

На правах рукописи

ЛУНИНА АННА НИКОЛАЕВНА

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ
АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ИЗУЧЕНИЕМ
СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЦИТОКИНОВОГО ПАТТЕРНА**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Владимирский Владимир Евгеньевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 ФГБУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь)

Официальные оппоненты:

Мишина Ирина Евгеньевна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Иваново)

Чичерина Елена Николаевна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Киров)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3

Защита состоится «___» _____ 2023 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psm.ru, с авторефератом на сайтах www.psm.ru и minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ишемической болезни сердца (ИБС), связанная также с увеличением продолжительности жизни населения и доли пациентов пожилого возраста. Одной из целей нацпроекта «Здравоохранение» является снижение к 2024 году показателя смертности от болезней системы кровообращения до 450 на 100000 человек путем реализации программы на всех этапах: от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний до реабилитации после перенесенных заболеваний и операций (Национальный проект «Здравоохранение»: Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2018-2024г.г.)). Высокая распространенность ИБС предопределила увеличение числа проводимых реваскуляризаций. Несмотря на снижение общего количества операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) из-за более широкого применения в последние годы чрескожных коронарных вмешательств, операции на «открытом» сердца являются приоритетными при многососудистом поражении коронарного русла и тяжелой сердечной недостаточности (Р.С. Акчурин, 2017). Более 50% проводимых реваскуляризаций приходится на АКШ и более половины из них выполняются в условиях искусственного кровообращения (ИК). Хирургическая травма, применение искусственного кровообращения во многом определяют течение послеоперационного периода и сроки реабилитации из-за развития ряда патологических реакций в виде нарушения микроциркуляции, окислительного стресса, клеточного повреждения и иммунной реакции, в том числе и системного воспалительного ответа.

Сохранение высокой доли числа операций по шунтированию коронарных сосудов, выполненных в условиях ИК, акцентирует внимание на необходимость применения новых эффективных немедикаментозных методов реабилитации с целью профилактики и лечения осложнений, развившихся в интра- или послеоперационном периоде. Учитывая, что лазерное излучение напрямую или опосредованно стимулирует репаративные процессы и улучшает микроциркуляцию в поврежденных тканях, этот метод требует дальнейшего изучения и внедрения его в реабилитацию в раннем послеоперационном периоде у пациентов после хирургических вмешательств.

Степень разработанности темы исследования

Имеются исследования, посвященные влиянию лазерного излучения на систему микроциркуляции, лимфоидные органы и форменные элементы крови у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, после

перенесенного ишемического инсульта (Козлов В.И. 2020, Мараев В.В. 2018, Мусихин Л.В. 2021, Поддубная О.А. 2020, Стрельцова Н.Н. 2021, Al Rashoud 2014, Alghadir A. 2014, Mokmeli S. 2020). Однако клинических исследований эффективности лазеротерапии у больных ИБС после АКШ с оценкой клинического, психоэмоционального и когнитивного статуса с фокусом на динамическое состояние системы микроциркуляции и паттерна ростовых факторов и цитокинов выполнено на данный момент не было.

Цель исследования

У больных ИБС после аортокоронарного шунтирования изучить влияние комплексной реабилитации с включением лазеротерапии в раннем послеоперационном периоде на клинический и психоэмоциональный статус, качество жизни, частоту появления нежелательных исходов, а также состояние кожного микротока, паттерна ростовых и контролирующих воспаление цитокинов.

Задачи исследования

1. У больных ИБС после аортокоронарного шунтирования на стационарном этапе и в среднесрочной перспективе оценить клиническую эффективность комплексной реабилитации с включением лазеротерапии.
2. Изучить динамику качества жизни, психоэмоционального и когнитивного статуса у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования на фоне комплексной реабилитации с применением лазеротерапии.
3. Провести оценку изменений микроциркуляции и цитокинового паттерна у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования в процессе комплексной реабилитации с включением лазеротерапии в раннем послеоперационном периоде.
4. У пациентов с ИБС выявить значимые предикторы развития нежелательных исходов в течение 6 месяцев после аортокоронарного шунтирования, разработать модель прогнозирования их возникновения в среднесрочной перспективе.

Научная новизна исследования

В результате данного исследования было показано, что включение лазеротерапии в «традиционный» реабилитационный комплекс (физические тренировки, лечебная физкультура и образовательные проекты) у больных ИБС на раннем этапе после АКШ позволяет получить дополнительные выгоды с позиций влияния на психоэмоциональные и общие компоненты качества жизни (шкала SF-36), а также выраженность тревоги (шкала HADS).

Выявлен протективный эффект комплексной реабилитации с включением низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на состояние микроциркуляции, который проявился улучшением миогенного и предотвращением ухудшения

эндотелиального контура регуляции микротока в раннем послеоперационном периоде после АКШ. Установлено, что в группе пациентов, получивших курс лазеротерапии, наблюдался рост сывороточной концентрации трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF β 1), интерлейкина-6 (IL-6) (в пределах референсных значений) и снижение содержания в сыворотке крови фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α). Также в этой группе обнаружены уникальные взаимосвязи: состояние миогенного контура микроциркуляции имело сильные прямые взаимосвязи с концентрациями HGF, TNF- α и IL-10, умеренной силы – с VEGF, состояние нейрогенного контура микроциркуляции напрямую коррелировало с концентрациями HGF, TNF- α , IL-6 и IL-10 (умеренной силы связь), а эндотелиального контура с VEGF и HGF (умеренной силы связь). Данные явления вероятно отражают саногенетические механизмы, активируемые в ходе комплексной реабилитации.

Разработана математическая модель с использованием дооперационных и ранних послеоперационных факторов для прогнозирования среднесрочных результатов реабилитации больных ИБС после АКШ. С помощью регрессионного анализа определены факторные признаки, влияющие на развитие нежелательных исходов у больных ИБС после проведенного АКШ в среднесрочном периоде. Наибольшей силой влияния на прогноз исходов после оперативного лечения обладают: величина диастолического артериального давления (ДАД) в дооперационном периоде более 85 мм рт.ст., концентрация глюкозы в сыворотке крови более 6,0 ммоль/л исходно и более 7,0 ммоль/л в раннем послеоперационном периоде, индекс Gensini более 46, ЧСС (по ЭКГ) более 80 уд. в мин в раннем послеоперационном периоде, а также факт применения лазеротерапии в комплексе реабилитации.

Практическая значимость исследования

Изучена комбинированная методика реабилитации, включающая физическую реабилитацию и лазеротерапию, позволяющая улучшить качество жизни, психоэмоциональное состояние пациента и минимизировать развитие осложнений в среднесрочном послеоперационном периоде.

Предложены оптимальные сроки включения лазеротерапии в программу ранней комплексной реабилитации, наряду с физической и медикаментозной, у пациентов после аортокоронарного шунтирования.

На основе регрессионного анализа разработана математическая модель, позволяющая оценить среднесрочный прогноз на основании анализа дооперационных и ранних послеоперационных факторов.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ИБС после аортокоронарного шунтирования программа комплексной медицинской реабилитации с включением лазеротерапии в раннем

послеоперационном периоде достоверно способствует улучшению качества жизни, клинического и психоэмоционального статуса.

2. Комплексная реабилитация больных ИБС после аортокоронарного шунтирования с применением лазеротерапии в раннем послеоперационном периоде препятствует ухудшению кожного микротока, что ассоциировано с адаптивными изменениями концентраций ростовых факторов, про- и противовоспалительных цитокинов.

3. Применение комплексной реабилитации больных ИБС после аортокоронарного шунтирования с включением лазеротерапии в раннем послеоперационном периоде способствует повышению клинической эффективности реабилитации и предупреждению осложнений в среднесрочной перспективе.

Степень достоверности результатов

При планировании работы был произведён расчёт мощности в программе MedCalc® 15.8 Portable: минимальный объём выборки должен составить 49 единиц наблюдения. Таким образом, объём выборки в 52 пациента полностью обеспечил необходимый уровень достоверности 95%. Для решения поставленных цели и задач проведено проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное клиническое динамическое исследование. Дизайн исследования сформирован в соответствии с его типом. Методы исследования в данной работе являются сертифицированными и использованы в соответствии с показаниями. Поставленные цели и задачи исследования достигнуты и отражены в выводах. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа с учетом типа выборки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Имеется соответствие с п.п. 3, 13, 14 формулы специальности «3.1.20. Кардиология (медицинские науки)»: заболевания коронарных артерий сердца; современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Апробация результатов исследования

Материалы исследования доложены и обсуждены на: XXI Всероссийском форуме «Здравница-2022», Самара, 26-28 мая 2022; международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях», Кемерово, 6-7 октября 2022; 28-ой межрегиональной медико-фармацевтической выставке-форуме «МедФарм-2022», Пермь, 9-11 ноября 2022;

заседании кафедры факультетской терапии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Протокол №14 от 24.11.2022).

Личный вклад автора в выполнение исследования

Вклад автора заключается в самостоятельном планировании дизайна работы, организации и проведении всех этапов исследования, проведении процедур лазеротерапии, анализе источников литературы, статистической обработке материала и интерпретации полученных результатов работы.

Публикации

Основные результаты исследования опубликованы в 3 научных журналах из перечня ВАК, а также 4 иных изданиях, в том числе 4 из базы данных SCOPUS. Утверждено рационализаторское предложение «Прогнозирование нежелательных исходов реабилитации у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования в среднесрочном периоде» № 2852 (26.01.2023).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа содержит 43 таблицы, 4 рисунка. Библиографический указатель содержит 174 наименования, из них 131 отечественных и 43 иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «ФЦССХ им. С.Г. Суханова» Минздрава России (г. Пермь) в период с 2020 по 2022г.г. Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO, пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015". Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014). Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) применялись: средняя арифметическая (M), ошибка репрезентативности средней арифметической (m). При отклонении от нормального распределения применялись медиана (Me) и квартили ($Q1, Q3$). При оценке статистической достоверности различий (p) в независимых выборках для количественных признаков (при нормальном распределении) использовалось сравнение средних (M) с помощью t -критерия; при отсутствии нормального распределения применялся U -критерий Манна-Уитни (U). В зависимых выборках при нормальном распределении использовался парный t -критерий, при отсутствии – парный критерий Вилкоксона (T). Качественные показатели были

преобразованы в количественные с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат (χ^2).

Проведено сравнительное, проспективное, рандомизированное клиническое исследование. В исследовании приняли участие 52 пациента, все пациенты методом блочной рандомизации были разделены на две группы: группа 1 – вмешательства (n=26) и группа 2 – сравнения (n=26). Пациенты 1 группы одновременно с физической реабилитацией и медикаментозной терапией получали курс лазеротерапии, пациенты группы 2 – только «традиционную реабилитацию», включающую физические нагрузки и медикаментозную терапию. Медикаментозная терапия в обеих группах была стандартизирована.

Отбор пациентов для участия в исследовании проводился с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения в исследование: пациенты, проживающие в г. Пермь и Пермском крае, возраст пациентов 40-65 лет, наличие ИБС и необходимость АКШ, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения в исследование: нестабильная стенокардия, наличие фибрилляции предсердий; наличие сопутствующих онкологических заболеваний; хроническая болезнь почек (ХБП) выше С3а; наличие значимой иной патологии внутренних органов; наличие значимой клапанной патологии; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%; ХСН III и IV функционального класса (ФК); наличие острых сосудистых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) в последние 3 месяца; предшествующие реваскуляризации.

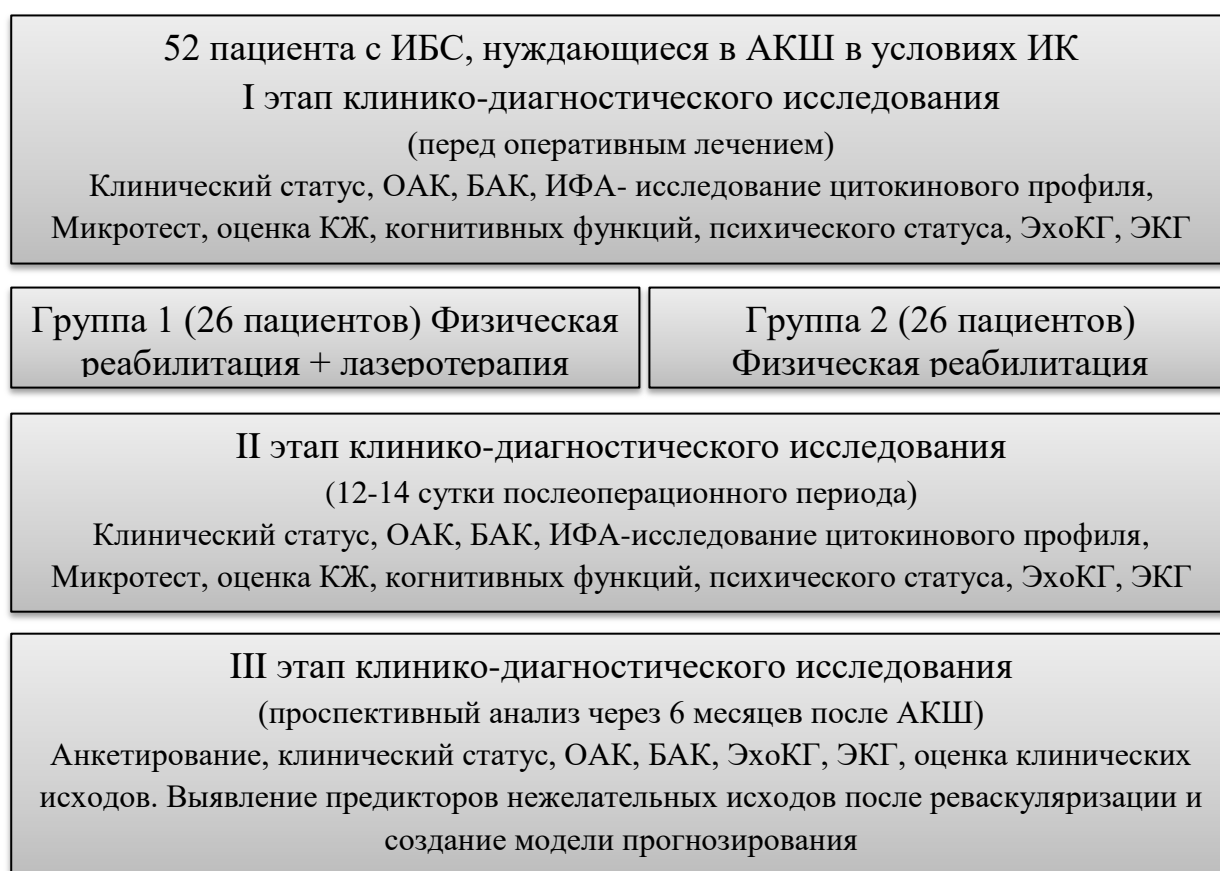
Проведено 3 этапа клинико-диагностического исследования (см. рисунок 1).

На I и II этапах исследования выполнено: анкетирование; антропометрическое исследование (индекс массы тела, объем талии); оценка качества жизни (обработка результатов опросника SF-36); оценка состояния когнитивных функций (обработка шкалы MMSE); оценка госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS; исследование гемодинамических показателей (регистрация АД, ЧСС, пульсоксиметрия); лабораторное исследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови (БАК) (глюкоза, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), липидограмма), коагулограмма); электрокардиография (ЭКГ); эхокардиография (ЭхоКГ).

На I этапе обследования проводилось: ангиография; оценка анатомии коронарного русла с оценкой тяжести поражения по индексу Gensini score; оценивалась характеристика оперативного вмешательства (количество шунтов, длительность операции, длительность ИК, объем кровопотери).

На I и II этапах исследования для изучения цитокинового профиля в динамике был применен метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения концентрации в сыворотке крови интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), трансформирующего фактора роста-b1 (TGF-b1), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-a), циркулирующего фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора 1, производимого из стромальных клеток (SDF-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Рис.1 Дизайн исследования



Из «специальных» инструментальных методов исследования на I и II этапах была проведена функциональная оценка системы микроциркуляции. Исследование диагностических ритмов колебаний кровотока в микроциркуляторном русле (миогенных колебаний, колебаний в нейрогенном диапазоне, эндотелиальной активности) проводилось на аппарате «Microtest LTN-100WF» (РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175).

На III этапе исследования проводилось: анкетирование (жалобы, оценка по шкале клинических проявлений ИБС); исследование гемодинамических показателей (регистрация АД, ЧСС); лабораторное исследование (общий анализ крови, БАК (глюкоза, креатинин с расчетом СКФ, АСТ, АЛТ, липидограмма),

коагулограмма; ЭКГ; ЭхоКГ; оценка исходов (летальность, острые сосудистые события, госпитализации, отдаленные осложнения).

Всем пациентам, участвующим в исследовании, проведено хирургическое лечение ИБС в объеме АКШ в условиях ИК.

I этап медицинской реабилитации проводился согласно Российским клиническим рекомендациям «Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика» (2016). Продолжительность курса реабилитации составила 10-14 дней. Пациенты обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию: антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны, статины согласно клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020).

С 5-го дня послеоперационного периода пациентам группы вмешательства включался курс лазеротерапии, состоявший из 6 процедур суммарной продолжительностью 11 мин. Параметры лазеротерапии: длина волны - 890 нм; режим импульсный; мощность излучения – 10 Вт (для 1-5 зон), 40 Вт (для 6 зоны); частота – 80 Гц; длительность светового импульса – 70-180 нс; количество зон воздействия – 6. Зоны воздействия: 1,2 – зона – надвенно (проекции кубитальных вен справа и слева); 3,4 – зона – надартериально (справа и слева область бифуркации общей сонной артерии); 5– зона – надключичная область слева; 6 – зона – передняя брюшная стенка (проекция висцеральной жировой ткани). Длительность воздействия: 1-5 зона – 1 мин на зону, 6 зона – 6 мин. Площадь освечивания 6 зоны - 100 см² (10x10 см), контактно лабильно.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Исходные анамнестические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Пациенты обеих групп исходно были сопоставимы по возрастному, гендерному признакам, анамнестическим и клиническим данным, характеристикам оперативного вмешательства и тяжести коронарного повреждения. На момент поступления в стационар все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, включающую бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, антиагреганты согласно протоколам ведения данной патологии. По медикаментозной терапии пациенты обеих групп были исходно сопоставимы.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=26)	P t-критерий
Возраст пациентов, года (Me (25-ый;75-ый перцентиль))	59,0 (55,0-61,0)	61,5 (59,0-63,0)	0,26

Мужчины, абс. число (%)	18 (69,2%)	18 (69,2%)	1
Женщины, абс. число (%)	8 (30,8%)	8 (30,8%)	1
Вредные привычки (курение), абс. число (%)	7 (26,9%)	10 (38,5%)	0,39
Вредные привычки (алкоголь), абс. число (%)	0 (0%)	3 (11,5%)	0,08
% жировой ткани (Ме (25-ый;75-ый перцентиль))	34,6 (31,1-39,0)	34,7 (31,9-39,9)	0,40
ИМТ, кг/м ² (Ме (25-ый;75-ый перцентиль))	29,0 (27,7-30,9)	31,0 (26,1-32,7)	0,46
Тест на тревогу HADS(баллы), Ме (25-ый; 75-ый перцентиль)	6,5 (4;8)	6 (5;9,5)	0,52
Тест на депрессию HADS(баллы), Ме (25-ый;75-ый перцентиль)	4 (1,25;5)	4 (3;6)	0,31
Оценка по Шкале MMSE (баллы), Ме (25-ый; 75-ый перцентиль)	28 (27;28,75)	28 (26;29)	0,94
Индекс Gensini, (Ме (25-ый;75-ый перцентиль))	25,5 (21,0-32,0)	37,5 (23,0-46,0)	0,32
Количество шунтов (M ± 2m)	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,3	0,85
Длительность операции, мин. (Ме (25-ый;75-ый перцентиль))	162,5 (145,0-180,0)	170 (155,0-175,0)	0,59
Длительность ИК, мин. Ме (25-ый;75-ый перцентиль)	52,0 (45,0-62,0)	55,5 (48,0-64,0)	0,72
Объем кровопотери, ml (Ме (25-ый;75-ый перцентиль))	300,0 (300,0-300,0)	300,0 (300,0-300,0)	0,14

Примечание здесь и далее: группа 1 (группа вмешательства) – программа медицинской реабилитации с включением лазеротерапии; группа 2 (группа сравнения) – программа медицинской реабилитации без применения лазеротерапии.

При оценке качества жизни физический компонент здоровья у пациентов обеих групп исходно был ниже, чем психический. В целом же уровень качества жизни по всем составляющим исходно оказался ниже 100% уровня.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в исследовании результаты подтверждают положительную динамику клинического статуса в ходе проведения реабилитации у пациентов обеих групп (см. таблицу 2), но в группе вмешательства эти изменения выражены сильнее. Так, одышка при физической нагрузке исходно наблюдалась у 65,4% пациентов в группе вмешательства и у 69,2% в группе сравнения, к концу стационарного периода реабилитации - у 26,9% пациентов в группе вмешательства и у 30,8% пациентов в группе сравнения, а через 6 месяцев эти жалобы предъявили 34,6% и 69,2% пациентов соответственно, т.е. в группе

сравнения через 6 месяцев число пациентов с подобными жалобами увеличилось до исходного (дооперационного) уровня. Имеется достоверность межгрупповых различий на III этапе исследования ($p=0,02$). Количество жалоб на ангинозные боли на II этапе исследования достоверно уменьшилось у пациентов обеих групп. Через 6 месяцев доля лиц с ангинозным болевым синдромом в группе вмешательства уменьшилась с исходного уровня 84,6% до 15,4%, а в группе сравнения с 65,4% до 38,5%. Отмечается более выраженное абсолютное уменьшение числа пациентов с подобными жалобами в группе вмешательства. Также имеется достоверность межгрупповых различий на III этапе исследования ($p=0,04$). Перед операцией на сердцебиение пожаловались 3,9 % пациентов группы вмешательства и 7,7 % пациентов группы сравнения, к концу III этапа исследования эти жалобы отсутствовали у пациентов обеих групп (см. таблицу 2).

Таблица 2. Динамика жалоб больных ИБС после АКШ в процессе реабилитации

Основные жалобы	Этапы исследования	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 26)	p 1-2 t-критерий
Одышка при физической нагрузке, абс. (%)	Исходно (1)	17(65,4)	18(69,2)	0,81
	10-14-й день после операции (2)	7(26,9)	8(30,8)	0,81
	через 6 мес. после операции (3)	9(34,6)	18(69,2)	0,02
	p1-2; p2-3; p1-3 парный t-критерий	0,01; 0,57; 0,03	0,01; 0,01; 0,69	
Ангинозные боли, абс. (%)	Исходно (1)	22(84,6)	17(65,4)	0,23
	10-14-й день после операции (2)	2(7,7)	0(0)	0,63
	через 6 мес. после операции (3)	4(15,4)	10(38,5)	0,04
	p1-2; p2-3; p1-3 парный t-критерий	0;0001 0,61; 0,0001	0,0001; 0,01; 0,14	
Сердцебиение, абс. (%)	Исходно (1)	1(3,9)	2(7,7)	0,63
	10-14-й день после операции (2)	4(15,4)	1(3,9)	0,47
	через 6 мес. после операции (3)	0	0	0,81
	p1-2; p2-3; p1-3 парный t-критерий	1; 0,36; 0,04	0,32; 0,99;0,59	

Сопоставление показателей качества жизни выявило, что в результате проведенной реабилитации в обеих группах на II этапе исследования наблюдалось достоверное снижение компонента качества жизни «физическое

функционирование» (см. таблицу 3). Это закономерное ухудшение связано с самим фактом оперативного вмешательства, сохранением болевого синдрома и общим самочувствием пациента в раннем послеоперационном периоде. Компонент качества жизни «Общее состояние здоровья» пациентами группы вмешательства на II этапе исследования оценивался выше, чем перед операцией ($p=0,012$). Достоверной динамики данного показателя в группе сравнения не наблюдалось. Отмечается также улучшение компонента «психическое здоровье» в послеоперационном периоде у пациентов группы вмешательства ($p=0,035$). В группе сравнения достоверных изменений не выявлено.

Таблица 3. Динамика параметров качества жизни пациентов с ИБС после АКШ на фоне проводимой медицинской реабилитации

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n = 26) Me (25-ый;75-ый перцентиль)	Группа 2 (n = 26) Me (25-ый;75-ый перцентиль)	p 1-2 критерий Манна-Уитни
Физическое функционирование (PF), баллы	Исходно (1)	82,5 (65;95)	75 (51,25;85)	0,14
	10-14-день после операции (2)	75 (40;85)	62,5 (37,5;75)	0,29
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,0001	0,00001	
Общее состояние здоровья (GH), баллы	Исходно (1)	60 (50;74,25)	61 (46,25;72)	0,94
	10-14-день после операции (2)	68,5 (56,25;80,75)	67 (42,75;75,75)	0,25
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,012	0,36	
Психическое здоровье (MH), баллы	Исходно (1)	75 (56,25; 85)	70 (56;83)	0,68
	10-14-день после операции (2)	78 (65;95)	76 (55;84)	0,22
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,035	0,27	

По результатам исследования психологического состояния по шкале HADS у пациентов обеих групп отмечено достоверное снижение медианных значений уровня тревоги на II этапе исследования ($p=0,007$ и $p=0,001$), но наибольшее снижение повышенной тревожности достигнуто в группе вмешательства. Достоверных изменений в динамике уровня депрессии не выявлено.

Оценивая динамику когнитивного статуса по шкале MMSE до и после операции в обеих группах значимых различий не зарегистрировано.

Исходно состояние микроциркуляции в группе сравнения и вмешательства было идентичным. Существенных отличий в динамике состояния микроциркуляции тоже не выявлено, это связано с тем, что термометрия высокого разрешения проводилось на 10-14 день после серьезной «микроциркуляторной катастрофы» (применения ИК), которая вероятно нивелирует различия очень низкоамплитудных процессов кожного микротока. Однако, при интерпретации результатов сравнительного анализа показателей микроциркуляции на I, II этапах исследования (см. таблицу 4) отмечается статистически значимое увеличение амплитуды миогенного контура в фазу охлаждения (A_{bm}) в группе вмешательства ($p=0,01$) и снижение амплитуды эндотелиального контура в фазу охлаждения (A_{be}) в группе сравнения ($p=0,04$).

Таким образом, в группе вмешательства имело место улучшение миогенного компонента регуляции микротока и отсутствие ухудшения в эндотелиальном. Полученные изменения в системе микроциркуляции можно рассматривать как протективный эффект от воздействия НИЛИ, так как операция АКШ с применением ИК имеет мощное повреждающее действие на микроциркуляцию периферических тканей.

Таблица 4. Динамика показателей микроциркуляции в ходе реабилитации

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n =26) Me (25-ый;75-ый перцентиль)	Группа 2 (n = 26) Me (25-ый;75-ый перцентиль)	p 1-2 критерий Манна- Уитни
Эндотелиальный контур A_{be}	Исходно (1)	0,007 (0,005;0,012)	0,009 (0,005;0,01)	0,75
	10-14-день после операции (2)	0,01 (0,006;0,013)	0,007 (0,004;0,01)	0,52
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,55	0,04	
Миогенный контур A_{bm}	Исходно (1)	0,0005 (0,0003;0,0010)	0,0006 (0,0004;0,0009)	0,21
	10-14-день после операции (2)	0,0008 (0,0004;0,0013)	0,0008 (0,0004;0,001)	0,70
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,01	0,53	

На фоне проводимой реабилитации при анализе динамики концентраций цитокинов и факторов роста на II этапе исследования наблюдалось значимое увеличение сывороточных концентраций IL-6 и снижение TNF-а в группе пациентов, получивших лазеротерапию (см. таблицу 5). Также в этой группе отмечается статистически значимый рост сывороточной концентрации TGF-b1,

являющегося интегрально протективным регенераторным фактором. В группе сравнения достоверной динамики всех изучаемых в работе цитокинов не отмечено. Статистически значимых изменений сывороточных концентраций других цитокинов в обеих группах не получено, вероятно, в связи с тем, что данные факторы «реагируют» раньше или позднее, чем на 10-14 день после АКШ. Подобные изменения цитокинового профиля дают нам возможность предполагать наличие защитного механизма НИЛИ, связанного со снижением провоспалительного потенциала и увеличением протективной регенераторной активности, маркируемой сывороточной концентрацией TGF-b1.

Таблица 5. Динамика показателей ИФА в процессе медицинской реабилитации

Показатели	Этапы исследования	Группа 1 (n = 26) Me (25-ый;75-ый перцентиль)	Группа 2 (n = 26) Me (25-ый;75-ый перцентиль)	p 1-2 критерий Манна- Уитни
Трансформирующий фактор роста-b1 (TGF-b1) (пг/мл)	Исходно (1)	87,4 (60,55;127,25)	105,4 (74,7;142,1)	0,21
	10-14-й день после операции (2)	105,1 (85,2;139,7)	84,4 (62,95;135,55)	0,18
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,05	0,25	
Интерлейкин -6 (IL-6) (норма 0-10 пг/мл)	Исходно (1)	4,8 (1,7;60,45)	8,5 (2,9;79,5)	0,38
	10-14-й день после операции (2)	9,3 (7,475;12,85)	15,25 (8,925;27,425)	0,02
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,04	0,86	
Фактор некроза опухоли-a (TNF-a) (норма 0-8,5 пг/мл)	Исходно (1)	1,5 (0,7;12,8)	4,7 (1,2;12,8)	0,25
	10-14-й день после операции (2)	1,3 (0,95;3,1)	2,15 (1,125;3,55)	0,29
	p1-2 (парный критерий Вилкоксона)	0,01	0,08	

На III этапе исследования проводилось анкетирование и оценка по шкале клинических проявлений ИБС. Средняя оценка в группе вмешательства составила 1,06 балла, в группе сравнения – 2 балла (суммарное увеличение баллов говорит о тяжести клинических проявлений). Через 6 месяцев после АКШ, в группе сравнения диагностировано 4 случая впервые выявленного СД 2 типа, в 1 случае – тревожные фобические расстройства, 1 случай деменции, 1 случай повторной

госпитализации с нагноившейся раной грудины и голени. В группе вмешательства подобных исходов не зарегистрировано.

Таблицы сопряженности показывают достоверную умеренную зависимость уменьшения одышки при физической нагрузке через 6 месяцев после операции от включения лазеротерапии в комплекс реабилитации в раннем послеоперационном периоде (Ki (коэффициент информативности) =0,496, p (уровень значимости) =0,007). Также достоверно утверждение, что имеется зависимость уменьшения ангинозных болей в позднем восстановительном периоде от включения лазеротерапии в комплекс реабилитации – ($Ki=0,376$, $p=0,049$). Анализ зависимости возникновения нежелательных явлений в среднесрочном периоде после АКШ также выявил статистически значимое положительное влияние лазеротерапии ($Ki=0,569$, $p= 0,002$).

Корреляционный анализ

Для уточнения механизмов наблюдаемых изменений выполнен корреляционный анализ. Данные I этапа обеих групп были объединены, так как эти группы были полностью сопоставимы. На II этапе корреляционный анализ проводился отдельно в каждой группе. Также проведен корреляционный анализ с дельтой изменений изученных клинических, лабораторных и инструментальных параметров.

Из всех изученных в нашем исследовании цитокинов и ростовых факторов только концентрация IL-10 напрямую коррелировала с показателем качества жизни (жизнеспособность) ($r=0,392$; $p=0,047$) и обратно с частотой встречаемости ангинозных болей ($r=-0,458$; $p=0,018$). Это может свидетельствовать о протективном значении данного противовоспалительного цитокина.

Проведенный анализ взаимосвязей состояния параметров кожного микротока и паттерна изученных цитокинов в сыворотке крови после операции выявил, что в группе сравнения только концентрация TGFb1 напрямую коррелировала с амплитудой колебания кожного кровотока в миогенном контуре на нагрев. В группе больных, получавших лазеротерапию, установлены более сложные и обширные взаимосвязи. В целом состояние миогенного контура микроциркуляции имело сильные прямые взаимосвязи с концентрациями HGF, TNF-а и IL-10, умеренной силы – с VEGF. Состояние нейрогенного контура микроциркуляции напрямую коррелировало с концентрациями HGF, TNF-а, IL-6 и IL-10 (умеренной силы связь), а эндотелиального контура с VEGF и HGF (умеренной силы связь) (см. таблицу 6).

Прямая корреляция между параметрами миогенного, нейрогенного и эндотелиального контура регуляции микротока, VEGF и HGF является, вероятно,

отражением протективного механизма действия НИЛИ (в группе сравнения подобной зависимости не наблюдалось). В нашем исследовании нет достоверных корреляций состояния микроциркуляции и сывороточной концентрации TGF- β 1 в группе вмешательства, однако установлено достоверное увеличение концентрации данного цитокина на II этапе исследования. Учитывая, что TGF- β 1 контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции большинства клеток, то увеличение его концентрации также может говорить о протективном действии НИЛИ.

Исходно из всех изученных цитокинов только величина концентрации SDF-1 имела отрицательную взаимосвязь с большинством параметров кожного микротока. Можно говорить о том, что данный ростовой фактор у наших пациентов был маркером тяжести ишемического повреждения тканей.

Таблица 6. Корреляция показателей микроциркуляции с концентрацией цитокинов и ростовых факторов на I и II этапах исследования

	I этап	Группа 1 II этап					Группа 2 II этап
	SDF-1	VEGF	HGF	TNF α	IL-6	IL-10	TGF β 1
Миогенный контур K μ	r=-0,458 p=0,028	r=0,537 p=0,008	r=0,679 p=0,0004	r=0,775 p=0,00001		r=0,837 p=0,00001	
Миогенный контур Ah μ		r=0,412 p=0,036	r=0,655 p=0,0003				r=0,421 p=0,045
Нейрогенный контур K μ	r=-0,435 p=0,038	r=0,515 p=0,007	r=0,572 p=0,002		r=0,445 p=0,03	r=0,512 p=0,012	
Нейрогенный контур Ah μ		r=0,486 p=0,011	r=0,638 p=0,0005				
Эндотелиальный контур Ke		r=0,492 p=0,010	r=0,615 p=0,0008				
Эндотелиальный контур Ahe	r=-0,414 p=0,049	r=0,488 p=0,011	r=0,645 p=0,0004				

У пациентов группы вмешательства в послеоперационном периоде установлено негативное влияние длительности операции в основном на психологические составляющие КЖ: КЖ (RP) (r=-0,509; p=0,007), КЖ (SF) (r=-0,482; p=0,012), с КЖ (RE) (r=-0,506; p=0,008). Установлена прямая взаимосвязь длительности ИК и выраженности тревоги по шкале HADS (r=0,389; p=0,049).

Пациенты группы сравнения имели достоверную прямую взаимосвязь выраженности депрессии с длительностью операции (r=0,650; p=0,0001),

продолжительностью периода ИК ($r=0,440$; $p=0,024$), объемом кровопотери ($r=0,410$; $p=0,037$) и количеством наложенных коронарных шунтов ($r=0,460$; $p=0,018$), а также отрицательную – балла по шкале MMSE и длительности операции ($r=-0,500$; $p=0,009$).

Регрессионный анализ зависимостей

С помощью регрессионного анализа определены факторные признаки, влияющие на развитие нежелательных исходов у пациентов с ИБС после проведенного АКШ в среднесрочной перспективе. В последующем проведен ROC-анализ для оценки эффективности данной модели.

Результаты регрессионного анализа для I этапа

На выборке больных ($n=52$) измерена сила влияния 5 показателей I этапа на нежелательные исходы в среднесрочной перспективе: величина ДАД, сывороточная концентрация глюкозы, величина индекса Gensini, ЧСС (по ЭКГ), отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии. Построены уравнения регрессии с отобранными факторами, где p – прогнозируемый признак, в данном случае риск возникновения нежелательных явлений.

Логистическая функция по 5 показателям:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-42,84 + 0,063x_1 + 0,261x_2 + 0,0178x_3 + 0,0576x_4 + 30,93x_5)}} \quad (1)$$

где x_1 – уровень ДАД, x_2 – концентрация глюкозы в сыворотке крови, x_3 – индекс Gensini, x_4 – ЧСС (по ЭКГ), x_5 – отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии (бинарная переменная, если лечение есть, принимает значение 0, если лечение отсутствует, принимает значение 1).

Таблица 7. Диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность показателей в точке разделения

Показатель	Точка разделения	Чувствительность, Se(%)	Специфичность, sp(%)	Эффективность
Диастолическое артериальное давление	85	40.00%	88.10%	78.85%
Концентрация глюкозы	6.0	80.00%	59.52%	63.46%
Индекс Gensini	46	50.00%	85.71%	78.85%
ЧСС (по ЭКГ)	69	70.00%	73.81%	73.08%
Отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии	0.01	100.00%	61.90%	69.23%
формула(1)	0.18	90.00%	80.95%	82.69%

Результаты регрессионного анализа для II этапа

Для II этапа измерялась сила влияния 4 показателей (уровень ДАД, ЧСС (по ЭКГ), сывороточная концентрация глюкозы, отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии на риск возникновения нежелательных явлений в среднесрочной перспективе.

Логистическая функция по 4 показателям:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-63,02 + 0,178x_1 + 0,17x_2 + 1,2x_3 + 29,68x_4)}} \quad (2)$$

где x_1 – уровень ДАД, x_2 – ЧСС (по ЭКГ), x_3 – концентрация глюкозы в сыворотке крови, x_4 – отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии (бинарная переменная, если лечение есть, принимает значение 0, если лечение отсутствует, принимает значение 1).

Таблица 8. Диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность показателей в точке разделения

Показатель	Точка разделения	Чувствительность, Se(%)	Специфичность, sp(%)	Эффективность
Диастолическое артериальное давление	70	60.00%	73.81%	71.15%
ЧСС (по ЭКГ)	80	80.00%	90.24%	88.24%
Концентрация глюкозы	7.0	60.00%	83.33%	78.85%
Отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии	0.01	100.00%	61.90%	69.23%
формула(2)	0.27	90.00%	95.12%	94.12%

Результаты регрессионного анализа для I и II этапа

Для объединенного I и II этапа измерялась сила влияния 6 показателей (уровень ДАД (на I этапе), сывороточная концентрация глюкозы (на I и II этапе), индекс Gensini (на I этапе), ЧСС (по ЭКГ) (на I этапе), отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии на риск возникновения нежелательных явлений в среднесрочной перспективе.

Логистическая функция по 6 показателям:

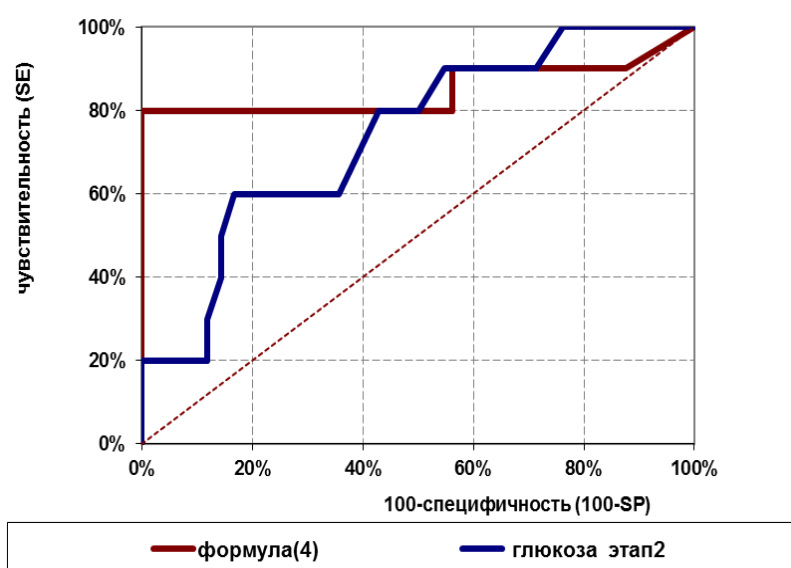
$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-46,64 + 0,059x_1 + 0,149x_2 + 0,0133x_3 + 0,054x_4 + 0,32x_5 + 34,04x_6)}} \quad (3)$$

где x_1 – уровень ДАД (этап1), x_2 – сывороточная концентрация глюкозы (этап1), x_3 – индекс Gensini (этап1), x_4 – ЧСС (по ЭКГ) (этап1), x_5 – сывороточная концентрация глюкозы (этап2), x_6 – отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии (бинарная переменная, если лечение есть, принимает значение 0, если лечение отсутствует, принимает значение 1)

Таблица 9. Диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность показателей в точке разделения

Показатель	Точка разделения	Чувствительность, Se(%)	Специфичность, sp(%)	Эффективность
Диастолическое артериальное давление (1 этап)	85	40.00%	88.10%	78.85%
Концентрация глюкозы (1 этап)	6.0	80.00%	59.52%	63.46%
Концентрация глюкозы (2 этап)	7.0	60.00%	83.33%	78.85%
Индекс Gensini	46	50.00%	85.71%	78.85%
ЧСС (по ЭКГ) (1 этап)	69	70.00%	73.81%	73.08%
Отсутствие в комплексе реабилитации лазеротерапии	0.01	100.00%	61.90%	69.23%
Формула (3)	0.37	80.00%	92.86%	90.38%

Рис. 2. ROC-кривая для ЧСС и интегрального показателя (формула 3)



Интегральный показатель, рассчитанный по формуле (3) имеет высокую степень эффективности 90,38% (чувствительность 80,0%, специфичность 92,86%) по сравнению с отдельными показателями (Рис. 2).

Площадь под интегральной ROC-кривой составила 0,918, что можно расценивать как очень хорошее качество интегрального диагностического показателя.

По результатам представленного регрессионного анализа установлены факторы, значимо влияющие на эффективность реабилитации в среднесрочной перспективе после АКШ: уровень ДАД (на I этапе); концентрация глюкозы (на I и II этапе); индекс Gensini, ЧСС (по ЭКГ) (на I и II этапе); отсутствие лазеротерапии в комплексе реабилитации. Точка разделения для ДАД на I этапе – 85 мм рт.ст., для уровня глюкозы на I этапе – 6,0 ммоль/л и 7,0 ммоль/л на II этапе, величины индекса Gensini – 46, ЧСС (по ЭКГ) на I этапе – 69 уд. в мин и 80 уд. в мин на II этапе. Учитывая показатели адекватности (чувствительность, специфичность, эффективность) (80%/ 92,86%/ 90,38%) данную статистическую модель можно рекомендовать для анализа эффективности и прогнозирования среднесрочных результатов медицинской реабилитации после кардиохирургического вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС после аортокоронарного шунтирования на фоне проведения комплексной реабилитации с включением лазеротерапии в раннем послеоперационном периоде через 6 месяцев отмечается значимое улучшение клинического статуса в виде уменьшения частоты возникновения одышки в 1,9 раза и ангинозного болевого синдрома в 5,5 раза по сравнению с исходным уровнем.
2. В среднесрочной перспективе у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования, получивших курс комплексной реабилитации с включением лазеротерапии, не зарегистрировано осложнений, нежелательных явлений и повторных госпитализаций, в отличие от группы с изолированной физической реабилитацией, что вероятно связано с дополнительной и более сильной активацией саногенетических механизмов индуцированных низкоинтенсивным лазерным излучением.
3. У пациентов с ИБС после аортокоронарного шунтирования в раннем послеоперационном периоде на фоне проводимой комплексной реабилитации с включением лазеротерапии в сравнении с «традиционными» методами реабилитации отмечается снижение тревожности и улучшение качества жизни по компонентам «общее состояние здоровья» и «психическое здоровье». Различий влияния «традиционных» и комплексных методов реабилитации с включением лазеротерапии на уровень депрессии и когнитивный статус в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования не выявлено.
4. Положительные изменения в системе микроциркуляции у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования в раннем послеоперационном периоде, получивших комплексную реабилитацию с включением лазеротерапии, проявились в виде улучшения кожного микротока за счет повышения миогенной

активности гладкомышечных клеток артериол и капилляров, нормализации артериоло-венозных взаимоотношений, что подтверждает значимое улучшение реакции микротока в период охлаждения в миогенном контуре регуляции.

5. У пациентов с ИБС после аортокоронарного шунтирования, получавших «традиционную» физическую реабилитацию, к исходу госпитального периода наблюдается ухудшение состояния эндотелиального контура регуляции микротока, в отличие от больных, участвовавших в комплексной реабилитации с включением лазеротерапии, что также свидетельствует о ее протективном действии на микроциркуляцию.

6. Изучение изменения цитокинового профиля у пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования дает возможность предполагать наличие защитного механизма низкоинтенсивного лазерного излучения, связанного со снижением концентрации провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа (TNF-а) и увеличением протективной регенераторной активности, маркируемой с повышением сывороточной концентрации трансформирующего фактора роста- β 1(TGF- β 1).

7. На основании регрессионного анализа установлено, что у больных ИБС риск возникновения нежелательных явлений в среднесрочной перспективе после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения возрастает при увеличении в предоперационном периоде диастолического артериального давления выше 85 мм рт.ст., концентрации глюкозы более 6,0 ммоль/л, частоты сердечных сокращений (по ЭКГ) выше 69 уд. в мин, тяжести поражения коронарного русла по индексу Gensini более 46, а в раннем послеоперационном периоде – концентрации глюкозы более 7,0 ммоль/л, частоты сердечных сокращений (по ЭКГ) более 80 уд. в мин и при отсутствии в реабилитационном комплексе лазеротерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включать в комплекс реабилитации после АКШ комбинированную методику лазеротерапии: НИЛИ инфракрасного диапазона в импульсном режиме: надсосудистое облучение крови (мощность излучения 10 Вт, частота 80 Гц, время воздействия - 5 мин) в комбинации с облучением передней брюшной стенки (мощность излучения 40 Вт, частота 80 Гц, время воздействия 6 мин), № 5-6.

2. Для анализа эффективности проводимой реабилитации рекомендуется применять доступный, неинвазивный метод термометрии – Микротест для регистрации кожного микротока.

3. Для оценки риска возникновения нежелательных исходов в среднесрочном периоде можно применять разработанную регрессионную модель, включающую величину диастолического артериального давления исходно, концентрацию глюкозы исходно и в ранний послеоперационный период, индекс Gensini, исходную ЧСС (ЭКГ), а также факт применения лазеротерапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК

1. **Лунина А.Н.** Оценка взаимосвязи паттерна цитокинов и состояния микроциркуляции больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования в процессе комплексной реабилитации с включением низкоинтенсивного лазерного излучения / **А.Н. Лунина**, В.Е. Владимирский, Е.В. Владимирский, Т.Н. Фильцагина // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – №1.; URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=3238>.
2. Владимирский В.Е. Реабилитация больных ИБС после реваскуляризации миокарда: доказательная база, методология, возможности (обзор) / В.Е. Владимирский, Е.А. Юдина, **А.Н. Лунина**, М.Ю. Яковлев и др. // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 6(100). – С. 45-56 (SCOPUS).
3. Яковлев М.Ю. Эффективность физических нагрузок в кардиореабилитации / М.Ю. Яковлев, О.Д. Лебедева, В.Е. Владимирский, Е.В. Владимирский, **А.Н. Лунина** // Спортивная медицина: наука и практика. – 2022. – Т.12. №1. – С. 37-46 (SCOPUS).

Список работ, опубликованных в других изданиях

4. **Лунина А.Н.** Изучение влияния применения низкоинтенсивного лазерного излучения в ранний послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца на выраженность симптомов, компоненты качества жизни, психоэмоциональный и когнитивный статус, а также среднесрочный прогноз / **А.Н. Лунина**, В.Е. Владимирский, Е.В. Владимирский, Т.Н. Фильцагина // Курортная медицина. – 2022. – № 3. – С. 75-81.
5. Владимирский В.Е. Молекулярные механизмы адаптационных и лечебных эффектов физических нагрузок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Е. Владимирский, Е.В. Владимирский, **А.Н. Лунина** и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022 – Т. 99, №2. – С. 67-77 (SCOPUS).
6. Владимирский В.Е. Кардиореабилитация: доказательства эффективности / В.Е. Владимирский, Е.В. Владимирский, **А.Н. Лунина** и др. // Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. – 2020. – № 3. С. 89-125.

7. **Лунина А.Н.** Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на качество жизни, психосоциальный и когнитивный статус у больных ишемической болезнью сердца в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования / **А.Н. Лунина**, В.Е. Владимирский, Т.Н. Фильцагина // Тезисы XXI Всероссийского форума «Здравница – 2022», Самара, 26-28 мая 2022 г. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99, № 3 (2). – С. 124 (SCOPUS).

Список использованных сокращений

АКШ	-	аортокоронарное шунтирование
ДАД	-	диастолическое артериальное давление
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИК	-	искусственное кровообращение
ИФА	-	иммуноферментный анализ
НИЛИ	-	низкоинтенсивное лазерное излучение
IGF-1	-	инсулиноподобный фактор роста 1
IL-6	-	интерлейкин – 6
IL-10	-	интерлейкин – 10
HGF	-	циркулирующий фактор роста гепатоцитов
SDF-1	-	фактор 1, производимый из стромальных клеток
TGF b1	-	трансформирующий фактор роста - бета
TNF-a	-	фактор некроза опухоли - альфа
VEGF	-	фактор роста эндотелия сосудов

Подписано в печать 28.03.2023. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 1. Формат 60×90/16. Заказ № 761/2023.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства Пермского национального
исследовательского политехнического университета
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел.: (342) 219-80-33