реваскуляризации, у определённой доли больных клинические проявления заболевания не только не купируются, но и нарастают даже при полном исчерпании технических возможностей для повторного вмешательства и назначении максимально переносимых схем антиангинальной терапии. Именно на этом клиническом пороге формируется особая, крайне тяжёлая форма хронического коронарного синдрома - рефрактерная стенокардия. По установившемуся определению, речь идёт о состоянии, при котором у больного на протяжении не менее 3-6 месяцев сохраняются частые ангинозные приступы или их функциональные эквиваленты при инструментально подтверждённой коронарной недостаточности несмотря на оптимизированный фармакологический режим и отсутствие каких-либо реальных опций для повторной реваскуляризации [30,31].

Больные с устойчивой стенокардией образуют клинически крайне уязвимую когорту. Непрекращающаяся боль, прогрессивное снижение толерантности к нагрузке и вынужденный отказ даже от умеренной физической активности закономерно ведут к выраженному ухудшению качества жизни. На практике это проявляется в том, что лица с резистентным ангинозным синдромом утрачивают способность к профессиональной деятельности, бытовой самостоятельности и привычному социальному функционированию. Параллельно нарастает груз тревожно-депрессивных расстройств, которые диагностируются у 40–60% больных этой категории и дополнительно усугубляют их соматическое состояние. К этому присоединяется повышенная вероятность тяжёлых сердечно-сосудистых событий, такие как риски инфаркта миокарда, прогрессирования хронической сердечной недостаточности и внезапной смерти [3].

Фокус научного интереса в данной области всё отчётливее смещается к детальному изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе

терапевтической рефрактерности: роли микрососудистой дисфункции, расстройств регуляции коронарного кровотока и нейрогуморального дисбаланса, а также к разработке стратегий стратифицированного, многоуровневого воздействия на каждое из этих звеньев. Можно заметить, что по мере углубления понимания механизмов формирования рефрактерной формы заболевания перспектива значимого улучшения прогноза и повседневного функционирования этих больных становится всё более реальной [33].



**Рисунок 3 - Характеристика РС**

Определение точной распространенности РС представляет определенную сложность из-за вариабельности критериев диагностики и отсутствия единых международных регистров. Однако, по данным различных исследований, распространенность РС среди пациентов с ИБС составляет от 5% до 15% [32,34].

В европейских странах распространенность РС оценивается примерно в 5-10% среди пациентов с ИБС. Исследование, проведенное в Швеции, показало, что ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев РС. В Великобритании по данным Национальной службы здравоохранения (NHS) число пациентов с РС составляет около 25 000 человек. В Германии ежегодно диагностируется около 20 000 случаев РС, что составляет примерно 6% от всех пациентов с ИБС [35].

В Соединенных Штатах Америки распространенность РС среди пациентов с ИБС также составляет около 5-15%. По оценкам, около 850 000 пациентов в США страдают от РС. Ежегодно регистрируется около 75 000 новых случаев РС в США. В Канаде распространенность РС оценивается в 8% среди пациентов с ИБС [35].

В азиатских странах данные о распространенности РС ограничены, однако наблюдается тенденция к увеличению числа случаев вследствие роста заболеваемости ИБС. В Японии распространенность РС составляет около 3-5% среди пациентов с ИБС. В Китае, где наблюдается значительный рост числа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, распространенность РС может достигать 10% [36,37]. В Индии, согласно региональным исследованиям, распространенность РС среди пациентов с ИБС составляет около 7% [38].

В Российской Федерации точные данные о распространенности РС ограничены, в виду отсутствия четких критериев. Однако по некоторым оценкам, частота РС среди пациентов с ИБС составляет около 10-12%. Высокая распространенность факторов риска, таких как артериальная гипертензия, курение и дислипидемия, способствует увеличению числа пациентов с тяжелыми формами ИБС. Аналогичная ситуация наблюдается в других странах СНГ, включая Беларусь и Казахстан [39,40].

РС чаще встречается у пациентов старше 55 лет. Мужчины более подвержены развитию ИБС с РС, однако после менопаузы риск для женщин существенно увеличивается. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и заболевания периферических артерий, повышает риск развития РС [3]. В регионах с ограниченным доступом к современным методам диагностики и лечения ИБС распространенность РС может быть выше из-за поздней диагностики и недостаточной терапии, а низкий уровень дохода и образования связаны с повышенной распространенностью факторов риска и ограниченным доступом к медицинской помощи [3,5].

РС оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Постоянные боли в груди, ограничения физической активности и страх перед ухудшением состояния приводят к развитию депрессии и тревожных расстройств. Пациенты с РС часто вынуждены прекращать работу, что приводит к экономическим потерям как для пациента, так и для общества [5].

С точки зрения системы здравоохранения, пациенты с РС требуют значительных экономических затрат. Частые госпитализации, длительные сроки пребывания в стационаре и потребность в специализированной медицинской помощи увеличивают расходы на здравоохранение. В Великобритании затраты на лечение пациентов с РС оцениваются в 150 миллионов фунтов стерлингов в год. В США годовые расходы на лечение РС достигают 1,9 миллиарда долларов. Данных за затраты на лечение РС в Российской Федерации не опубликовано [31,41].

С увеличением продолжительности жизни и улучшением выживаемости после острых коронарных событий ожидается рост числа пациентов с РС. Урбанизация, изменение образа жизни и увеличение распространенности факторов риска способствуют повышению заболеваемости ИБС и, соответственно, РС, особенно в развивающихся странах [5].

Основным патогенетическим фактором развития рефрактерной стенокардии является тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Атеросклероз приводит к образованию атеросклеротических бляшек, которые сужают просвет коронарных артерий и ограничивают кровоток к миокарду. В случаях диффузного и множественного поражения сосудов возможности реваскуляризации ограничены или невозможны из-за высокого риска осложнений или технических трудностей. Это приводит к постоянной ишемии миокарда и сохранению симптомов стенокардии [33,42].

Важным звеном патофизиологии рефрактерной стенокардии выступает нарушение коронарной микроциркуляции. Можно заметить, что микрососудистая дисфункция формируется на стыке эндотелиального повреждения, хронического воспаления и ремоделирования сосудистой стенки, что приводит к стойкому снижению коронарного резерва даже при отсутствии критических стенозов

эпикардиальных артерий. Эндотелиальная дисфункция при резистентном ангинозном синдроме сопровождается редукцией синтеза вазодилататоров, прежде всего оксида азота, при одновременном относительном преобладании вазоконстрикторных медиаторов - эндотелина-1 и серотонина. Это нарушает тонус артериол и снижает перфузию субэндокардиальных слоёв, наиболее ранимых в условиях ишемии. В ряде случаев наблюдается клиническая картина микрососудистой стенокардии при ангиографически малоизменённых или интактных коронарных сосудах, что принципиально затрудняет постановку диагноза и рационализацию лечения [43,44].

Самостоятельную роль в поддержании хронической ишемии при устойчивой стенокардии играет системное воспаление. Стойкое повышение концентрации С-реактивного белка, провоспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли- $\alpha$  стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, сохраняет эндотелиальную дисфункцию и повышает тромбогенный потенциал крови. Итогом становятся дальнейшее сужение коронарного просвета, патологическое ремоделирование микроциркуляторного русла и нарушение реологических характеристик крови, обеспечивающих персистенцию ишемии даже при относительной стабилизации атеросклеротических изменений [43,45].

Гиперкоагуляция и склонность к тромботическим событиям дополняют патогенетическую картину рефрактерной формы заболевания. Активация тромбоцитов, усиление коагуляционного каскада и депрессия фибринолиза формируют стойкое прокоагулянтное состояние, которое на фоне эндотелиального повреждения реализуется в виде микротромбозов артериол и прекапилляров миокарда. Эти изменения, как правило, остаются за пределами разрешающей способности стандартной ангиографии, однако могут быть частичным объяснением того, почему ангинозные жалобы у части больных сохраняются даже после технически успешной реваскуляризации [44,46].

Существенный вклад в поддержание симптоматики вносит дисбаланс автономной регуляции сердечно-сосудистой системы. Симпатическая гиперактивация, сопровождающаяся повышением уровня катехоламинов, ростом

частоты сердечных сокращений и артериального давления, одновременно увеличивает потребность миокарда в кислороде и ограничивает эффективность коронарного кровотока. Помимо этого, симпатическое доминирование способно провоцировать вазоспазм венечных сосудов и усиливать ноцицептивную чувствительность, тогда как снижение парасимпатического влияния лишает систему важного регуляторного противовеса, обеспечивающего вазодилатацию и антиаритмическую защиту [47].

Сахарный диабет 2 типа и дислипидемия создают почву для агрессивного течения коронарной патологии и перехода к рефрактерным формам стенокардии. Длительная гипергликемия запускает гликирование структурных белков сосудистой стенки, утолщение базальной мембраны и снижение эластических свойств артерий, что нарушает адаптивную регуляцию сосудистого тонуса и усугубляет микроциркуляторные расстройства. Одновременно повышение уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов ускоряет прогрессирование атеросклероза, увеличивает объём и воспалительную активность бляшек и создаёт предпосылки для повторных эпизодов коронарной нестабильности [48,49].

Тяжёлая сопутствующая патология, в первую очередь хроническая болезнь почек и хроническая обструктивная болезнь лёгких, дополнительно осложняет патофизиологический контекст резистентного ангинозного синдрома. Уремические токсины оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелий, усиливают воспалительный фон и активируют прокоагулянтные механизмы, ускоряя тем самым сосудистое ремоделирование и прогрессирование атеросклеротического процесса. При сопутствующей ХОБЛ хроническая гипоксемия в сочетании с лёгочной гипертензией увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и ухудшает коронарную перфузию [50–53].

Отдельный интерес представляют генетические и эпигенетические детерминанты, определяющие индивидуальную уязвимость к развитию тяжёлых, резистентных форм ишемии. Полиморфизмы генов, регулирующих липидный обмен, сосудистый тонус и эндотелиальную функцию, ассоциируются с более быстрым прогрессированием атеросклероза и выраженной микрососудистой

дисфункцией, что показано в ряде генетических исследований пациентов с устойчивой стенокардией [54]. Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов, изменения профиля микроРНК, под влиянием факторов среды и образа жизни могут изменять экспрессию генов, связанных с воспалением, тромбозом и сосудистой реактивностью, усиливая хроническую ишемию [55-57].

Психосоциальные факторы действуют как важный модификатор течения РС. Хронический стресс, депрессия и тревожные расстройства активируют симпатoadреналовую систему, повышают уровень кортизола и катехоламинов, что само по себе усиливает ишемическую нагрузку и способствует вазоконстрикции [58, 59]. На практике это проявляется не только учащением ангинозных эпизодов, но и снижением приверженности терапии, ухудшением контроля традиционных факторов риска и изменением порога восприятия боли, что делает симптомы более навязчивыми и снижает эффективность стандартных лечебных схем [60,61].

Дополнительный вклад в устойчивую ишемию вносят реперфузионные повреждения и недостаточное развитие коллатерального русла. Повторяющиеся эпизоды ишемии и реперфузии сопровождаются образованием активных форм кислорода, повреждением кардиомиоцитов и эндотелия, активацией воспаления и апоптоза, что в долгосрочной перспективе ведёт к ремоделированию миокарда и снижению его сократительной способности. У части пациентов отмечается низкий ангиогенный потенциал и ограниченная способность к формированию коллатералей, особенно на фоне диабета, пожилого возраста и хронического воспаления, что лишает миокард естественного компенсаторного механизма при прогрессирующем поражении магистральных сосудов [62-64].

В совокупности РС формируется как результат сложного взаимодействия атеросклеротических изменений, микрососудистой дисфункции, воспаления, тромботических процессов, нейрогуморальных сдвигов, метаболических и коморбидных факторов. Можно заметить, что именно многослойность и взаимное усиление этих механизмов определяют устойчивость ишемии к стандартным

методам лечения и делают РС одной из наиболее сложных клинических задач современной кардиологии. Понимание этой многофакторной структуры создаёт основу для разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на улучшение коронарной микроциркуляции, снижение ишемической нагрузки и облегчение симптомов у пациентов с РС.

## **1.2. Прогноз развития и стратегия медикаментозной и инвазивной терапии РС**

Медикаментозная терапия является основой лечения стенокардии и включает использование различных групп препаратов, направленных на снижение ишемии миокарда и предотвращение тромботических осложнений. К основным группам медикаментов относятся бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, антиагреганты и антикоагулянты [61,65,66].

Нитраты широко используются для купирования и профилактики приступов стенокардии. Они вызывают вазодилатацию венозных и артериальных сосудов, что приводит к снижению пред- и постнагрузки на сердце. Это уменьшает потребность миокарда в кислороде и способствует облегчению симптомов ишемии. Нитраты также улучшают коронарный кровоток за счет расширения эпикардальных коронарных артерий и увеличения коллатерального кровообращения. Однако при длительном применении нитратов может развиваться толерантность, что снижает их эффективность [67,68]. У пациентов с рефрактерной стенокардией нитраты часто не обеспечивают адекватного контроля симптомов из-за выраженного атеросклеротического поражения коронарных артерий и микрососудистой дисфункции [69].

Бета-адреноблокаторы относятся к базовым антиангинальным средствам и снижают ишемическую нагрузку прежде всего за счёт уменьшения частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде и системного артериального давления.

Дополнительно они удлиняют диастолу и тем самым улучшают коронарную перфузию, что ассоциировано с уменьшением риска инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти у больных ИБС, особенно перенёсших острое коронарное событие [70,71]. В ряде случаев их использование ограничено сопутствующей патологией, связанной с выраженной бронхиальной обструкцией, склонностью к гипогликемиям при сахарном диабете, тяжёлыми нарушениями проводимости и декомпенсированной сердечной недостаточностью, что требует осторожного подбора препарата и дозы. У части пациентов с РС клиническая эффективность бета-адреноблокаторов оказывается недостаточной, поскольку сохраняющаяся ишемия связана не только с увеличенной потребностью миокарда, но и с тяжёлым атеросклеротическим поражением и микрососудистой дисфункцией, менее чувствительными к гемодинамическому влиянию этой группы [72, 73].

Блокаторы кальциевых каналов уменьшают тонус коронарных и периферических артерий за счёт ингибирования входа ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, что приводит к вазодилатации, снижению общего периферического сопротивления и улучшению коронарного кровотока. Препараты недигидропиридинового ряда дополнительно уменьшают сократимость миокарда и урежают сердечный ритм, снижая кислородный запрос, тогда как дигидропиридины преимущественно реализуют сосудистый эффект, что позволяет варьировать выбор в зависимости от клинической ситуации [74]. Особенно выражена польза этой группы при вазоспастической стенокардии, где блокаторы кальциевых каналов рассматриваются как терапия первой линии и демонстрируют значимое снижение частоты ишемических эпизодов и коронарных спазмов. В то же время у больных с РС, обусловленной сочетанием тяжёлого атеросклероза и микрососудистой дисфункции, потенциал этих препаратов нередко ограничен и на практике они оказываются лишь частью более сложных комбинированных схем лечения [75].

Антиагреганты и антикоагулянты играют ключевую роль в предотвращении тромботических осложнений у пациентов с ИБС. Антиагреганты предотвращают

агрегацию тромбоцитов и образование тромбов в коронарных артериях. Антикоагулянты ингибируют свертывающую систему крови, снижая риск тромбообразования. Хотя эти препараты эффективны в предотвращении острых коронарных синдромов, они не влияют напрямую на симптомы стенокардии. У пациентов с рефрактерной стенокардией антиагреганты и антикоагулянты в стандартных схемах необходимы для снижения риска осложнений, но не обеспечивают облегчения симптомов ишемии [76,77]. Схемы антиагрегантной терапии представлены в таблице 1.

**Таблица 1 - Схемы антиагрегантной терапии при ИБС**

Схема лечения	Препараты	Дозировка	Период применения	Примечания
1. Монотерапия Ацетилсалициловой кислотой (АСК)	АСК	75–100 мг/день	Пожизненно	Рекомендуется для всех пациентов с ИБС в качестве базовой профилактики тромбообразования.
2. Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) с Клопидогрелом	АСК + Клопидогрел	АСК: 75–100 мг/день, Клопидогрел: 75 мг/день	12 месяцев (после острого коронарного синдрома)	Рекомендуется у пациентов с острым коронарным синдромом или после ЧКВ для снижения риска повторных тромботических событий.
3. Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) с Тикагрелором	АСК + Тикагрелор	АСК: 75–100 мг/день, Тикагрелор: 90 мг 2 раза/день	12 месяцев	Альтернативный вариант ДААТ при ОКС, повышенная эффективность у пациентов с высоким риском тромботических осложнений.
4. Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) с Прасугрелем	АСК + Прасугрель	АСК: 75–100 мг/день, Прасугрель: 10 мг/день (или 5 мг/день у пожилых)	12 месяцев	Применяется у пациентов с подтвержденным ОКС, с известной коронарной анатомией, дозировка корректируется с учетом возраста и веса пациента.
5. Монотерапия с Дипиридамолом	Дипиридамолом	200–400 мг/день	3–6 месяцев	Применяется у пациентов с противопоказаниями к другим антиагрегантам или

Схема лечения	Препараты	Дозировка	Период применения	Примечания
				как дополнительное средство антиагрегантной терапии.

Коронарная ангиопластика позволяет механически расширить суженный участок коронарной артерии и установить стент для поддержания ее проходимости. Этот метод эффективен при ограниченном поражении коронарных артерий и способствует быстрому улучшению симптомов [15,16,78,79]. Аортокоронарное шунтирование представляет собой хирургическое вмешательство, при котором создаются обходные пути (шунты) для восстановления кровотока к ишемизированным участкам миокарда [80,81]. АКШ показано при множественном поражении коронарных артерий и при невозможности проведения ангиопластики [82,83].

Однако у пациентов с рефрактерной стенокардией инвазивные процедуры могут быть неприменимы или малоэффективны [84]. При диффузном поражении коронарных артерий атеросклеротические изменения затрагивают большие участки сосудистой стенки, что затрудняет проведение ангиопластики или шунтирования [85]. Технические сложности и высокий риск осложнений, таких как рестеноз, тромбоз стента или послеоперационные осложнения, ограничивают использование этих методов [85,86]. Кроме того, у некоторых пациентов симптомы стенокардии сохраняются даже после успешной реваскуляризации, что может быть связано с микрососудистой дисфункцией, эндотелиальной дисфункцией или нарушениями автономной нервной системы, которые не устраняются при помощи инвазивных процедур. Таким образом, традиционные методы реваскуляризации не всегда способны обеспечить адекватный контроль симптомов у пациентов с рефрактерной стенокардией.

### 1.3. Альтернативные подходы к лечению РС

Ограничения существующих методов лечения подчеркивают необходимость разработки альтернативных подходов. Медикаментозная терапия может быть ограничена из-за развития толерантности к препаратам, побочных эффектов и противопоказаний. Инвазивные методы сопряжены с риском осложнений и могут быть технически неприменимы у определенных пациентов [87,88]. Это создает потребность в новых терапевтических стратегиях, направленных на улучшение коронарного кровотока, уменьшение ишемии миокарда и облегчение симптомов стенокардии.

В последние годы ведутся активные исследования в области новых фармакологических средств, которые действуют на различные патофизиологические механизмы рефрактерной стенокардии. Такие препараты, как ранолазин и ивабрадин, показали эффективность в уменьшении симптомов и улучшении качества жизни пациентов. Однако их широкое применение ограничено из-за стоимости и необходимости дальнейших исследований [89,90].

Ранолазин является антиангинальным препаратом, который действует путем ингибирования позднего натриевого тока в кардиомиоцитах [91,92]. Этот механизм приводит к снижению внутриклеточной концентрации натрия, что, в свою очередь, уменьшает перегрузку кальцием через натрий-кальциевый насос. Снижение внутриклеточного кальция улучшает диастолическую функцию миокарда, уменьшает жесткость кардиомиоцитов и снижает ишемию [93,94].

В клинических исследованиях MARISA и CARISA продемонстрирована эффективность ранолазина у пациентов с хронической стабильной стенокардией. В исследовании MARISA ранолазин в монотерапии показал дозозависимое увеличение времени до возникновения ишемии при нагрузке по сравнению с плацебо, а в исследовании CARISA комбинация ранолазина с традиционными антиангинальными препаратами (бета-блокаторами или блокаторами кальциевых

каналов) приводила к дополнительному увеличению толерантности к физической нагрузке и снижению частоты приступов стенокардии [93,95,96].

Профиль безопасности ранолазина является благоприятным. Препарат хорошо переносится пациентами, а наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение, запор, тошнота и слабость. Важно отметить, что ранолазин не влияет на частоту сердечных сокращений, артериальное давление и проводимость сердца, что делает его особенно полезным у пациентов, которым противопоказаны бета-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов. Однако следует проявлять осторожность при назначении ранолазина пациентам с удлинением интервала QT или при одновременном приеме препаратов, влияющих на интервал QT, из-за риска развития аритмий [92,97,98].

Ивабрадин представляет собой селективный ингибитор If-каналов синусового узла, который снижает частоту сердечных сокращений без влияния на сократимость миокарда и проводимость. Механизм действия ивабрадина основан на замедлении диастолической деполяризации в клетках синусового узла, приводя к снижению частоты сердечных сокращений и, соответственно, уменьшению потребности миокарда в кислороде [90,95,44].

Эффективность ивабрадина была продемонстрирована в нескольких крупных клинических исследованиях. В исследовании BEAUTIFUL ивабрадин не показал значимого снижения общей смертности у пациентов с ИБС и дисфункцией левого желудочка, однако в подгруппе пациентов с частотой сердечных сокращений выше 70 ударов в минуту препарат уменьшал риск госпитализаций по поводу инфаркта миокарда и необходимости реваскуляризации [98]. В исследовании SIGNIFY ивабрадин снижал частоту приступов стенокардии и улучшал качество жизни пациентов со стабильной стенокардией [99,100].

Ивабрадин может быть особенно полезным у пациентов с РС, у которых не удаётся достичь целевого урежения ритма на фоне бета-адреноблокаторов либо имеется их непереносимость вследствие побочных эффектов или противопоказаний. В клинических наблюдениях добавление ивабрадина к базисной терапии сопровождается удлинением времени до появления

ишемических изменений при нагрузочном тестировании, уменьшением частоты ангинозных приступов и снижением суточной потребности в нитратах и эти эффекты сохраняются при длительном наблюдении. Практически значимым преимуществом препарата служит нейтральность в отношении артериального давления, а именно это свойство открывает возможность его применения у лиц с исходной гипотонией, у которых назначение бета-блокаторов или высоких доз антагонистов кальция сопряжено с риском гемодинамической нестабильности [101].

Принципиальным условием успешной фармакотерапии при рефрактерной форме стенокардии остаётся индивидуализация схемы лечения с учётом коморбидного профиля конкретного больного, спектра противопоказаний и вероятности нежелательных эффектов. На практике это означает поэтапное титрование доз, нередко с параллельным использованием нескольких антиангинальных классов, и регулярную переоценку соотношения пользы и риска в ходе длительного наблюдения. Можно ожидать, что дальнейшие рандомизированные исследования, ориентированные на отдельные фенотипы хронических коронарных синдромов, позволят точнее оценить эффективность и безопасность ивабрадина и других целевых препаратов в различных клинических подгруппах. Интеграция новых фармакологических стратегий в стандарты ведения этой категории пациентов потенциально способна уменьшить симптоматическую нагрузку, сократить число госпитализаций и улучшить долгосрочный прогноз, особенно при сочетании медикаментозных подходов с немедикаментозными методами лечения рефрактерной ишемии.

Наряду с совершенствованием лекарственной терапии, для коррекции ишемии миокарда у больных рефрактерной стенокардией продолжает использоваться ряд инвазивных методик. Одним из таких подходов является трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТЛМР), представляющая собой хирургическое вмешательство, при котором с помощью высокоэнергетического лазера формируются каналы в ишемизированных зонах миокарда левого желудочка. Предполагается, что эти ходы обеспечивают непосредственный

приток крови из полости желудочка к субэндокардиальным слоям, а также индуцируют высвобождение факторов роста и стимулируют ангиогенез, способствуя развитию коллатеральной сети в зоне хронической ишемии [102,103].

Эффективность ТМЛР оценивалась в ряде рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых оказались неоднородными. По данным метаанализов, примерно у 40% больных после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации удаётся добиться снижения функционального класса стенокардии по Канадской классификации как минимум на две ступени против приблизительно 15% в группах, получавших только медикаментозную терапию. На практике это сопровождается сокращением числа ангинозных эпизодов, приростом толерантности к физической нагрузке и субъективным улучшением качества жизни. Вместе с тем ряд исследований не выявил достоверных преимуществ ТМЛР по общей выживаемости, частоте инфаркта миокарда и объективным показателям перфузии по результатам нагрузочных проб и методов визуализации. В обзорах подчёркивается, что, несмотря на очевидное симптоматическое облегчение у части пациентов, процедура не сопровождается значимым улучшением прогноза и несёт дополнительный операционный риск, ограничивающий широкое клиническое применение метода [103-105].

Ограничения ТМЛР определяются прежде всего инвазивным характером вмешательства и сопутствующими процедурными рисками, такими как нарушения ритма, тампонада сердца и периоперационный инфаркт, а также дефицитом убедительных долгосрочных данных о выживаемости и устойчивости клинического эффекта.

Коронарная денервация представляет собой эндоваскулярный метод, направленный на уменьшение симпатической иннервации коронарных артерий. Принцип метода основан на том, что чрезмерная симпатическая активность способствует вазоспазму, увеличению частоты сердечных сокращений и повышению потребности миокарда в кислороде [106,107]. Эндоваскулярная абляция симпатических нервных волокон вокруг коронарных артерий проводится

с помощью специальных катетеров, оснащенных радиочастотными или ультразвуковыми генераторами энергии [108].

Концепция коронарной денервации основана на предположении, что целенаправленное уменьшение симпатических влияний на коронарное русло способно снизить выраженность вазоспазма, улучшить коронарный кровоток и, как следствие, уменьшить частоту и интенсивность ангинозных эпизодов. Доклинические исследования на животных моделях показывают, что вмешательства, направленные на модификацию нервной регуляции коронарных сосудов, сопровождаются уменьшением вазоконстрикции и частичным восстановлением сократительной функции миокарда в зоне ишемии. Первые клинические наблюдения свидетельствуют о потенциальной безопасности и симптоматическом эффекте подобных вмешательств у пациентов с РС и коронарным спазмом, однако масштаб и длительность этих исследований пока недостаточны для однозначных выводов. Можно заметить, что в настоящее время ключевым ограничением остаётся отсутствие крупномасштабных рандомизированных испытаний, способных подтвердить устойчивость эффекта, его влияние на прогноз и сопоставить результаты с альтернативными методами лечения [107,109].

К потенциальным преимуществам коронарной денервации обычно относят относительную малую инвазивность, возможность выполнения вмешательства под местной анестезией и таргетное воздействие на нейрогуморальное звено патогенеза. В то же время вмешательство сопряжено с риском механического повреждения коронарных артерий, развитием тромбоза, диссекции или усугубления спазма, что требует высокой технической оснащённости и строгого отбора кандидатов. Остаётся открытым вопрос о длительности эффекта и убедительных долгосрочных данных пока нет. Поэтому на текущем этапе коронарная денервация рассматривается как экспериментальный подход, применение которого целесообразно ограничивать рамками протоколов клинических исследований и специализированных центров [106].

Перкусионные миокардиальные каналы представляют собой менее травматичную альтернативу хирургической трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации, ориентированную на улучшение кровоснабжения ишемизированного миокарда за счёт чрескожного создания каналов в толще миокарда. Процедура выполняется с использованием специализированных катетеров, которые вводятся через артериальный доступ и позиционируются в полости левого желудочка, затем формируются локальные эндомиокардиальные повреждения, призванные стимулировать ангиогенез и развитие коллатеральной сети. На практике это может приводить к улучшению перфузии ишемизированных сегментов и уменьшению выраженности стенокардии у части больных с рефрактерной ишемией, для которых исчерпаны стандартные варианты реваскуляризации [110].

Для создания перкусионных миокардиальных каналов используются как механические катетеры, так и системы с радиочастотной абляцией. Операция проводится под рентгенологическим или эхокардиографическим контролем и не требует торакотомии или общей анестезии, что сокращает длительность процедуры и снижает периоперационный риск. Первые результаты исследований свидетельствуют об удовлетворительном профиле безопасности и уменьшении симптоматики у части больных, однако объём включённых выборок невелик, а методологические ограничения, включающие прежде всего отсутствие рандомизации и ослепления, снижают доказательную ценность полученных данных. Среди реальных рисков, связанных с применением этих технологий, следует обозначить возможность повреждения коронарных сосудов, индукции желудочковых нарушений ритма, а также отсутствие надёжных данных о влиянии на долгосрочные исходы [33,111].

Можно заметить, что обе технологии демонстрируют обнадеживающие результаты с точки зрения облегчения симптоматики у части больных, однако ни одна из них пока не располагает достаточной доказательной базой в отношении устойчивости достигаемого эффекта, прогностической значимости и принципов оптимального отбора кандидатов на лечение. Это делает проведение

рандомизированных контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения не просто желательным, но необходимым условием для определения места этих методов в клинических рекомендациях по ведению пациентов с рефрактерной ишемией миокарда .

Клеточная и генная терапия представляют собой принципиально иной, биологически ориентированный подход к лечению устойчивой стенокардии, нацеленный на восстановление жизнеспособности миокарда и активацию ангиогенеза в зонах хронической ишемии. Суть этих стратегий состоит в мобилизации регенеративного потенциала самого организма либо посредством клеточных трансплантатов, либо через целенаправленную генетическую стимуляцию процессов неоваскуляризации. Среди клеточных подходов наибольший интерес вызывает применение аутологичных и аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, а также эндотелиальных клеток-предшественников. Их интрамиокардиальное введение, по имеющимся данным, активирует образование новых капиллярных сетей, снижает апоптоз кардиомиоцитов и обеспечивает секрецию трофических факторов, в совокупности создавая условия для морфофункционального восстановления сердечной мышцы [112,113].

Механизм действия стволовых клеток реализуется через прямую дифференцировку в кардиомиоциты и клетки эндотелия, а также через паракринные эффекты. В процессе паракринной сигнализации трансплантированные клетки высвобождают факторы роста, цитокины и хемокины, которые стимулируют ангиогенез, поддерживают жизнеспособность существующих кардиомиоцитов и привлекают эндогенные предшественники к зонам повреждения. Конечным результатом становятся улучшение перфузии ишемизированных сегментов, уменьшение частоты и интенсивности ангинозных приступов и частичное восстановление сократительной функции миокарда [113,114].

Ряд клинических исследований привёл обнадеживающие результаты. В исследовании SCIPIO введение аутологичных стволовых клеток костного мозга

больным с ишемической кардиомиопатией сопровождалось значимым приростом фракции выброса левого желудочка, уменьшением размеров зоны рубца и улучшением клинического статуса [115]. Исследование CADUCEUS подтвердило, что аутологичная клеточная терапия после перенесённого инфаркта способна способствовать структурному восстановлению миокарда с положительной динамикой функциональных параметров сердца [116,117].

Вместе с тем совокупность имеющихся данных неоднородна и в ряде рандомизированных испытаний значимых различий между группами лечения и контроля получить не удалось. Это указывает на то, что эффективность клеточной терапии, по всей видимости, определяется типом и количеством используемых клеток, способом их доставки в миокард и временным окном от ишемического события до начала лечения и именно изучению этих факторов следует уделить приоритетное внимание в последующих исследованиях [115,117].

Существуют различные методы введения стволовых клеток в миокард, включая интракоронарное, интрамиокардиальное и внутривенное введение. Интракоронарное введение осуществляется через коронарные артерии с помощью катетера и позволяет доставить клетки непосредственно к ишемизированным участкам миокарда. Интрамиокардиальное введение предполагает инъекцию клеток непосредственно в сердечную мышцу во время хирургической операции или через чрескожный доступ. Внутривенное введение является менее инвазивным, но эффективность доставки клеток в миокард может быть ниже из-за их задержки в других органах, таких как печень и легкие [115,117].

Клеточная терапия сталкивается с рядом технических и биологических проблем. Во-первых, необходимо обеспечить достаточное количество жизнеспособных и функционально активных клеток для терапии. Во-вторых, существует риск иммунных реакций и отторжения аллогенных клеток, что может потребовать применения иммуносупрессивной терапии. В-третьих, существуют опасения по поводу потенциального риска развития опухолей или аритмий вследствие неконтролируемого роста клеток или их интеграции в проводящую систему сердца [112].

Генная терапия также является перспективным методом в лечении рефрактерной стенокардии. Ее принцип заключается в доставке генов, кодирующих факторы роста и другие биологически активные вещества, непосредственно в миокард с целью стимуляции неоваскуляризации и регенерации сердечной ткани. Наиболее часто используются гены, кодирующие сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), которые играют ключевую роль в процессе ангиогенеза и восстановлении сосудистой сети в ишемизированных зонах [118].

Современные подходы к генной терапии предполагают использование различных систем доставки, включая использование аденоассоциированных и аденовирусов, липосомальных композиций, плазмидной ДНК и других невирусных платформ. Вирусные векторы обеспечивают высокую эффективность трансфекции и выраженную экспрессию терапевтического гена в кардиомиоцитах, но при этом сопровождаются риском иммунного ответа, ограничением повторных введений и потенциальной интеграцией вирусного генома в ДНК клетки-хозяина, что теоретически повышает вероятность онкогенных эффектов. Невирусные системы менее иммуногенны и безопаснее с точки зрения геномной интеграции, однако в ряде случаев наблюдается более низкая эффективность доставки и менее стабильная экспрессия терапевтических конструкций, что ограничивает длительность клинического эффекта [119, 120].

Опыт клинического применения генной терапии у больных с рефрактерной стенокардией пока остаётся неоднозначным. В отдельных исследованиях, направленных преимущественно на стимуляцию ангиогенеза через VEGF и FGF, отмечалось уменьшение частоты ангинозных приступов, увеличение толерантности к нагрузке и улучшение показателей перфузии миокарда по данным визуализирующих методов. В то же время ряд рандомизированных исследований не выявил статистически значимых отличий от плацебо по ключевым клиническим конечным точкам, что поставило под сомнение универсальность подхода и подчеркнуло необходимость более точного отбора пациентов и совершенствования векторов. Дополнительную настороженность

вызывают вопросы отдалённой безопасности, включая потенциальный риск опухолевой трансформации, иммунных реакций и непредсказуемых эффектов долгосрочной экспрессии введённых генов, что требует длительного наблюдения и пристального мониторинга [118, 121].

Одной из ключевых задач дальнейшего развития генной терапии является создание более адресных и безопасных систем доставки. Перспективным направлением считается использование аденоассоциированных вирусов новых поколений с модифицированной капсидной структурой, сниженной иммуногенностью и повышенным тропизмом к кардиомиоцитам, что позволяет добиться более избирательной экспрессии в миокарде при меньших дозах. Параллельно продвигается разработка синтетических векторов доставки и нанотехнологических платформ, способных транспортировать терапевтические конструкции непосредственно к клеткам миокарда без включения вирусных элементов. Такой подход теоретически позволяет снизить иммуногенность, уменьшить нагрузку на регуляторные органы и частично устранить этические барьеры, препятствующие клиническому внедрению вирусно-векторных технологий.

Отдельное исследовательское направление связано с применением геномного редактирования CRISPR/Cas9 с целью внесения точечных изменений в ДНК сердечных клеток для коррекции патологических вариантов или тонкой настройки экспрессии генов, ключевых для ишемического каскада. Можно заметить, что теоретически этот подход открывает путь к устойчивому причинному воздействию на патогенез заболевания, а не только к его симптоматической коррекции. Однако на практике широкое применение данной технологии сдерживается комплексом серьёзных технических проблем, включающие риски нецелевого редактирования генома и этическую дилемму, обсуждение которых выходит за рамки сугубо медицинского дискурса. Риск серьёзных побочных эффектов, непредсказуемых изменений регуляторных участков генома и возможной передачи модификаций потомству делает необходимыми строгий контроль, многоуровневую оценку безопасности и

широкое участие этических комитетов в планировании подобных исследований [122-124].

В развитие концепции регенеративной медицины активно исследуются комбинированные стратегии, сочетающие клеточную и генную терапию. Один из вариантов представляет использование стволовых или прогениторных клеток, генетически модифицированных для экспрессии проангиогенных или цитопротективных факторов, с последующим введением их в миокард для усиления репаративного потенциала и стимуляции неоангиогенеза. Такой подход потенциально позволяет объединить преимущества клеточной матрицы и направленной экспрессии терапевтических генов, частично компенсируя ограничения, присущие каждому из методов по отдельности [118].

Несмотря на обнадеживающие экспериментальные и ранние клинические данные, клеточная и генная терапия пока не заняли устойчивого места в рутинном лечении рефрактерной стенокардии. Необходимы масштабные рандомизированные контролируемые исследования с длительным периодом наблюдения, которые позволят определить оптимальные типы клеток или генов, дозы, маршруты введения и частоту процедур, а также оценить влияние на жёсткие конечные точки, отражающие выживаемость, частоту инфаркта миокарда и необходимость госпитализаций. Важным направлением остаётся и анализ экономической эффективности, поскольку высокая стоимость производства и применения подобных технологий может существенно ограничивать доступность лечения [119].

На этом фоне нейромодуляционные технологии формируют ещё одно перспективное направление терапии рефрактерной стенокардии, ориентированное на коррекцию нервной регуляции сердечно-сосудистой системы. Различные варианты стимуляции или модуляции активности центральных и периферических структур (спинальная стимуляция, вагусная стимуляция, другие формы целенаправленного воздействия на вегетативную нервную систему) направлены на снижение симпатического тонуса, улучшение коронарной перфузии и

изменение восприятия боли, что в совокупности может уменьшать выраженность ишемии и улучшать качество жизни пациентов [47,125].

Одним из наиболее изученных и применяемых методов нейромодуляции является спинальная стимуляция. Методика предусматривает имплантацию электродов в эпидуральное пространство на уровне грудного отдела спинного мозга, обычно между сегментами T1 и T4. Электроды подключаются к имплантируемому генератору импульсов, который генерирует электрические сигналы определенной частоты и амплитуды. Эти сигналы воздействуют на задние рога спинного мозга, модулируя передачу болевых импульсов и влияя на симпатическую нервную систему [126-128].

Механизмы действия спинальной стимуляции при рефрактерной стенокардии связаны с несколькими эффектами. Прежде всего, происходит модуляция болевых сигналов через активацию механизмов «воротного контроля» боли, что снижает восприятие болевых импульсов в центральной нервной системе [129]. Это приводит к уменьшению частоты и интенсивности приступов стенокардии. Снижение симпатической активности способствует вазодилатации коронарных артерий, улучшению коронарного кровотока и снижению ишемии миокарда. Отмечено влияние на сердечный ритм и артериальное давление, что дополнительно уменьшает нагрузку на сердце [130].

Эффективность спинальной стимуляции при РС подтверждена рядом рандомизированных и проспективных исследований, где у большинства пациентов отмечается уменьшение частоты ангинозных приступов, увеличение времени нагрузки до появления боли и выраженный рост показателей качества жизни по специализированным опросникам. Нельзя не отметить, что в отдельных программах наблюдения фиксировалось также снижение потребности в короткодействующих нитратах и уменьшение числа госпитализаций, что отражает не только симптоматическое, но и организационно-значимое влияние метода. Профиль безопасности спинальной стимуляции оценивается как приемлемый и чаще всего встречаются осложнения, связанные с имплантацией и функционированием системы (миграция электродов, инфекция кармана,

технические неисправности), причём их частота варьирует от 5 до 15% в зависимости от опыта центра и длительности наблюдения. В большинстве случаев эти осложнения поддаются коррекции, и при тщательном отборе пациентов суммарная польза перевешивает потенциальные риски, особенно у больных, исчерпавших возможности реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии [130].

Стимуляция блуждающего нерва рассматривается как ещё одно перспективное направление нейромодуляции, опирающееся на ключевую роль блуждающего нерва в регуляции сердечного ритма, сосудистого тонуса и баланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием. Методика предполагает имплантацию генератора импульсов и электродов, охватывающих ствол нерва в шейном отделе, после чего осуществляется программируемая электрическая стимуляция, направленная на снижение симпатического тонуса, урежение сердечного ритма и потенциальное улучшение коронарной микроциркуляции. По данным экспериментальных и ранних клинических работ, такая стимуляция способна уменьшать частоту приступов, улучшать показатели систолической функции левого желудочка и модифицировать вариабельность сердечного ритма, однако опыт применения у пациентов с РС пока ограничен небольшими сериями и требует дальнейшего подтверждения в контролируемых исследованиях [131].

Потенциальные эффекты стимуляции блуждающего нерва включают снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение симпатической активности и улучшение функции левого желудочка. Предполагается, что активация парасимпатической системы может также уменьшать воспалительные процессы в миокарде и снижать риск аритмий. Хотя основное применение стимуляции блуждающего нерва сосредоточено в лечении эпилепсии и сердечной недостаточности, имеются данные о ее потенциальной эффективности при рефрактерной стенокардии. Однако на данный момент количество исследований, посвященных этому вопросу, ограничено, и необходимы дополнительные клинические испытания для оценки эффективности и безопасности метода в контексте ишемической болезни сердца [33,130,132].

Барорецепторная стимуляция основана на стимуляции барорецепторов каротидного синуса для снижения артериального давления и уменьшения нагрузки на сердце. Барорецепторы, расположенные в стенках каротидных артерий и дуге аорты, играют важную роль в регуляции артериального давления через рефлекторное влияние на симпатическую и парасимпатическую нервную систему. Методика включает имплантацию устройства, которое генерирует электрические импульсы, стимулирующие барорецепторы, что приводит к снижению симпатической активности и вазодилатации периферических сосудов [33,126].

Первые результаты применения стимуляции барорецепторов свидетельствуют о её потенциале в контроле резистентной артериальной гипертензии, что сопровождается снижением системного артериального давления и, как следствие, уменьшением нагрузки на миокард и кислородного запроса сердца. За счёт этого можно ожидать косвенного уменьшения выраженности ишемии у пациентов с сочетанием тяжёлой гипертензии и коронарной патологии, хотя прямые данные по больным с РС пока крайне ограничены и представлены главным образом небольшими сериями наблюдений. На текущем этапе метод рассматривается как потенциально полезный компонент комплексного лечения у пациентов с резистентной гипертензией и ИБС, однако его роль именно в терапии РС требует дальнейших рандомизированных исследований с оценкой долгосрочной безопасности и эффективности [33,126,127].

К числу принципиальных преимуществ нейромодуляционных технологий относится возможность адресного влияния на ключевые патогенетические механизмы резистентного ангинозного синдрома без необходимости анатомической коррекции коронарного русла. Среди зарегистрированных эффектов отмечают уменьшение суточного числа ангинозных эпизодов в среднем на 50–70% по данным ряда наблюдательных серий, прирост дистанции при шестиминутном тесте ходьбы и снижение потребности в короткодействующих нитратах.

Вместе с тем нейромодуляционные вмешательства сопряжены с рядом существенных ограничений. Имплантация устройств требует хирургического доступа и несёт риск инфекционных осложнений, кровотечений, повреждения нервных стволов или прилежащих сосудов, а также технических неисправностей в виде миграции электродов, отказа генератора импульсов и необходимости повторных ревизионных операций. Не менее значимым практическим барьером остаётся высокая стоимость оборудования и самой процедуры, что фактически ограничивает доступность метода рамками узкоспециализированных центров и делает его труднодостижимым для большинства потенциальных кандидатов в реальной клинической практике.

Эффективность нейромодуляции заметно варьирует в зависимости от анатомических особенностей, степени выраженности ишемии, сопутствующей патологии и психосоматического профиля. Перспективы нейромодуляции в кардиологии во многом определяются успехами в оптимизации методик имплантации, повышении надёжности устройств и накоплении доказательств долгосрочной клинической эффективности. Можно ожидать, что по мере появления данных крупных проспективных регистров и рандомизированных испытаний эти технологии будут точнее интегрированы в многоуровневые алгоритмы лечения рефрактерной стенокардии, с акцентом на стратификацию риска и фенотип-ориентированный выбор метода [33,47,128].

На фоне инвазивных подходов всё большую значимость приобретают неинвазивные методы, в частности внешняя усиленная контрпульсация (ВУК), которая реализуется посредством последовательной инсуфляции пневмоманжет на нижних конечностях в строгой синхронизации с сердечным циклом. В фазу диастолы манжеты раздуваются, повышая диастолическое давление и усиливая ретроградный кровоток в коронарные артерии, тогда как в систолу происходит их быстрое сдутие с уменьшением периферического сопротивления и снижения постнагрузки на левый желудочек. Исследования демонстрируют, что курс ВУК сопровождается уменьшением частоты приступов стенокардии, увеличением толерантности к физической нагрузке и улучшением показателей качества жизни

у больных рефрактерной стенокардией, причём эффект часто сохраняется месяцы после завершения терапии, что связывают с развитием коллатерального кровообращения и улучшением эндотелиальной функции. Метод отличается неинвазивностью, возможностью проведения в амбулаторных условиях и благоприятным профилем безопасности [133, 134].

Ударно-волновая терапия миокарда представляет собой ещё один перспективный неинвазивный подход, основанный на локальном воздействии низкоэнергетических ударных волн на зоны ишемии. Такие импульсы стимулируют высвобождение эндотелиальных факторов роста и ангиогенных цитокинов, активируют процессы неоваскуляризации и ремоделирования микроциркуляторного русла, что потенциально улучшает перфузию ишемизированных сегментов миокарда [135-137]. Первые клинические исследования показывают уменьшение выраженности ангинозных симптомов, увеличение времени до возникновения боли при нагрузке и улучшение показателей качества жизни у пациентов с рефрактерной стенокардией, при этом метод характеризуется хорошей переносимостью и крайне низкой частотой серьёзных осложнений. Уже сейчас ударно-волновая терапия рассматривается как привлекательный компонент многоуровневого неинвазивного лечения сложных пациентов [138-140].

Реабилитация и физическая активность занимают центральное место в комплексном лечении пациентов с рефрактерной стенокардией. Регулярная физическая активность улучшает функциональный статус, повышает толерантность к нагрузке и снижает риск сердечно-сосудистых событий [90,141]. Индивидуализированные программы кардиореабилитации включают дозированные физические упражнения, обучение пациентов и их семей, психологическую поддержку и модификацию факторов риска. Положительное влияние физических упражнений связано с улучшением эндотелиальной функции, снижением воспаления, улучшением липидного профиля и артериального давления. Кроме того, реабилитация способствует повышению

приверженности пациентов к лечению и улучшению их психологического состояния [142].

#### **1.4. Комбинированная интервальная гипоксическая-гипероксическая терапия**

Среди неинвазивных методов коррекции рефрактерной стенокардии ИГГТ занимает особое место, принципиально отличаясь от большинства физиотерапевтических воздействий своей направленностью на перестройку тканевого метаболизма и газотранспортной функции. Метод строится на чередовании периодов вдыхания газовой смеси с пониженным парциальным давлением кислорода и этапов гипероксии, что активирует целый каскад адаптационных реакций, запускающих ремоделирование сосудистой системы на молекулярном уровне. Пациент во время сеанса дышит через маску азотно-кислородной смесью, в которой содержание  $O_2$  последовательно снижается до заданного уровня, а затем сменяется гипероксической фазой и такой цикл повторяется несколько раз в ходе одной процедуры [143,144].

Молекулярную основу эффектов ИГГТ составляет активация гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1 $\alpha$ ), регулирующего сотни генов, связанных с ангиогенезом, эритропозом и адаптацией клеток к дефициту кислорода. Через HIF-1 $\alpha$  реализуется стимуляция выработки эритропоэтина, что постепенно повышает количество циркулирующих эритроцитов и концентрацию гемоглобина. Параллельно возрастает способность тканей утилизировать кислород за счёт увеличения плотности митохондрий и активности окислительных ферментов. Не менее значимым представляется проангиогенный эффект у пациентов с хронической ишемией миокарда, наблюдаемые в виде формирования новых коллатеральных путей кровоснабжения, улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации и ослабления субклинического воспаления в сосудистой стенке [12,145].

В клинической практике применение ИГГТ у пациентов с ИБС сопровождается уменьшением частоты ангинозных приступов со снижением суточной потребности в нитратах, повышением порога ишемии при нагрузочных тестах и улучшением показателей качества жизни. По имеющимся данным, курсы ИГГТ способны увеличивать толерантность к нагрузке на 15–25%, а в ряде наблюдений фиксировалось сокращение числа повторных госпитализаций по поводу обострений коронарной недостаточности. При этом сам метод неинвазивен, хорошо переносится большинством пациентов и органично вписывается в структуру как стационарных, так и амбулаторных комплексных реабилитационных программ [12,144].

Системность воздействия ИГГТ обуславливает один из ключевых аргументов в её пользу применительно к тяжёлым коморбидным больным. Грамотно подобранный режим позволяет добиться одновременного улучшения функции внешнего дыхания, нормализации уровня артериального давления, повышения вариабельности сердечного ритма как маркера вегетативного баланса и коррекции метаболических нарушений. Принципиально важно, что процедуры не требуют активных физических усилий со стороны пациента, что делает метод применимым у лиц с выраженной сердечной недостаточностью, тяжёлыми артропатиями или иными ограничениями двигательной активности [145-147].

Вместе с тем возможности метода реализуются лишь при строгом индивидуальном подходе к параметрам гипоксии и гипероксии. Перед началом курса необходимо полноценное клинико-инструментальное обследование с оценкой кардиореспираторного резерва и стратификацией риска. Противопоказания охватывают декомпенсированную дыхательную недостаточность, неконтролируемую артериальную гипертензию, нестабильный коронарный синдром, значимые нарушения ритма, острые инфекционные и тромбоэмболические состояния, тяжёлую почечную недостаточность и ряд других ситуаций, при которых изменение газового состава вдыхаемой смеси сопряжено с непредсказуемым риском. Первые сеансы, как правило, проводятся в щадящем режиме под непосредственным врачебным наблюдением, что позволяет

оценить индивидуальную переносимость и выстроить оптимальную протокольную траекторию [145-147].

К числу перспективных фармакологических подходов, рассматриваемых в сочетании с методами улучшения перфузии миокарда, относится применение малых доз антиагрегантов в комбинации с низкомолекулярными гепаринами. Теоретически такая схема нацелена на восстановление нормальной реологии крови в микроциркуляторном русле и торможение тромботической активности эндотелия, что должно снижать вероятность повторных ишемических событий. Тем не менее имеющиеся данные неоднозначны и часть рандомизированных исследований не подтверждает однозначного преимущества подобных схем, а их методологический объём недостаточен для окончательных выводов о балансе клинической пользы и сопряжённых рисков [148,149].

Отдельного рассмотрения заслуживает дипиридамо́л как потенциальный партнёр ИГГТ в комбинированной схеме. Ингибируя фосфодиэстеразу и блокируя клеточный транспорт аденозина, он повышает концентрацию последнего в тканях особенно в условиях гипоксии, когда интенсивность аденозинового сигнала нарастает. Аденозин, взаимодействуя с A<sub>2A</sub>-рецепторами макрофагов, стимулирует синтез VEGF, что в совокупности с прямым эффектом на стабилизацию мРНК данного фактора роста поддерживает пролиферацию эндотелиоцитов и формирование новых капиллярных сетей в зонах хронической ишемии. Дополнительно через накопление цАМФ и цГМФ дипиридамо́л активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует eNOS, повышая продукцию оксида азота - ключевого медиатора эндотелий-зависимой вазодилатации и проангиогенной передачи сигнала. Он улучшает реологию крови, уменьшает воспаление и пролиферацию гладкомышечных клеток, что создает благоприятные условия для неоваскуляризации [150,151].

Установлено, что дипиридамо́л ускоряет восстановление коллатерального кровообращения сердца и конечностей, в первую очередь за счет увеличения функциональности и калибра коллатеральных сосудов и активации роста капилляров, опосредованного NO и VEGF. У пациентов со стабильной

стенокардией прием дипиридамола приводит к повышению плазменных уровней VEGF и bFGF, улучшению перфузии и толерантности к нагрузке. Его проангиогенные свойства наиболее выражены в условиях ишемии миокарда и периферических артерий, где он способствует развитию коллатералей и снижению выраженности ишемии [152].

Гепарин способен взаимодействовать с широким спектром белков, в первую очередь с ангиогенными факторами роста (VEGF, FGF-2, HB-EGF, HGF, SDF-1 $\alpha$ ). Гепарин стабилизирует эти молекулы, способствует их взаимодействию с рецепторами, усиливает действие FGF-2 и VEGF через повышение локальной концентрации вблизи эндотелия. Помимо этого, гепарин связывает компоненты внеклеточного матрикса и модулирует клеточную миграцию и адгезию, а также косвенно влияет на ангиогенез через взаимодействие с тромбином и антитромбином III [153].

В условиях ишемии гепарин увеличивает капиллярную плотность и способствует развитию коллатералей. Эксперименты на животных и клинические исследования (CARHEXA) показывают, что сочетание гепарина с физической нагрузкой значительно ускоряет развитие коллатерального кровотока у пациентов с ишемией, повышая толерантность к нагрузкам и улучшая функциональные показатели. Механистически это связано с потенцированием эндогенных факторов роста, мобилизацией прогениторных клеток и усилением ангиогенеза [154].

Таким образом, дипиридамола и гепарин рассматриваются как дополнительные проангиогенные факторы в условиях ишемии, но действуют по разным сигнальным путям. Дипиридамола стимулирует рост капилляров за счет активации NO- и аденозин-зависимых путей, гепарин же ускоряет ремоделирование артериол и стабилизирует действие факторов роста, усиливая коллатеральный кровоток. Вместе эти препараты теоретически могут дополнять друг друга, что не было продемонстрировано ранее.

Параллельно возрастает интерес к нефармакологическим методам, в том числе к ИГГТ, которая рассматривается как возможный способ стимулировать

ангиогенез, улучшать микроперфузию и метаболические процессы в миокарде. В литературе представлены отдельные пилотные исследования и клинические случаи, демонстрирующие положительную динамику перфузии, функциональных показателей и качества жизни пациентов с ИБС под воздействием сеансов ИГГТ. Однако, систематизированные данные по эффективности и безопасности таких методов ограничены, отсутствуют крупные рандомизированные исследования с чётко сформулированными конечными точками и стандартами применения.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Дизайн исследования**

Диссертация выполнена в формате проспективного рандомизированного исследования. В исследование включались пациенты с РС (n=60), проходившие лечение в Университетской клинике МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова (директор академик РАН, проф. А.А.Камалов) с 29.02.2024 по 30.09.2024г.

Диагноз РС установлен согласно клиническим рекомендациям РФ по стабильной ИБС 2020 года. К РС относили стенокардию с верифицированной преходящей ишемией миокарда с симптомами длительностью более 3 месяцев, известным поражением коронарного русла и невозможностью обеспечить контроль симптомов за счет препаратов 2 и 3 линии и коронарных вмешательств.

Исследование проводили в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в актуальной редакции, принципами надлежащей клинической практики (ICH GCP) и действующими нормативно-правовыми актами Российской Федерации. Протокол исследования рассмотрен и одобрен ЛЭК МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол №2 от 26.02.2023). Все пациенты до включения в исследование получали устную и письменную информацию о целях, процедуре и возможных рисках участия, после чего подписывали информированное согласие. Анонимность данных участников и конфиденциальность персональной информации обеспечивались соблюдением соответствующих регламентов и стандартов хранения медицинской документации.

## **2.2. Критерии включения и невключения пациентов в исследование**

### ***Критерии включения:***

1. Пациенты с верифицированной ишемической болезнью сердца и рефрактерной стенокардией напряжения II–III функционального класса, подтвержденной и воспроизводимой по данным тредмил-теста или стресс-эхокардиографии.
2. Длительное наличие симптомов стенокардии (более 3 месяцев) и верифицированное тяжелое поражение коронарного русла по данным коронарной ангиографии (верифицированный стеноз 1 коронарной артерии более 50%).
3. Неэффективный контроль симптомов стенокардии (стенокардия II–III функционального класса) на фоне оптимальной терапии (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и препарат второй линии).
4. Невозможность и/или неэффективность хирургических методов лечения, включая коронарное шунтирование и стентирование (стенозы более 50%, без необходимости к стентированию по данным измерения ФРК, но с подтвержденной ишемией по данным стресс-тестов).
5. Подписанное письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.
6. Способность пациента соблюдать требования протокола и посещать все предусмотренные визиты.

### ***Критерии невключения:***

1. Наличие острого коронарного синдрома или перенесённого инфаркта миокарда менее чем за 3 месяца до скрининга.
2. Резистентная к лечению артериальная гипертензия, не поддающаяся адекватному контролю рекомендованными препаратами.
3. Выраженная патология митрального или аортального клапана, существенно влияющая на гемодинамику.

4. Бронхиальная астма в стадии декомпенсации (или тяжёлая форма), которая могла ограничивать проведение планируемых процедур (в частности, интервальной гипо-гипероксической терапии).
5. Поражение ствола левой коронарной артерии более 50%, требующее приоритетного инвазивного лечения.
6. Распространённый стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (стеноз двух и более локализаций более 50%).
7. Наличие показаний к инвазивному лечению ИБС.
8. Невозможность проведения стресс-тестов вследствие противопоказаний.
9. Кровотечения в анамнезе на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии.

### **2.3. Общеклиническое обследование больных**

Всем больным (n=60) проводилось стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включавшее в себя сбор демографических сведений, медицинского анамнеза включая данные медицинских карт больного и антропометрических показателей, физического обследования с оценкой артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела.

### **2.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования**

#### **2.4.1. Лабораторные методы исследования**

1. **Общий анализ крови** включал гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты и скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
2. **Биохимический анализ крови** включал такие параметры как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин;

3. **Коагулограмма** с определением протромбинового времени, АЧТВ и МНО.

#### **2.4.2. Стандартные инструментальные исследования**

1. **ЭКГ** в 12 отведениях;
2. **Стресс-тест** (тредмил-тест/стресс-ЭхоКГ) по протоколу BRUCE/модифицированному BRUCE;
3. **ЭхоКГ** с оценкой ФВ ЛЖ.

#### **2.4.3. Специальные инструментальные методы исследования**

1. **Расширенная пульсоксиметрия** с оценкой времени восстановления ЧСС и сатурации.
2. **Спекл-трекинг ЭхоКГ** с оценкой глобальной продольной деформируемости миокарда ЛЖ.
3. **МРТ сердца с контрастированием** с оценкой перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ.
4. **NiCAS** с оценкой общего периферического сопротивления.

#### **2.5. Стандартная терапия**

Все пациенты (n=60) получали стандартную терапию ИБС, которая включала антиангинальные препараты (бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов) в максимально переносимых дозах, ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-150 мг в сутки и статины в максимально переносимых дозах.

#### **2.6 Терапия исследования**

**ИГГТ (n=20).** Использовали установку ReOxy®, позволяющей генерировать азотно-кислородные газовые смеси с содержанием кислорода в диапазоне от 10 до

40%. Методика ИГГТ заключается в чередовании фрагментов физиологически дозированной гипоксии с периодами реоксигенации, состоящая из двух фаз. Режим «интервальная гипоксия-гипероксия» (ИГГТ™) был интегрирован в аппарат ReOxy® и защищён патентом РФ № 2289432 (20.12.2006).

В качестве гипоксической фазы использовали вдыхание смеси с содержанием 11% кислорода на протяжении 4 минут, а следом шёл период гипероксии (35% O<sub>2</sub>), продолжающийся 2 минуты. Один сеанс ИГГТ длился 40 минут, включая несколько циклов последовательных циклов гипоксии-гипероксии и проводился один раз в сутки. Каждый пациент получал 10 таких процедур, а суммарная длительность составляла 10 дней ежедневной терапии.

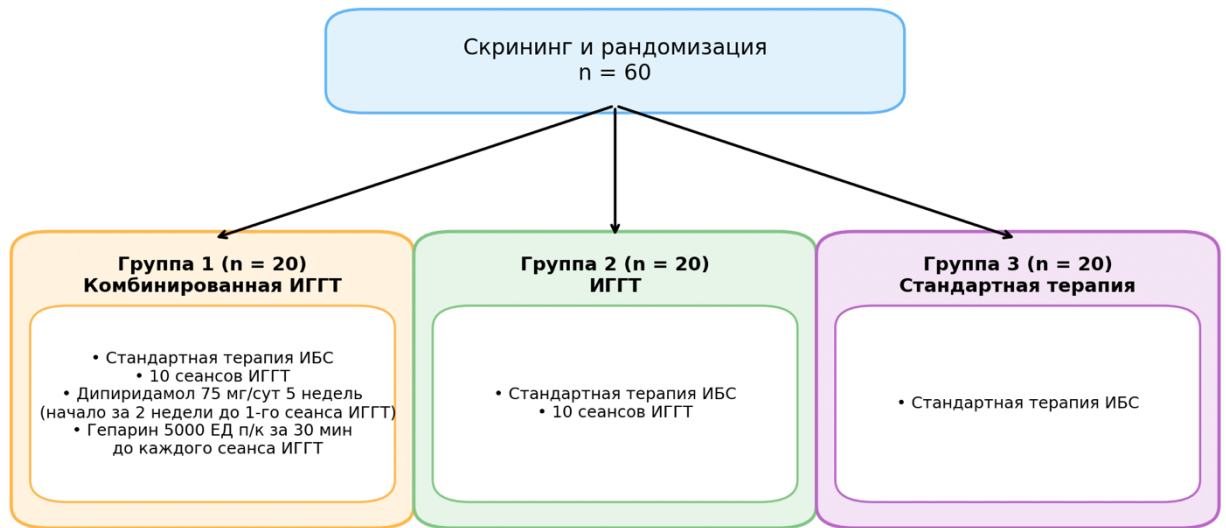
Медицинский персонал, следил за самочувствием и безопасностью пациента. Перед началом и сразу после окончания каждого сеанса уточнялось наличие жалоб, фиксировались все изменения в медицинской карте больного и проводилась оценка общего состояния (артериальное давление, пульс, внешний вид и симптомы), во время сеанса непрерывно измерялись сатурация крови (SpO<sub>2</sub>) и пульс.

Каждый участник исследования получал дневник самонаблюдения, куда мог вносить записи о любых жалобах или изменениях самочувствия.

**Комбинированная ИГГТ (n=20)** включала ИГГТ, дипиридамола и гепарина в дополнение к стандартной терапии.

1. Дипиридамола в дозировке 75 мг в сутки в течение 5 недель (начало — за 2 недели до первого сеанса ИГГТ).
2. Гепарин в дозировке 5000 ЕД подкожно за 30 минут перед каждым сеансом ИГГТ.

**После рандомизации больные были распределены в 3 группы (n=60), как продемонстрировано на рисунке 4.**



**Рисунок 4 – Группы исследования**

## 2.7. Протокол исследования

Для каждого пациента исследование включало следующие периоды:

1. **Период скрининга** - до 7 дней.
2. **Период терапии** – от 10 до 35 дней в зависимости от вида терапии.
3. **Период последующего наблюдения** в течение 1 месяца после завершения периода терапии.

## 2.8. Оценка эффективности терапии РС

**Оценка функционального класса проводилась:**

1. До начала терапии на визите скрининга;
2. Сразу после завершения периода терапии;
3. Через один месяц после окончания терапии.

### 1. Дистанция ходьбы по данным теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ).

Пациенту предлагалось пройти как можно большую дистанцию за 6 минут по ровному коридору длиной 50 метров. Необходимо идти в комфортном для пациента темпе, не останавливаясь без особой нужды, но при возникновении выраженного дискомфорта (боль в груди, одышка, слабость) он мог присесть на

стул или ненадолго остановиться, при этом время теста продолжалось непрерывно.

Фиксировались жалобы и динамика состояния. По истечении 6 минут пациент останавливался, после чего регистрировалось пройденное им расстояние в метрах. Сокращение или увеличение пройденной дистанции при повторных измерениях указывало на ухудшение или улучшение функционального состояния и толерантности к нагрузке.

## **2. Время до развития депрессии сегмента ST по данным тредмил-теста.**

Оценивали время от начала физической нагрузки до появления существенной депрессии ST, что отражает степень ишемии при нагрузке. Использовали один из стандартных протоколов BRUCE или модифицированный BRUCE в зависимости от возраста и статуса тренированности пациента. Пациентам старше 60 лет и детренированным пациентам проводили тредмил-тест по модифицированному BRUCE протоколу, остальные проходили тестирование по протоколу BRUCE. Основным оцениваемым параметром было время (в секундах) от старта нагрузки до момента появления значимой горизонтальной или косонисходящей депрессии ST ( $\geq 1$  мм). Если пациент достигал субмаксимального уровня ЧСС или испытывал выраженные клинические проявления (интенсивную боль в груди, значимую одышку, тяжёлые аритмии), тест прекращался досрочно. Рост или снижение времени до появления ишемических изменений при повторном тестировании свидетельствовало, соответственно, об улучшении или ухудшении функциональных возможностей миокарда.

## **3. Время восстановления ЧСС и сатурации по данным расширенной пульсоксиметрии.**

В ходе нагрузочных испытаний и в периоде восстановления пациенту непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений и сатурацию крови (SpO<sub>2</sub>) с помощью пульсоксиметра. Отслеживали не только уровень пульса и сатурации на пике нагрузки, но и время, необходимое для возврата данных показателей к исходным значениям покоя. После завершения теста пациенты оставались в положении сидя или стоя, и регистрировался период (в секундах), за который ЧСС и SpO<sub>2</sub> возвращались к изначальным уровням,

зафиксированным до старта нагрузки. Более короткое время восстановления интерпретировалось как признак лучшей адаптации сердечно-сосудистой системы и более высокого функционального резерва, указывая на более низкий функциональный класс стенокардии.

**Опросник Халфена–Роуза.** Для субъективной оценки жалоб, проявлений стенокардии и влияния болезни на повседневную активность использовался валидированный опросник Халфена–Роуза. Он включал серию вопросов, касающихся частоты и выраженности болевых ощущений в груди при нагрузке, необходимости принимать нитраты короткого действия, наличия стенокардических приступов в покое, а также общего самочувствия и эмоционального состояния. Каждому пункту соответствовали балльные оценки, позволяющие получить итоговую сумму баллов, которая соотносилась с выраженностью стенокардических симптомов.

**Оценка перфузии миокарда** проводилась у 10 пациентов в группах 1 и 2:

1. До начала терапии на визите скрининга;
2. Через один месяц после окончания терапии.

Применяли контрастную перфузионную магнитно-резонансную томографию (МРТ) в состоянии покоя. Использовали контрастный препарат на основе гадолиния, вводимый внутривенно. Анализ МРТ-изображений проведен с помощью специального программного обеспечения (с расчётом перфузионного индекса и объёма дефицита перфузии) давал возможность определить степень ишемии и динамику её изменений под воздействием исследуемой терапии. Основными количественными параметрами при интерпретации являлись:

1. Перфузионный индекс - полуколичественный показатель, отражающий относительный уровень контрастирования миокарда в режиме покоя.
2. Объём дефицита перфузии (фракция ECV) – параметр, характеризующий участок либо долю миокарда с существенно пониженным кровотоком.

Интерпретацию МРТ-снимков проводил врач-рентгенолог, не участвовавший непосредственно в назначении исследуемой терапии и не осведомлённый о

конкретных схемах лечения. Такой «слепой» подход к расшифровке обеспечивал объективность результатов.

**Оценка сократительных свойств миокарда** по данным двухмерной и доплер-эхокардиографии проводил врач-исследователь во всех группах исследования (n=60) на каждом этапе исследования:

1. До начала терапии на визите скрининга;
2. Сразу после завершения периода терапии;
3. Через один месяц после окончания терапии.

Фракция выброса левого желудочка рассчитывалась методом Симпсона в стандартных апикальных проекциях - четырёхкамерной и двухкамерной. Прирост ФВ ЛЖ на фоне проводимого лечения расценивался как свидетельство функционального восстановления миокарда, а снижение показателя, напротив, указывало на прогрессирование ишемических изменений либо на истощение сократительного резерва.

**Углубленную оценку сократительной функции по данным спекл-трекинг эхокардиографии** проводили у 20 пациентов в группах 1 и 2:

1. До начала терапии на визите скрининга;
2. Через один месяц после окончания терапии.

Метод базируется на отслеживании характерных «спеклов» (уникальных точек на эхокардиографическом изображении) и даёт возможность рассчитать глобальную продольную деформацию (GLS) левого желудочка. Показатель GLS отражает, насколько активно волокна миокарда сокращаются в продольном направлении: чем большее укорочение, тем лучше сократительная способность. Снижение GLS может наблюдаться даже при сохранённой фракции выброса и говорить об ухудшении сократительного резерва миокарда задолго до появления первых клинических симптомов. Аналогичным образом, улучшение GLS при повторных исследованиях свидетельствует о положительном клинико-функциональном эффекте терапии.

**Углубленную оценку сократительной функции по данным МРТ** с контрастированием проводил врач-рентгенолог у 10 пациентов в группах 1 и 2, которым выполнялась перфузионная МРТ:

1. До начала терапии на визите скрининга;
2. Через один месяц после окончания терапии.

Исследование выполнялось в нескольких плоскостях вдоль короткой и длинной осей сердца, затем вычисляли деформацию миокарда в продольном и циркулярном направлениях. Данный метод отличается высоким пространственным и временным разрешением, а также даёт возможность количественно оценивать глобальную и региональную кинетику миокарда, определять даже небольшие зоны гипокинезии или, наоборот, проследивать восстановление при эффективной терапии.

Таким образом, многокомпонентный подход, основанный на эхокардиографии, методе спекл-трекинга и МРТ-деформации ЛЖ, формировал полную картину изменений сократительной функции сердца и её динамики при рефрактерной стенокардии. Результаты инструментальных исследований в совокупности с клиническими данными и перфузионными исследованиями рассматривались при оценке итоговой эффективности проводимой комбинированной ИГГТ.

**Оценка эндотелиальной дисфункции** осуществлялась (n=60):

1. До начала терапии;
2. Сразу после завершения терапии;
3. Через один месяц после окончания терапии.

Анализ проводили с помощью неинвазивного метода NACaS, который позволяет оценить состояние сосудистой стенки и определить степень эндотелиальной дисфункции через показатели периферического сосудистого сопротивления. Подход основан на регистрации гемодинамических параметров в покое и при кратковременных дозированных воздействиях, а затем вычислении интегральных индексов, отражающих способность сосудов к адекватной вазодилатации или вазоконстрикции в ответ на внешние стимулы.

Для обеспечения высокой воспроизводимости результатов исследования всех пациентов обследовали в стандартных условиях в одно и то же время суток, обычно утром, при комфортной температуре в помещении, без значимых физических или эмоциональных нагрузок в течение минимум 2 часов до процедуры. Также пациентам предлагали воздержаться от приёма кофеина и никотина в день исследования и избегать приёма каких-либо новых медикаментов непосредственно перед тестом, чтобы не исказить сосудистый ответ.

Во время каждого сеанса мониторинга с использованием системы NACaS пациенту последовательно устанавливали датчики для непрерывной регистрации артериального давления и пульсовой волны, что обеспечивало получение динамических гемодинамических кривых в режиме реального времени. После короткого периода покоя в горизонтальном положении регистрировались исходные гемодинамические показатели, которые в дальнейшем служили индивидуальной точкой отсчёта при анализе реакции на гипоксическую нагрузку в ходе ИГГТ. Врач-исследователь перед началом записи верифицировал корректность наложения электродов и расположения манжет, а также устранял помехи, обусловленные движениями пациента, разговором или нарушением электрического контакта датчиков с кожей.

Центральным интегральным параметром выступало общее периферическое сосудистое сопротивление (TPR), автоматически вычисляемое программным модулем NACaS на основе зарегистрированных волн давления и актуальной частоты сердечных сокращений. TPR отражает суммарный тонус резистивных сосудов и чувствителен к изменениям эндотелиальной функции. В динамике его рост по сравнению с исходными значениями интерпретировался как признак нарастающей вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции, тогда как снижение соответствовало восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации и уменьшению суммарной постнагрузки на миокард. В сочетании с анализом формы пульсовой волны и сопутствующих показателей такая оценка позволяла судить о том, как курс ИГГТ влияет на способность сосудистого русла

адаптироваться к кратковременным изменениям нагрузки и поддерживать адекватный органный кровоток.

## 2.9. Оценка безопасности терапии РС

Оценка безопасности проводимой терапии проведена у всех участников исследования (n=60) путём непрерывного мониторинга нежелательных (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) на протяжении всего периода исследования, включая этапы скрининга, основного курса лечения и в отсроченный период. Под НЯ понимали любое неблагоприятное медицинское событие, произошедшее с пациентом после применения лекарства или участия в клиническом исследовании, которое не обязательно связано с этим препаратом. Перед каждым визитом у пациента уточняли общее самочувствие, фиксировали жалобы и возможные побочные эффекты, документировали все показатели гемодинамики (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания). Под особым наблюдением находились факторы риска кровотечений, при применении комбинированной терапии регистрировали любые эпизоды кровоточивости, а при необходимости проводили коррекцию доз или приостанавливали лечение. Все случаи НЯ/СНЯ описывались в индивидуальных регистрационных картах с указанием предполагаемой связи с исследуемым вмешательством, времени возникновения и принятых мер. Дополнительно осуществляли динамическое лабораторное наблюдение, параметры коагулограммы позволяли вовремя выявлять отклонения, а контроль биохимических показателей сводил к минимуму риск серьёзных осложнений. Был предусмотрен алгоритм информирования локального этического комитета о серьёзных нежелательных явлениях, а в случае выявления критических отклонений пациент мог быть временно или окончательно выведен из исследования.

## **2.10. Анализ качества жизни пациентов с РС**

Анализ динамики качества жизни пациентов на фоне терапии РС проводился с помощью опросника SF-36:

1. До начала терапии на визите скрининга;
2. Сразу после завершения периода терапии;
3. Через один месяц после окончания терапии.

## **2.11. Методы статистического анализа.**

Для статистической обработки данных применялись стандартные методы описательной и сравнительной статистики, реализованные в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Проверка на нормальность распределения выполнялась тестом Шапиро–Уилка. При подтверждённой нормальности для межгрупповых сравнений использовался t-критерий Стьюдента, а при оценке парных различий «до–после» в одной группе - парный t-критерий. В случаях, когда данные не соответствовали критериям нормального распределения, применялись непараметрические тесты (критерии Манна–Уитни, Уилкоксона). Для сравнения более чем двух групп мог быть задействован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Крускала–Уоллиса с последующими пост-хок тестами. Уровень статистической значимости принят при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследования все 60 пациентов были распределены на 3 группы методом простой рандомизации. Присвоение группы осуществлялось последовательно по сформированному списку, элементы которого были сформированы с помощью генератора случайных чисел. Каждая из трёх групп предполагала различную стратегию применения медикаментозной терапии и ИГГТ. Исходные характеристики пациентов (анамнестические, лабораторные и клинические) оценивались до начала рандомизации на этапе скрининга пациентов.

Для подтверждения сопоставимости групп были собраны следующие демографические данные: средний возраст в группах составлял  $56,2 \pm 6,1$ ,  $56,8 \pm 5,8$  и  $55,9 \pm 5,9$  лет соответственно, а диапазон возрастов колебался от 42 до 71 года. Половое распределение во всех группах было идентичным – 16 мужчин и 4 женщины. Эти данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2 - Демографические данные пациентов**

Группа	Терапия	N	Средний возраст, лет ( $\pm$ CO)	Диапазон возраста, лет	Пол (М/Ж)
1	Комбинированная ИГГТ	20	$56,2 \pm 6,1$	42 – 71	16/4
2	ИГГТ	20	$56,8 \pm 5,8$	43 – 70	16/4
3	Стандартная терапия	20	$55,9 \pm 5,9$	44 – 70	16/4

Результаты теста Шапиро–Уилка для распределения возраста показали, что данные в каждой из групп распределены нормально, как показано в таблице 3.

**Таблица 3 - Результаты теста Шапиро–Уилка для распределения возраста**

Параметр	Группа 1 (р)	Группа 2 (р)	Группа 3 (р)
Возраст (лет)	0,74	0,80	0,82

Статистически значимых различий между группами по возрасту ( $p > 0,05$ ) и полу ( $p > 0,05$ ) не выявлено, как продемонстрировано в таблице 4.

**Таблица 4 - Статистический анализ демографических характеристик**

Параметр	Метод анализа	Статистика	р-значение
Возраст (лет)	ANOVA	$F(2,57) = 0,25$	0,78
Распределение по полу	$\chi^2$ -тест	$\chi^2 = 1,2^*$	0,89

Пациенты характеризовались коморбидным фоном, без тяжёлых или декомпенсированных заболеваний, способных повлиять на проведение терапии и интерпретацию результатов. Наиболее часто встречалась артериальная гипертензия I–II степени, выявленная у большинства участников. Во всех случаях заболевание находилось под контролем стандартной антигипертензивной терапии, включавшей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов и/или диуретики в индивидуально подобранных дозах. Дислипидемия наблюдалась у всех включённых пациентов. Сахарный диабет 2 типа установлен у четверти пациентов, преимущественно в компенсированной форме. Гликемический контроль осуществлялся за счёт метформина и диетотерапии. Ожирение I степени было выявлено у 30% пациентов, при среднем индексе массы тела  $31,6 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>. Умеренное повышение массы тела не сопровождалось выраженными метаболическими нарушениями и не оказывало влияния на переносимость нагрузочных тестов. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, преимущественно гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, встречались редко и протекали в стадии ремиссии и не требовали коррекции базовой терапии. Хроническая болезнь почек I-III стадии была установлена у 35-40% участников, что не ограничивало участие в исследовании. Остеоартроз крупных суставов наблюдался у четверти больных, протекал без выраженного болевого синдрома и

не препятствовал выполнению тредмил-тестов и физической активности. Пациенты были сопоставимы по коронарным вмешательствам в анамнезе. Исследуемые группы сопоставимы по коморбидному фону ( $p>0,05$ ), результаты сравнения представлены в таблице 5.

**Таблица 5 - Статистический анализ сопутствующих заболеваний**

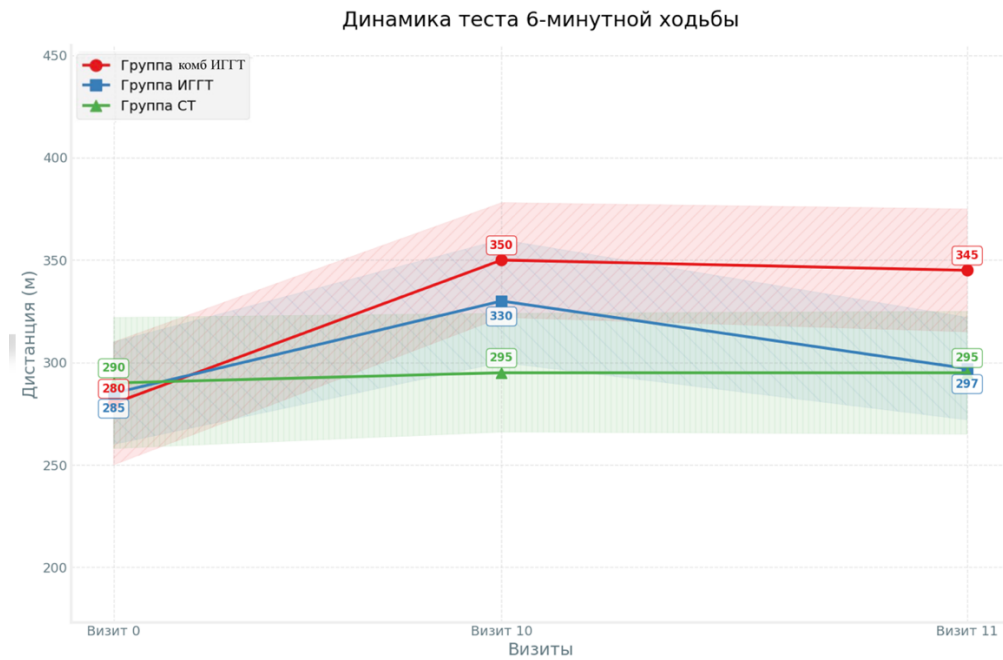
Заболевание	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р-значение
Функциональный класс рефрактерной стенокардии (II/III)	14/6	15/5	15/5	0,92
Артериальная гипертензия, I-II ст.	15 (75%)	14 (70%)	16 (80%)	0,82
Сахарный диабет 2 типа (компенсированный)	5 (25%)	4 (20%)	6 (30%)	0,81
Дислипидемия	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	1,00
Ожирение I степени	6 (30%)	5 (25%)	7 (35%)	0,78
Хронический гастрит / ГЭРБ	4 (20%)	3 (15%)	4 (20%)	0,89
Хроническая болезнь почек	8 (40%)	7 (35%)	7 (35%)	0,85
Остеоартроз коленных суставов	3 (15%)	4 (20%)	2 (10%)	0,77
Коронарные вмешательства в анамнезе	5 (25%)	6 (30%)	4 (20%)	0,81

### 3.1 Результаты оценки эффективности терапии РС

#### 3.1.1. Результаты динамической оценки функционального класса стенокардии у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ

**Динамика функционального класса по Т6МХ.** Исходные показатели (Визит 0) в группах оказались следующими, как продемонстрировано на рисунке 6:

- Группа 1 (Комбинированная ИГГТ):  $280 \pm 30$  м;
- Группа 2 (ИГГТ):  $285 \pm 25$  м;
- Группа 3 (Стандартная терапия):  $290 \pm 32$  м.



**Рисунок 6 - Динамика дистанции Т6МХ у пациентов с рефрактерной стенокардией**

Таблица 6 демонстрирует динамику изменений дистанции Т6МХ на трёх временных точках: до начала терапии (Визит 0), после 10 сеансов терапии (Визит 10, через 2 недели) и через 1 месяц после начала терапии (Визит 11).

**Таблица 6 - Динамика дистанции Т6МХ у пациентов с рефрактерной стенокардией**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11	Прирост (%) к Визиту 10	Прирост (%) к Визиту 11
1	280 ± 30 м	350 ± 28 м	355 ± 30 м	25%	23%
2	285 ± 25 м	330 ± 30 м	297 ± 25 м	16%	10%
3	290 ± 32 м	295 ± 29 м	295 ± 30 м	2%	2%

Результаты теста Шапиро–Уилка для каждой группы на каждом визите представлены в таблице 7.

**Таблица 7 - Результаты теста Шапиро–Уилка для показателя Т6МХ**

Группа	Визит 0 (p)	Визит 10 (p)	Визит 11 (p)
1	0,12	0,11	0,13

2	0,08	0,09	0,10
3	0,15	0,14	0,16

Во всех группах данные были распределены нормально, что позволило использовать параметрические методы для дальнейшего статистического анализа.

**Таблица 8 - Результаты внутригруппового анализа динамики Т6МХ**

Группа	Визит 0 и Визит 10 (парный t-тест, p)	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Визит 10 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Внутригрупповая динамика (ANOVA, p)
1	<0,001	<0,001	0,07	0,001
2	0,04	0,08	0,03	0,02
3	0,49	0,51	0,92	0,42

В группе 1 отмечено выраженное улучшение функционального состояния. Средняя дистанция Т6МХ увеличилась с 280 до 350 м на Визите 10, прирост составил около 25% ( $p < 0,05$ ). Парный t-критерий показал статистически значимые различия между исходными значениями и данными Визита 10, а также между Визитом 0 и Визитом 11 ( $p < 0,05$ ). Между Визитом 10 и Визитом 11 значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ), что говорит о сохранении полученного эффекта через один месяц после завершения терапии.

Во 2-й группе, где применялась только ИГГТ, исходная дистанция составляла 285 м и к Визиту 10 увеличилась до 330 м, что соответствует приросту примерно на 16% ( $p < 0,05$ ). При повторной оценке на Визите 11 среднее значение снизилось до 297 м, сохранив прирост порядка 10% по сравнению с исходным уровнем. Различия между Визитами 0 и 10 были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ), тогда как изменение дистанции между Визитами 10 и 11 также оказалось значимым ( $p < 0,05$ ), что указывает на частичное снижение эффекта после окончания курса лечения.

В группе 3, получавшей стандартную терапию, изменения оказались минимальными. Исходное значение 290 м увеличилось до 295 м как на Визите 10, так и на Визите 11 (прирост 2%). В анализе не показано значимой

внутригрупповой динамики дистанции на фоне стандартного лечения, как продемонстрировано в таблице 8.

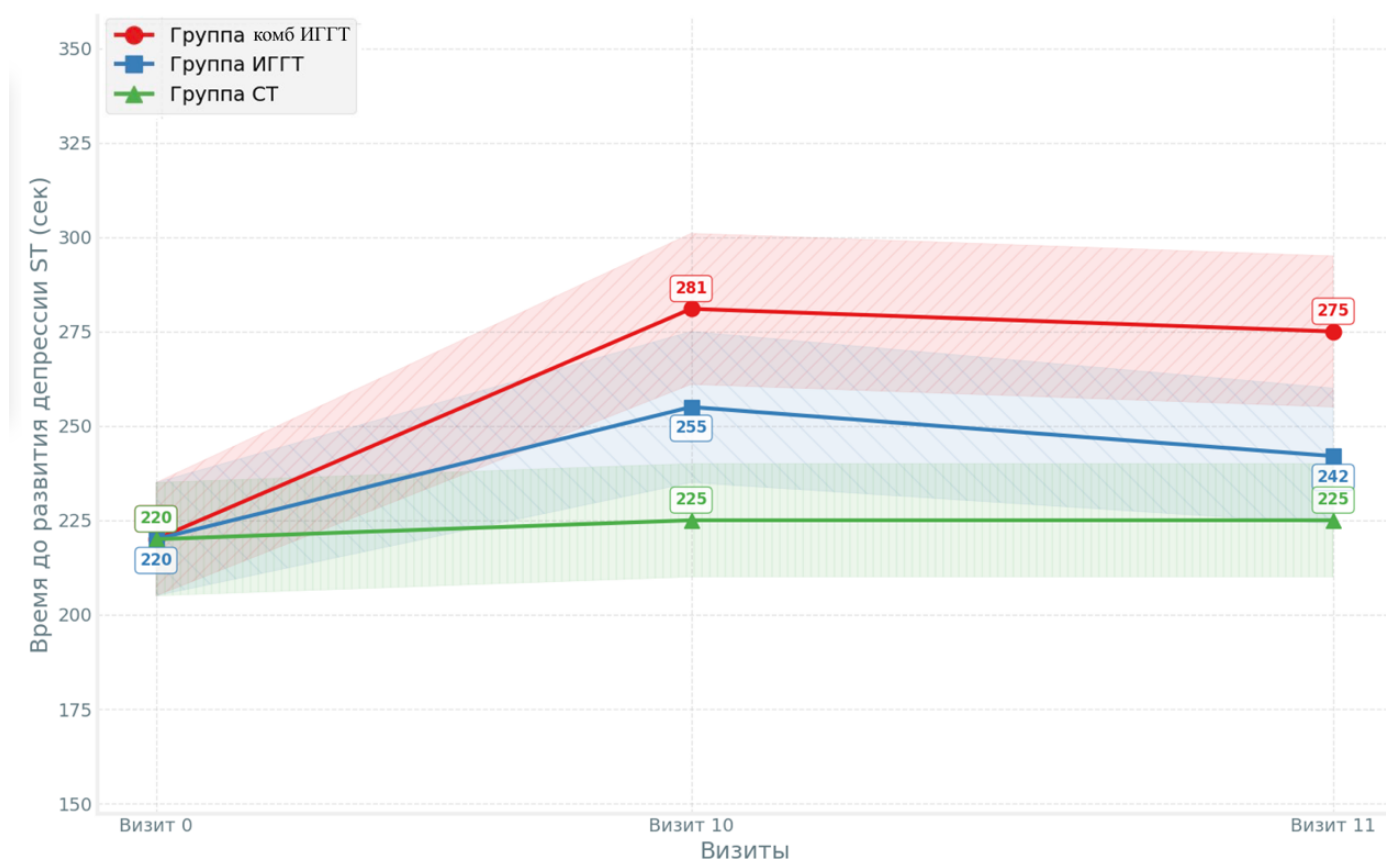
**Таблица 9 - Результаты межгруппового анализа Т6МХ по визитам**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)	Группа 1 и Группа 3 (p)	Группа 2 и Группа 3 (p)	ANOVA (p)
0	0,52	0,49	0,59	0,57
10	<0,001	<0,001	0,38	<0,001
11	<0,001	<0,001	0,44	<0,001

На исходном этапе (Визит 0) различия между группами не были выявлены ( $p > 0,05$ ). На фоне терапии на Визите 10 обнаружены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), где пост-хок анализом продемонстрировано, что показатели Т6МХ в группе 1 значительно превосходят значения в группах 2 и 3 ( $p < 0,001$  для обоих сравнений), а разница между группами 2 и 3 оказалась незначимой ( $p > 0,05$ ). Аналогичный межгрупповой анализ на Визите 11 продемонстрировал значимое различие в дистанциях ( $p < 0,001$ ), где группа 1 значимо превосходила группы 2 и 3 ( $p < 0,001$ ), а различия между группами 2 и 3 не выявлялись ( $p > 0,05$ ), как продемонстрировано в таблице 9.

**Время до развития депрессии ST по данным тредмил-теста.** Исходные показатели (Визит 0) для всех групп были равны  $220 \pm 15$  сек. Далее пациенты проходили курс терапии, и измерения проводились на Визитах 10 и 11, как продемонстрировано на рисунке 6.

## Динамика времени (сек) до депрессии сегмента ST



**Рисунок 6 - Динамика времени до развития депрессии сегмента ST у пациентов с рефрактерной стенокардией**

В группе, получавшей комбинированную ИГГТ (Группа 1), среднее время до развития депрессии ST на фоне проводимой терапии увеличивалось и составило  $281 \pm 20$  сек на Визите 10, что соответствует приросту на 28% и  $275 \pm 20$  сек на Визите 11 (прирост 25%). В группе, получавшей монотерапию ИГГТ (Группа 2), время увеличилось до  $255 \pm 20$  сек на Визите 10 (прирост 16%), а на Визите 11 снизилось до  $242 \pm 18$  сек (прирост 10%). У пациентов, получавших стандартную терапию (Группа 3), значения практически не изменились и составили  $225 \pm 15$  сек на Визитах 10 и 11 (прирост 2%). Результаты измерений представлены в таблице 10.

**Таблица 10 - Динамика времени до развития депрессии сегмента ST у пациентов с рефрактерной стенокардией**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11	Прирост (%) к Визиту 10	Прирост (%) к Визиту 11
1	220±15 сек	281±20 сек	275±20 сек	28%	25%
2	220±15 сек	255±20 сек	242±18 сек	16%	10%
3	220±15 сек	225±15 сек	225±15 сек	2%	2%

Результаты теста Шапиро–Уилка представлены в таблице 11.

**Таблица 11 - Результаты теста Шапиро–Уилка для времени до развития депрессии ST**

Группа	Визит 0 (p)	Визит 10 (p)	Визит 11 (p)
1	0,13	0,12	0,14
2	0,11	0,10	0,09
3	0,15	0,14	0,16

Подтверждено нормально распределение данных в группах исследования.

**Таблица 12 - Результаты внутригруппового анализа времени до развития депрессии ST**

Группа	Визит 0 и Визит 10 (парный t-тест, p)	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Визит 10 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Внутригрупповая ANOVA (p)
1	<0,001	<0,001	0,06	<0,001
2	0,03	0,08	0,02	0,03
3	0,39	0,39	1,00	0,41

В группе 1 наблюдалось значительное увеличение времени до развития депрессии ST с 220 сек до 281 сек после 10 сеансов терапии ( $p < 0,05$ ), которое так же значимо различалось через 1 месяц после завершения исследуемой терапии при сравнении между Визитом 0 и Визитом 11 ( $p < 0,05$ ). Разница во времени между Визитами 10 и 11 оказалась незначительной ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о сохранении достигнутого эффекта через 1 месяц. В группе 2 прирост с 220 сек

до 255 сек на Визите 10 был статистически значимым ( $p < 0,05$ ), но эффект постепенно снижался при сравнении на Визитах 0 и 11 ( $p > 0,05$ ) и Визитах 10 и 11 ( $p > 0,05$ ). В группе 3 изменения не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 13 - Результаты межгруппового анализа времени до развития депрессии сегмента ST**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)	Группа 1 и Группа 3 (p)	Группа 2 и Группа 3 (p)	ANOVA (p)
0	1,00	1,00	1,00	0,91
10	$p < 0,001$	$p < 0,001$	0,005	$< 0,001$
11	$p < 0,001$	$p < 0,001$	0,02	$< 0,001$

При межгрупповом сравнении исходные значения (Визит 0) не различались между группами ( $p > 0,05$ ), что подтверждает однородность выборки. На Визитах 10 и 11 наблюдались значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ). Показатели времени до депрессии ST в Группе 1 существенно превышали показатели в Группе 2 и 3 ( $p < 0,05$ ), в то время различия между Группами 2 и 3 так же значительно отличались ( $p < 0,05$ ). Группа 1 демонстрирует стойкое преимущество функциональному статусу, отражая улучшение переносимости физической нагрузки.

**Расширенная оценка пульсоксиметрии.** Перед началом нагрузочного теста у каждого пациента фиксировались исходные значения ЧСС и SpO<sub>2</sub> в состоянии покоя. После завершения теста пациент переводился в состояние отдыха и с использованием пульсоксиметра непрерывно регистрировались значения ЧСС и сатурации. Время восстановления определялось как интервал от завершения теста до момента, когда показатели возвращались к исходным значениям, зафиксированным перед нагрузкой. Для повышения воспроизводимости результатов все измерения проводились в стандартных условиях (одинаковое время суток, комфортная температура, отсутствие физической активности минимум за два часа до теста). Результаты оценки представлены в таблицах 14 и 15.

**Таблица 14 - Динамика времени восстановления ЧСС (сек.) по визитам**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11	Изменение (%) к Визиту 10	Изменение (%) к Визиту 11
1	90±10 сек	65±8 сек	67±8 сек	-28%	-26%
2	92±9 сек	80±10 сек	82±10 сек	-13%	-11%
3	90±10 сек	88±9 сек	90±10 сек	-2%	0%

**Таблица 15 - Динамика времени восстановления сатурации (сек.) по визитам**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11	Изменение (%) к Визиту 10	Изменение (%) к Визиту 11
1	95±5 сек	70±6 сек	72±6 сек	-26%	-24%
2	97±6 сек	85±7 сек	87±7 сек	-12%	-10%
3	95±5 сек	93±5 сек	95±5 сек	-2%	0%

Результаты теста Шапиро–Уилка представлены в таблице 16.

**Таблица 16 - Результаты теста Шапиро–Уилка для времени восстановления ЧСС и сатурации**

Параметр	Группа	Визит 0 (p)	Визит 10 (p)	Визит 11 (p)
Время восстановления ЧСС	1	0,13	0,12	0,14
	2	0,11	0,10	0,09
	3	0,15	0,14	0,16
Время восстановления сатурации	1	0,14	0,13	0,15
	2	0,10	0,09	0,11
	3	0,16	0,15	0,17

Продемонстрировано нормальное распределение данных, что позволяет применять параметрические методы анализа.

**Таблица 17 - Внутригрупповой анализ времени восстановления ЧСС**

Группа	Визит 0 и Визит 10 (p)	Визит 0 и Визит 11 (p)	Визит 10 и Визит 11 (p)	Внутригрупповая ANOVA (p)
1	<0,001	<0,001	0,15	<0,001

2	0,02	0,03	0,10	0,02
3	0,59	1,00	0,59	0,48

**Таблица 18 - Внутригрупповой анализ времени восстановления сатурации**

Группа	Визит 0 и Визит 10 (p)	Визит 0 и Визит 11 (p)	Визит 10 и Визит 11 (p)	Внутригрупповая ANOVA (p)
1	<0,001	<0,001	0,12	<0,001
2	0,03	0,04	0,08	0,03
3	0,52	1,00	0,52	0,43

В группе 1 время восстановления значительно уменьшилось на фоне комбинированной ИГГТ. Средняя продолжительность восстановления частоты сердечных сокращений снизилась с 90 до 65 секунд, что отражает выраженное улучшение и подтверждается статистически значимым различием ( $p < 0,05$ ).

Схожая картина прослеживалась в отношении сатурации, исходное время её восстановления составляло около 95 секунд и сократилось до 70 секунд ( $p < 0,05$ ). Можно заметить, что у пациентов этой группы ускорялась не только нормализация частоты пульса, но и восстановление кислородного насыщения крови после нагрузки, что указывает на расширение адаптационных резервов кардиореспираторной системы.

В группе 2 динамика оказалась менее выраженной. Время нормализации частоты сердечных сокращений сократилось с 92 до 80 секунд ( $p < 0,05$ ), а восстановление сатурации ускорило с 97 до 85 секунд ( $p < 0,05$ ). Однако при контрольной оценке через месяц после завершения курса полученные преимущества в значительной мере утрачивались и статистически значимых различий по сравнению с исходным уровнем уже не фиксировалось ( $p > 0,05$ ).

В группе 3, где пациенты получали только стандартную терапию, показатели времени восстановления не демонстрировали достоверной положительной динамики, что указывает на отсутствие существенных сдвигов по данным параметрам, как это представлено в таблицах 17 и 18.

**Таблица 19 - Межгрупповой анализ времени восстановления ЧСС**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)	Группа 1 и Группа 3 (p)	Группа 2 и Группа 3 (p)	ANOVA (p)
0	0,64	1,00	0,64	0,74
10	<0,001	<0,001	0,05	<0,001
11	<0,001	<0,001	0,04	<0,001

**Таблица 20 - Межгрупповой анализ времени восстановления сатурации**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)	Группа 1 и Группа 3 (p)	Группа 2 и Группа 3 (p)	ANOVA (p)
0	0,68	1,00	0,68	0,70
10	<0,001	<0,001	0,06	<0,001
11	<0,001	<0,001	0,08	<0,001

В начале наблюдения различий между тремя группами не выявлялось, показатели времени восстановления частоты сердечных сокращений и сатурации были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). После курса лечения наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов, получавших комбинированную терапию. Время восстановления ЧСС и  $SpO_2$  сокращалось значительно сильнее, чем в группах с изолированной ИГГТ и стандартным лечением ( $p < 0,05$  для обоих сравнений). Это позволяет говорить о более быстром восстановлении сердечно-сосудистых параметров после нагрузки при использовании комбинированного подхода. Через один месяц после завершения терапии различия между группами 2 и 3 оставались минимальными и статистически незначительными, что отражено в таблицах 19 и 20.

**Тест Халфена-Роуза.** В группе 1 суммарный балл по опроснику вырос с 55 до 72 после 10 сеансов, что соответствует приросту примерно 31% и отражает клинически значимое ослабление симптоматики с выраженным улучшением повседневного функционирования. При контрольном обследовании через месяц достигнутые значения практически не изменились, что подтверждает устойчивость полученного клинического эффекта во времени.

В группе 2 исходный показатель составлял 54 балла и к Визиту 10 повысился до 65 (прирост около 20%), а при отдалённой оценке незначительно снизился до 64 баллов (сохранённый прирост порядка 19%). Положительная динамика была выражена, однако уступала по стабильности результатам группы 1. В группе 3 средний балл на протяжении всего периода наблюдения оставался в диапазоне 56–58 (прирост около 3,6%), что фактически исключает значимое влияние стандартной фармакотерапии на субъективную оценку состояния здоровья и качество жизни у этой категории пациентов. Динамика показателей опросника Халфена–Роуза по всем трём группам представлена в таблице 21.

**Таблица 21 - Динамика показателей опросника Халфена–Роуза по группам.**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11	Прирост (%) к Визиту 10	Прирост (%) к Визиту 11
1	55±5 баллов	72±4 балла	72±5 баллов	+31%	+31%
2	54±6 баллов	65±5 баллов	64±6 баллов	+20%	+19%
3	56±5 баллов	58±5 баллов	58±5 баллов	+3,6%	+3,6%

Результаты теста Шапиро–Уилка представлены в таблице 22.

**Таблица 22 - Результаты теста Шапиро–Уилка для показателя по опроснику Халфена–Роуза**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11
1	0,11	0,10	0,12
2	0,12	0,09	0,10
3	0,15	0,14	0,16

Подтверждено нормальное распределение данных и обоснованность использования параметрических критериев.

В группе 1 выраженность симптомов стенокардии по опроснику Халфена–Роуза значимо уменьшилась при сравнении исходных данных с Визитами 10 и 11 ( $p < 0,05$ ), тогда как различий между Визитом 10 и Визитом 11 не отмечалось ( $p > 0,05$ ), что указывает на сохранение достигнутого улучшения в течение месяца

наблюдения. В группе 2 также зарегистрирован устойчивый прирост баллов по опроснику при сравнении с исходным уровнем, причём улучшение сохранялось через 1 месяц после завершения лечения ( $p < 0,05$  для обоих сравнений). В группе 3 статистически значимых изменений не зафиксировано ( $p > 0,05$ ), что подтверждает отсутствие заметной динамики в субъективной оценке симптомов стенокардии на фоне стандартной терапии, как отражено в таблице 23.

**Таблица 23 - Внутригрупповой анализ динамики показателя опросника Халфена–Роуза**

Группа	Визит 0 и Визит 10 (парный t-тест, p)	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Визит 10 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Внутригрупповая ANOVA (p)
1	<0,001	<0,001	0,90	<0,001
2	0,02	0,03	0,40	0,04
3	0,65	0,65	1,00	0,50

На исходном этапе межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ), что подтверждает однородность исходных данных. После 10 сеансов терапии Показатели качества жизни в группе 1 существенно превосходят значения в группах 2 и 3 ( $p < 0,05$ ), в то время как различия между группами 2 и 3 так же оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты получены и на контрольном визите Визит 11, где группа 1 значимо превосходила группы 2 и 3 ( $p < 0,05$ ), а между группами 2 и 3 разница становится незначимой ( $p > 0,05$ ), как показано в таблице 24.

**Таблица 24 - Межгрупповой анализ показателя опросника Халфена–Роуза**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)	Группа 1 и Группа 3 (p)	Группа 2 и Группа 3 (p)	ANOVA (p)
0	0,75	0,47	0,72	0,68
10	<0,001	<0,001	0,04	<0,001
11	<0,001	<0,001	0,05	<0,001

### 3.1.2. Результаты динамической оценки перфузии миокарда у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ

Оценка динамики перфузии миокарда (ECV) приведена в таблицах 25 и 26.

**Таблица 25 - Динамика ECV в группе 1**

Пациент	ECV до лечения	ECV после лечения
1	0,23±0,02	0,25±0,03
2	0,27±0,03	0,25±0,03
3	0,28±0,02	0,28±0,02
4	0,29±0,02	0,29±0,02
5	0,26±0,02	0,25±0,01
Всего	0,266±0,02	0,264±0,02

**Таблица 26 - Динамика ECV в группе 2**

Пациент	ECV до лечения	ECV после лечения
1	0,33±0,08	0,30±0,06
2	0,28±0,02	0,25±0,04
3	0,26±0,03	0,28±0,03
4	0,24±0,02	0,25±0,03
5	0,23±0,02	0,25±0,03
Всего	0,268±0,05	0,266±0,04

В группе 1 наблюдаются индивидуальные изменения. У некоторых пациентов наблюдалось незначительное увеличение ECV (Пациент 1), у некоторых – его снижение (Пациенты 2 и 5), а у остальных – стабильные показатели (Пациенты 3 и 4). В группе 1 среднее значение ECV до терапии составило 0,266, а после терапии – 0,264.

В группе 2 также наблюдаются индивидуальные различия. У некоторых пациентов показатель ECV снизился (Пациенты 1 и 2), а у других – увеличился

(Пациенты 3, 4 и 5). Средние значения в группе 2 до и после терапии составляют примерно 0,268 и 0,266 соответственно.

Результаты теста Шапиро–Уилка продемонстрированы в таблице 27.

**Таблица 27 - Результаты теста Шапиро–Уилка для показателя ECV**

Группа	Визит 0 (p)	Визит 11 (p)
1	0,12	0,14
2	0,11	0,13

Подтверждено нормальное распределение данных и обоснованность использования параметрических методов статистического анализа.

В группе 1 сравнение данных между ECV до и после лечения не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены в группе 2 ( $p > 0,05$ ), как продемонстрировано в таблице 28. Это свидетельствует о том, что изменение объёма дефицита перфузии, выраженного в виде фракции ECV, до и после терапии не является статистически значимым ни в одной из групп.

**Таблица 28 - Внутригрупповой анализ показателя ECV**

Группа	ECV до лечения	ECV после лечения	Парный t-тест (p)
1	0,266 ± 0,02	0,264 ± 0,02	0,75
2	0,268 ± 0,05	0,266 ± 0,04	0,68

Межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий между группами как на Визите 0 ( $p > 0,05$ ), так и на Визит 11 ( $p > 0,05$ ), как продемонстрировано в таблице 29.

**Таблица 29 - Межгрупповой анализ показателя ECV**

Визит	t-тест (p)
0	0,90
11	0,91

**Перфузионный индекс.** В таблицах 30 и 31 приведены результаты анализа перфузионного индекса, полученного с помощью контрастной перфузионной МРТ, проводимой в состоянии покоя у пациентов с рефрактерной стенокардией. Исходные показатели в группе 1 составляли 1,23, а после терапии – 1,28, что отражает увеличение среднего значения перфузионного индекса. В группе 2 среднее значение составило 1,35 до терапии и 1,36 после терапии.

**Таблица 30 - Перфузионный индекс в группе 1**

Пациент	Визит 0	Визит 11
1	1,20±0,05	1,35±0,06
2	1,25±0,04	1,30±0,05
3	1,18±0,06	1,20±0,06
4	1,30±0,05	1,32±0,04
5	1,22±0,05	1,24±0,05
<b>Всего</b>	<b>1,23±0,04</b>	<b>1,28±0,04</b>

**Таблица 31 - Перфузионный индекс в группе 2**

Пациент	Визит 0	Визит 11
1	1,40±0,07	1,38±0,06
2	1,35±0,05	1,36±0,06
3	1,30±0,06	1,32±0,05
4	1,38±0,05	1,40±0,06
5	1,32±0,06	1,34±0,05
<b>Всего</b>	<b>1,35±0,06</b>	<b>1,36±0,06</b>

Результаты теста Шапиро–Уилка представлены в таблице 32.

**Таблица 32 - Результаты теста Шапиро–Уилка для перфузионного индекса**

Группа	Визит 0 (p)	Визит 11 (p)
1	0,11	0,13
2	0,10	0,12

Подтверждено нормальное распределение данных и обоснованность применения параметрических методов анализа.

**Таблица 33 - Внутригрупповой анализ перфузионного индекса**

Группа	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Изменение (%)
1	0,08	+4,1%
2	0,92	+0,7%

В группе 1 среднее значение увеличилось с 1,23 до 1,28, что соответствует разнице 0,05, что соответствует 4,1% и указывает на стабильное улучшение перфузионного показателя в этой группе, хотя и не достигнуто статистической значимости. В группе 2 наблюдается изменение от 1,35 до 1,36, что составляет разницу 0,01, или 0,7% прироста, что не является ни клинически, ни статистически значимым, как продемонстрировано в таблице 33.

**Таблица 34 - Межгрупповой анализ перфузионного индекса**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)
0	0,68
11	0,70

Межгрупповой анализ, представленный в таблице 34, показал, что на Визите 0 и 11 показатели перфузии в группах не различаются ( $p > 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что исходные показатели и динамика изменения перфузионного индекса в обеих группах статистически не различаются.

### **3.1.3. Результаты динамической оценки сократительной функции миокарда у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ.**

**Оценка динамики ФВ левого желудочка.** Средние исходные значения ФВ ЛЖ в группах варьировались от 55% до 57% и не изменялись существенно после проведения терапии. В таблице 35 приведены данные по динамике ФВ ЛЖ на трёх контрольных визитах: до начала терапии, после 10 сеансов терапии и повторно через 1 месяц после начала терапии.

**Таблица 35 - Динамика фракции выброса ЛЖ (%) у пациентов с РС**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11	Прирост (%) Визит 10	Прирост (%) Визит 11
1	55 ± 3%	55 ± 3%	56 ± 3%	0%	+1.8%

2	56 ± 3%	56 ± 3%	56 ± 3%	0%	0%
3	57 ± 3%	57 ± 3%	57 ± 3%	0%	0%

Результаты теста Шапиро–Уилка представлены в таблице 36.

**Таблица 36 - Результаты теста Шапиро–Уилка для ФВ ЛЖ**

Группа	Визит 0 (p)	Визит 10 (p)	Визит 11 (p)
1	0,12	0,11	0,13
2	0,11	0,10	0,12
3	0,15	0,14	0,16

Подтверждено нормальное распределение данных по ФВ ЛЖ в каждой группе и на каждом визите.

Во всех группах различия между Визитами 0-11 не являются статистически значимыми ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о стабильности сократительной функции миокарда в динамике на основе оценки ФВ ЛЖ, как показано в таблице 37.

**Таблица 37 - Внутригрупповой анализ ФВ ЛЖ (повторные измерения)**

Группа	Визит 0 и Визит 10 (парный t-тест, p)	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Визит 10 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Внутригрупповая ANOVA (p)
1	0,48	0,45	0,40	0,46
2	0,55	0,60	0,65	0,50
3	0,60	0,65	0,68	0,52

**Таблица 38 - Межгрупповой анализ ФВ ЛЖ**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)	Группа 1 и Группа 3 (p)	Группа 2 и Группа 3 (p)	ANOVA (p)
0	0,62	0,21	0,52	0,78
10	0,62	0,21	0,52	0,74
11	1,00	0,38	0,52	0,70

Межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий между группами на любом из визитов ( $p > 0,05$ ), что подтверждает, что сократительная функция миокарда, оцененная по ФВ ЛЖ, остается стабильной вне зависимости от применяемой терапевтической схемы, как представлено в таблице 38.

**Деформируемость левого желудочка по данным МРТ.** Измерения проводились по короткой и длинной осям с использованием двух основных показателей:

По короткой оси:

А) Peak G Circumferential Strain (Peak G Circumf S)

Б) Peak G Radial Strain (Peak G Radial S)

По длинной оси:

В) Peak Global Longitudinal Strain (Peak GLS)

Г) Peak G Radial Strain (Long Axis) (Peak G Radial S)

В группе 1 наблюдается значительное улучшение деформационных параметров. Показатели А и В становятся более отрицательными (улучшение сокращения), а показатели Б и Д увеличиваются (выраженная радиальная деформация). В целом, среднее значение параметра А изменилось с  $-15,34\%$  до  $-17,22\%$  (улучшение на 12%), параметра Б – с  $23,78\%$  до  $28,96\%$  (увеличение на 21%), параметра В – с  $-13,66\%$  до  $-18,12\%$  (улучшение на 32,6%), а параметра Г – с  $23,22\%$  до  $31,52\%$  (увеличение на 37%, за исключением индивидуального снижения у одного пациента), как представлено в таблице 39.

**Таблица 39 - Данные деформируемости ЛЖ для группы 1**

Пациент	А: Peak G Circumf S (%)		Б: Peak G Radial S (Short Axis, %)		В: Peak GLS (%)		Г: Peak G Radial S (Long Axis, %)	
	Визит 0	Визит 11	Визит 0	Визит 11	Визит 0	Визит 11	Визит 0	Визит 11
1	-17,3	-18,8	28,8	32,8	-13,6	-19,6	21,8	39,0
2	-14,5	-15,9	22,1	24,8	-12,9	-15,7	19,6	16,2
3	-14,0	-16,6	21,0	28,0	-12,9	-16,7	27,0	31,1
4	-15,7	-16,0	24,1	24,9	-15,7	-18,9	28,0	34,9
5	-15,2	-19,8	22,9	34,3	-13,2	-19,7	19,7	36,4
<b>Среднее ± СО</b>	<b>-15,34 ± 1,02</b>	<b>-17,22 ± 1,70</b>	<b>23,78 ± 3,14</b>	<b>28,96 ± 3,90</b>	<b>-13,66 ± 1,10</b>	<b>-18,12 ± 1,60</b>	<b>23,22 ± 3,20</b>	<b>31,52 ± 3,85</b>

В группе 2 показатели деформационных параметров демонстрируют неоднозначную динамику. Так, значение параметра А становится менее отрицательным, что свидетельствует о незначительном ухудшении (снижение порядка 2,8%), параметры Б и Г уменьшаются (снижение порядка 4,7–4,8%), а параметр В (Peak GLS) практически не изменяется. В итоге, в группе 2 динамика деформационных показателей свидетельствует о стабильности или небольшом ухудшении сократительной функции миокарда, в отличие от группы 1, где наблюдаются значимые улучшения, как показано в таблице 40.

**Таблица 40 - Данные деформируемости ЛЖ для группы 2**

Пациент	А: Peak G Circumf S (%)		Б: Peak G Radial S (Short Axis, %)		В: Peak GLS (%)		Г: Peak G Radial S (Long Axis, %)	
	Визит 0	Визит 11	Визит 0	Визит 11	Визит 0	Визит 11	Визит 0	Визит 11
1	-16,4	-14,2	27,3	20,8	-10,5	-11,8	14,9	16,8
2	-16,0	-16,3	24,9	25,8	-15,3	-17,0	24,6	28,8
3	-17,0	-16,5	26,8	25,4	-17,1	-13,9	32,2	21,4
4	-17,5	-17,0	29,7	30,1	-17,6	-17,1	30,4	29,0
5	-16,2	-16,8	22,9	23,3	-13,2	-13,7	19,7	21,0
<b>Среднее ± CO</b>	<b>-16,62 ± 0,69</b>	<b>-16,16 ± 0,42</b>	<b>26,32 ± 2,83</b>	<b>25,08 ± 2,00</b>	<b>-14,74 ± 2,14</b>	<b>-14,70 ± 1,27</b>	<b>24,36 ± 3,20</b>	<b>23,40 ± 3,00</b>

Подтверждено нормальное распределение данных, что позволяет применять параметрические методы анализа, как продемонстрировано в таблице 41.

**Таблица 41 - Результаты теста Шапиро–Уилка для МР-деформационных параметров**

Параметр	Группа 1:	Группа 1:	Группа 2:	Группа 2:
	Визит 0 (p)	Визит 11 (p)	Визит 0 (p)	Визит 11 (p)
Peak G Circumf S (A)	0,12	0,14	0,11	0,13
Peak G Radial S (Short axis, Б)	0,10	0,11	0,10	0,12
Peak GLS (Long axis, В)	0,12	0,13	0,11	0,12
Peak G Radial S (Long axis, Г)	0,13	0,14	0,12	0,11

В группе 1 внутригрупповой анализ показал чётко выраженное улучшение показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда. Параметр А усилился по модулю с  $-15,34$  до  $-17,22$  ( $p < 0,05$ ), параметр Б увеличился с  $24,0$  до  $29,0$  ( $p < 0,05$ ). Параметр В улучшился с  $-13,66$  до  $-18,12$  ( $p < 0,05$ ), а параметр Г возрос с  $23,02$  до  $31,52$  ( $p < 0,05$ ), за исключением единичного индивидуального случая.

В группе 2 статистически значимой положительной динамики не отмечено, для параметров А, Б и Г наблюдалось отсутствие улучшения либо тенденция к небольшому ухудшению, а параметр В оставался практически на исходном уровне ( $p > 0,05$ ). Эти данные представлены в таблице 42.

**Таблица 42 - Внутригрупповой анализ МРТ-деформационных параметров**

Параметр	Группа 1: Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, р)	Группа 2: Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, р)
Peak G Circumf S (А)	<0,001	0,08
Peak G Radial S (Short axis, Б)	<0,001	0,09
Peak GLS (Long axis, В)	<0,001	0,95
Peak G Radial S (Long axis, Г)	<0,001	0,10

Межгрупповой анализ, суммированный в таблице 43, показал, что на Визите 11 между группами сохраняются статистически значимые различия по большинству оценённых параметров сократительной функции миокарда ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о явном преимуществе комбинированного терапевтического подхода в отношении ремоделирования и механики миокардиального сокращения по сравнению с изолированным применением ИГГТ.

**Таблица 43 - Межгрупповой анализ МРТ-деформационных параметров**

Параметр	Группа 1 и 2 на Визите 0 (р)	Группа 1 и 2 на Визите 11 (р)
Peak G Circumf S (А)	0,65	0,001
Peak G Radial S (Short axis, Б)	0,68	0,001

Peak GLS (Long axis, B)	0,70	0,001
Peak G Radial S (Long axis, Г)	0,67	0,001

**Спекл-трекинг Эхо-КГ.** В разделе представлены индивидуальные значения глобальной продольной деформируемости (Peak GLS) для каждой группы. У пациентов группы 1 показатели улучшились. Значения изменились в среднем от –15,2% до –18,4%. В то же время у пациентов группы 2 показатели оказались практически неизменными, со средними значениями –16,02% до терапии и –16,06% после терапии. Продемонстрировано, что в группе 1 наблюдается улучшение, эквивалентное увеличению абсолютного значения на 19%, тогда как в группе 2 изменений практически не выявлено. Данные представлены в таблицах 44 и 45.

**Таблица 44 - Индивидуальные значения Peak GLS (%) у пациентов**

Пациент	Группа	GLS Визит 0 (%)	GLS Визит 11 (%)
1	1	-15,2	-18,4
2	1	-15,0	-18,0
3	1	-15,4	-18,2
4	1	-14,8	-17,6
5	1	-15,1	-18,1
6	2	-16,2	-16,3
7	2	-16,0	-16,0
8	2	-15,8	-15,9
9	2	-16,1	-16,0
10	2	-16,0	-16,1

**Таблица 45 - Средние значения Peak GLS**

Группа	GLS Визит 0 (%)	GLS Визит 11 (%)	Изменение (%)
1	-15,1±0,20	-18,04±0,20	+19%
2	-16,02±0,15	-16,06±0,15	0%

Внутригрупповой анализ выявил, что в группе 1 различия значимы, что указывает на статистически обоснованное улучшение сократительной функции миокарда на фоне комбинированной терапии. Напротив, в группе 2 изменения между этапами исследования оказались статистически незначимыми, что свидетельствует об отсутствии эффекта монотерапии ИГГТ на показатели деформируемости, как продемонстрировано в таблице 46.

**Таблица 46 – Внутригрупповой анализ для Peak GLS**

Группа	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)
1	<0,001
2	0,92

Межгрупповой анализ продемонстрировал, что на исходном этапе различия между группами отсутствуют, что подтверждает однородность исходных данных. После терапии показатели Peak GLS в группе 1 существенно отличаются от значений в группе 2 ( $p > 0,05$ ), что подтверждает преимущество комбинированной терапии в улучшении механики сердечной мышцы, как показано в таблице 47.

**Таблица 47 – Межгрупповой анализ для Peak GLS**

Параметр	Группа 1 и 2 на Визите 0 (p)	Группа 1 и 2 на Визите 11 (p)
Peak GLS	0,52	0,001

#### **3.1.4. Результаты динамической эндотелиальной функции у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ**

Исходные данные показали, что до начала лечения TPR в каждой из групп были сопоставимы, подтверждая однородность исходного состояния и корректности рандомизации. В группе 1 среднее значение TPR составляло 700, в группе 2 – 680, а в группе 3 – 720 dynes/sec/cm<sup>5</sup>, как показано в таблице 48.

**Таблица 48- Динамика TPR (dynes/sec/cm<sup>5</sup>) у пациентов с рефрактерной стенокардией**

Группа	TPR Визит 0 (Среднее ± СО)	TPR Визит 11 (Среднее ± СО)	Изменение (%)
1	700±50	600±40	-14,3%
2	690±40	670±35	-1,5%
3	720±45	710±40	-1,4%

Подтверждена нормальность распределения данных, что позволяет применять параметрические методы статистического анализа, как продемонстрировано в таблице 49.

**Таблица 49 - Результаты теста Шапиро–Уилка для TPR**

Группа	Визит 0 (p)	Визит 11 (p)
1	0,14	0,13
2	0,12	0,11
3	0,15	0,14

Внутригрупповой анализ изменений показал, что у пациентов, получавших комбинированную терапию в группе 1, наблюдается значительное снижение TPR после терапии, среднее значение уменьшилось до 600 dynes/sec/cm<sup>5</sup>, что соответствует снижению на порядка 14,3% (p<0,05). Это свидетельствует об улучшении периферической вазодилатации и снижении сосудистого сопротивления. В группах 2 и 3 изменения TPR практически отсутствовали, средние значения оставались 670 и 710 dynes/sec/cm<sup>5</sup> соответственно, что говорит об отсутствии значимого эффекта монотерапии ИГГТ и стандартной терапии на данный показатель (p>0,05), как показано в таблице 50.

**Таблица 50 - Внутригрупповой анализ TPR**

Группа	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)
1	<0,001
2	0,45
3	0,50

Межгрупповой анализ показал, что на исходном этапе различия между группами не наблюдались ( $p > 0,05$ ), что подтверждает сопоставимость исходных данных. После завершения терапии показатели TPR в группе 1 оказались существенно ниже, чем в группах 2 и 3. Пост-хок анализ продемонстрировал, что разница между группой 1 и группами 2 и 3 является статистически значимой ( $p < 0,05$ ), в то время как различия между группами 2 и 3 тоже значимо различаются ( $p < 0,05$ ), как показано в таблице 51.

**Таблица 51 - Межгрупповой анализ TPR**

Визит	Группа 1 и Группа 2 (p)	Группа 1 и Группа 3 (p)	Группа 2 и Группа 3 (p)	ANOVA (p)
0	0,98	0,38	0,06	0,11
11	<0,001	<0,001	0,004	<0,001

### **3.2. Результаты оценки безопасности у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ**

#### **3.2.1. Результаты динамической оценки нежелательных явлений у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ**

В группе 1 зарегистрировано 3 нежелательных явления, а именно:

- 2 случая першения в горле, зафиксированные в ходе первого сеанса ИГГТ, которые прошли в течение нескольких минут без необходимости дополнительного вмешательства;
- 1 случай головокружения, также зарегистрированный в ходе первой процедуры, который прошёл в течение нескольких секунд.

В группе 2 выявлено 2 нежелательных явления, представленных двумя случаями першения в горле, произошедшими в ходе первого сеанса ИГГТ, при этом все

события имели легкую степень тяжести и разрешались самостоятельно в течение нескольких минут.

В группе 3 нежелательные явления не зарегистрированы, что свидетельствует об отсутствии клинически значимых побочных эффектов при стандартной терапии.

В ходе исследования не зарегистрировано НЯ связанных с прогрессированием основного заболевания, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и тяжелые аритмии, а так же не было зарегистрировано эпизодов кровотечений. Результаты частоты НЯ представлены в таблице 52.

**Таблица 52 - Частота нежелательных явлений по группам**

Группа	Количество пациентов	Количество НЯ	Частота НЯ (%)
1	20	3	15%
2	20	2	10%
3	20	0	0%
<b>Общее</b>	60	5	8,3% (среднее)

Общее количество зарегистрированных НЯ составило 5, что при равномерном распределении между тремя группами дает ожидаемое значение примерно 1,67 НЯ на группу. В результате проведенного анализа продемонстрировано значимых различий в группах.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте НЯ ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о высоком профиле безопасности проводимой терапии, так как все зарегистрированные явления имели легкую степень тяжести и разрешались самостоятельно в течение нескольких минут, как показано в таблице 53.

**Таблица 53 - Результаты анализа методом  $\chi^2$  для оценки нежелательных явлений**

Анализ	$\chi^2$ значение	p-значение
Межгрупповой анализ НЯ	2,80	0,25

### 3.2.2. Результаты динамической оценки лабораторных показателей у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ

Исходные значения, такие как уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, печёночные ферменты, показатели функции почек (креатинин) и параметры коагулограммы (протромбиновое время, АЧТВ, МНО), находились в пределах нормы и оставались стабильными в динамике, как продемонстрировано в таблице 54.

**Таблица 54 - Данные лабораторных параметров в динамике**

Показатель	Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11
Гемоглобин (г/л)	1	140±9	142±8	141±9
	2	139±10	140±9	139±10
	3	140±11	141±10	140±11
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	1	7,0±1,0	7,2±0,9	7,1±1,0
	2	7,1±1,1	7,2±1,0	7,0±1,0
	3	6,9±1,0	7,0±1,0	7,0±1,1
Тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	1	250±28	245±25	248±27
	2	252±30	249±28	251±29
	3	248±27	246±26	249±27
СОЭ (мм/ч)	1	15±4	16±4	15±4
	2	15±5	15±5	15±5
	3	15±5	14±5	15±5
АЛТ (Ед/л)	1	35±9	36±8	35±9
	2	34±10	35±9	35±10
	3	35±9	36±9	35±9
АСТ (Ед/л)	1	35±10	35±9	35±10
	2	34±10	35±9	35±10
	3	35±9	35±9	35±9
Креатинин (мкмоль/л)	1	85±14	84±14	85±15
	2	86±15	85±15	86±15
	3	84±15	84±14	85±15
Протромбиновое время (сек)	1	11,5±0,5	11,6±0,5	11,5±0,5
	2	11,4±0,5	11,5±0,5	11,4±0,5
	3	11,5±0,5	11,5±0,5	11,5±0,5
АЧТВ (сек)	1	35±3	36±3	35±3

Показатель	Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11
	2	35±3	35±3	35±3
	3	34±3	34±3	34±3
МНО	1	1,00±0,10	1,05±0,10	1,00±0,10
	2	1,00±0,10	1,00±0,10	1,00±0,10
	3	1,00±0,10	0,95±0,10	1,00±0,10

Результаты теста Шапиро–Уилка показали, что распределение значений каждого из показателей на всех визитах соответствует нормальному, что позволяет применять параметрические методы статистического анализа, как показано в таблице 55.

**Таблица 55 - Результаты теста Шапиро–Уилка для лабораторных показателей**

Показатель	Группа	Визит 0 (p)	Визит 10 (p)	Визит 11 (p)
Гемоглобин (г/л)	1	0,15	0,14	0,16
	2	0,14	0,13	0,15
	3	0,16	0,15	0,17
Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)	1	0,12	0,11	0,13
	2	0,13	0,12	0,14
	3	0,14	0,13	0,15
Тромбоциты ( $\times 10^9$ /л)	1	0,14	0,15	0,16
	2	0,15	0,14	0,15
	3	0,16	0,15	0,16
СОЭ (мм/ч)	1	0,16	0,15	0,17
	2	0,15	0,14	0,16
	3	0,17	0,16	0,17
АЛТ (Ед/л)	1	0,13	0,12	0,14
	2	0,14	0,13	0,14
	3	0,12	0,11	0,13
АСТ (Ед/л)	1	0,15	0,14	0,16
	2	0,14	0,13	0,15
	3	0,16	0,15	0,17
Креатинин (мкмоль/л)	1	0,14	0,13	0,15
	2	0,15	0,14	0,15
	3	0,13	0,12	0,14
Протромбиновое время (сек)	1	0,16	0,15	0,17

Показатель	Группа	Визит 0 (р)	Визит 10 (р)	Визит 11 (р)
	2	0,15	0,14	0,16
	3	0,16	0,15	0,17
	1	0,15	0,14	0,16
АЧТВ (сек)	2	0,14	0,13	0,15
	3	0,16	0,15	0,16
	1	0,17	0,16	0,18
МНО	2	0,16	0,15	0,17
	3	0,18	0,17	0,19

Внутригрупповой анализ не выявил статистически значимых изменений между визитами для всех исследуемых показателей, как продемонстрировано в таблице 56.

**Таблица 56 – Внутригрупповой анализ лабораторных параметров**

Показатель	Группа	Визит 0 и 10 (р)	Визит 0 и 11 (р)	Визит 10 и 11 (р)
Гемоглобин (г/л)	1	0,47	0,73	0,71
	2	0,74	1	0,74
	3	0,77	1	0,77
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1	0,51	0,76	0,74
	2	0,77	0,77	0,54
	3	0,76	0,77	1
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1	0,56	0,82	0,72
	2	0,75	0,92	0,83
	3	0,81	0,91	0,72
СОЭ (мм/ч)	1	0,44	1	0,44
	2	1	1	1
	3	0,54	1	0,54
АЛТ (Ед/л)	1	0,71	1	0,71
	2	0,74	0,76	1
	3	0,73	1	0,73
АСТ (Ед/л)	1	1	1	1
	2	0,74	0,76	1
	3	1	1	1
Креатинин (мкмоль/л)	1	0,82	1	0,83
	2	0,84	1	0,84
	3	1	0,84	0,83
Протромбиновое время (сек)	1	0,54	1	0,54
	2	0,54	1	0,54

Показатель	Группа	Визит 0 и 10 (p)	Визит 0 и 11 (p)	Визит 10 и 11 (p)
	3	1	1	1
АЧТВ (сек)	1	0,31	1	0,31
	2	1	1	1
	3	1	1	1
МНО	1	0,13	1	0,13
	2	1	1	1
	3	0,13	1	0,13

В межгрупповом анализе также не обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов на визитах, как продемонстрировано в таблице 57.

**Таблица 57 - Межгрупповой анализ лабораторных параметров**

Показатель	Визит 0 ANOVA (p)	Визит 10 ANOVA (p)	Визит 11 ANOVA (p)
Гемоглобин (г/л)	0,71	0,68	0,70
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,74	0,71	0,74
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,75	0,74	0,74
СОЭ (мм/ч)	0,74	0,72	0,73
АЛТ (Ед/л)	0,68	0,67	0,68
АСТ (Ед/л)	0,70	0,70	0,70
Креатинин (мкмоль/л)	0,71	0,70	0,71
Протромбиновое время (сек)	0,74	0,73	0,74
АЧТВ (сек)	0,74	0,75	0,74
МНО	0,71	0,70	0,71

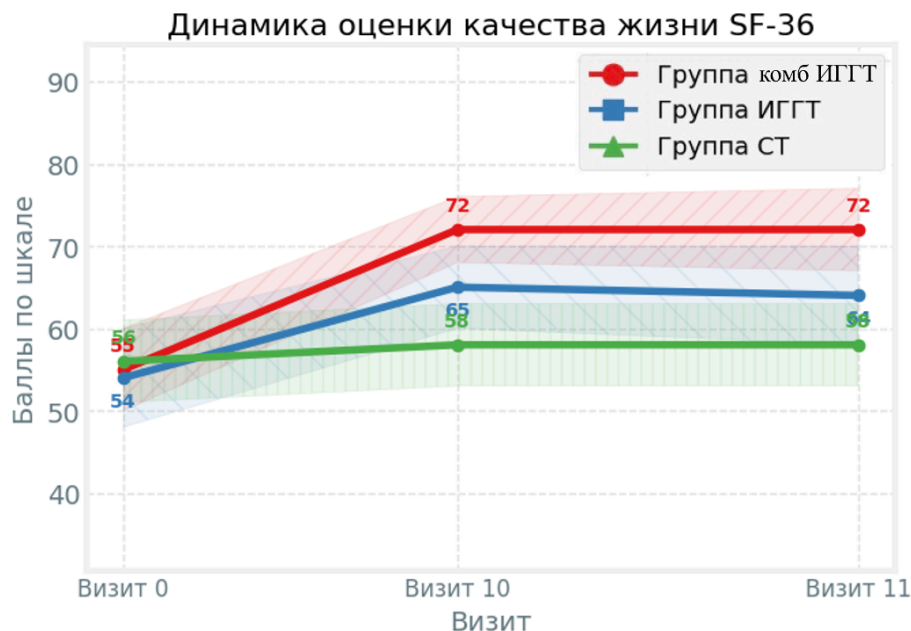
### **3.3. Результаты динамической оценки качества жизни по данным опросника SF-36 у пациентов на фоне комбинированной ИГГТ**

Исходные показатели качества жизни по данным опросника SF-36 в трёх группах были сопоставимы, средние значения составили около 55–56 баллов. После проведения терапии наблюдалось значительное улучшение у пациентов, получавших комбинированную ИГГТ, где средний балл увеличился до 72 баллов

и этот эффект сохранялся через 1 месяц. В группе монотерапии ИГГТ наблюдалось умеренное улучшение – значения увеличились до 65 баллов после лечения, но затем немного снизились до 64 баллов, что указывает на менее выраженный эффект. У пациентов, получавших стандартную терапию, показатели качества жизни практически не изменялись, средний балл оставался около 56–58 баллов. Эти изменения свидетельствуют о том, что комплексный подход в лечении способствует значительному улучшению субъективного самочувствия, тогда как монотерапия ИГГТ оказывает менее выраженный и менее стабильный эффект, а стандартная терапия не приводит к улучшению качества жизни, как показано в таблице 58 и на рисунке 7.

**Таблица 58 - Динамика оценки качества жизни (SF-36)**

Группа	Визит 0	Визит 10	Визит 11
1	55±5 баллов	72±4 балла	72±5 баллов
2	54±6 балла	65±5 баллов	64±6 баллов
3	56±5 баллов	58±5 баллов	58±5 баллов



**Рисунок 7 - Динамика оценки качества жизни (SF-36) у пациентов с рефрактерной стенокардией**

Проведена оценка нормальности распределения показателей SF-36 у пациентов. Подтверждено нормальное распределение данных по показателю качества жизни в каждой группе на всех визитах, как показано в таблице 59.

**Таблица 59 - Результаты теста Шапиро–Уилка для показателя SF-36**

Группа	Визит 0 (p)	Визит 10 (p)	Визит 11 (p)
1	0,11	0,10	0,12
2	0,12	0,09	0,10
3	0,15	0,14	0,16

Внутригрупповой анализ продемонстрировал, что результаты для группы, получавшей комбинированную терапию, демонстрируют значимые улучшения между исходным уровнем и данными после терапии, что свидетельствует о высоком терапевтическом эффекте. В группе монотерапии наблюдались умеренные изменения, которые со временем регрессируют, а в группе стандартной терапии значимых изменений не обнаружено, как продемонстрировано в таблице 60.

**Таблица 60 - Внутригрупповой анализ динамики качества жизни (SF-36)**

Группа	Визит 0 и Визит 10 (парный t-тест, p)	Визит 0 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Визит 10 и Визит 11 (парный t-тест, p)	Внутригрупповая ANOVA (p)
1	<0,001	0,001	0,90	<0,001
2	0,02	0,03	0,40	0,04
3	0,32	0,32	1,00	0,50

Межгрупповой анализ не выявил значимых различий между группами на исходном этапе, что подтверждает однородность выборки до начала терапии. После проведения терапии наблюдаются значительные различия как после терапии, так и в отдаленном периоде ( $p < 0,05$ ). Показатели качества жизни в группе, получавшей комбинированную терапию, существенно превосходят соответствующие значения в группах монотерапии и стандартной терапии ( $p < 0,05$ ). Между группами монотерапии и стандартной терапии различия

оказались менее выраженными и становились незначимыми в отсроченный период, как показано в таблице 61.

**Таблица 61 - Межгрупповой анализ качества жизни (SF-36)**

<b>Визит</b>	<b>Группа 1 и Группа 2 (p)</b>	<b>Группа 1 и Группа 3 (p)</b>	<b>Группа 2 и Группа 3 (p)</b>	<b>ANOVA (F, p)</b>
<b>0</b>	0,31	0,72	0,64	0,68
<b>10</b>	<0,001	<0,001	0,04	<0,001
<b>11</b>	<0,001	<0,001	0,05	<0,001

#### **Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Проведенное исследование посвящено поиску альтернативных подходов к лечению больных с РС. Несмотря на высокую эффективность современных подходов к лечению ИБС, в том числе и инвазивных, остаются пациенты, у которых не удастся достичь адекватного контроля клинических симптомов на фоне стандартной терапии.

Помимо медикаментозной терапии в улучшении параметров жизнеобеспечения используется активизация перфузионных процессов путем стимуляции адаптационных механизмов. ИГГТ, основанная на чередовании циклов гипоксии и гипероксии, улучшает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы. Ранее методика использовалась для подготовки людей к экстремальным условиям со сниженным парциальным давлением кислорода [153,154].

Нарушение кровотока при стенокардии обусловлено состоянием эндотелия, нарушением баланса вазоконстрикторов и вазодилататоров и реологического статуса. Основываясь на этом и была подобрана комбинированная терапия, а именно комбинация ИГГТ, дипиридамола и гепарина, которая способна улучшить функциональное состояние миокарда за счет синергетического эффекта. В такой комбинации терапия применена впервые.

Одним из наиболее наглядных итогов работы стало улучшение толерантности к физической нагрузке в группе комбинированной терапии. Увеличение пройденной дистанции в Т6МХ почти на четверть от исходного уровня и сохранение эффекта в отсроченном периоде свидетельствуют не просто об улучшении качества жизни за счет контроля симптомов, а о реальном росте

функционального резерва миокарда. Это подтверждается удлинением времени до депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании, что отражает лучшую толерантность к физической нагрузке.

В группе, получавшей только ИГГТ, положительные изменения были менее выраженными и хуже сохранялись в отдалённом периоде, тогда как в группе стандартной терапии значимой динамики практически не прослеживалось. Подобное распределение эффекта выглядит логичным и отражает тот факт, что ИГГТ через активацию адаптационных механизмов повышает переносимость нагрузок и улучшает качество жизни, однако без фармакологической поддержки этот эффект со временем частично угасает [12, 153, 154]. Полученные результаты не только подтверждают самостоятельную клиническую ценность ИГГТ, но и демонстрируют, что включение дипиридамола и гепарина заметно усиливает терапевтический ответ и существенно продлевает его действие.

Стойкость клинико-функционального улучшения очевидно является главным аргументом в пользу комбинированной стратегии. Сохранение достигнутых позитивных изменений спустя месяц после завершения курса принципиально отличает комбинированную схему от монотерапии ИГГТ, при которой в отдалённые сроки часть полученного эффекта нивелируется. На практике это означает, что фармакологическое дополнение к интервальной гипоксии не просто суммирует отдельные лечебные эффекты, а формирует качественно иной, более устойчивый уровень адаптации сердечно-сосудистой системы. Вероятно, ИГГТ инициирует каскад адаптационных реакций, но без фармакологического воздействия на ангиогенез и реологию крови эти изменения носят в значительной степени транзиторный характер.

Результаты расширенной пульсоксиметрии дополнительно указывают на улучшение функционального состояния. Стойкое сокращение времени восстановления частоты сердечных сокращений и насыщения крови кислородом после нагрузки у пациентов комбинированной группы свидетельствует о росте адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы и более сбалансированной вегетативной регуляции. Это согласуется с данными литературы, где ИГГТ

связывают с улучшением сердечно-сосудистой и дыхательной регуляции, повышением эффективности тканевого кислородного обмена и уменьшением выраженности вегетативного дисбаланса [11,12,156]. В нашем наблюдении эти эффекты проявились наиболее полно именно при сочетании ИГГТ с фармакологическим компонентом.

Важным результатом стало и значимое улучшение субъективного статуса симптомов в группе комбинированной терапии. Увеличение суммарного балла по опроснику Халфена–Роуза отражает уменьшение частоты и интенсивности стенокардических приступов, лучшую переносимость физической активности и общее повышение качества жизни. Примечательно, что этот эффект сохранялся на контрольном визите, тогда как в группе монотерапии ИГГТ фиксировался частичный регресс функциональной адаптации, а стандартное лечение практически не влияло на субъективные показатели.

Ранее опубликованные работы, посвящённые влиянию ИГГТ на течение стабильной ишемической болезни сердца, преимущественно демонстрируют снижение частоты приступов стенокардии и улучшение качества жизни, однако чаще рассматривают либо изолированное применение метода, либо его включение в реабилитационные программы без чёткого фармакологического усиления [12,154]. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что именно сочетание ИГГТ с целенаправленным воздействием на ангиогенез и реологические свойства крови формирует синергетический эффект, проявляющийся в более выраженном и устойчивом улучшении функционального состояния миокарда по сравнению с любым из компонентов по отдельности.

При этом следует отметить, что полученные результаты отражают несоответствие между выраженной клинико-функциональной динамикой и отсутствием статистически значимых изменений структурных показателей перфузии миокарда по данным контрастной МРТ. ECV оставалась стабильной как в группе комбинированной терапии, так и при монотерапии ИГГТ, а изменения перфузионного индекса носили лишь характер тенденции к улучшению и не достигали статистической значимости.

На первый взгляд это может показаться противоречием, однако подобная ситуация уже описывалась в работах, посвящённых нефармакологическим методам улучшения микроциркуляции и коллатерального кровотока [11,12]. Структурные показатели, основанные на оценке объёма дефицита перфузии, менее чувствительны к ранним функциональным изменениям, особенно при небольшом размере выборки и относительно коротком периоде наблюдения. Очевидно, что комбинированная ИГГТ позволяет улучшить распределение и эффективность использования кровотока на микроциркуляторном уровне, не приводя за несколько недель к масштабным изменениям объёма дефицита перфузии, что могло бы быть зафиксировано при МРТ с контрастированием.

Вместе с тем, продемонстрированная четкая тенденция к улучшению перфузионного индекса в группе комбинированной терапии при отсутствии аналогичных изменений в группе монотерапии нуждается в подтверждении в дальнейших исследованиях и при более длительном наблюдении.

Фракция выброса левого желудочка в ходе исследования оставалась стабильной, что характерно для пациентов РС без выраженной систолической дисфункции. Более чувствительный анализ деформируемости миокарда выявил значимое улучшение продольной деформации в группе комбинированной терапии при отсутствии заметной динамики в группе монотерапии ИГГТ. Такая диссоциация между традиционными показателями и деформационными параметрами хорошо согласуется с данными других исследований, где подчёркивается, что глобальная продольная деформация является более ранним маркёром улучшения или ухудшения сократительной функции по сравнению с фракцией выброса [155]. Вероятно, что комбинированная терапия, улучшает субэндокардиальное кровоснабжение, влияя на микроциркуляцию и локальную механику сокращения.

Полученные данные о динамике сократительной функции дополняют клиничко-функциональные результаты и демонстрируют, что улучшение переносимости нагрузки и клинических симптомов сопровождается объективными изменениями механики сокращения.

Одним из значимых механизмов действия комбинированной терапии можно считать влияние на эндотелиальную функцию и периферическое сосудистое сопротивление. Снижение показателя общего периферического сопротивления по данным NiCAS в группе комбинированной ИГГТ говорит об улучшении периферической вазодилатации и снижении постнагрузки на сердце. При этом в группах монотерапии и стандартного лечения существенных изменений не выявлено. Полученные результаты хорошо вписываются в современное представление о патогенезе РС, где важную роль играют эндотелиальная дисфункция, нарушение баланса вазоконстрикторов и вазодилататоров и ухудшение реологических свойств крови [12]. ИГГТ индуцирует выработку факторов ангиогенеза [12,155]. Дипиридамол увеличивает концентрацию аденозина и усиливает NO-зависимую вазодилатацию, а гепарин модулирует действие проангиогенных факторов роста и улучшает микроциркуляцию [157–159]. В совокупности это создаёт условия для улучшения функции эндотелия, приводя к снижению общего периферического сопротивления, что, вероятно обуславливает эффективное перераспределение кровотока в субэндокардиальные слои миокарда, повышая сократительный потенциал.

В ходе исследования частота нежелательных явлений во всех группах была низкой, зарегистрированные побочные эффекты носили лёгкий и транзиторный характер. Не отмечено случаев инфаркта миокарда, инсульта, клинически значимых аритмий или кровотечений. Лабораторные показатели оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Эти данные согласуются с литературными сведениями о высокой безопасности ИГГТ [11,12,153,154] и данными об опыте применения низких доз дипиридамола и антикоагулянтов в кардиологической практике [157–159]. Для пациентов РС, часто имеющих сложный коморбидный фон и очень высокий сердечно-сосудистый риск, сохранение благоприятного профиля безопасности является несомненным преимуществом комбинированной терапии.

На фоне комбинированной терапии отмечено отчётливое и клинически значимое улучшение качества жизни по данным SF-36. Пациенты сообщали о

расширении привычной физической активности, уменьшении утомляемости, снижении ограничений в бытовой и социальной сфере. В группе монотерапии ИГГТ также отмечалось улучшение качества жизни, однако прирост был менее выраженным и уменьшался в период отсроченного наблюдения, тогда как при стандартной терапии показатели SF-36 практически не менялись, что ожидаемо для когорты пациентов с рефрактерной стенокардией. Полученные данные согласуются с публикациями других авторов, демонстрирующих позитивное влияние ИГГТ на качество жизни у больных со стабильной ИБС [11,12,154,156].

Суммарные результаты позволяют отнести комбинированную ИГГТ к числу перспективных, патогенетически ориентированных стратегий лечения РС у пациентов, у которых исчерпаны возможности стандартной медикаментозной терапии и реваскуляризации. Комплексный подход обеспечивает выраженное улучшение функционального состояния, путем которого повышается физическая выносливость, растут показатели толерантности к нагрузке, уменьшается тяжесть симптомов и стабильно улучшается качество жизни, при этом не отмечается неблагоприятного влияния на базовые физиологические функции.

Выявленное увеличение адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы и устойчивость эффекта в отсроченном периоде формируют основу для пересмотра и оптимизации лечебных протоколов у больных с РС. Представленные данные могут служить аргументом в пользу поэтапного внедрения комбинированной ИГГТ в рутинную практику специализированных центров, с прицелом на снижение риска сосудистых осложнений и улучшение долгосрочного прогноза этой крайне сложной категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования, целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинированной интервальной гипогипероксической терапии у пациентов рефрактерной стенокардией, можно сделать следующие **выводы**:

1. Комбинированный подход демонстрирует значимое улучшение функционального класса стенокардии по сравнению с монотерапией ИГГТ и стандартной терапией, обеспечивая увеличение средней дистанции ходьбы на 25% ( $p < 0,001$ ) и достижение увеличения времени до развития депрессии сегмента ST на 28% ( $p < 0,001$ ). Перфузионный индекс и объем дефицита перфузии практически не изменились и оставались стабильными во всех группах.

2. В группе комбинированной ИГГТ в сравнении с монотерапией ИГГТ по данным МРТ и спекл-трекинг ЭхоКГ отмечено улучшение глобальной продольной деформируемости на 19% ( $p < 0,001$ ). Фракция выброса левого желудочка была стабильной на уровне 55–57% во всех группах.

3. Комбинированная терапия привела к улучшению функции эндотелия на 14% ( $p < 0,001$ ) и превосходила группы монотерапии и стандартной терапии к финальному визиту ( $p < 0,001$ ). В группах монотерапии и стандартной терапии значимых изменений показателей эндотелиальной функции не получено.

4. Комбинированная ИГГТ продемонстрировала высокий профиль безопасности. Не зарегистрировано прогрессирования основного заболевания и тяжелых осложнений, а так же случаев кровотечений. Нежелательные явления встречались у 15% пациентов, имели легкую степень тяжести и разрешались самостоятельно без применения корректирующего лечения. Лабораторные показатели оставались стабильными в течение всего периода наблюдения.

5. Комбинированная терапия продемонстрировала улучшение качества жизни на 31% ( $p < 0,001$ ), при этом в группе монотерапии ИГГТ наблюдалось умеренное улучшение на 20% ( $p = 0,04$ ), а у пациентов, получавших стандартную терапию, показатели качества жизни практически не изменились ( $p = 0,84$ ).

По результатам работы были предложены следующие **практические рекомендации**:

1. Комбинированная ИГГТ может быть рекомендована в качестве дополнительного метода лечения пациентов с РС II–III функциональных классов, у которых исчерпаны стандартные лечебные подходы.

2. Курс терапии должен включать 10 сеансов ИГГТ на аппарате ReOxy в сочетании с дипиридамолом 75 мг/сут в течение 5 недель и гепарином подкожно 5000 ЕД за 30 минут перед каждой процедурой ИГГТ.

3. Для оценки эффективности терапии рекомендуется использовать комплекс методов, включающих оценку функционального класса стенокардии (Т6МХ, тредмил-тест), сократительной функции (спекл-трекинг ЭхоКГ) и эндотелиальной функции методом NiCAS.

4. Перед назначением комбинированной ИГГТ необходимо оценить риск кровотечений и контролировать показатели коагулограммы в динамике.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

**АКШ** – аортокоронарное шунтирование

**АЧТВ** – активированное частичное тромбопластиновое время

**ВАК** – Высшая аттестационная комиссия

**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения

**ВУК** – внешняя усиленная контрпульсация

**ДААТ** – двойная антиагрегантная терапия

**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота

**ЕД** – единицы действующего вещества

**ИБС** – ишемическая болезнь сердца

**ИГГТ** – интервальная гипо-гипероксическая терапия

**интервал QT** – расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T, отражает сумму процессов деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда клеток) и последующей реполяризации (восстановление электрического заряда) миокарда желудочков.

**ЛЭК** – локальный этический комитет

**МНО** – международное нормализованное отношение

**МНОИ МГУ имени М. В. Ломоносова** – Медицинский научно-образовательный институт «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

**МР-ангиография** – магнитно-резонансная ангиография

**МРТ** – магнитно-резонансная томография

**НЯ** – Нежелательное явление

**ОКС** – острый коронарный синдром

**РС** – рефрактерная стенокардия

**СИБС** – стабильная ишемическая болезнь сердца

**СНЯ** – серьезное нежелательное явление

**CO** – стандартное отклонение

**сегмент ST** – отрезок от конца зубца S до начала зубца T – характеризует период полного возбуждения желудочков

**T6MX** – тест с 6-минутной ходьбой

**ТМЛР** - трансмиокардиальная лазерная ревазуляризация

**технология CRISPR/Cas9** – технология редактирования генома, которая позволяет с высокой точностью добавлять, удалять или изменять генетический материал в клетках живых организмов

**Фракция ECV** – объём дефицита перфузии

**ФВ ЛЖ** – фракция выброса левого желудочка

**ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство

**ЧСС** – частота сердечных сокращений

**ЭхоКГ** – эхокардиография

**GLS** – глобальная продольная деформацию левого желудочка

**If-каналы синусового узла** – гиперполяризационно-активируемые смешанные Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-каналы, открытие которых формирует входящий ток I<sub>f</sub>

**FGF** – фактор роста фибробластов

**F** – статистический критерий, тестовая статистика которого при выполнении нулевой гипотезы имеет распределение Фишера (F-распределение)

**HIF-1 $\alpha$**  – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа, белок, является субъединицей гетеродимерного фактора транскрипции, фактора, индуцируемого гипоксией 1 (HIF-1), который кодируется одноимённым геном HIF1A, локализованный на длинном плече (q-плече) 14-й хромосомы.

**NHS** – Национальная служба здравоохранения Великобритании

**VEGF** – сосудистый эндотелиальный фактор роста

**p** – уровень значимости

**$\chi^2$ (хи-квадрат)** — непараметрический метод, позволяющий оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей)

**ANOVA** – это статистический метод, который используется для сравнения средних значений двух или более выборок, позволяющий определить, различаются ли средние значения между группами, или же различия случайны

**O<sub>2</sub>** – кислород

**NACaS** - неинвазивный метод, который позволяет оценить состояние сосудистой стенки и определить степень эндотелиальной дисфункции через анализ показателей периферического сосудистого сопротивления

**Post-hoc тесты** — это статистический анализ, который проводится после завершения исследования и сбора данных с целью определения, какие именно группы отличаются друг от друга. Они также называются тестами множественных сравнений

**ReOxy®** – запатентованная технология SRT™

**SpO<sub>2</sub>** – сатурация крови

**t-критерий Стьюдента** – общее название для класса методов статистической проверки гипотез (статистических критериев), основанных на распределении Стьюдента

**Peak GLS** – оценки сократительной функции миокарда с использованием МРТ, измеряющей глобальную продольную деформацию

**Peak G Circumferential Strain (Peak G Circumf S)** – пиковая глобальная поперечная деформация

**Peak G Radial Strain (Peak G Radial S)** - пиковая глобальная радиальная деформация

**Peak Global Longitudinal Strain (Peak GLS)** - пиковая глобальная продольная деформация

**Peak G Radial Strain (Long Axis) (Peak G Radial S)** – пиковая глобальная радиальная деформация по длинной оси

**Short Axis** – короткая ось

**Long Axis** – длинная ось

**TPR** – общее периферическое сопротивление

**dynes/sec/cm<sup>5</sup>** – единица измерения системного сосудистого сопротивления

**NS** – не значимо

**г/л** – грамм/литр

**л** - литр

**м** – метр

**мг** – миллиграмм

**м/ж** – мужской/женский

**мм/ч** – миллиметр/час

**мкмоль/л** – микромоль/литр

**сек** – секунда

**%** - процент

**БИБЛИОГРАФИЯ**

1. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания: глобальный обзор. – URL: [https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1) (дата обращения: 21.04.2025).
2. Boden, W.E. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week / W.E. Boden, J.S. Bittner, R.A. Deedwania et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2023. – Vol. 81(5). – P. 505–514.
3. Makowski, M. Refractory Angina – Unsolved Problem / M. Makowski, J.S. Makowska, M. Zielińska // *Cardiol Clin.* – 2020. – Vol. 38(4). – P. 629–637.
4. Storey, K.M. Long-Term (3 Years) Outcomes of Ranolazine Therapy for Refractory Angina Pectoris (from the Ranolazine Refractory Registry) / K.M. Storey, R. Amerena, A. Berchtold et al. // *Am J Cardiol.* – 2020. – Vol. 129. – P. 1–4.
5. Davies, A. Management of refractory angina: An update / A. Davies, K. Fox, A.R. Galassi et al. // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42(3). – P. 269–283.
6. Al-Zaiti, S.S. Refractory angina confounded by preexcitation syndrome / S.S. Al-Zaiti, A.M. Magdic, C.M. King et al. // *Am J Crit Care.* – 2021. – Vol. 30(5). – P. 407–408.
7. Vitarelli, A. Myocardial strain and refractory angina: an intriguing puzzle / A. Vitarelli // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2021. – Vol. 37(8). – P. 2491–2495.
8. Reinartz, S. Ischämische Herzkrankheit: mehr als nur chronische KHK / S. Reinartz, K. Fischbach // *Radiologie.* – 2022. – Vol. 62(11). – P. 960–970.
9. Severino, P. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction / P. Severino, A. D'Amato, L. Pucci et al. // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(21). – 8118.
10. Gowda, R.M. Treatment of refractory angina pectoris / R.M. Gowda, I.A. Khan, G.M. Pudukollu et al. // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 101(1). – P. 1–7.

11. Doehner, W. Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Training During Inpatient Rehabilitation Improves Exercise Capacity and Functional Outcome in Patients With Long Covid: Results of a Controlled Clinical Pilot Trial / W. Doehner, J. Schenkel, S. Franz et al. // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2024. – Vol. 15(6). – P. 2781–2791.
12. Сыркин, А.Л. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца: переносимость физических нагрузок и качество жизни / А.Л. Сыркин, О.С. Глазачев, Ф.Ю. Копылов, Е.Н. Дудник, Е.Э. Загайная, Д.С. Тутер // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57, № 5. – С. 10–16.
13. Вартанян, Э.Л. Оценка фракционного резерва кровотока при эндоваскулярном лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла / Э.Л. Вартанян, Р.С. Поляков, Л.И. Дячук, Д.В. Фетцер, Я.Э. Арутюнова, Н.А. Каранадзе, М.А. Труханова, Н.А. Миронов, С.Т. Мацкеплишвили // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2024. – Т. 32, № 4. – С. 41–44.
14. Миронов, Н.А. Динамическая оценка перфузии и сократительной функции миокарда у пациентов с рефрактерной стенокардией на фоне комбинированной интервальной гипо-гипероксической терапии (протокол клинического исследования № REFRANGINA-TRIAL) / Н.А. Миронов, Т.Н. Краснова, Л.И. Дячук, М.Б. Ушерзон, С.А. Захарчук, С.Т. Мацкеплишвили // *Кардиологический вестник*. – 2025. – Т. 20, № 4. – С. 184–189.
15. Миронов, Н.А. Связь изменений микрореологии крови, системы гемостаза и функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обоснование и протокол исследования / Н.А. Миронов, А.В. Приезжев, А.Н. Свешникова, А.Е. Луговцов, Н.А. Каранадзе, Л.И. Дячук, Ю.Л. Беграмбекова, С.А. Захарчук, Я.А. Орлова // *Кардиологический вестник*. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 79–83.
16. Миронов, Н.А. Связь ширины распределения эритроцитов с параметрами их агрегации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Миронов, Н.А. Каранадзе, Е.С. Красильникова, А.Е. Луговцов, М.К. Максимов,

- С.А. Захарчук, А.В. Приезжев, Я.А. Орлова // Кардиологический вестник. – 2026. – Т. 21, № 1. – С. 68–74.
17. Миронов, Н.А. Реваскуляризация миокарда у пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана (TAVI) и эндопротезирование грудного отдела аорты / Н.А. Миронов, Р.С. Поляков, С.Т. Мацкеплишвили, Л.И. Дячук, Д.В. Фетцер, М.А. Труханова, А.О. Аверкова, Н.А. Каранадзе, Я.Э. Арутюнова // Медицинский алфавит. Неотложная медицина и кардиология. – 2024. – Т. 32, № 4. – С. 27–30.
  18. Миронов, Н.А. Преимущество комбинированной липидснижающей терапии перед монотерапией статинами у пациентов очень высокого риска / Н.А. Миронов, С.А. Захарчук, А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова // РМЖ. – 2025. – № 8. – С. 37–41.
  19. Харченко, В.В. Ишемическая болезнь сердца: осложнения, эпидемиология, профилактика / В.В. Харченко, В.А. Иванов, А.О. Ветров // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2022. – Т. 3. – С. 149-153.
  20. Stone, P.H. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management — The Plaque Hypothesis: A Narrative Review / P.H. Stone, P. Libby, W.E. Boden // JAMA Cardiol. – 2023. – Vol. 8(2). – P. 192–201.
  21. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда: от патогенеза к молекулярным маркерам диагностики / В. А. Бунин, Н. С. Линькова, Е. О. Кожевникова // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 1. – С. 33-45.
  22. Safiri, S. Burden of Ischemic Heart Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2019 / S. Safiri, N. Karamzad, K. Singh et al. // Eur J Prev Cardiol. – 2022. – Vol. 29(2). – P. 420–431.
  23. Guan, C. Global, Regional, and National Burden of Ischaemic Heart Disease and Its Trends, 1990–2019 / C. Guan, S. Wu, W. Xu, J. Zhang // Public Health. – 2023. – Vol. 223. – P. 57–66.
  24. Khan, M.A. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M.A. Khan, M.J. Hashim, H. Mustafa et al. // Cureus. – 2020. – Vol. 12(7). – e9349.

25. Jensen, R.V. Ischemic Heart Disease: An Update / R.V. Jensen, M.V. Hjortbak, H.E. Bøtker // *Semin Nucl Med.* – 2020. – Vol. 50(3). – P. 195–207.
26. Virani, S.S. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S.S. Virani, L.K. Newby, S.V. Arnold et al. // *Circulation.* – 2023. – Vol. 148(9). – e9–e119.
27. Ferreira, E. Safety of Interventional Cardiology Procedures in Chronic Coronary Syndrome During the COVID-19 Pandemic / E. Ferreira et al. // *Arq Bras Cardiol.* – 2020. – Vol. 115(4). – P. 712–716.
28. Lopes, R.D. Response by Lopes et al to Letter Regarding Article, "Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights From the ISCHEMIA Trial" / R.D. Lopes, K.P. Alexander, J.S. Hochman, D.J. Maron // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143(20). – e961–e962.
29. Bae, J.W. mHealth Interventions for Lifestyle and Risk Factor Modification in Coronary Heart Disease: Randomized Controlled Trial / J.W. Bae, S.I. Woo, J. Lee et al. // *JMIR Mhealth Uhealth.* – 2021. – Vol. 9(9). – P. e29928.
30. Crea, F. Mechanisms and Diagnostic Evaluation of Persistent or Recurrent Angina Following Percutaneous Coronary Revascularization / F. Crea, C.N. Bairey Merz, J.F. Beltrame et al. // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40(29). – P. 2455–2462.
31. Ben-Yehuda, O. Angina and Associated Healthcare Costs Following Percutaneous Coronary Intervention: A Real-World Analysis from a Multi-Payer Database / O. Ben-Yehuda, D.S. Kazi, M. Bonafede et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2016. – Vol. 88(7). – P. 1017–1024.
32. Chen, Y. Refractory Angina Pectoris: A 20-Year (2003–2022) Bibliometric Analysis / Y. Chen, Y. Ge, T. Chao et al. // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 10. – e1228201.
33. Gallone, G. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies / G. Gallone, L. Baldetti, G. Tzanis et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13(1). – P. 1–19.

34. de Silva, R. Reducing Refractory Angina / R. de Silva, K. Cheng // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 16(18). – e1466–e1467.
35. Cheng, K. Coronary Sinus Reducer Therapy for Refractory Angina and Its Role in Modern Interventional Practice: A Contemporary Review / K. Cheng, J.M. Hill, R. de Silva // *Interv Cardiol*. – 2024. – Vol. 19. – P. e11.
36. Katta, N. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging / N. Katta, T. Loethen, C.J. Lavie, M.A. Alpert // *Curr Probl Cardiol*. – 2021. – Vol. 46(3). – e100655.
37. Yu, L. Integrated Chinese and Western Medicine for Stable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease: A Real-World Study Including 690 Patients / L. Yu, Z. Wang, C. Xu et al. // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – e1194082.
38. Hiremath, S. Changing Patterns in the Prevalence and Management of Cardiovascular Risk Factors in India and Their Comparison with the Rest of the World Along with Clinical Outcomes at 5-Year: An Analysis of Stable Coronary Artery Disease Patients from the CLARIFY Registry / S. Hiremath, D.R. Vala, T. Roy, P. Khera, U. Kaul // *Indian Heart J*. – 2018. – Vol. 70(3). – P. 36–42.
39. Рябов, В.В. Рефрактерная постинфарктная ишемия миокарда: возможности терапии / В.В. Рябов, Э.О. Оюнаров, В.А. Марков // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 121–127.
40. Дусье, Д. Спинальная нейростимуляция в лечении рефрактерной стенокардии: серия клинических случаев / Д. Дусье, В. Бабченко, Р. Киселев, В. Муртазин // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2023. – Т. 27, № 3. – С. 83–88.
41. Benjamin, E.J. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso et al. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139(10). – e56–e528.
42. Khan, S.N. A Systematic Approach to Refractory Angina / S.N. Khan, D.P. Dutka // *Curr Opin Support Palliat Care*. – 2008. – Vol. 2(4). – P. 247–251.
43. Kaski, J.C. Reappraisal of Ischemic Heart Disease / J.C. Kaski, F. Crea, B.J. Gersh, P.G. Camici // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138(14). – P. 1463–1480.
44. Lanza, G.A. Management of Microvascular Angina Pectoris / G.A. Lanza, R. Parrinello, S. Figliozzi // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2014. – Vol. 14(1). – P. 31–40.

45. Caceres, J. Enhanced External Counterpulsation: A Unique Treatment for the "No-Option" Refractory Angina Patient / J. Caceres, P. Atal, R. Arora, D. Yee // *J Clin Pharm Ther.* – 2021. – Vol. 46(2). – P. 295–303.
46. Rakhimov, K. Non-Pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina / K. Rakhimov, T. Gori // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8(8). – P. 285.
47. Vervaat, F.E. Neuromodulation in Patients with Refractory Angina Pectoris: A Review / F.E. Vervaat, A. van der Gaag, K. Teeuwen, H. van Suijlekom, I. Wijnbergen // *Eur Heart J Open.* – 2022. – Vol. 3(1). – P. oeac083.
48. Khan, T.Z. High Prevalence of Raised Lipoprotein(a) in Patients with Refractory Angina / T.Z. Khan, S. Rhodes, A. Pottle et al. // *Glob Cardiol Sci Pract.* – 2015. – Vol. 2015(2). – P. 28.
49. Khan, T.Z. The Expanding Role of Lipoprotein Apheresis in the Treatment of Raised Lipoprotein(a) in Ischaemic Heart Disease and Refractory Angina / T.Z. Khan, A. Pottle, D.J. Pennell, M.S. Barbir // *Glob Cardiol Sci Pract.* – 2014. – Vol. 2014(1). – P. 3–12.
50. Zhang, C. Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in Patients With Chronic Refractory Angina on Canadian Cardiovascular Society (CCS) Angina Class: An Updated Meta-Analysis / C. Zhang, X. Liu, X. Wang et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94(47). – e2002.
51. Vairappan, B. Endothelial Dysfunction in Cirrhosis: Role of Inflammation and Oxidative Stress / B. Vairappan // *World J Hepatol.* – 2015. – Vol. 7(3). – P. 443–459.
52. Gîrleanu, I. Ischemic Heart Disease and Liver Cirrhosis: Adding Insult to Injury / I. Gîrleanu, A. Trifan, L. Huiban et al. // *Life (Basel).* – 2022. – Vol. 12(7). – P. 1036.
53. Parnham, S.F. Myocardial Ischemia Assessment in Chronic Kidney Disease: Challenges and Pitfalls / S.F. Parnham, J.M. Gleadle, C.G. De Pasquale, J.B. Selvanayagam // *Front Cardiovasc Med.* – 2014. – Vol. 1. – P. 13.
54. Montone, R.A. Exposome in Ischaemic Heart Disease: Beyond Traditional Risk Factors / R.A. Montone, M. Camilli, C. Calvieri et al. // *Eur Heart J.* – 2024. – Vol. 45(6). – P. 419–438.

55. Kalogeris, T. Ischemia/Reperfusion / T. Kalogeris, C.P. Baines, M. Krenz, R.J. Korthuis // *Compr Physiol.* – 2016. – Vol. 7(1). – P. 113–170.
56. Alizadehasl, A. TRPA1 as a Promising Target in Ischemia/Reperfusion: A Comprehensive Review / A. Alizadehasl, M.S. Alavi, M.S. Alavi, A. Roohbakhsh // *Iran J Basic Med Sci.* – 2024. – Vol. 27(3). – P. 270–278.
57. Hoffman, J.W. Myocardial Reperfusion Injury: Etiology, Mechanisms, and Therapies / J.W. Hoffman, T.B. Gilbert, R.S. Poston, E.P. Silldorff // *J Extra Corpor Technol.* – 2004. – Vol. 36(4). – P. 391–411.
58. Raparelli, V. Interventions Targeted to Address Social Determinants of Health in Ischemic Heart Disease: A Sex- and Gender-Oriented Scoping Review / V. Raparelli, C.X. Wright, B. Corica et al. // *Can J Cardiol.* – 2022. – Vol. 38(12). – P. 1881–1892.
59. Ibrahim, R. Impact of Social Vulnerability and Demographics on Ischemic Heart Disease Mortality in the United States / R. Ibrahim, M. Salih, C.V. Gomez Tirambulo et al. // *JACC Adv.* – 2023. – Vol. 2(7). – e100577.
60. Lippi, G. The Weekly Mortality for Ischemic Heart Disease in the US Still Peaks on Mondays / G. Lippi, C. Mattiuzzi, F. Sanchis-Gomar // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2024. – Vol. 85. – P. 118–119.
61. Carmin, C.N. Impact of Mental Health Treatment on Outcomes in Patients With Heart Failure and Ischemic Heart Disease / C.N. Carmin, R.L. Ownby, C. Fontanella, D. Steelesmith, P.F. Binkley // *J Am Heart Assoc.* – 2024. – Vol. 13(7). – e031117.
62. Brilakis, E.S. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention / E.S. Brilakis, K. Mashayekhi, E. Tsuchikane et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140(5). – P. 420–433.
63. Kaski, J.C. Reappraisal of Ischemic Heart Disease / J.C. Kaski, F. Crea, B.J. Gersh, P.G. Camici // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138(14). – P. 1463–1480.
64. Alkhunaizi, F.A. Therapeutic Neovascularization for Refractory Angina — Are We Any Closer? / F.A. Alkhunaizi, D. Burkhoff // *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* – 2023. – Vol. 2(1). – e100557.
65. Lantz, R. Contemporary Management of Refractory Angina / R. Lantz, O. Quesada, G. Mattingly, T.D. Henry // *Interv Cardiol Clin.* – 2022. – Vol. 11(3). – P. 279–292.

66. Lancellotti, P. Special Issue on Ischemic Heart Disease / P. Lancellotti, H. Petitjean, A. Nchimi, B. Cosyns // *Acta Cardiol.* – 2023. – Vol. 78(1). – P. 1–4.
67. Giuseppe, C. Use of Nitrates in Ischemic Heart Disease / C. Giuseppe, J. Paul, I. Hans-Ulrich // *Expert Opin Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16(11). – P. 1567–1572.
68. Jain, A. Advancements in Pharmacotherapy for Angina / A. Jain, I.Y. Elgendy, M. Al-Ani, N. Agarwal, C.J. Pepine // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18(5). – P. 457–469.
69. Thadani, U. Challenges with Nitrate Therapy and Nitrate Tolerance: Prevalence, Prevention, and Clinical Relevance / U. Thadani // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2014. – Vol. 14(4). – P. 287–301.
70. Godoy, L.C. Reply: Beta-Blockers in Stable Ischemic Heart Disease / L.C. Godoy, M.E. Farkouh, D.T. Ko // *J Am Coll Cardiol.* – 2023. – Vol. 82(18). – e169.
71. Zweck, E. Beta-Blockers in Stable Ischemic Heart Disease / E. Zweck, S. Abohashem, D. Kolte // *J Am Coll Cardiol.* – 2023. – Vol. 82(18). – e167.
72. Safi, S. Beta-Blockers in Patients without Heart Failure after Myocardial Infarction / S. Safi, N.J. Sethi, S.K. Korang [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 11(11). – CD012565.
73. Khan, O. Beta-Blockers in the Prevention and Treatment of Ischemic Heart Disease: Evidence and Clinical Practice / O. Khan, M. Patel, A.N. Tomdio, J. Beall, I.S. Jovin // *Heart Views.* – 2023. – Vol. 24(1). – P. 41–49.
74. Sueta, D. Clinical Roles of Calcium Channel Blockers in Ischemic Heart Diseases / D. Sueta, N. Tabata, S. Hokimoto // *Hypertens Res.* – 2017. – Vol. 40(5). – P. 423–428.
75. Joshi, P.H. Diagnosis and Management of Stable Angina: A Review / P.H. Joshi, J.A. de Lemos // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325(17). – P. 1765–1778.
76. Passacquale, G. Antiplatelet Therapy in Cardiovascular Disease: Current Status and Future Directions / G. Passacquale, P. Sharma, D. Perera, A. Ferro // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88(6). – P. 2686–2699.
77. Chan, N. Direct Oral Anticoagulants: Evidence and Unresolved Issues / N. Chan, M. Sobieraj-Teague, J.W. Eikelboom // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396(10264). – P. 1767–1776.

78. Weintraub, W.S. Deferral of PCI, a Safe Strategy in Diabetic Patients with Chronic Coronary Syndromes / W.S. Weintraub, W.E. Boden // *Heart*. – 2020. – Vol. 106(21). – P. 1627–1628.
79. Lüscher, T.F. The Spectrum of Chronic Coronary Syndromes: Genetics, Imaging, and Management after PCI and CABG / T.F. Lüscher // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 40(29). – P. 2381–2384.
80. Галяутдинов, Д.М. Коронарное шунтирование у пациента после многократного стентирования коронарных артерий (какое количество повторных чрескожных коронарных вмешательств целесообразно?) / Д.М. Галяутдинов, А.А. Ширяев, В.П. Васильев, и др. // *REJR*. – 2020. – Т. 10(3). – С. 165–173.
81. Акчурин, Р.С. Особенности и госпитальные результаты коронарного шунтирования у пациентов с кальцинозом целевых коронарных артерий / Р.С. Акчурин, А.А. Ширяев, В.П. Васильев, и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25(8). – С. 3687.
82. Дедов, Д.В. Влияние аортокоронарного шунтирования на показатели качества жизни и прогноз больных ишемической болезнью сердца / Д.В. Дедов, И.Ю. Евтюхин // *Врач*. – 2021. – Т. 32(8). – С. 79–83.
83. Pačarić, S. Assessment of the Quality of Life in Patients before and after Coronary Artery Bypass Grafting (CABG): A Prospective Study / S. Pačarić, T. Turk, I. Erić, et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17(4). – P. 1417.
84. Gabaldon-Perez, A. Coronary Revascularization and Long-Term Survivorship in Chronic Coronary Syndrome / A. Gabaldon-Perez, V. Marcos-Garces, J. Gavara, et al. // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10(4). – P. 610.
85. Бокерия, Л.А. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / Л.А. Бокерия, М.А. Керен, Л.Г. Еномян, и др. // *Анналы хирургии*. – 2012. – №2. – С. 15–21.
86. Fatima, K. Comparison of the Postprocedural Quality of Life between Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review /

- K. Fatima, M. Yousuf-Ul-Islam, M. Ansari, et al. // *Cardiol Res Pract.* – 2016. – Vol. 2016. – e7842514.
87. Andréll, P. Fatality, Morbidity and Quality of Life in Patients with Refractory Angina Pectoris / P. Andréll, O. Ekre, L. Grip, et al. // *Int J Cardiol.* – 2011. – Vol. 147(3). – P. 377–382.
88. Murphy, I. Refractory Angina is a Growing Challenge for Palliative Medicine: A Systematic Review of Non-Invasive Interventions / I. Murphy, A. Sivashankar, A. Gadoud // *BMJ Support Palliat Care.* – 2022. – Vol. 12(e6). – P. e869–e881.
89. Giannopoulos, A.A. Refractory Angina: New Drugs on the Block / A.A. Giannopoulos, G.D. Giannoglou, Y.S. Chatzizisis // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2016. – Vol. 14(8). – P. 881–883.
90. Park, K.E. Non-PCI/CABG Therapies for Refractory Angina / K.E. Park, C.R. Conti // *Trends Cardiovasc Med.* – 2018. – Vol. 28(3). – P. 223–228.
91. Vellopoulou, K. A Literature Review to Evaluate the Economic Value of Ranolazine for the Symptomatic Treatment of Chronic Angina Pectoris / K. Vellopoulou, G. Kourlaba, N. Maniadakis, P. Vardas // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 211. – P. 105–111.
92. Ling, H. Impact of Ranolazine on Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in Patients with Refractory Angina Pectoris / H. Ling, K.A. Packard, T.L. Burns, D.E. Hilleman // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2013. – Vol. 13(6). – P. 407–412.
93. Rousseau, M.F. Comparative Efficacy of Ranolazine versus Atenolol for Chronic Angina Pectoris / M.F. Rousseau, H. Pouleur, G. Cocco, A.A. Wolff // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95(3). – P. 311–316.
94. Chaitman, B.R. Anti-Ischemic Effects and Long-Term Survival during Ranolazine Monotherapy in Patients with Chronic Severe Angina / B.R. Chaitman, S.L. Skettino, J.O. Parker, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43(8). – P. 1375–1382.
95. Louis, A.A. Clinical Trials Update: The Heart Protection Study, IONA, CARISA, ENRICHED, ACUTE, ALIVE, MADIT II and REMATCH / A.A. Louis, I.R. Manousos, A.P. Coletta, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4(1). – P. 111–116.

96. Koren, M.J. Long-Term Safety of a Novel Antianginal Agent in Patients with Severe Chronic Stable Angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE) / M.J. Koren, M.R. Crager, M. Sweeney // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49(10). – P. 1027–1034.
97. Page, R.L. Comparative Effectiveness of Ranolazine Versus Traditional Therapies in Chronic Stable Angina Pectoris and Concomitant Diabetes Mellitus and Impact on Health Care Resource Utilization and Cardiac Interventions / R.L. Page, V. Ghushchyan, R.A. Read, et al. // *Am J Cardiol.* – 2015. – Vol. 116(9). – P. 1321–1328.
98. McMurray, J.J. It is BEAUTIFUL we should be Concerned about, not SIGNIFY: is Ivabradine Less Effective in Ischaemic Compared with Non-Ischaemic LVSD? / J.J. McMurray // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36(31). – P. 2047–2049.
99. Beltrame, J.F. Ivabradine and the SIGNIFY Conundrum / J.F. Beltrame // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36(46). – P. 3297–3299.
100. Norris, C.M. Does Ivabradine SIGNIFY Improvements in Quality of Life? / C.M. Norris, K.R. Bainey // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2016. – Vol. 9(1). – P. 5–6.
101. Fox, K. Relationship between Ivabradine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction with Limiting Angina: a Subgroup Analysis of the Randomized, Controlled BEAUTIFUL Trial / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg, et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30(19). – P. 2337–2345.
102. Karvandi, M. Review of Laser Therapy in Cardiovascular Diseases / M. Karvandi // *J Lasers Med Sci.* – 2021. – Vol. 12. – e52.
103. Briones, E. Transmyocardial Laser Revascularization versus Medical Therapy for Refractory Angina / E. Briones, J.R. Lacalle, I. Marin-Leon, J.R. Rueda // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015(2). – CD003712.
104. Bockeria, O.L. Long-Term Results of Isolated Transmyocardial Laser Revascularization in Combination with the Intramyocardial Autologous Bone Marrow Stem Cells Injection / O.L. Bockeria, A.D. Petrosyan, V.A. Shvartz, et al. // *Lasers Med Sci.* – 2020. – Vol. 35(5). – P. 1111–1117.

105. Khalpey, Z. Synergistic Effect of Transmyocardial Revascularization and Platelet-Rich Plasma on Improving Cardiac Function After Coronary Artery Bypass Grafting / Z. Khalpey, U. Kumar, U. Aslam, et al. // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16(5). – e60254.
106. Amritphale, A. Refractory Angina: the Current State of Mechanical Therapies / A. Amritphale, N. Amritphale // *Curr Cardiol Rep*. – 2019. – Vol. 21(6). – P. 46.
107. Lin, Y. Sympathectomy versus Conventional Treatment for Refractory Coronary Artery Spasm / Y. Lin, H. Liu, D. Yu, et al. // *Coron Artery Dis*. – 2019. – Vol. 30(6). – P. 418–424.
108. Caldas, W.J.M. Reflexo de Bezold-Jarisch em paciente submetida à simpatectomia endoscópica para tratamento de angina pectoris refratária: relato de caso / W.J.M. Caldas, M.F. Barbosa, C.P. Dias // *Braz J Anesthesiol*. – 2018. – Vol. 68(1). – P. 96–99.
109. Holland, L.C. Does Surgical Sympathectomy Improve Clinical Outcomes in Patients with Refractory Angina Pectoris? / L.C. Holland, M. Navaratnarajah, D.P. Taggart // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2016. – Vol. 22(4). – P. 488–492.
110. Kloner, R.A. Angina and Its Management / R.A. Kloner, B. Chaitman // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 22(3). – P. 199–209.
111. Li, H. Cardiac Shock Wave Therapy: an Alternative Non-Invasive Therapy for Refractory Angina / H. Li, M.L. Liu // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2018. – Vol. 22(16). – P. 5402–5410.
112. Velagapudi, P. Intramyocardial Autologous CD34+ Cell Therapy for Refractory Angina: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / P. Velagapudi, M. Turagam, D. Kolte, et al. // *Cardiovasc Revasc Med*. – 2019. – Vol. 20(3). – P. 215–219.
113. Jones, D.A. The Impact of Cell Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients with Refractory Angina / D.A. Jones, D. Weeraman, M. Colicchia, et al. // *Circ Res*. – 2019. – Vol. 124(12). – P. 1786–1795.
114. Rubanyi, G.M. Angiogenic Gene Therapy for Refractory Angina / G.M. Rubanyi // *Expert Opin Biol Ther*. – 2016. – Vol. 16(3). – P. 303–315.

115. Bolli, R. Cardiac Stem Cells in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy (SCIPIO): Initial Results of a Randomised Phase 1 Trial / R. Bolli, A.R. Chugh, D. D'Amario, et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378(9806). – P. 1847–1857.
116. Malliaras, K. Intracoronary Cardiosphere-Derived Cells after Myocardial Infarction: Evidence of Therapeutic Regeneration in the Final 1-Year Results of the CADUCEUS Trial (CARDiosphere-Derived aUtologous Stem CELls to Reverse ventricUlar dySfunction) / K. Malliaras, R.R. Makkar, R.R. Smith, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63(2). – P. 110–122.
117. Makkar, R.R. Intracoronary Cardiosphere-Derived Cells for Heart Regeneration after Myocardial Infarction (CADUCEUS): a Prospective, Randomised Phase 1 Trial / R.R. Makkar, R.R. Smith, K. Cheng, K. Malliaras, et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379(9819). – P. 895–904.
118. Rubanyi, G.M. Identifying and Overcoming Obstacles in Angiogenic Gene Therapy for Myocardial Ischemia / G.M. Rubanyi // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2014. – Vol. 64(2). – P. 109–119.
119. Scimia, M.C. Cardiovascular Gene Therapy for Myocardial Infarction / M.C. Scimia, A.M. Gumpert, W.J. Koch // *Expert Opin Biol Ther*. – 2014. – Vol. 14(2). – P. 183–195.
120. Khera, A.V. Genetics of Coronary Artery Disease: Discovery, Biology and Clinical Translation / A.V. Khera, S. Kathiresan // *Nat Rev Genet*. – 2017. – Vol. 18(6). – P. 331–344.
121. Korpela, H. Gene Therapy for Ischaemic Heart Disease and Heart Failure / H. Korpela, N. Järveläinen, S. Siimes, et al. // *J Intern Med*. – 2021. – Vol. 290(3). – P. 567–582.
122. Hanna, R.E. Design and Analysis of CRISPR-Cas Experiments / R.E. Hanna, J.G. Doench // *Nat Biotechnol*. – 2020. – Vol. 38(7). – P. 813–823.
123. Alkhnbashi, O.S. CRISPR-Cas Bioinformatics / O.S. Alkhnbashi, T. Meier, A. Mitrofanov, et al. // *Methods*. – 2020. – Vol. 172. – P. 3–11.
124. Bhatia, S. CRISPR-Cas for Genome Editing: Classification, Mechanism, Designing and Applications / S. Bhatia, Pooja, S.K. Yadav // *Int J Biol Macromol*. – 2023. – Vol. 238. – e124054.

125. DeJongste, M.J.L. Neuromodulation for Refractory Angina: A Hedonic Therapy? / M.J.L. DeJongste // *Pain*. – 2011. – Vol. 152(1). – P. 6–7.
126. Zibly, Z. Neuromodulation for Refractory Angina, Heart Failure and Peripheral Vascular Disease / Z. Zibly, H. Abofani, N. Rennert // *Neurol India*. – 2020. – Vol. 68(S). – P. 297–301.
127. Shamji, M.F. The Advancing Role of Neuromodulation for the Management of Chronic Treatment-Refractory Pain / M.F. Shamji, C. De Vos, A. Sharan // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 80(3S). – P. 108-113.
128. Moore, R. Neuromodulation for Chronic Refractory Angina / R. Moore, M. Chester // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 59. – P. 269–278.
129. Pan, X. Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis / X. Pan, H. Bao, Y. Si, et al. // *Clin J Pain*. – 2017. – Vol. 33(6). – P. 543–551.
130. Urits, I. An Evidence-Based Review of Neuromodulation for the Treatment and Management of Refractory Angina / I. Urits, A. Patel, J. Leider, et al. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2020. – Vol. 34(3). – P. 517–528.
131. Nichols, J.B. Pseudoanginal Chest Pain Associated with Vagal Nerve Stimulation: A Case Report / J.B. Nichols, A.P. McCallum, N.K. Khattar, et al. // *BMC Neurol*. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 144.
132. Guinand, A. Extra-Cardiac Stimulators: What Do Cardiologists Need to Know? / A. Guinand, S. Noble, A. Frei, et al. // *Europace*. – 2016. – Vol. 18(9). – P. 1299–1307.
133. Ashokprabhu, N.D. Enhanced External Counterpulsation for the Treatment of Angina With Nonobstructive Coronary Artery Disease / N.D. Ashokprabhu, J. Fox, T.D. Henry, et al. // *Am J Cardiol*. – 2024. – Vol. 211. – P. 89–93.
134. Wang, Q. Enhanced External Counterpulsation Increases Coronary Flow Reserve in Coronary Microvascular Disease / Q. Wang, J. Hao, W. Jiang, Q. Tan // *Saudi Med J*. – 2023. – Vol. 44(12). – P. 1277–1282.
135. Wu, E. Experiences of Undergoing Enhanced External Counterpulsation in Patients With Refractory Angina Pectoris: A Qualitative Study / E. Wu, A. Broström, J. Mårtensson // *J Cardiovasc Nurs*. – 2019. – Vol. 34(2). – P. 147–158.

136. Rayegani, S.M. Safety and Effectiveness of Enhanced External Counterpulsation (EECP) in Refractory Angina Patients: A Systematic Reviews and Meta-analysis / S.M. Rayegani, S. Heidari, M. Maleki, et al. // *J Cardiovasc Thorac Res.* – 2021. – Vol. 13(4). – P. 265–276.
137. Wu, E. Adverse Events and Their Management During Enhanced External Counterpulsation Treatment in Patients With Refractory Angina Pectoris: Observations From a Routine Clinical Practice / E. Wu, J. Mårtensson, L. Desta, A. Broström // *Eur J Cardiovasc Nurs.* – 2022. – Vol. 21(2). – P. 152–160.
138. Nudi, F. Is Cardiac Shock Wave Therapy an Option for the Treatment of Myocardial Ischemia in Patients with Refractory Angina? / F. Nudi, F. Tomai // *J Nucl Cardiol.* – 2022. – Vol. 29(5). – P. 2420–2422.
139. Khadanga, S. Cardiac Shock Wave Therapy for Refractory Angina: Angiogenesis, Placebo Effects, and Randomized Trial Designs / S. Khadanga // *Coron Artery Dis.* – 2018. – Vol. 29(7). – P. 587–588.
140. Weijing, L. Cardiac Shock Wave Therapy Ameliorates Myocardial Ischemia in Patients With Chronic Refractory Angina Pectoris: A Randomized Trial / L. Weijing, F. Ximin, S. Jianying, et al. // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – e664433.
141. Ullrich-Daub, H. Diseases of the Coronary Microcirculation: Diagnosis and Treatment / H. Ullrich-Daub, S. Daub, M. Olschewski, et al. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2023. – Vol. 120(44). – P. 739–746.
142. Montelaro, B.M. Optimal Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: Focus on Anti-anginal Therapy / B.M. Montelaro, R. Ibrahim, M. Thames, P.K. Mehta // *Med Clin North Am.* – 2024. – Vol. 108(3). – P. 455–468.
143. Glazachev, O. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study / O. Glazachev, P. Kopylov, D. Susta et al. // *Clin Cardiol.* – 2017. – Vol. 40(6). – P. 370–376.
144. Dudnik, E. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: a randomized controlled trial / E. Dudnik, E. Zagaynaya, O.S. Glazachev, D. Susta // *High Alt Med Biol.* – 2018. – Vol. 19(4). – P. 339–343.

145. Serebrovska, Z.O. Response of circulating inflammatory markers to intermittent hypoxia-hyperoxia training in healthy elderly people and patients with mild cognitive impairment / Z.O. Serebrovska, L. Xi, L.V. Tumanovska et al. // *Life (Basel)*. – 2022. – Vol. 12(3). – P. 432.
146. Serebrovska, T.V. Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Versus Intermittent Hypoxia/Normoxia: Comparative Study in Prediabetes / T.V. Serebrovska, O.N. Grib, V.I. Portnichenko, et al. // *High Alt Med Biol*. – 2019. – Vol. 20(4). – P. 383–391.
147. Chiodelli, P. Heparin/Heparan Sulfate Proteoglycans Glycomic Interactome in Angiogenesis: Biological Implications and Therapeutical Use / P. Chiodelli, A. Bugatti, C. Urbinati, M. Rusnati // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20(4). – P. 6342–6388.
148. Xie, J. Heparin Modification Improves the Re-endothelialization and Angiogenesis of Decellularized Kidney Scaffolds Through Antithrombosis and Anti-inflammation in vivo / J. Xie, J. Wan, X. Tang, W. Li, B. Peng // *Transl Androl Urol*. – 2021. – Vol. 10(9). – P. 3656–3668.
149. Bhakuni, T. Role of Heparin and Non Heparin Binding Serpins in Coagulation and Angiogenesis: A Complex Interplay / T. Bhakuni, M.F. Ali, I. Ahmad, et al. // *Arch Biochem Biophys*. – 2016. – Vol. 604. – P. 128–142.
150. Venkatesh, P.K. Dipyridamole Enhances Ischaemia-Induced Arteriogenesis Through an Endocrine Nitrite/Nitric Oxide-Dependent Pathway / P.K. Venkatesh, C.B. Pattillo, B. Branch, et al. // *Cardiovasc Res*. – 2010. – Vol. 85(4). – P. 661–670.
151. Pattillo, C.B. Dipyridamole Reverses Peripheral Ischemia and Induces Angiogenesis in the Db/Db Diabetic Mouse Hind-Limb Model by Decreasing Oxidative Stress / C.B. Pattillo, S.C. Bir, B.G. Branch, et al. // *Free Radic Biol Med*. – 2011. – Vol. 50(2). – P. 262–269.
152. Picano, E. Chronic Oral Dipyridamole as a 'Novel' Antianginal Drug: The Collateral Hypothesis / E. Picano, C. Michelassi // *Cardiovasc Res*. – 1997. – Vol. 33(3). – P. 666–670.
153. Bombardini, T. The Coronary Angiogenetic Effect of Heparin: Experimental Basis and Clinical Evidence / T. Bombardini, E. Picano // *Angiology*. – 1997. – Vol. 48(11). – P. 969–976.

154. Petrovic, M.T. The Coronary ARteriogenesis with Combined Heparin and EXercise Therapy in Chronic Refractory Angina (CARHEXA) Trial: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Stress Echocardiographic Study / M.T. Petrovic, A. Djordjevic-Dikic, V. Giga, et al. // Eur J Prev Cardiol. – 2021. – Vol. 28(13). – P. 1452–1459.