

*На правах рукописи*

ТУТЕР ДЕНИС СЕРГЕЕВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ  
И ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА  
ТЕЧЕНИЕ ОПЕРАЦИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ  
ШУНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.05 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент

**Копылов Филипп Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Гребенчиков Олег Александрович** - доктор медицинских наук, ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского, лаборатория органопротекции при критических состояниях, заведующий лабораторией и главный научный сотрудник;

**Соболева Галина Николаевна** - доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, отдел ангиологии, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Минобрнауки России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте организации: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент

**Брагина Анна Евгеньевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Ключевая роль сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей заболеваемости и смертности населения во всем мире не вызывает сомнений. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) здесь занимает одно из центральных мест. В подавляющем большинстве случаев нарушение коронарного кровообращения развивается на фоне атеросклеротических изменений стенок сосудов. И наиболее эффективной методикой улучшения прогноза пациентов с многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий остается реваскуляризация миокарда путем коронарного шунтирования (КШ) [The BARI investigators 2007; Mohammed Al-Hijji, Abdallah El Sabbagh, David R. Holmes, 2018]. Хотя параллельно продолжается постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической методик, интраоперационная летальность даже в ведущих кардиохирургических центрах сохраняется на уровне 2%, а количество жизнеугрожающих осложнений (интраоперационный инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма) достигает 5% [Møller C.H., Penninga L., Wetterslev J. et al., 2012].

Одним из методов патогенетического воздействия на интраоперационные процессы повреждения миокарда является клиническое применение эффектов preconditionирования [Yellon D.M., Alkhulaifi A.M., Pugsley W.B., 1993]. Данный феномен заключается в том, что кратковременная ишемия (гипоксия) и последующая реперфузия как самого сердца, так и отдаленных от него частей организма (в том числе конечностей) инициирует каскад определенных биохимических и молекулярных процессов в кардиомиоцитах, что приводит к повышению устойчивости сердца к последующим повреждающим факторам [Yellon D.M., Dana A., Walker J.M., 1999; Меерсон Ф.З., 1993]. Подобного эффекта возможно достичь как с помощью однократного кратковременного эпизода ишемии непосредственно (за 1-2 часа) перед хирургическим вмешательством, так и при повторном многократном воздействии коротких эпизодов ишемии/гипоксии, чередующимися с нормоксическими паузами (интервальные гипоксические тренировки - ИГТ) за несколько дней до операции. Поскольку в ходе таких тренировок воздействующим фактором является гипоксическая гипоксия с последующей реоксигенацией, то можно говорить об аккумуляровании отсроченных эффектов повторяющихся эпизодов гипоксического preconditionирования [Глазачев О.С., Поздняков Ю.М., Уринский А.М. и др., 2014].

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время активно исследуются различные варианты preconditionирования: гипоксическое, дистантное ишемическое (ДИП), а также

возможность кардиопротекции с помощью фармацевтических препаратов (аденозин, никорандил и др.), принцип действия которых схож с физиологическим механизмом прекондиционирования. Наиболее изученным вариантом прекондиционирования является ДИП. Исследованию влияния данного метода на течение различных кардиохирургических операций посвящено огромное количество как небольших, так и крупных многоцентровых клинических исследований. И хотя первые результаты представлялись достаточно оптимистичными, по мере увеличения объема данных эффективность ДИП начала вызывать все больше сомнений. Большим разочарованием оказались результаты опубликованных в 2015 году двух крупнейших многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований - RIPHeart и ERICCA [Meuhoim P., Bein V., Brosteanu O. et al, 2015; Hausenloy D.J., Candilio L., Evans R. et al, 2015]. Не было выявлено каких-либо преимуществ от использования ДИП перед изолированным КШ или в сочетании с протезированием клапанов.

Также ранее сообщалось об успешном опыте использования интервальных гипоксических тренировок как метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий у пациентов с ишемической кардиомиопатией [Гелис Л.Г., Дубовик Т.А., Рачок Л.В. и др., 2013]. В данной работе показана безопасность воздействия контролируемой гипоксии на больных с тяжелым поражением коронарных артерий. Также авторам удалось продемонстрировать снижение числа интраоперационных инфарктов миокарда и пароксизмов ФП, однако для этого потребовалось проведение тренировок в течение 2-х недель перед операцией. В реальной клинической практике это мало реалистично. Для ускорения развития и усиления эффекта гипоксического прекондиционирования была предложена методика сочетания гипоксического и гипероксического воздействий – интервальные гипокси-гипероксические тренировки (ИГГТ). С помощью данного вида тренировок показана возможность увеличения толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной ИБС [Глазачев О.С., Поздняков Ю.М., Уринский А.М. и др., 2014; Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N. et al., 2011; Glazachev O., Kopylov P., Susta D. et al., 2017]. Однако их влияние на течение кардиохирургических операций до сих пор не изучалось.

### **Цель исследования**

Оценить эффективность и безопасность интервальных гипокси-гипероксических тренировок (ИГГТ) в сравнении с дистантным ишемическим прекондиционированием и традиционной схемой предоперационной подготовки как метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.

### **Задачи исследования**

1. Оценить безопасность короткого 4-х дневного курса интервальных гипоксии-гипероксических тренировок и дистантного ишемического прекондиционирования как методов кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.
2. Оценить частоту интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений на фоне различных схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием искусственного кровообращения.
3. Оценить разницу в степени нарастания уровня тропонина I после операции (через 2 и 24 часа) на фоне различных схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием ИК.
4. Оценить возможность сохранения энергоэффективности кардиомиоцитов после оперативного вмешательства согласно степени накопления лактата после операции (через 24 часа) на фоне различных схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием ИК.
5. Сравнить эффективность интервальных гипоксии-гипероксических тренировок и дистантного ишемического прекондиционирования как методов кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.

### **Научная новизна**

Сочетание коротких курсов гипоксии и гипероксии ранее не использовалось в качестве метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий. Также не проводилось прямого сравнения различных вариантов прекондиционирования.

Впервые нами проведено проспективное плацебо-контролируемое клиническое исследование влияния короткого курса интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на течение операции и ранний послеоперационный период при шунтировании коронарных артерий.

Также впервые проведено прямое сравнение двух разных механизмов прекондиционирования миокарда – дистантного ишемического и гипоксии-гипероксического.

### **Практическая значимость**

Учитывая большое число проводимых операций шунтирования коронарных артерий и их значительную травматичность, необходим поиск методов улучшения послеоперационного прогноза пациентов, снижения числа интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. Продемонстрирована безопасность и возможность достижения кардиопротекции с помощью новой методики – короткого курса ИГГТ. Одновременно показана неэффективность использования с этой целью ДИП. В результате

разработана схема прекодиционирования сердца, пригодная к использованию в клинической практике, потенциально способная сократить число периоперационных осложнений и, как следствие, уменьшить продолжительность госпитализации и снизить экономические расходы.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Короткий четырехдневный курс интервальных гипоксии-гипероксических тренировок безопасен и может быть использован в качестве метода кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК.
2. С помощью четырехдневного курса интервальных гипоксии-гипероксических тренировок возможно уменьшить степень повреждения сердца при коронарном шунтировании с использованием ИК согласно динамике Тропонина I через сутки после операции по сравнению с традиционной схемой предоперационной подготовки и ДИП.
3. С помощью четырехдневного курса интервальных гипоксии-гипероксических тренировок возможно сохранение большей энергоэффективности кардиомиоцитов после оперативного вмешательства согласно степени накопления лактата по сравнению с традиционной схемой предоперационной подготовки и ДИП.
4. Прекодиционирование с помощью гипоксии-гипероксических тренировок является более эффективным методом кардиопротекции, чем дистантное ишемическое прекодиционирование.

#### **Внедрение в практику**

Описанная в данной работе схема интервальных гипоксии-гипероксических тренировок используется в клинической практике в Университетской клинической больнице №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Полученные результаты используются в лекционных материалах на кафедре профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

#### **Апробация диссертации**

Результаты диссертационной работы доложены на Всероссийской научно-практической междисциплинарной конференции с международным участием «Реабилитация и профилактика» (Москва, 2015г.), Европейском кардиологическом конгрессе (Барселона, 2017г).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 22 февраля 2019 года, протокол №2.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 1 статья в зарубежном издании, в которых полностью отражены результаты диссертационного исследования.

#### **Личный вклад автора**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Тутера Д.С., получены им самостоятельно на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, согласно критериям включения/исключения проводил скрининг и набор пациентов, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование больных перед и после операции КШ. Лично проводил процедуры ДИП и ИГГТ. Во время операции и в послеоперационном периоде осуществлял контроль состояния всех пациентов. Самостоятельно проводил анализ полученных данных, статистическую обработку клинических показателей пациентов с использованием статистических программ. Вклад автора является определяющим в обсуждении результатов исследования в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология. Выполнена работа в соответствии со следующими пунктами паспорта специальности ВАК: 3 (заболевания коронарных артерий сердца), 6 (атеросклероз).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. Сеченова (протокол № 08-15 от 16.09.2015).

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 94 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками, состоит из введения, обзора медицинской литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 186 публикаций, из них 18 отечественных и 168 зарубежных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы**

Нами было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, в которое входили пациенты с ишемической болезнью сердца, имеющие показания к проведению прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2014 г., госпитализированные в Университетскую клиническую больницу №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Все подходящие по критериям включения и

исключения пациенты ознакомились с информацией об исследовании и дали письменное информированное согласие на участие в нём. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

**Критерии включения пациентов в исследование:**

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.
3. Наличие показаний к плановой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий.
4. Планирующееся проведение шунтирования коронарных артерий.

**Критерии невключения пациентов из исследования:**

1. Противопоказания к проведению шунтирования коронарных артерий
2. Отказ от участия в исследовании

**Критерии исключения пациентов из исследования:**

1. Острые инфекционные заболевания, туберкулез в любой фазе.
2. Хронические соматические заболевания в стадии обострения.
3. Бронхиальная астма тяжелой степени тяжести с развитием дыхательной недостаточности II-III степени.
4. Врожденные аномалии сердца и крупных сосудов.
5. Индивидуальная непереносимость кислородной недостаточности.
6. Выраженный атеросклероз сосудов нижних конечностей (хроническая ишемия нижних конечностей 3-4 степени).
7. Планирующиеся иные оперативные вмешательства одновременно с КШ.
8. Острый коронарный синдром в течение 4-х недель перед госпитализацией.
9. Проведение КШ без использования ИК.
10. Отсутствие достаточного времени от госпитализации до операции для запланированного количества тренировок.

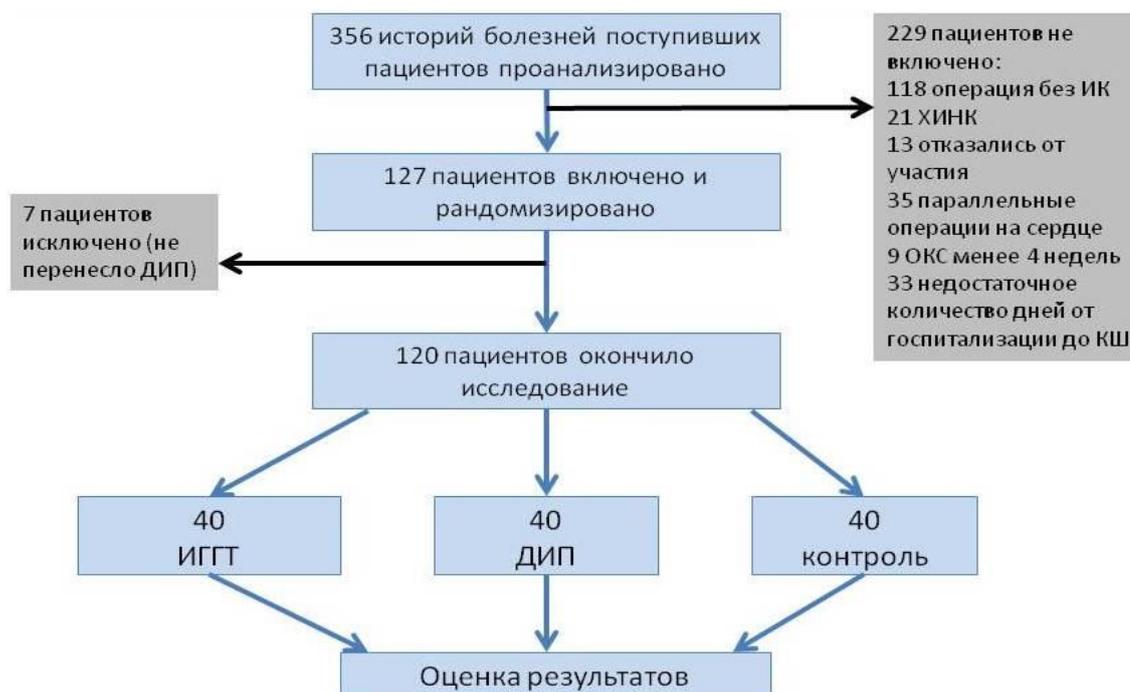
Было обследовано 356 пациентов, поступивших в отделение кардиохирургии с диагнозом ИБС для проведения планового КШ. Для участия в исследовании отобраны 127 из них. Остальные исключены по причине несоответствия критериям участия. В дальнейшем из исследования также были исключены 7 пациентов из-за непереносимости процедуры ДИП.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Были выполнены сбор анамнеза, физикальное и стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Кроме этого, проводилось определение уровня

высокочувствительного Тропонина I до операции, через 2 и через 24 часа после операции (тест-набор Architect stat, "Abbott", фотометр iMark с диагностическим интервалом 0,01-40,00 нг/мл), а также лактата в венозной крови до и через 24 часа после операции (RAPIDLab 1200 System; Siemens Healthcare, Германия).

Всем пациентам был рассчитан операционный риск согласно европейской классификации риска операций на сердце (EuroSCORE II).

Затем пациенты были рандомизированы методом таблицы случайных чисел на три группы (рисунок 1).

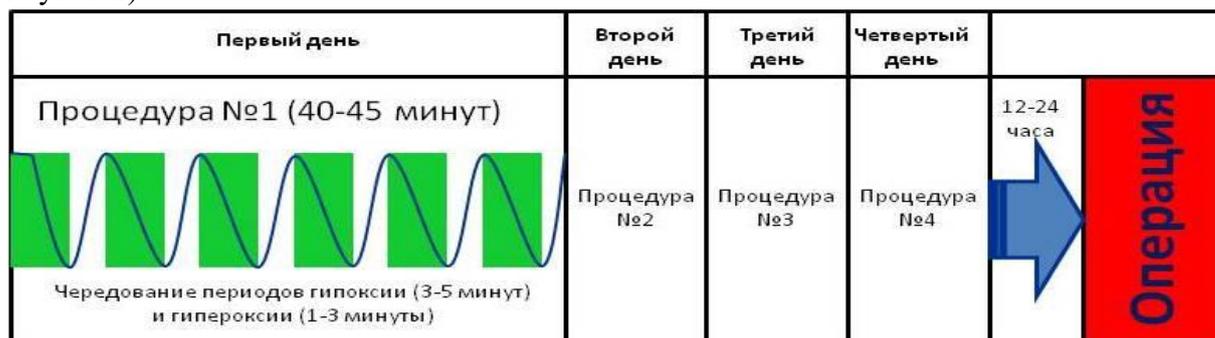


**Рисунок 1. Дизайн исследования**

В группу ИГГТ было включено 40 человек. За четыре дня до КШ всем пациентам данной группы было проведено четыре ежедневные процедуры ИГГТ, заключительная - накануне операции. В группу ДИП включено 47 человек, 7 из которых по причине непереносимости процедуры в дальнейшем выбыли из исследования. За час до начала вводной анестезии осуществлялось пережатие правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра с помощью манжеты от тонометра. Контрольная группа включала 40 человек. За 4 дня до операции этим пациентам проводились ежедневные 40-минутные тренировки, имитирующие ИГГТ (с использованием того же оборудования, через маску подавался обычный увлажненный воздух).

ИГГТ проводились с использованием установки для дыхательной терапии ReOxy Cardio (Aimediq S.A., Люксембург, регистрационное удостоверение № РЗН 2014/1486). Перед началом тренировки каждому пациенту был проведен гипоксический тест для

оценки индивидуальной реакции на гипоксию и определения скорости снижения насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>). В течение 5 минут пациент получал воздух через маску с пониженным содержанием кислорода (12%) под постоянным контролем ЧСС и SpO<sub>2</sub>. Минимальное безопасное значение SpO<sub>2</sub> было установлено на уровне 82%, а максимально допустимое увеличение ЧСС во время тренировки было +50% от начального значения. При достижении этих параметров происходило автоматическое переключение на подачу гипероксической газовой смеси (35-40% кислорода), продолжающееся до достижения SpO<sub>2</sub> уровня 100%. При успешном прохождении теста (отсутствии приступов стенокардии, потери сознания, сильного головокружения или других вариантов значительного субъективного ухудшения состояния) пациенты приступали к курсу ИГГТ. Во время каждой тренировки, исходя из индивидуальных параметров теста, гипоксическая газовая смесь подавалась пациенту в прерывистом режиме, чередуясь с подачей гипероксической газовой смеси. Один цикл процедуры состоял из «гипоксических» и «гипероксигенированных» интервалов, в среднем каждая тренировка включала 6 таких циклов. Заключительная тренировка проводилась накануне операции (рисунок 2).



**Рисунок 2. Схема проведения интервальных гипокси-гипероксических тренировок**

Процедура ДИП проводилась с помощью наложения на верхнюю треть правого бедра манжеты для измерения артериального давления (LD C2T). За час до начала операции осуществлялось пережатие правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра с помощью манжеты от тонометра. В манжету на 10 минут нагнетался воздух до достижения давления в 200 мм рт. ст., затем воздух выпускался из манжеты, через 10 минут повторялось пережатие. Всего каждая процедура включала 3 таких цикла (по 10 минут ишемии и реперфузии).

Операции КШ проводились в условиях искусственного кровообращения и фармакоолодовой кардиopleгии (использовались растворы Консол, Кустодиол). Коронарное шунтирование выполнялось стандартным доступом срединной стернотомией в условиях ИК и антеградной кардиopleгии через корень аорты с постоянной кровяной

антеградной перфузией. В качестве анестезии использовалась одинаковая схема, включающая пропофол, фентанил, ардуан (пипекурония бромид) и диазепам. Продолжительность ИК в группах была одинаковой ( $56 \pm 14.8$  минут в группе ИГГТ,  $61 \pm 15.9$  минут в группе ДИП и  $59 \pm 15.1$  минут в контрольной группе). Также не различалось время пережатия аорты:  $42 \pm 7.3$  минут в группе ИГГТ,  $45 \pm 8.4$  минут в группе ДИП и  $43 \pm 7.8$  минут в контрольной группе. Адекватность ИК оценивалась по среднему артериальному давлению (60-80 мм рт. ст.), центральному венозному давлению (8-10 мм рт.ст.), газовому составу и рН артериальной крови.

В предоперационном и послеоперационном периодах всем пациентам проводилась оптимальная терапия, включающая антиагреганты, статины, бета-блокаторы, различные антигипертензивные препараты, при необходимости пролонгированные нитраты и антиаритмические средства. Не выявлено достоверных различий по принимаемым препаратам пациентами всех трех групп.

Наблюдение за пациентами осуществлялось весь период их нахождения в стационаре после оперативного лечения, в среднем данный период составил 8 дней.

В качестве комбинированной первичной конечной точки исследования были взяты: смерть пациента от любых причин, инсульт, инфаркт миокарда и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия). Также были оценены вторичные конечные точки, включающие число всех иных интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, степень повышения тропонина I и лактата в крови больных после операции.

#### **Статистический анализ данных**

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0.

Для оценки нормальности распределения данных был проведен тест Колмогорова-Смирнова. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее и стандартное отклонение, для переменных с непараметрическим распределением - в виде медианы с указанием интерквартильного интервала (значения 25 и 75 перцентилей указаны в скобках). Основные характеристики группы сравнивались с использованием критерия Крускала-Уоллиса для независимых выборок. В связи с непараметрическим распределением значений тропонина и лактата были использованы следующие тесты: тест Манна-Уитни для попарного сравнения, тест Крускала-Уоллиса для сравнения всех трех групп и двухсторонний дисперсионный анализ Фридмана по рангам для повторных измерений с целью определения различий в динамике тропонина I и лактата. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика пациентов

Все группы пациентов были сопоставимы по демографическим характеристикам (возраст, пол). Клинические характеристики пациентов всех трех групп (тяжесть поражения коронарного русла, клиническая картина ИБС, сопутствующая сердечно-сосудистая патология) также не различались. Всем пациентам был рассчитан операционный риск согласно европейской классификации риска операций на сердце (EuroSCORE II), среднее значение которого во всех группах достоверно не различалось и составило  $1.27 \pm 1.12$  в группе ИГГТ,  $1.24 \pm 1.07$  в группе ДИП и  $1.17 \pm 0.76$  в группе контроля. Демографические и клинические характеристики пациентов групп ИГГТ, ДИП и контроля представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов**

Показатель	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	<i>p</i>
Пол, мужчины	30 (75%)	33 (82,5%)	31 (77,5%)	нд
Возраст, годы	$63 \pm 8,4$	$64 \pm 8,1$	$64 \pm 7,6$	нд
Курение	28 (70%)	31 (77,5%)	25 (62,5%)	нд
Стенокардия напряжения, ФК:				
II	12 (30%)	13 (32,5%)	12 (30%)	нд
III	15 (37,5%)	19 (47,5%)	17 (42,5%)	нд
IV	8 (20%)	5 (12,5%)	7 (17,5%)	нд
Безболевая ишемия миокарда	5 (12,5%)	3 (7,5%)	4 (10%)	нд
Количество пораженных коронарных артерий (среднее)	$2,58 \pm 0,81$		$2,52 \pm 0,82$	нд
1	3 (7,5%)	6 (15%)	4 (10%)	нд
2	16 (40%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)	нд
3	16 (40%)	16 (40%)	17 (42,5%)	нд
4	5 (12,5%)	5 (12,5%)	4 (10%)	нд

*Примечание.* ИГГТ – интервальные гипокси-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ( $p > 0,05$ ); ФК – функциональный класс стенокардии

Ниже в таблице №2 приведены данные об основных сопутствующих заболеваниях пациентов, включенных в исследование. Ни по одному из них достоверных различий между всеми тремя группами выявлено не было.

**Таблица 2. Фоновые и сопутствующие заболевания в группах исследования**

Показатель	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	p
ГБ	38 (95%)	37 (92,5%)	37 (92,5%)	нд
СД 2 типа	11 (27,5%)	10 (25%)	10 (25%)	нд
Постинфарктный кардиосклероз	21 (52,5%)	20 (50%)	25 (62,5%)	нд
Коронарное шунтирование/ЧКВ в анамнезе	7 (17,5%)	8 (20%)	6 (15%)	нд
Пароксизмальная форма ФП	5 (12,5%)	5 (12,5%)	6 (15%)	нд
ХОБЛ без дыхательной недостаточности	8 (20%)	11 (27,5%)	5 (12,5%)	нд

*Примечание.* ИГГТ – интервальные гипокси-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ( $p>0,05$ ); ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

### **Безопасность исследуемых процедур**

В ходе проведения ИГГТ не зафиксировано значимых осложнений и побочных реакций, все включенные пациенты прошли полный курс тренировок. Так же не отмечено значимых побочных эффектов в контрольной группе во время проведения процедур, имитирующих ИГГТ. В данных группах пациенты при проведении первых процедур предъявляли жалобы на кратковременное невыраженное головокружение, не потребовавшее прерывания тренировок. В группе ИГГТ достоверно чаще наблюдались эпизоды учащения ЧСС, не сопровождающиеся болевыми ощущениями и также не потребовавшие остановки тренировок. Среднее минимальное значение SpO2 составило 85%, минимальный уровень SpO2 - 79%. Продолжительность периода, в течение которого SpO2 снижался ниже 82%, ни у одного пациента не превышал 30 секунд.

В группе ДИП частота значимых побочных явлений была достоверно выше, 7 включенных в группу пациентов во время проведения процедуры отказались от дальнейшего участия в исследовании. Во время раздувания манжеты на бедре все участники исследования отмечали дискомфорт от механического давления, с чем и были связаны отказы от дальнейшего участия. Также у всех пациентов в ходе процедуры

появлялось чувство онемения и покалывания в дистальной части пережимаемой конечности, бледность кожных покровов.

Подробно частота побочных явлений в каждой группе приведена в таблице №3.

**Таблица 3. Побочные явления во время тренировок в исследуемых группах**

Побочные эффекты	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=47), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	p
Боль в грудной клетке	0	0	0	нд
Головокружение	9 (22,5%)	1 (2,1%)	7 (17,5%)	нд
Учащенное сердцебиение	27 (67,5%)	6 (12,8%)	8 (20%)	p<0,05
Умеренная боль в конечностях	0	31 (66%)	0	p<0,05
Нестерпимая боль в конечности, послужившая причиной прекращения процедуры	0	7 (14,9 %)	0	p<0,05

*Примечание.* ИГГТ – интервальные гипокси-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекодиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами (p>0,05).

### **Частота периоперационных осложнений**

Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений оказалось схожим с опубликованными данными международных исследований [С.Н., Penninga L., Wetterslev J. et al., 2012]. В общей сложности зарегистрирован 1 летальный исход на фоне развившегося интраоперационного инфаркта миокарда (с последующей фибрилляцией желудочков и переходом в асистолию). Всего имели место 2 эпизода жизнеугрожающих аритмий (фибрилляций желудочков), один из которых закончился смертью пациента, второй успешно купирован разрядом дефибриллятора.

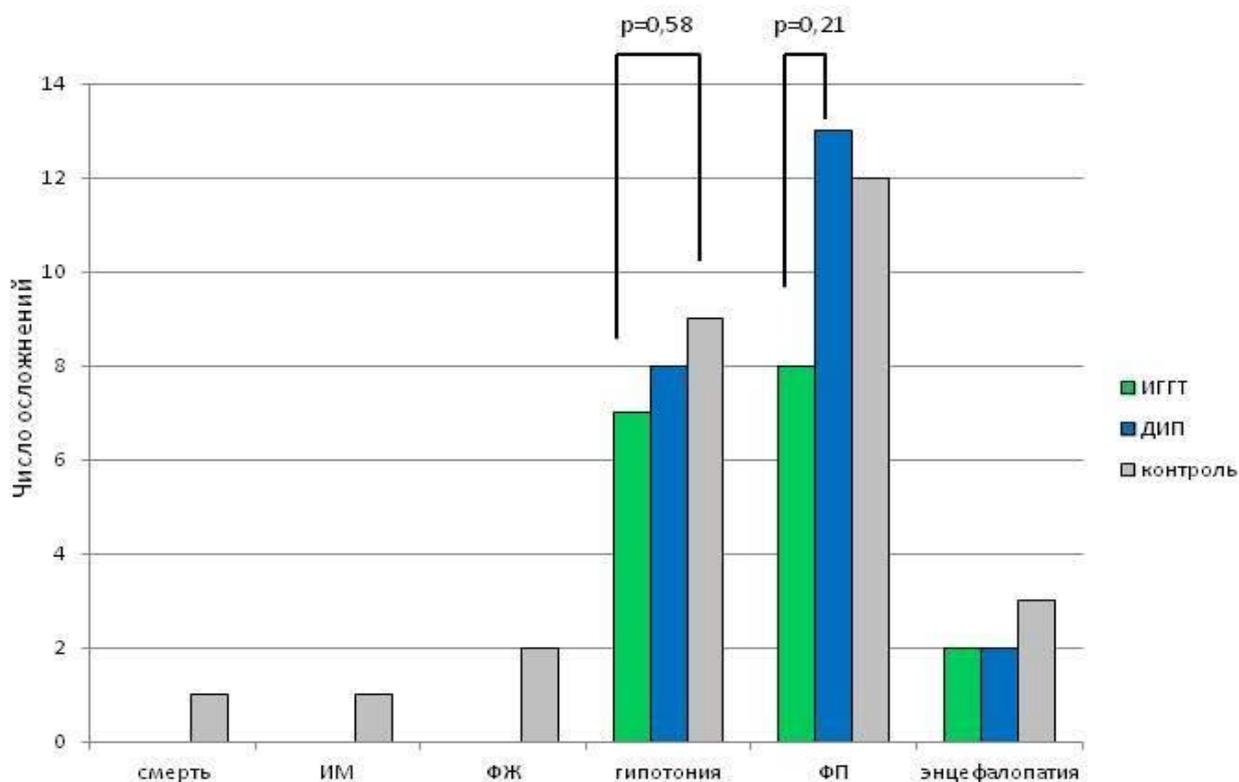
Частота осложнений во всех трех группах достоверно не различалась. Однако стоит отметить, что первичные конечные точки (ИМ с последующей ФЖ и смертью пациента – рассмотрены как один случай, второй – пароксизм ФЖ, успешно купированный разрядом дефибриллятора) имели место только в группе контроля. Также выявлена тенденция к снижению числа пароксизмом ФП у пациентов, в схему предоперационной подготовки которых входили ИГГТ.

Общая частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (в течение нахождения пациентов в отделении) приведены в таблице №4 и на рисунке №3.

**Таблица 4. Частота осложнений у пациентов в группах ИГГТ, ДИП и контроля**

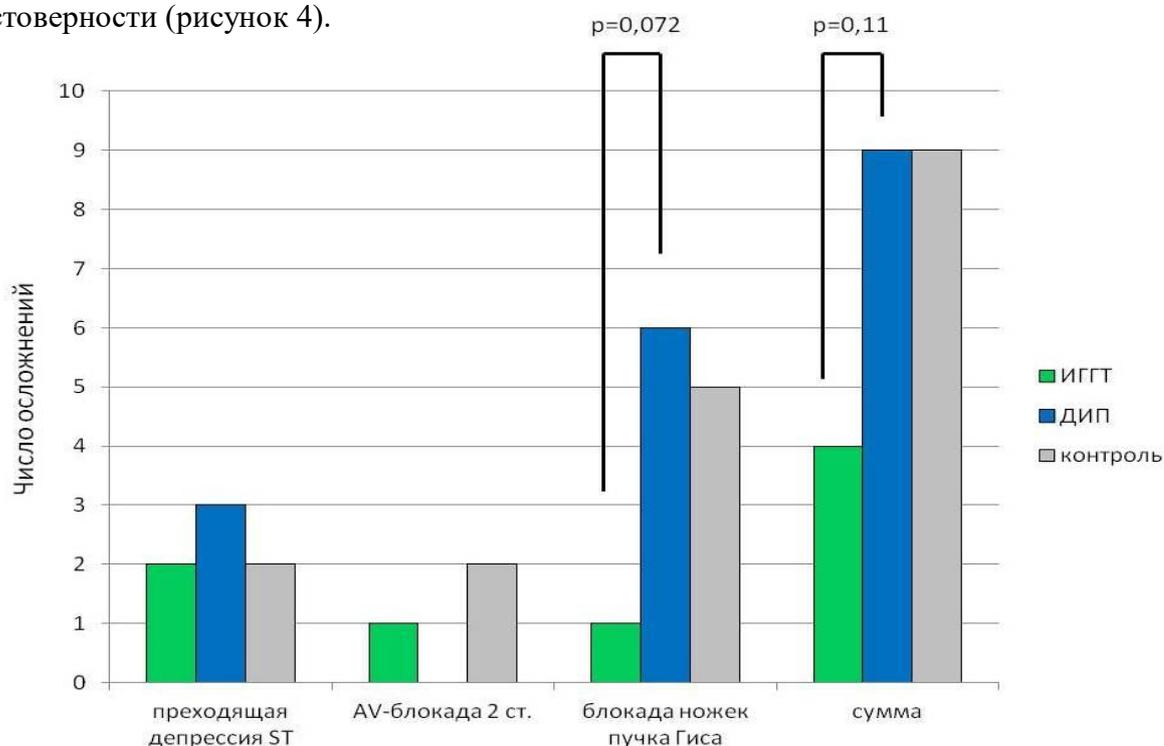
Осложнения	Группа ИГГТ (n=40), абс. (%)	Группа ДИП (n=40), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	p
Периоперационный инфаркт миокарда	0	0	1 (2,5%)	нд
Смерть	0	0	1 (2,5%)	нд
Фибрилляция желудочков	0	0	2 (5%)	нд
Гипотония (потребность в инотропной терапии)	7 (17,5%)	8 (20%)	9 (22,5%)	нд
Фибрилляция предсердий	8 (20%)	13 (32,5%)	12 (30%)	нд
Энцефалопатия	2 (5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	нд
Перикардит	2 (5%)	4 (10%)	1 (2,5%)	нд
Гидроторакс (пункция)	3 (7,5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	нд
Изменения на ЭКГ				
Депрессия ST	2 (5%)	3 (7,5%)	2 (5%)	нд
AV-блокада 2 ст.	1 (2,5%)	0	2 (5%)	нд
Блокада на уровне пучка Гиса	1 (2,5%)	6 (15%)	5 (12,5%)	нд
Всего	22	38	32	нд

Примечание. ИГГТ – интервальные гипокси-гипероксические тренировки; ДИП – дистантное ишемическое прекондиционирование; нд – недостоверно в сравнении между всеми тремя группами ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 3. Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в исследуемых группах, часть 1.**

Отдельно проанализированы различные варианты изменений на ЭКГ в ходе операции, в большинстве случаев представлявшие собой переходящие нарушения проводимости. Имели место 3 эпизода АВ-блокады 2 степени (как 1-го, так и 2-го типов), потребовавшие установки временного электрокардиостимулятора с дальнейшим восстановлением функции атриовентрикулярного узла. У 12 пациентов выявлена переходящая блокада на уровне пучка Гиса (блокады правой ножки, ветвей левой ножки, переходящая полная блокада левой ножки без иных критериев инфаркта). Зафиксированы 7 эпизодов кратковременной депрессии сегмента ST с последующим возвращением к изолинии и без дальнейшей динамики. Суммарно в группе ИГГТ переходящие изменения на ЭКГ в ходе операции наблюдались несколько реже, чем в остальных группах (4 в группе ИГГТ, по 9 в остальных группах), однако и здесь различия не достигли уровня достоверности (рисунок 4).

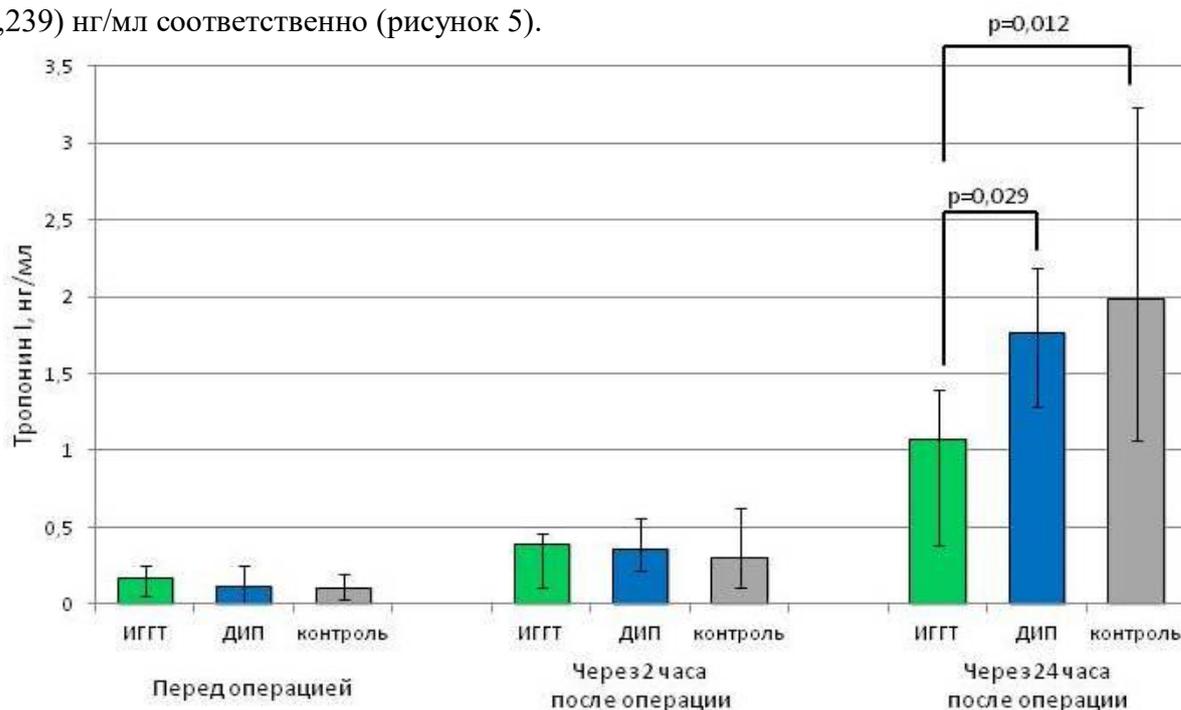


**Рисунок 4. Число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в исследуемых группах, переходящие изменения на ЭКГ, часть 2.**

#### **Динамика высокочувствительного тропонина I в исследуемых группах**

Перед операцией у пациентов всех групп среднее значение тропонина I было близко к нулю, межгрупповых различий выявлено не было. Через два часа после операции тропонин во всех трех группах также достоверно не различался. Отмечена явная тенденция к повышению его общего уровня по сравнению с предоперационным. Через 24 часа после операции уровень тропонина уже достоверно превышал дооперационный. Было обнаружено статистически значимое различие среднего ранга тропонина I между группами. У пациентов, в схему предоперационной подготовки которых входили ИГГТ,

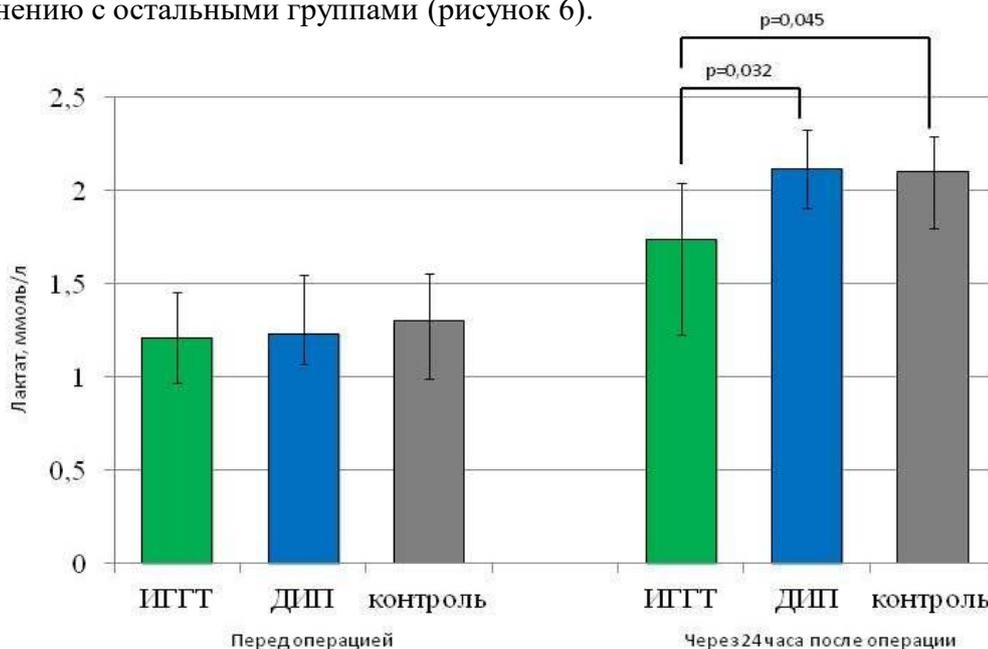
медиана была ниже и составила 1,068 (0,388; 1,397) нг/мл. В группах ДИП и контроля различий выявлено не было, уровень составил 1,762 (1,288; 2,186) нг/мл и 1,980 (1,068; 3,239) нг/мл соответственно (рисунок 5).



**Рисунок 5. Медиана величины тропонина I до операции, через 2 и 24 часа после операции в группах ИГГТ, ДИП и контроля.**

#### Динамика уровня лактата крови в исследуемых группах

Средний дооперационный уровень лактата в венозной крови у пациентов всех трех групп был одинаков. Через 24 часа после операции отмечено значительное нарастание его уровня, однако у пациентов, прошедших ИГГТ, степень нарастания была достоверно ниже по сравнению с остальными группами (рисунок 6).



**Рисунок 6. Медиана величины лактата до операции и через 24 часа после операции в группах ИГГТ, ДИП и контроля.**

В группе ИГГТ среднее значение лактата составило 1,74 (1,23; 2,04) ммоль/л, тогда как в группе ДИП - 2,12 (1,91; 2,33) ммоль/л, в группе контроля 2,10 (1,80; 2,29) ммоль/л.

Во всех трех группах средняя продолжительность нахождения больных в стационаре после операции не различалась и составила 7 дней, в отделении реанимации – сутки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ишемическая болезнь сердца – одна из основных причин смерти и потери трудоспособности во всем мире. Добиться улучшения прогноза и качества жизни значительному числу больных с многососудистым стенозирующим атеросклерозом коронарного русла возможно только с помощью шунтирования коронарных артерий. Данный вид операций является высокотравматичным для пациента. Кроме непосредственно хирургической травмы, сердце больного подвергается патологическому воздействию как возникающей во время операции ишемии, так и последующей реперфузии. Как результат - на сегодняшний день сохраняется на высоком уровне число серьезных периоперационных осложнений, вплоть до летальных исходов. Поиск путей снижения частоты периоперационных осложнений, облегчения восстановления в послеоперационном периоде и как следствие улучшения прогноза пациентов, ускорения их возвращения к активной жизни является крайне актуальной задачей.

Для решения этой задачи нами исследован новый метод прекондиционирования – интервальные гипокси-гипероксические тренировки. При планировании схемы проведения и числа необходимых ИГГТ ставилась задача определить наименьшее их количество, достаточное для создания эффекта прекондиционирования. Хотя механизм гипоксического прекондиционирования до конца не изучен, в ряде работ проводились попытки отслеживания изменения концентрации ряда биологических маркеров, вероятно отвечающих за формирование защитного эффекта. Считается, что центральные места в защитном эффекте прекондиционирования занимают: гипоксией-индуцируемый фактор (HIF-1 $\alpha$ ), оксид азота и NO-синтазы (в первую очередь iNOS), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Изменение их концентраций на фоне гипоксических тренировок включает несколько этапов и имеет определенные различия. Однако стойкое нарастание концентрации всех вышеописанных маркетов и сохранение ее на стабильно высоком уровне отмечается после 4-х день тренировок, что объясняется усилением их биосинтеза в ответ на гипоксическое воздействие [Wu C., Hu Q., Chen J. et al., 2013; Sehba F.A., Bederson J.B., 2011; Ferrara N., Terri D.S., 1997]. Суммируя всю вышеизложенную информацию, нам показалось разумным включить в предоперационную подготовку наших пациентов именно 4-х дневный курс ИГГТ. Это должно было

позволить в минимальные сроки достичь максимальной активизации всех известных на сегодняшний день кардиопротективных механизмов прекондиционирования на фоне воздействия гипоксии-гипероксии.

Также при планировании данной работы для максимально объективной оценки эффективности нового метода прекондиционирования нам представлялось важным как осуществление полноценного плацебо-контроля исследуемой процедуры, так и параллельное сравнение с доступными на сегодняшний день иными методиками прекондиционирования. Рассматривая их различные варианты, мы остановились на дистантном ишемическом прекондиционировании. Во-первых, к настоящему времени накоплен огромный опыт применения этой процедуры перед различными операциями на сердце, в том числе при КШ. Во-вторых, сложно представить более простую и дешевую методику кардиопротекции, чем пережатие конечности с помощью обычной манжеты от тонометра. Однако анализ последних работ по изучению эффективности ДИП заставил серьезно поразмыслиться при выборе техники их проведения. В подавляющем числе исследований для достижения эффекта прекондиционирования использовалось пережатие верхней конечности, что облегчало создание максимально глубокой локальной ишемии в сравнении с использованием нижней конечности. И, учитывая обязательно возникающий дискомфорт от компрессии, осуществлялось ДИП после вводного наркоза, что значительно улучшало переносимость процедуры. И результат этих работ, как отмечено ранее, оказался не утешительным. Поэтому нами была выбрана методика проведения ДИП менее распространенная, но способная показать лучший результат по сравнению с «классической». Создавать локальную ишемию было решено в нижней конечности (что значительно увеличивало массу задействованной скелетной мускулатуры) и до вводного наркоза (за счет чего запуску механизмов прекондиционирования не могли помешать используемые в ходе операции анестетики).

Особого внимания заслуживает вопрос безопасности гипоксии для пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Безусловно, дополнительно сокращая поступление кислорода к сердцу, существует риск провоцирования углубления ишемии миокарда, вплоть до развития тяжелого ангинозного приступа. Для решения проблемы строгой дозированности воздействия нами использовано несколько механизмов. Во-первых, специально для оценки индивидуальной переносимости гипоксии и определения скорости снижения сатурации кислорода каждому пациенту перед началом тренировок проводился гипоксический тест. И только в случае успешного его прохождения больной приступал к основной процедуре ИГГТ. Во-вторых, во время тренировки осуществлялся постоянный контроль уровня насыщения крови кислородом.

При снижении SpO<sub>2</sub> ниже предварительно определенного безопасного уровня, сразу автоматически происходило переключение на подачу гипероксической газовой смеси. Это позволяло организму пациента оставаться в "зоне неполной компенсации", что способно запустить процессы адаптации, но не приводило к необратимой ишемии миокарда. И в третьих, параллельно в течение всей тренировки проводился постоянный контроль ЧСС. Исключение значительного учащения работы сердца на фоне гипоксии также позволяло избежать увеличения нагрузки на миокард и сохранить баланс между потребностью сердца в кислороде и его доставкой.

Первичными конечными точками нашего исследования были: смерть пациента от любых причин, инсульт, инфаркт миокарда и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия). При их оценке два исхода (пароксизм ФЖ, ИМ с последующей ФЖ и смертью пациента рассмотрены как один случай) зафиксированы только в контрольной группе. В группах ИГГТ и ДИП за время наблюдения данных исходов не отмечено. Учитывая малое число осложнений, говорить о значимых межгрупповых различиях нельзя. Однако можно сделать вывод о безопасности использования ИГГТ и ДИП в качестве предоперационной подготовки к КШ с использованием ИК. Кроме того, короткий 4-х дневный курс гипоксии-гипероксических тренировок оказался не менее эффективным методом кардиопротекции, чем процедура ДИП.

Вторичными конечными точками нашего исследования являлись: число всех нежизнеугрожающих интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, степень повышения тропонина I и лактата в крови больных после операции. По суммарному числу осложнений достоверно значимых различий между всеми тремя группами не выявлено, хотя имеет место вышеописанная тенденция к снижению числа пароксизмов ФЖ и транзиторных изменений на ЭКГ в группе ИГГТ по сравнению с остальными группами. Кроме того, выявлен достоверно меньший уровень тропонина I через сутки после операции в группе ИГГТ по сравнению с показателями как в контрольной группе, так и в группе ДИП. И хотя сама по себе хирургическая травма способна вызывать транзиторное повышение тропонина, рядом авторов описана прогностическая значимость степени его повышения в ходе операций на сердце [Croal B.L., Hillis G.S., Gibson P.H., et al., 2006].

Отдельного внимания заслуживает более низкий уровень лактата после операции у больных, прошедших подготовку с помощью ИГГТ, в то время как у пациентов группы ДИП значение лактата не отличалось от показателей контрольной группы. Известно, что лактат является основным продуктом анаэробного гликолиза, его концентрация в крови

возрастает в случае дефицита поступления кислорода к тканям организма. И хотя его уровень достаточно лабилен и зависит от множества факторов, в литературе описана связь между продолжительностью остановки сердца и степенью повышения лактата у пациентов, выживших после пароксизма фибрилляции желудочков [Momiya Y., Yamada W., Miyata K., et al., 2017]. В ряде исследований показана прямая зависимость между уровнем лактата и смертностью как у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации независимо от диагноза [Ole Kruse, Niels Grunnet, Charlotte Barfod et al., 2011], так и у больных с острым инфарктом миокарда [Robert P. Vermeulen, Miriam Hoekstra, Maarten W.N. Nijsten et al., 2010]. В условиях ишемии происходит изменение метаболических процессов в кардиомиоцитах, увеличивается роль свободных жирных кислот в синтезе АТФ и одновременно снижается потребление глюкозы, сердце превращается из потребителя лактата в его источник [Jagdish S. Jaswal, Wendy Keung, Wei Wang et al., 2011]. Таким образом, снижается энергоэффективность клеточного метаболизма, нарастает внутриклеточный ацидоз, что способно вызвать дополнительное ухудшение сердечной функции. Нормализация обменных процессов как в организме в целом, так и в самих кардиомиоцитах, оптимизация утилизации глюкозы может служить одним из возможных механизмов кардиопротекции в условиях гипоперфузии.

Таким образом, гипоксии-гипероксические тренировки могут являться эффективным методом кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК и имеют преимущество перед ДИП. А учитывая достоверно меньший уровень лактата в группе ИГГТ, можно сделать вывод, что гипоксии-гипероксические тренировки в отличие от ДИП способны влиять на клеточный энергообмен, что крайне важно для повышения устойчивости сердца и организма в целом к воздействию ишемии/реперфузии при шунтировании коронарных артерий в условиях ИК.

Одновременно с этим, дистантное ишемическое прекодиционирование с использованием нижней конечности и проводимое до вводной анестезии оказалось неэффективным методом кардиопротекции при КШ с использованием ИК. Таким образом, полученные нами данные полностью подтверждают опубликованные ранее результаты крупных многоцентровых исследований, где было продемонстрировано отсутствие влияния ДИП на течение КШ [Meuohm P., Bein B., Brosteanu O. et al, 2015; Hausenloy D.J., Candilio L., Evans R. et al, 2015]. Дополнительно нами показано отсутствие различий в эффективности при использовании различных методик ДИП. Представляется нецелесообразным их проведение перед КШ как с использованием верхней конечности (что продемонстрировано в вышеприведенных работах), так и нижней. Не увеличивает эффективность процедуры ДИП и ее проведение до начала вводной анестезии.

## ВЫВОДЫ

1. Короткий 4-х дневный курс интервальных гипоксии-гипероксических тренировок является безопасным методом предоперационной подготовки перед шунтированием коронарных артерий с использованием ИК. Не зафиксировано значимых осложнений и побочных эффектов. При проведении первых процедур имели место кратковременные эпизоды невыраженного головокружения и учащения ЧСС, не потребовавшие прерывания тренировок. Процедура дистантного ишемического прекондиционирования с использованием нижней конечности до вводной анестезии сопровождалась серьезными побочными эффектами в виде боли в ишемизированной конечности. В связи с выраженной болью 7 пациентов (14,9%) отказались от продолжения процедуры.

2. Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений достоверно не различается при использовании различных исследованных в нашей работе схем предоперационной подготовки пациентов к шунтированию коронарных артерий с использованием ИК. При оценке первичных конечных точек два исхода (инфаркт миокарда с последующей фибрилляцией желудочков и смертью пациента – рассмотрены как один случай, второй – пароксизм фибрилляции желудочков, успешно купированный разрядом дефибриллятора) зафиксированы только в контрольной группе, однако из-за малого числа осложнений межгрупповые различия не достоверны. При оценке вторичных конечных точек выявлена тенденция к снижению в ходе операции в группе ИГГТ числа пароксизмов ФП ( $p=0,21$  в сравнении с группой ДИП) и различных переходящих изменений на ЭКГ (суммарно  $p=0,11$  по сравнению с группой ДИП и контроля, переходящая блокада ножек пучка Гиса  $p=0,072$  по сравнению с группой ДИП).

3. У пациентов, прошедших курс интервальных гипоксии-гипероксических тренировок, в послеоперационном периоде наблюдается меньшая степень повреждения миокарда согласно динамике значений тропонина I как по сравнению со стандартной схемой предоперационной подготовки ( $p=0,012$ ), так и со схемой, включающей процедуру дистантного ишемического прекондиционирования ( $p=0,029$ ).

4. Использование короткого 4-х дневного курса интервальных гипоксии-гипероксических тренировок способствует формированию лучшей энергоэффективности кардиомиоцитов в период патологического воздействия ишемии/реперфузии в ходе КШ с использованием ИК согласно динамике значений лактата как по сравнению со стандартной схемой предоперационной подготовки ( $p=0,045$ ), так и со схемой, включающей процедуру дистантного ишемического прекондиционирования ( $p=0,032$ ).

5. Интервальные гипоксии-гипероксические тренировки в дополнение к стандартной схеме предоперационной подготовки потенциально являются более эффективным методом защиты миокарда во время операции шунтирования коронарных артерий с использованием ИК по сравнению с дистантным ишемическим прекодиционированием.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. 4-х дневный курс интервальных гипоксии-гипероксических тренировок может быть рекомендован как дополнение к стандартной предоперационной подготовке к шунтированию коронарных артерий с использованием искусственного кровообращения.

2. Целесообразны дальнейшие исследования разных схем интервальных гипоксии-гипероксических тренировок в качестве метода предоперационной подготовке к различным видам как кардиохирургических, так и иных операций.

3. Использование в качестве предоперационной подготовки процедуры дистантного ишемического прекодиционирования с пережатием нижней конечности до начала вводной анестезии нецелесообразно.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Тутер Д.С., Северова Л.П., Иванова Е.В.** Использование интервальных гипоксии-гипероксических тренировок (ИГГТ) и усиленной наружной контрпульсации для повышения эффективности тренировок спортсменов // Материалы X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 19 марта 2015 г. - Вестник РГМУ. - №2. - с. 229-230.

2. **Тутер Д.С., Копылов Ф.Ю., Иванова Е.В., Северова Л.П.** Применение интервальных гипоксии-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий // Материалы IV Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 21-23 апреля 2016 г. Российский кардиологический журнал. - №4(132), приложение 1. - с. 84-85.

3. **Тутер Д.С., Северова Л.П., Иванова Е.В.** Дистантное ишемическое прекодиционирование: влияние на частоту осложнений при шунтировании коронарных артерий // Сборник тезисов XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 15 марта 2016 г. – с. 560-561.

4. **Тутер Д.С.,** Копылов Ф.Ю., Иванова Е.В., Северова Л.П. Применение интервальных гипоксии-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 20-23 сентября 2016 г. – с. 345.

5. Загайная Е.Э., Копылов Ф.Ю., Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Быкова А.А., **Тутер Д.С.,** Сыркин А.Л. Качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения при применении интервальных гипоксических-гипероксических тренировок // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. - №3(9). – с.21-27.

6. **Tuter D.S.,** Ph.Y. Kopylov. Intermittent hypoxia-hyperoxic training (ИНТ) as a new method of cardioprotection during coronary artery bypass surgery // ESC Congress 2018. - Barcelona, Spain 26-30 August 2017. European Heart Journal. - 38 (Supplement). – p.512.

7. **Тутер Д.С.,** Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л., Северова Л. П., Иванова Е. В., Копылов Ф. Ю. Применение интервальных гипоксически-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий // **Российский кардиологический журнал.** – 2018. - №23(6). – с.166-172.

8. **Tuter D.S.,** Ph.Y. Kopylov, A.L. Syrkin, O.S. Glazachev, R.N. Komarov, A.I. Katkov, L.P. Severova, E.V. Ivanova, Young Zhang, Hugo Saner. Intermittent systemic hypoxia-hyperoxic training for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: first results from a single-center, randomized controlled trial // **British Medical Journal Open Heart.** – 2018. 5:e000891. doi:10.1136/openhrt-2018-000891.

9. **Тутер Д.С.,** Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л., Северова Л. П., Иванова Е. В., Ломоносова А.А., Копылов Ф. Ю. Дистантное ишемическое прекондиционирование с использованием нижней конечности перед шунтированием коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения и анестезии, включающей пропофол // **Кардиология.** – 2019. - №3. – с.38-44.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИП	дистантное ишемическое прекондиционирование
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГТ	интервальные гипоксические тренировки
ИГГТ	гипокси-гипероксические тренировки
ИК	искусственное кровообращение
КШ	коронарное шунтирование
ОКС	острый коронарный синдром
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ФП	фибрилляция предсердий
ХИНК	хроническая ишемия нижних конечностей
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
SpO <sub>2</sub>	уровень сатурации крови кислородом