

На правах рукописи

БОРЦОВА

Мария Александровна

**ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,
ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАЮЩИХ ИНОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ**

3.1.20 – Кардиология

3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Ситникова Мария Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор;

Демченко Елена Алексеевна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Обрезан Андрей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии медицинского факультета, заведующий

Дидур Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, администрация, директор

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний"

Защита состоится 19 декабря 2022 г. в 16:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

21.1.028.02 (Д 208.054.04)

доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – актуальная проблема здравоохранения ввиду широкой распространенности заболевания (1-2% взрослой популяции (Ponikowski P. et al., 2016)), прогрессирующего течения и высокой смертности (Ponikowski P. et al., 2016; Мареев В.Ю., Фомин И.В. и др., 2018). В группе больных с терминальной стадией заболевания (1-10% всех пациентов с ХСН (Crespo-Leiro M.G., 2018)) смертность достигает 75% в год (Fang J.C., 2015).

Пациентам с декомпенсированной ХСН, артериальной гипотензией, полиорганной недостаточностью в среднем в 9% случаев требуется инотропная поддержка (Gheorghide M., 2005). У части больных может развиваться зависимость от лечения инотропными препаратами (Yancy C.W. et al., 2013; Fang J.C. et al., 2015; Ponikowski P. et al., 2016). Смертность в этой группе пациентов в течение 6 месяцев достигает 78% (Rogers J.G. et al., 2007), а при включении их в лист ожидания трансплантации сердца (ТС) – 20% (Wever-Pinzon O. et al., 2013).

Одним из симптомов ХСН является снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН). Вынужденная гиподинамия способствует прогрессированию миопатии и кахексии (Collamati A. et al., 2016; Von Haehling S. et al., 2015; Fülster S. et al., 2013), увеличивает риск тромбоэмболических осложнений (Germini F. et al., 2016) и пневмоний (Ribeiro D.D. et al., 2012; Арутюнов А.Г., Рылова А.К., 2014).

Нарушение доставки кислорода (O_2), обусловленное снижением сердечного выброса, и утилизации O_2 , связанное с поражением тканей и органов, сопровождается более ранним использованием анаэробного метаболизма при физической нагрузке (ФН), одним из маркеров интенсификации которого является повышение уровня лактата крови (П. Янсен, 2006). Лактат-ацидоз приводит к нарушению функционирования ферментативных систем, повреждению клеточных мембран, ингибированию сократимости миоцитов, активации симпатoadреналовой системы, гипервентиляции, вазоконстрикции в системе легочной артерии (ЛА) и периферических вен, вазодилатации артериол и развитию резистентности к катехоламинам (Костюченко С.С., 2009; Fitts R.H., 2008). Вследствие этого гиперлактатемия имеет большое значение в развитии симптомов, лимитирующих ФН при ХСН.

Одним из резервов лечения пациентов с терминальной ХСН остаются немедикаментозные методы, такие как рациональная физическая активность и физические тренировки (ФТ), но в течение длительного времени сердечная недостаточность (СН) являлась противопоказанием к проведению физической реабилитации (ФР) (Jugdutt V.I. et al., 1988). Однако исследования, проведенные в предыдущие десятилетия, продемонстрировали положительные эффекты ФТ у пациентов со стабильным течением ХСН I–IV функционального класса (ФК): снижение числа госпитализаций (Lewinter C. et al., 2015), улучшение качества жизни (КЖ) (Taylor R.S. et al., 2014), инверсию ремоделирования миокарда и увеличение ТФН (Tucker W.J. et al., 2019),

улучшение утилизации O_2 скелетной мускулатурой (Hirai D.M. et al., 2015), уменьшение продукции лактата (Negrao C.E. et al., 2008; Belardinelli R. et al., 1995) и риска тромбоэмболий (Hillegass E. et al., 2016; Kahn S.R. et al., 2012).

В настоящее время ФТ рекомендованы всем больным с ХСН I–IV ФК при стабильном течении заболевания (Беленков Ю.В., Васюк Ю.А. и др., 2013; Мареев В.Ю., Фомин И.В., 2017; Seferovic P.M., Ponikowski P. et al., 2019; Ponikowski P., Voors A.A., 2016). Препятствием к назначению ФТ пациентам с ХСН, получающим инотропные препараты, является опасение развития осложнений ФН на фоне данной терапии (M.F. Piepoli et al., 2011) из-за увеличения уровня катехоламинов, риска развития ишемии (Maack C. et al., 2019), желудочковых нарушений ритма (ЖНР) (Farmakis D. et al., 2019) и смерти (Francis G.S. et al., 2014).

Перспективные рандомизированные исследования, изучающие ФР у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной ХСН, отсутствуют. Единичные исследования у пациентов, получавших добутамин, ограничены описанием 1-2 клинических случаев (Kataoka T. et al., 1994; Macauley K. et al., 2012; Camarda R., 2011). В 2018 г. было выполнено нерандомизированное исследование ФТ высокой интенсивности у 24 больных ХСН II–III ФК, получавших добутамин (Masanobu Taya et al., 2018), но в него не включались пациенты с ХСН IV ФК. Тем не менее ни в одном из описанных случаев не было выявлено осложнений во время ФТ.

Таким образом, в настоящее время недостаточно информации о безопасности и эффективности ФР у больных ХСН III–IV ФК, нуждающихся в инотропной терапии допамином или добутамином. Получение данных о безопасности и эффективности ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов позволит обосновать целесообразность внедрения ФР в комплекс лечения с целью улучшения КЖ и прогноза в этой наиболее прогностически неблагоприятной группе больных ХСН.

Цель исследования

Оценить безопасность и эффективность физической реабилитации пациентов со стабилизацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса на фоне длительной инотропной терапии допамином или добутамином.

Задачи исследования

1. Оценить переносимость индивидуально разработанной программы физической реабилитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, получающих и не получающих инотропные препараты.

2. Провести сравнительный анализ влияния физической реабилитации на гемодинамические, структурные и функциональные показатели миокарда у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности.

3. Сравнить количество неблагоприятных событий, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью и физической реабилитацией, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–

IV функционального класса, получающих и не получающих инотропные препараты, и в зависимости от участия в программе физической реабилитации.

4. Провести сравнительную оценку толерантности к физической нагрузке, динамики выраженности хронической сердечной недостаточности, показателей качества жизни, тощей массы тела и мышечной силы у больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, получающих и не получающих инотропную поддержку, в зависимости от участия в программе физической реабилитации.

5. Оценить показатели кислотно-основного состояния, кислородного и лактатного статусов в покое у пациентов всех исследуемых групп и динамику этих показателей при физической нагрузке у больных, участвующих в программе физической реабилитации.

Научная новизна

1. Показано отсутствие жизнеугрожающих нежелательных явлений, отрицательной динамики структурных и функциональных характеристик миокарда, а также показателей гемодинамики, связанных с участием в программе физической реабилитации у пациентов со стабилизацией терминальной хронической сердечной недостаточности на фоне продолжающейся инотропной терапии допамином или добутамином.

2. Выявлено, что пациенты с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, вне зависимости от применения допамина или добутамина, а также от участия в программе физической реабилитации, имеют сопоставимые нарушения кислородного статуса в покое, характеризующиеся значительным снижением содержания кислорода в центральной венозной крови и повышением его экстракции.

3. Продемонстрировано, что на пике физической нагрузки у больных терминальной хронической сердечной недостаточностью, вне зависимости от применения инотропных препаратов, регистрируются сопоставимое снижение сатурации кислорода в центральной венозной крови, увеличение экстракции кислорода и уровня лактата, не сопровождающиеся клинически значимыми нежелательными явлениями.

4. Показано, что у «инотроп-зависимых» пациентов, участвующих в программе физической реабилитации, к 6-му месяцу наблюдения регистрируется снижение уровня лактата центральной венозной крови в покое.

5. Установлено, что на пике физической нагрузки у пациентов, получающих инотропную терапию, в отличие от больных без данной терапии, отсутствует значимый прирост систолического и среднего артериального давления.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость: получены данные о различиях гемодинамического ответа у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью, проведена оценка динамики кислородного и лактатного статусов в ответ на физическую нагрузку, а также влияния программы физической реабилитации на структурные и функциональные показатели миокарда.

Практическая значимость:

1. Показано, что у больных со стабилизацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса, длительно получающих инотропную терапию, количество неблагоприятных событий, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью, значительно уменьшается, а толерантность к физической нагрузке, качество жизни и клиническое состояние значительно улучшаются в случае их участия в программе физической реабилитации.

2. У «инотроп-зависимых» больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса не выявлено осложнений, связанных с выполнением физической нагрузки, потребовавших прекращения участия в программе физической реабилитации.

3. Разработана базовая программа физической реабилитации у «инотроп-зависимых» пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса и определены подходы к ее индивидуализации.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному уровню обследования кардиологических больных. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Участие пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, получающих инотропную терапию, в индивидуализированной программе физической реабилитации позволяет улучшить их функциональное состояние, качество жизни и прогноз в течение 6 месяцев.

2. Безопасность индивидуализированных физических тренировок пациентов со стабилизацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса на фоне инотропной терапии подтверждается их хорошей субъективной переносимостью, отсутствием связанного с участием в программе физической реабилитации лактат-ацидоза, фатальных осложнений, негативного влияния на структурно-функциональные показатели миокарда и гемодинамические параметры.

3. Гемодинамический ответ на физическую нагрузку у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности характеризуется отсутствием значимого прироста систолического и среднего артериального давления, что не сопровождается какими-либо прогностически неблагоприятными явлениями и не должно рассматриваться как критерий прекращения физической тренировки.

4. Участие пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, требующих инотропной поддержки, в программе физической реабилитации ассоциировано со снижением в покое уровня лактата центральной венозной крови, что, наряду с увеличением толерантности к физической нагрузке и мышечной силы кисти, может рассматриваться как косвенное свидетельство улучшения состояния мышечной ткани у этих пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется достаточным числом исследованных пациентов, использованием современных методов обследования и статистической обработки, соответствующих цели и задачам, статистической значимостью полученных результатов.

Материалы диссертационного исследования были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конгрессах и форумах: Национальный медицинский инновационный форум «Медицина XXI века – интеграция знаний на перекрестке наук» (Санкт-Петербург, 2018), Российский национальный конгресс кардиологов с международным участием (Москва, 2018), Европейский конгресс по сердечной недостаточности «Heart Failure 2018» (Вена, 2018), Российский национальный конгресс «Сердечная недостаточность» (Москва, 2019), IV Инновационный Петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, 2021), Европейский конгресс по сердечной недостаточности «Heart Failure 2021» (online, 2021), Российский национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность» (Москва, 2021).

По материалам диссертации опубликовано шесть статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», одна зарубежная статья и тезисы – в отечественных (2) и зарубежных (1) сборниках трудов научных конференций.

Результаты исследования были внедрены в практическую работу кардиологических отделений, отделения восстановительного лечения и медицинской реабилитации и в учебный процесс кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в самостоятельном выборе направления научного исследования, анализе литературных данных, определении целей и задач, планировании исследования, наблюдении за пациентами, участии в разработке программы физической реабилитации (ПФР), составлении базы данных, статистической обработке, анализе, обобщении и описании научных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 195 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп больных и методов исследования, собственных данных, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и заключения о внедрении результатов исследования. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 10 рисунками. Список литературы содержит 28 отечественных и 326 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное исследование, одобренное этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России. В исследование включены 120 мужчин с терминальной ХСН III–IV ФК, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Критерии включения: наличие подписанного информированного согласия (ИС); мужчины в возрасте 18–65 лет; ХСН III–IV ФК вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); фракция выброса левого желудочка (ФВ лж) $\leq 30\%$ (по Симпсон); установленный диагноз ХСН в течение ≥ 6 месяцев; инотропная терапия допамином или добутамином в течение ≥ 2 -х недель (для групп 1 и 2); оптимальная медикаментозная терапия ХСН, соответствующая стадии заболевания; артериальное давление (АД) сидя $\geq 90/60$ мм рт. ст.; аутолимический статус.

Критерии неключения: потребность в увеличении доз инотропных или диуретических препаратов и/или комбинированная инотропная терапия, синдром полиорганной недостаточности в течение 3-х дней до включения в исследование; прибавка в весе $> 1,8$ кг в течение 3-х дней до включения в исследование; устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ПЖТ) в течение данной госпитализации; частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое > 100 уд./мин. на момент включения в исследование; нестабильная стенокардия в течение предшествующего 1 месяца, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) в течение предшествующих 3-х месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев; предполагаемые показания к кардиохирургическому лечению (кроме ТС) в ближайшие 6 месяцев; тяжелая сопутствующая патология, влияющая на 6-месячный прогноз; патология опорно-двигательного аппарата, препятствующая ФР; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения и низкий комплаенс.

Пациенты с ХСН III–IV ФК, получавшие терапию добутамином или допамином, после подписания ИС были рандомизированы методом конвертов на две группы: 40 больных группы 1 участвовали в ПФР, 40 больных группы 2 не участвовали в ПФР. В группу 3 были включены 40 пациентов с терминальной ХСН, без инотропной поддержки, участвующих в ПФР. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Методы исследования

Конечные точки исследования включали три группы критериев: критерии переносимости, безопасности и эффективности.

Критерии переносимости ПФР оценивались по следующим признакам: (1) субъективным: по самооценке больным прилагаемого усилия к выполнению ФН (20-балльная шкала Борга) и потребности в преждевременном прекращении ФН, снижении темпа и/или интенсивности; (2) объективным: по внешним признакам чрезмерного утомления (резкое покраснение, побледнение или синюшность кожи, избыточное потоотделение, нарушение координации движений, снижение уровня сознания); по резерву ЧСС (формула: $220 - \text{возраст} - \text{ЧСС}$ в покое) и по динамике ЧСС: прирост ЧСС относительно покоя не должен был превышать 15% резерва ЧСС при очень низкоинтенсивных ФН, 25% – при низкоинтенсивных, 40% – при низко-

среднеинтенсивных, 55% – при среднеинтенсивных. Показатели оценивались при каждом занятии ЛФК.

Критерии безопасности ПФР оценивались по: (1) переносимости ФН (оценивались при каждом занятии ЛФК): отсутствие признаков плохой переносимости; (2) гемодинамическим показателям (оценивались при каждом занятии ЛФК): АД в покое сидя $\geq 90/60$ мм рт. ст., при ФН – отсутствие снижения систолического АД (САД) относительно исходного >10 мм рт. ст., или САД <80 мм рт. ст., или повышения САД >160 мм рт. ст.; ЧСС в покое ≤ 100 уд./мин., при ФН – отсутствие урежения пульса относительно исходного или учащения >130 уд./мин. или $>60\%$ от резерва ЧСС; (3) показателям центральной гемодинамики лежа в покое (оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения): уровень САД, АД ср., диастолического АД (ДАД), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), ЧСС, сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), давление в легочной артерии (ДЛА), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), центральное венозное давление (ЦВД) ≤ 12 мм рт. ст. – отсутствие отрицательной динамики относительно группы сравнения. Измерения проводились прямым способом и методом препульмональной термодилуции с помощью катетера Swan-Ganz (мониторный комплекс S/5, Datex-Engstrom, Финляндия); (4) частоте дыхательных движений (ЧДД) – отсутствию увеличения ЧДД >35 в 1 мин. на пике ФН; (5) структурно-функциональным показателям миокарда (оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения) – отсутствие отрицательной динамики относительно группы сравнения (трансторакальная эхокардиография, аппарат General Electric Vivid 7, США); (6) отсутствию нежелательных явлений (НЯ), ассоциированных с ФН (оценивались при каждом занятии ЛФК): синкопальное состояние, нарушения ритма сердца (пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП), желудочковая тахикардия (ЖТ)), срабатывание имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), ТЭЛА, острый коронарный синдром (ОКС), дестабилизация ХСН, летальный исход, ишемические изменения. Нарушения ритма и ишемические изменения оценивались при каждом занятии ЛФК по данным прикроватного мониторирования (монитор Beneview T5, Mindray, Германия) и холтеровского мониторирования (ХМ) («Кардиотехника-7», «Инкарт», Россия) – оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев исследования; (7) 6-месячному прогнозу: отсутствие снижения ТФН, увеличения ФК ХСН и числа эпизодов острой декомпенсации ХСН, ТЭЛА, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин относительно группы сравнения; (8) показателям кислотно-основного состояния (КОС), кислородного и лактатного статусов (оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения): отсутствие снижения сатурации (насыщения) кислородом артериальной крови (SpO_2) $<90\%$, повышения лактата в центральной венозной крови >6 ммоль/л и коэффициента экстракции кислорода ($KЭO_2$) $>75\%$ на пике ФН. Забор крови производили из центрального венозного катетера (анализатор ABL800 FLEX, Radiometer Medical, Дания)). SpO_2 измеряли пульсоксиметром (монитор Beneview T5, Mindray, Германия). $KЭO_2$ рассчитывали по формуле: $[(SpO_2 - ScvO_2) / SpO_2] \times$

100, где SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови O_2 (%); $ScvO_2$ – насыщение гемоглобина центральной венозной крови O_2 (%); 100 – коэффициент пересчета в проценты. Повышение лактата диагностировали при значении $>2,2$ ммоль/л, ацидоз – при значении $pH <7,3$ ед. За нормальные значения в покое SpO_2 принимали значения 95-99%, $ScvO_2$ – 65-80%; $KЭO_2$ – 20-30%; (9) уровню NT-proBNP (исходно, через 3 и 6 месяцев) в плазме крови (анализатор Cobas e 411, Roche, Швейцария) – отсутствие отрицательной динамики относительно группы контроля.

Критерии эффективности ПФР оценивались по: (1) динамике ТФН (тест с 6-минутной ходьбой по коридору (ТШХ)); (2) ФК ХСН; (3) показателям КЖ (Миннесотский опросник качества жизни); (4) числу случаев ТЭЛА; (5) числу случаев инфекций нижних дыхательных путей (НДП); (6) динамике индекса массы тела (ИМТ) (по формуле: масса тела (кг) / (рост, м)²) и тощей массы тела (ТМТ) (путем измерения кожно-жировых складок в четырех стандартных точках с помощью калипера GPM (DKSH, Швейцария); (7) динамике мышечной силы предплечья (кистевой динамометр, ДК-100, Россия). Оценка ТШХ, КЖ, ФК ХСН, ИМТ, ТМТ и мышечная сила проводилась исходно, через 3 и 6 месяцев; случаи ТЭЛА и инфекций НДП – ежедневно в течение исследования. При включении в исследование пациентам всех групп была проведена оценка риска венозных тромбозов (ВТЭ) с помощью шкалы Padua.

Характеристика программы физической реабилитации

1. *Образовательный модуль* – информирование пациента по вопросам физической активности при ХСН, обучение самоконтролю и безопасному выполнению физических упражнений.

2. *Терапевтическое позиционирование* – смена положения в постели каждые 2 часа (полувертикальное, вертикальное, на правом / левом боку, промежуточное – между положением на боку и на животе) – для больных с режимами двигательной активности 1б и 2.

3. *Лечебная гимнастика (ЛГ)* – были разработаны 4 комплекса ЛГ разной интенсивности: № 1 – очень низкой, № 2 – низкой, № 3 – низкой-средней и № 4 – средней интенсивности. Во все комплексы были включены динамические, резистивные и дыхательные упражнения, а также упражнения для восстановления постурального контроля. Контролируемые занятия ЛГ проводились 5 раз в неделю. Интенсивность ФН и ее суммарная доза в сутки регулировались: а) исходным положением (лежа → сидя → стоя), б) характером упражнений (с вовлечением мелких → средних → крупных мышечных групп), в) числом повторений упражнения (3 → 10), г) длительностью занятия (5 → 20 минут), д) числом занятий в день. Пациентам, участвующим в ПФР, исходно назначался комплекс ЛГ № 1. Дальнейшая модификация ПФР осуществлялась индивидуально.

4. *Дозированная ходьба (ДХ)* назначалась в дополнение к комплексам ЛГ №№ 3 и 4. Интенсивность ФН регулировалась скоростью ходьбы (рассчитывалась индивидуально по результату ТШХ и в дальнейшем модифицировалась в соответствии с динамикой ТФН), продолжительностью

ДХ (1 → 15 минут; прирост времени ДХ составлял 1 минуту в день при отсутствии противопоказаний) и периодичностью (1 → 2 раза в день).

Контроль интенсивности ФН проводился с помощью: а) 20-балльной шкалы Борга и б) величины прироста ЧСС, а также в) врачебного наблюдения (появление внешних признаков чрезмерного утомления свидетельствовало о чрезмерности ФН вне зависимости от интенсивности).

Гемодинамические показатели (ЧСС, АД), ЧДД и SpO₂ оценивались до начала занятия ЛГ, в основной части, в конце заключительной части занятия, через 10 и 60 минут после его завершения.

Контроль безопасности исследования: выполнение комплексов ЛГ № 1-2 осуществлялось в палатах кардиологического отделения, оборудованных прикроватными мониторами, под контролем лечащего врача и врача ЛФК; комплексов ЛГ № 3-4 – в палатах и коридорах кардиологического отделения с помощью переносного кардиомонитора под контролем лечащего врача и врача или инструктора ЛФК. Показаниями к прекращению ФН были: несоответствие критериям безопасности, отказ больного от продолжения занятия.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0. Результаты представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) для распределения, не отвечающего критериям нормального распределения. Достоверность различий (p) оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни для независимых выборок, Фридмана и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Сравнение частот бинарного признака проводили с помощью таблиц сопряженности с оценкой точного критерия Фишера («Фишера р») в несвязанных группах и критерия МакНемера («МакНемера р») в связанных группах. В случае множественных сравнений использовали уровень значимости с учетом поправки Холма-Бонферрони. При сравнении трех групп для первого уровня значимости $p = 0,017$, для второго уровня – $p = 0,025$, для третьего – $p = 0,05$.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

При включении в исследование пациенты групп 1 и 2 не различались по основным клиничко-anamnestическим данным, показателям тяжести течения ХСН (табл. 1) и медикаментозной терапии ХСН (табл. 2).

Таблица 1 – Характеристика пациентов при включении в исследование

Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	p
Возраст, лет Me [LQ; UQ]	53,5 [46,0; 57,5]	55,0 [52,0; 58,0]	56,5 [51,0; 59,0]	n/з
Анамнез				
ИБС, n (%)	22 (55%)	18 (45%)	24 (60%)	n/з
ДКМП, n (%)	18 (45%)	22 (55%)	16 (40%)	n/з

Группа Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	P
ФП и/или ТП, n (%)	23 (58%)	14 (35%)	17 (43%)	n/3
ТЭЛА в предшествующие 6 мес., n (%)	12 (30%)	9 (23%)	6 (15%)	n/3
Инфекции НДП в предшествующие 6 мес., n (%)	29 (73%)	17 (43%)	14 (35%)	p _{1,2} =0,01 p _{1,3} =0,002
ХОБЛ n (%)	14 (35%)	10 (25%)	15 (38%)	n/3
АКШ n (%)	4 (10%)	8 (20%)	10 (25%)	n/3
ЧКВ, n (%)	16 (40%)	6 (15%)	12 (30%)	n/3
СРТ-Д, n (%)	14 (35%)	9 (23%)	4 (10%)	n/3
ИКД, n (%)	6 (15%)	6 (15%)	12 (30%)	n/3
Гемодинамические показатели (сидя, в покое)				
САД, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	96 [90; 99]	95 [90; 100]	100 [95; 106]	n/3
АД ср, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	74 [70; 79]	73 [70; 80]	79 [72; 83]	n/3
ДАД, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	62 [60; 70]	63 [60; 65]	66 [60; 72]	n/3
ЧСС, уд./мин., Ме [LQ; UQ]	81 [75; 94]	83 [76; 91]	71 [63; 80]	p _{1,3} =0,02 p _{2,3} =0,001
Лабораторные показатели				
NT-proBNP (пг/мл), Ме [LQ; UQ]	4394 [2381; 5009]	3812 [2299; 9907]	3063 [1611; 4376]	n/3
Гематокрит, %, Ме [LQ; UQ]	36,5 [34,1; 42,3]	40,4 [36,2; 44,6]	41,5 [38,9; 45,0]	n/3
pH, ед., Ме [LQ; UQ]	7,38 [7,36; 7,41]	7,41 [7,37; 7,44]	7,39 [7,35; 7,41]	n/3
Лактат, ммоль/л, Ме [LQ; UQ]	1,7 [1,3; 1,8]	1,8 [1,2; 2,2]	1,1 [0,8; 1,3]	p _{1,3} =0,01 p _{2,3} =0,009
SpO ₂ , %, Ме [LQ; UQ]	97 [96; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 98]	n/3
ScvO ₂ , %, Ме [LQ; UQ]	57 [46; 65]	57 [50; 67]	55 [51; 65]	n/3
КЭО ₂ , %, Ме [LQ; UQ]	42 [32; 53]	42 [29; 49]	44 [33; 47]	n/3
Эхокардиография				
ФВ лж, Симпсон (%), Ме [LQ; UQ]	21 [17; 29]	21 [17; 25]	24 [18; 26]	n/3
КДО лж, мл, Ме [LQ; UQ]	215 [176; 270]	242 [202; 287]	244 [209; 299]	n/3
КСО лж, мл, Ме [LQ; UQ]	170 [125; 220]	175 [152; 220]	184 [148; 238]	n/3
УО, мл, Ме [LQ; UQ]	45 [36; 52]	42 [37; 61]	57 [44; 75]	n/3
ПЖ (4-камерная позиция), мм, Ме [LQ; UQ]	44 [38; 48]	44 [40; 48]	42 [38; 47]	n/3
Сократимость ПЖ, TAPSE, мм, Ме [LQ; UQ]	9 [7; 17]	12 [10; 12]	14 [11; 16]	n/3
МН ст., Ме [LQ; UQ]	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 3,0]	n/3
ТН ст., Ме [LQ; UQ]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	n/3
ДЛА, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	45 [37; 65]	45 [39; 54]	57 [40; 70]	n/3
Катетеризация камер сердца				
САД, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	99 [95; 108]	102 [98; 107]	103 [99; 111]	n/3
АД ср., мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	73 [70; 84]	73 [70; 77]	77 [70; 85]	n/3
ДАД, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	61 [54; 69]	59 [50; 64]	55 [50; 65]	n/3
СИ л/мин./м ² , Ме [LQ; UQ]	1,88 [1,60; 2,20]	1,90 [1,56; 2,10]	1,73 [1,42; 1,97]	n/3

Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	p
ЛСС ед. Вуд, Ме [LQ; UQ]	3,50 [1,97; 5,20]	2,80 [2,38; 4,04]	3,40 [3,10; 4,30]	n/3
ДЛА ср.	33 [24; 41]	30 [23; 36]	31 [24; 44]	n/3
ДЗЛА, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	23 [16; 28]	20 [12; 24]	20 [15; 23]	n/3
ЦВД мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	6 [2; 11]	10 [5; 12]	6 [3; 8]	n/3
ОПСС, дин.*сек./см ² , Ме [LQ; UQ]	1416 [1310; 1812]	1369 [1316; 1499]	1626 [1434; 1904]	P _{2,3} =0,007
Холтеровское мониторирование				
ЧСС ср., Ме [LQ; UQ]	76 [71; 84]	78 [70; 88]	69 [60; 74]	p _{1,3} =0,02 p _{2,3} =0,005
НПЖТ, н, чел. (%)	20 (50%)	24 (60%)	16 (40%)	n/3
НПЖТ, н/сут., Ме [LQ; UQ]	9 [2; 184]	3 [1; 8]	2 [1; 7]	p _{1,3} =0,01

Примечание: Группа 1 – «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 – «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 – «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; АД ср. – артериальное давление среднее; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ДЛА ср. – давление в легочной артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; НДП – нижние дыхательные пути; КДО лж – конечно-диастолический объем левого желудочка; КЭО₂ – коэффициент экстракции кислорода; ЛА – легочная артерия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; МН – митральная недостаточность; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ПЖ – правый желудочек; НПЖТ – неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия; САД – систолическое артериальное давление; СИ – сердечный индекс; СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ТН – трикуспидальная недостаточность; ТП – трепетание предсердий; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ФВ лж – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦВД – центральное венозное давление; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; Ме – медиана; LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; n – число; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; SpO₂ – сатурация артериальной крови (методом пульсоксиметрии); ScvO₂ – сатурация центральной венозной крови; n/3 – незначимые различия (p>0,05).

Таблица 2 – Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности при включении в исследование

Препараты	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	p
ИАПФ/АРА, n (%)	6 (15%)	8 (20%)	34 (85%)	p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
β-адреноблокаторы, n (%)	36 (90%)	40 (100%)	33 (83%)	n/3
АМКР, n (%)	40 (100%)	34 (85%)	38 (95%)	n/3
Фуросемид в/в, n (%)	22 (55%)	28 (70%)	6 (15%)	p _{1,3} =0,008 p _{2,3} =0,008
Фуросемид таб., n (%)	4 (10%)	8 (20%)	18 (45%)	p _{1,3} =0,01
Торасемид, n (%)	28 (70%)	20 (50%)	18 (45%)	n/3
Гидрохлортиазид, n (%)	14 (35%)	8 (20%)	5 (13%)	n/3

Препараты	Группа	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	p
Ацетазоламид, n (%)		14 (35%)	14 (35%)	11 (28%)	н/з
Дигоксин, n (%)		2 (5%)	8 (20%)	1 (3%)	н/з
Ивабрадин, n (%)		6 (15%)	8 (20%)	0	н/з
Допамин, n (%)		22 (55%)	31 (78%)	-	н/з
Дозы допамина, мкг/кг/мин.		3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [2,5; 4,0]	-	н/з
Добутамин, n (%)		18 (45%)	9 (23%)	-	н/з
Дозы добутамина, мкг/кг/мин.		4,0 [3,5; 6,0]	3,5 [3,0; 5,0]	-	н/з

Примечание: Группа 1 – «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 – «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 – «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; ИАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; н/з – незначимые различия ($p > 0,05$); n – число.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Число больных, завершивших участие в исследовании к 6-му месяцу, в группах 1 и 2 существенно не различалось – 24 (60%) и 22 (55%) соответственно, а в 3-й группе – 34 (85%) пациента и было значимо выше, чем, в группах 1 и 2 соответственно ($p_{1,3}=0,02$, $p_{2,3}=0,006$).

Причинами досрочного выбытия из наблюдения были: ТС у 8 (20%), 8 (20%) и 6 (15%) человек в группах 1, 2 и 3 соответственно и смерть, наступившая в течение 6 месяцев у сопоставимого количества пациентов групп 1 и 2 (8 и 10 человек соответственно, $p > 0,05$); в группе 3 летальные случаи отсутствовали ($p_{1,3}=0,005$, $p_{2,3}=0,001$).

Переносимость программы физической реабилитации

Пациенты групп 1 и 3 посетили сопоставимое число занятий ЛФК: 100 [49; 118] и 123 [103; 130] дней, что составило в обеих группах $>80\%$ от запланированного количества (88 и 92 % в группах 1 и 3 соответственно). Основными причинами пропуска были в 1-й и 3-й группах соответственно: нарастание ХСН (одышки, отеков) у 32 (80%) и 28 (70%) пациентов ($p > 0,05$); общая слабость – у 20 (50%) и 9 (23%) больных ($p_{1,3}=0,02$); и инфекции НДП – у 10 (25%) и 9 (23%) пациентов ($p > 0,05$).

Причинами прекращения ФТ в группах 1 и 3 соответственно были: внешние признаки утомления у 4 (7,5%) и 2 (5%) пациентов ($p_{1,3} > 0,05$); общая слабость у 8 (20%) и 8 (20%) больных ($p_{1,3} > 0,05$); головокружение у 6 (13%) и 8 (20%) пациентов ($p_{1,3} > 0,05$); нарастание одышки у 3 (8%) и 2 (5%) больных ($p_{1,3} > 0,05$); снижение уровня САД на ниже ФН – только у 4 (10%) пациентов группы 1. Возникновение данных НЯ потребовало коррекции ПФР, но не прекращения участия в ней. В процессе и в течение 3-х часов после ФТ у пациентов групп 1 и 3 не было зарегистрировано ТЭЛА, отека легкого, ОКС, злокачественных ЖНР и пароксизмов ФП и ТП, срабатываний ИКД и внезапной сердечной смерти.

Таким образом, исследование показало хорошую переносимость индивидуально разработанной ПФР как в группе «инотроп-зависимых», так и в группе «инотроп-независимых» пациентов с ХСН.

Гемодинамический ответ на физическую нагрузку

При включении в исследование и через 6 месяцев межгрупповых различий в уровнях САД, ДАД и АД ср., измеренных сидя в покое, выявлено не было. Внутригрупповой анализ к 6-му месяцу наблюдения не показал существенной динамики САД, АД ср. и ДАД ни в одной из групп.

На *тике ФН* больные группы 1 не имели значимого прироста САД и АД ср. ни исходно, ни через 6 месяцев участия в ПФР, в отличие от больных группы 3, у которых на *тике ФН* происходило увеличение САД (рис. 1) и АД ср. Уровень ДАД на *тике ФН* не изменился ни в одной из групп.

Различия в ответе АД на ФН у пациентов групп 1 и 3 представляются логичными, поскольку «инотроп-зависимые» больные с ХСН имеют большую истощенность резервов миокарда, следствием чего является отсутствие возможности адекватного прироста УО на ФН.

Следует также отметить, что у пациентов группы 1 к 6-му месяцу исследования не произошло существенного снижения уровня САД, АД ср. и ДАД, несмотря на отмену инотропной терапии к 6-му месяцу в 24 (100%) случаях, а отсутствие значимого прироста САД и АД ср. на *тике ФН* у больных группы 1 не сопровождалось клинически значимыми НЯ.

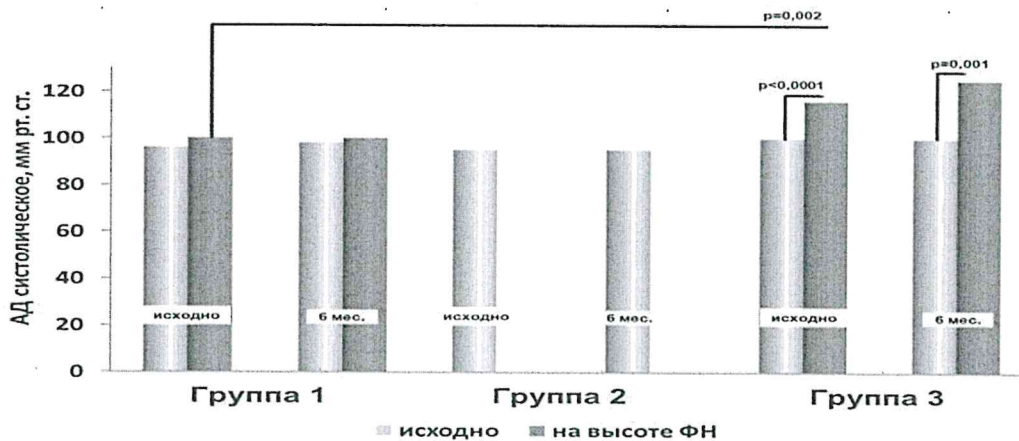


Рисунок 1 – Динамика систолического артериального давления в покое и на пике физической нагрузки в ходе исследования

Исходно пациенты групп 1 и 2 имели сопоставимую ЧСС в покое, которая была значимо выше, чем в группе 3 (табл. 1).

К 6-му месяцу исследования ЧСС покоя снизилась только в группе 1 (с 85 [75; 94] до 71 [60; 80] уд./мин.), однако в связи с разнонаправленной внутригрупповой динамикой это изменение оказалось статистически не значимо; в группах 2 и 3 изменений выявлено не было и ЧСС покоя составила: 84 [70; 84] и 70 [64; 78] уд./мин. соответственно.

Прирост ЧСС *на тике ФН* по отношению к *покою* был сопоставим в группах 1 и 3 и составил 13 [9; 19] и 13 [8; 17]% исходно; и 59[51; 67] и 70 [56; 83]% к 6-му месяцу в группах 1 и 3 соответственно.

Полученные результаты показали отсутствие отклонений в уровне АД и ЧСС, требующих прекращения ФН, в соответствии с рекомендациями по ФТ у больных ХСН, не получающих инотропную терапию (P. Gianuzzi et al., 2001; Massimo F. Pieroli et al., 2011), что свидетельствует о безопасности ФТ для «инотроп-зависимых» пациентов.

Результаты эхокардиографии и катетеризации камер сердца

Исходно (табл. 1) и через 6 месяцев наблюдения больные всех групп были сопоставимы по основным эхокардиографическим показателям. Внутригрупповой анализ к 6-му месяцу наблюдения не выявил значимой динамики КДО лж, КСО лж, УО, ФВ лж (Симпсон), размера ПЖ и его сократимости, расчетного ДЛА (мм рт. ст.) ни в одной из групп.

Исходный уровень САД, АД ср. и ДАД, ДЛА ср., ДЗЛА, ЦВД, УО, СИ и ЛСС во всех группах не различался. ОПСС исходно не различалось в группах 1 и 2, но было выше в группе 3 по сравнению со 2 ($p=0,007$), (табл. 1). К 6-му месяцу исследования не было значимой динамики этих показателей ни в одной из групп.

Проведенное исследование не выявило ни в одной из групп динамики структурно-функциональных показателей миокарда и инвазивной гемодинамики (ФВ лж, КДО лж, ЛСС, ДЛА ср., ОПСС, УО и СИ) через 6 месяцев, что, по-видимому, связано с терминальным ремоделированием сердца и ограничением длительности наблюдения, поскольку положительные эффекты ФТ в виде обратного ремоделирования миокарда, увеличения УО и ФВ, снижения ОПСС и ЛСС продемонстрированы у больных с ХСН I–III ФК при участии в ПФР более 6 месяцев (Hambrecht R. et al., 2000; Tucker W.J. et al., 2019).

Нарушения ритма сердца в ходе исследования

При включении в исследование среднесуточная ЧСС по данным ХМ была выше у «инотроп-зависимых» больных групп 1 и 2 по сравнению с 3 ($p_{1,3}=0,02$; $p_{2,3}=0,005$). В группе 1 число неустойчивых ПЖТ (НПЖТ) за сутки было в 4,5 раза больше, чем в 3 ($p=0,01$) (табл. 1).

При внутригрупповом анализе через 6 месяцев только в группе 1 отмечено снижение среднесуточной ЧСС (с 76 до 63 уд./мин.), не достигшее статистической значимости. Ни в одной из групп не выявлено увеличения числа пациентов с НПЖТ и количества НПЖТ в сутки. Мотивированные срабатывания ИКД за период наблюдения были зарегистрированы у 6 больных – по 2 пациента (5%) в каждой группе.

Динамика толерантности к физической нагрузке

Исходно дистанция ТШХ была сопоставима: 147 м [68; 180] и 120 м [30; 156] в группах 1 и 2 соответственно и закономерно ниже, чем в группе 3: 280 м [176; 295], $p_{1,3}=0,00002$, $p_{2,3}=0,0002$. К 6-му месяцу наблюдения в группе 1

дистанция ТШХ увеличилась в 3 раза ($p=0,004$) и оказалась больше, чем в группах 2 и 3 (435, 246 и 360 м соответственно). В группе 2 прирост ТШХ не достиг статистической значимости.

При включении в исследование пациенты групп 1 и 3 оценивали ФН как низкоинтенсивную и очень низкоинтенсивную: 10 [9; 10] и 8 [7; 9] баллов по шкале Борга соответственно, $p=0,03$. Внутригрупповой анализ к 6-му месяцу показал статистически значимое увеличение интенсивности переносимой ФН как в 1-й (с 11 [8; 18] до 44 [35; 50] % резерва ЧСС, $p=0,008$), так и в 3-й (с 10 [9; 13] до 45 [40; 52] % резерва ЧСС, $p=0,002$) группах. При этом к 6-му месяцу субъективная переносимость ФН оценивались пациентами групп 1 и 3 как сопоставимая среднеинтенсивная: 14 [12; 14] и 13 [11; 14] баллов по шкале Борга соответственно.

Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности

В начале исследования число пациентов с III и IV ФК было сопоставимо во всех 3-х группах. К 6-му месяцу наблюдения выявлено значимое снижение ФК ХСН только у пациентов, участвующих в ПФР (табл. 3).

Таблица 3 – Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности

Точки исследования	ФК ХСН	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
		а	б	с	
Исходно (А)	1	-	-	-	н/з
	2	-	-	-	н/з
	3	30 (75%)	36 (90%)	38 (95%)	н/з
	4	10 (25%)	4 (10%)	2 (5%)	н/з
6 месяцев (С)	1	5 (21%)	2 (9%)	5 (15%)	н/з
	2	10 (42%)	4 (18%)	19 (56%)	$p_{b,c}=0,01$
	3	9 (37%)	16 (73%)	10 (29%)	$p_{a,b}=0,02$ $p_{b,c}=0,01$
	4	-	-	-	н/з
p критерий Уилкоксона (внутри группы)		$p_{a,c}<0,0001$	н/з	$p_{a,c}<0,0001$	-

Примечание: Группа 1 – «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 – «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 – «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации.

Динамика показателей качества жизни

При включении в исследование пациенты всех групп имели низкий уровень КЖ, сопоставимый в группах 1 и 2 (82 [73; 89] и 80 [72; 84] баллов

соответственно); в группе 3 показатель КЖ составил 69 [55; 80] баллов и был ожидаемо выше, чем в 1-й ($p=0,006$) и 2-й ($p=0,02$).

Через 6 месяцев значимое улучшение КЖ отмечалось только у больных, участвующих в ПФР: в 1-й группе – 48 [32; 58], $p=0,01$ и 3-й – 52 [33; 67] балла, $p=0,001$.

Динамика индекса массы тела, тощей массы тела и мышечной силы

Исходно пациенты всех групп были сопоставимы по ИМТ: 24,3 [20,5; 27,0], 25,2 [22,7; 26,8], 26,0 [23,4; 29,3] $\text{кг}/\text{м}^2$, ТМТ: 53,2 [42,8; 57,6], 52,9 [49,3; 61,6], 54,2 [50,4; 60,1] $\text{кг}/\text{м}^2$ и силовому индексу предплечья: 43 [37; 48], 42 [36; 49] и 42 [38; 49] % в группах 1, 2 и 3 соответственно, и не различались по этим показателям через 6 месяцев наблюдения.

К 6-му месяцу наблюдения была выявлена тенденция к увеличению ИМТ (с 24,3 до 25,3 $\text{кг}/\text{м}^2$) и ТМТ (с 53,2 до 54,1 кг) в группе 1, снижению ИМТ (с 25,2 до 24,4 $\text{кг}/\text{м}^2$) и ТМТ (с 52,9 до 51,6 кг) в группе 2 и отсутствию динамики в группе 3, однако статистически значимой динамики не было ни в одной из групп. У пациентов групп 1 и 3 отмечалось статистически значимое увеличение силового индекса до 48 [38; 52] % ($p=0,01$) и до 48 [45; 55] % ($p=0,005$) соответственно.

Таким образом, в группе «инотроп-зависимых» больных, участвующих в ПФР, была выявлена тенденция к увеличению ИМТ и ТМТ, что в сочетании с увеличением мышечной силы предплечья и ТФН может рассматриваться как положительный результат ФР.

Тромбозмболлия легочной артерии

При анализе анамнестических данных за 6-месячный период до включения в исследование во всех группах выявлено сопоставимое число пациентов с перенесенной ТЭЛА (табл. 1).

Исходно риск ВТЭ, оцененный по шкале Padua, был сопоставимо повышен в 1-й и 2-й группах: 4 [1,5; 5,5] и 4 [1,0; 4,0] балла соответственно, по сравнению с 3-й группой: 1 [1,0; 3,0] балл, $p_{1,3}=0,002$ и $p_{2,3}=0,002$.

При включении и в течение исследования антикоагулянтную терапию получали все пациенты, имевшие к ней показания. Пациенты с ФП и ТП, перенесшие ТЭЛА, ТГВ и внутрисердечные тромбозы в анамнезе, принимали варфарин. Пациенты без перечисленных показаний к антикоагулянтной терапии, но с ограничением двигательной активности и имеющие ≥ 4 баллов при оценке по шкале Padua – НМГ в профилактической дозе.

Внутригрупповой анализ показал, что за 6-месячный период участия в исследовании число больных, перенесших ТЭЛА, в группах тренирующихся пациентов оказалось значимо меньше, чем за аналогичный период до включения в исследование, чего не наблюдалось у больных группы 2 (рис. 2).

Полученные данные позволяют предполагать дополнительный положительный эффект от участия в ПФР в отношении риска ВТЭ при условии сочетания с адекватной антикоагулянтной терапией, что согласуется с результатами других исследований (Hillegass E. et al., 2016). Кроме того, исследование показало отсутствие увеличения числа больных, перенесших

ТЭЛА, в группах тренирующихся пациентов, что может рассматриваться как критерий безопасности применения у них индивидуально разработанной ПФР.

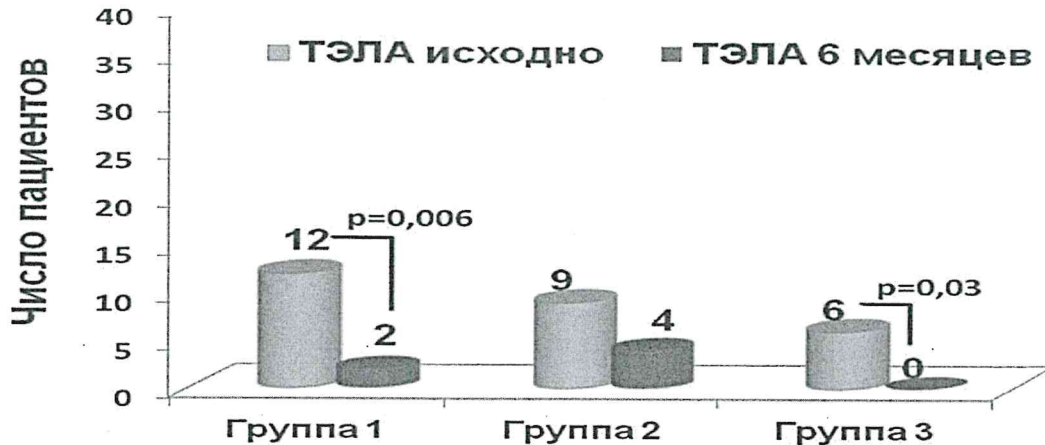


Рисунок 2 – Количество случаев тромбоэмболии легочной артерии исходно и в динамике

Инфекции нижних дыхательных путей

У больных 1-й группы – 29 пациентов (73%) в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование, чаще чем у больных 2-й – 17 (43%) ($p_{1,2}=0,01$) и 3-й – 14 (35%) групп ($p_{1,3}=0,002$) встречались инфекции НДП (бронхиты + пневмонии). К 6-му месяцу наблюдения число пациентов, перенесших инфекции НДП, составило: 10 (25%), 15 (38%) и 9 (23%) в группах 1, 2 и 3 соответственно ($p>0,05$).

Внутригрупповой анализ к 6-му месяцу показал, что в группе 1 за 6-месячный период участия в исследовании число больных, перенесших инфекции НДП, оказалось в 2,9 раза ($p<0,0001$) меньше, чем за аналогичный период, предшествующий включению в исследование. В группах 2 и 3 значимой динамики не наблюдалось.

Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу эффективности ПФР у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной ХСН.

Динамика показателей кислородного и лактатного статусов

SpO_2 в покое у пациентов всех групп (табл. 1) и на пике ФН в группах 1 и 3 была в пределах нормы исходно и через 6 месяцев наблюдения.

Средние значения $ScvO_2$ в покое были сопоставимо снижены (<65%) во всех группах больных исходно (табл. 1) и через 6 месяцев наблюдения.

К 6-му месяцу наблюдения в группе 2 отмечена тенденция к снижению $ScvO_2$ в покое (с 57 [50; 67] до 50 [39; 57] %), в группе 3 – тенденция к увеличению (с 55 [51; 65] до 61 [57; 73]%), в группе 1 снижения $ScvO_2$ в покое не наблюдалось (57 [46; 65] → 57 [50; 65] %) несмотря на отмену инотропной терапии у всех пациентов. Выявленные различия динамики $ScvO_2$ могут свидетельствовать о безопасности и эффективности ФТ.

На пике ФН в группах 1 и 3 было зарегистрировано значимое сопоставимое снижение $ScvO_2$ (относительно покоя) исходно: до 37 [26; 57] %

в 1-й ($p=0,01$) и 39 [31; 45] % в 3-й группе ($p=0,03$); через 6 месяцев исследования: до 41 [37; 43] % в 1-й ($p=0,006$) и 44 [41;49] % в 3-й группе ($p=0,006$), не сопровождавшееся какими-либо иными НЯ.

КЭО₂ в покое был сопоставимо повышен у больных всех групп и составлял в группах 1, 2 и 3 исходно: 42 [32; 53], 42 [29; 49] и 44 [33; 47] %; через 6 месяцев: 42 [38; 47], 47 [41; 51] и 37 [26; 42] % соответственно (рис. 3). Внутригрупповой анализ КЭО₂ в покое показал отсутствие значимой динамики показателя к 6-му месяцу исследования в группах 1 и 3, в то время как в группе 2 отмечалась тенденция к его нарастанию. Различия в динамике КЭО₂ в покое подтверждают безопасность и эффективность индивидуализированной ПФР.

На пике ФН у больных групп 1 и 3 имело место значимое нарастание КЭО₂: исходно – до 62 [41; 72] и 59 [53; 67], через 6 месяцев – до 57 [54; 64] и 54 [47; 60] соответственно (рис. 3), что не сопровождалось клинически значимыми НЯ.



Рисунок 3 – Динамика коэффициента экстракции кислорода в покое и на пике физической нагрузки в ходе исследования

Исходно в покое средний уровень лактата крови (далее – лактата) не превышал нормальных значений во всех 3-х группах, не различался у больных 1-й и 2-й групп, но был закономерно значимо ниже в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p=0,01$) и 2-й ($p=0,009$) (табл. 4).

Через 6 месяцев в покое только в группе 2 зарегистрирована тенденция к нарастанию уровня лактата, который составил 2,3 ммоль/л, в то время как у пациентов группы 1 отмечалась тенденция к его снижению, в группе 3 динамика отсутствовала, а уровень лактата в последних двух группах не превышал 2,0 ммоль/л. В результате уровень лактата в группе 2 стал значимо выше, чем в группе 1 ($p=0,005$) и 3 ($p=0,008$).

На пике ФН в группах 1 и 3 отмечалось значимое нарастание (относительно покоя) уровня лактата, среднее значение которого в обеих группах не превышало 4 ммоль/л исходно и через 6 месяцев наблюдения.

Таблица 4 – Динамика уровня лактата крови в покое и на пике физической нагрузки

Признак	Точки исследования		Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Лактат ммоль/л, Me [LQ; UQ]	исходно	a. в покое	1,7 [1,3; 1,8]	1,8 [1,2; 2,2]	1,1 [0,8; 1,3]	$p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,009$
		b. на пике ФН	2,0 [1,8; 3,0]	-	2,0 [1,7; 2,3]	н/з
	через 6 месяца	c. в покое	1,1 [0,8; 1,5]	2,3 [1,8; 3,5]	1,4 [1,2; 1,7]	$p_{1,2}=0,005$ $p_{2,3}=0,008$
		d. на пике ФН	2,6 [1,9; 4,3]	-	2,5 [1,7; 3,6]	н/з
p (внутри группы)			$p_{a,b}=0,02$ $p_{c,d}=0,01$	н/з	$p_{a,b}=0,005$ $p_{c,d}=0,01$	-

Примечание: Группа 1 – «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 – «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 – «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; н/з – недостоверные различия ($p > 0,05$).

Исходно и через 6 месяцев в покое средние уровни рН центральной венозной крови были в пределах нормальных значений, не различались во всех 3-х группах (табл. 1) и значимо не изменились к 6-му месяцу ни в одной из групп. *На пике ФН* у пациентов групп 1 и 3 на всех этапах контроля не отмечалось значимого снижения рН крови.

У «инотроп-зависимых» больных *на пике ФН* не было выявлено увеличения уровня лактата более 4 ммоль/л и развития лактат-ацидоза, что подтверждает безопасность их участия в индивидуализированной ПФР. Кроме того, к 6-му месяцу наблюдения у тренирующихся «инотроп-зависимых» больных выявлена тенденция к снижению уровня лактата в покое, что свидетельствует об эффективности проводимой у них ПФР.

Сложным моментом при интерпретации величины КЭО₂ у пациентов с ХСН является вариабельность его ответа на ФН. Так, при сниженном уровне доставки О₂ его экстракция может быть как повышена, так и снижена вследствие тяжелых периферических изменений в мышцах, связанных с нарушением диффузии и обусловленных микроциркуляторными, митохондриальными и ферментативными нарушениями (Poole D.C. et al., 2018; Hirai D.M. et al., 2015). При развитии атрофии мышечной ткани снижается ее способность к утилизации О₂, и на пике ФН может не отмечаться существенного повышения его экстракции. В такой ситуации показателем, отражающим несоответствие доставки О₂ метаболическим потребностям, будет являться повышение уровня лактата крови. Согласно литературным данным (Caille V. et al., 2006) и результатам проведенного нами исследования, представляется обоснованным, что только комплексная оценка уровня лактата крови, SpO₂ и ScvO₂ с расчетом величины КЭО₂ позволяет осуществить правильную оценку соответствия доставки и утилизации О₂, при этом критерием интенсификации анаэробного метаболизма будет служить повышение уровня лактата крови.

ВЫВОДЫ

1. Переносимость индивидуализированных контролируемых физических тренировок у «инотроп-зависимых» больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса и больных, не получающих инотропную терапию, существенно не различается.

2. Гемодинамический ответ на физическую нагрузку у «инотроп-зависимых» пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в отличие от «инотроп-независимых» больных, характеризуется отсутствием значимого прироста систолического и среднего артериального давления, что не сопровождается клинически и прогностически значимыми нежелательными явлениями.

3. У больных с терминальной хронической сердечной недостаточностью применение физических нагрузок низкой и средней интенсивности, выполняемых на аэробном уровне энергообеспечения в течение 6 месяцев, не оказывает негативного влияния на показатели гемодинамики и эхокардиографические параметры, не повышает смертность, не увеличивает число жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и срабатываний имплантированного кардиовертера-дефибриллятора вне зависимости от инотропной поддержки.

4. У пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью, получающих инотропную терапию, через 6 месяцев участия в программе физической реабилитации отмечается снижение функционального класса хронической сердечной недостаточности, увеличение дистанции при 6-минутной ходьбе, улучшение показателей качества жизни и мышечной силы предплечья, чего не наблюдается в группе «инотроп-зависимых» пациентов, не участвующих в программе физической реабилитации.

5. Длительное участие «инотроп-зависимых» больных хронической сердечной недостаточностью в программе физической реабилитации ассоциируется со значительно меньшим числом развития инфекций нижних дыхательных путей (в 2,9 раза) и тромбоэмболии легочной артерии (в 6 раз), чем до включения в программу реабилитации; терапия инотропными препаратами в отсутствие физической реабилитации не влияет на динамику частоты таких событий.

6. На пике физической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса вне зависимости от применения инотропных препаратов происходит сопоставимое снижение сатурации кислородом центральной венозной крови, увеличение уровня лактата и экстракции кислорода, не сопровождающееся клинически значимыми нежелательными явлениями. В покое у «инотроп-зависимых» пациентов, участвующих в программе физической реабилитации, не отмечается отрицательной динамики уровня лактата крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения качества медицинской помощи «инотроп-зависимым» больным с терминальной хронической сердечной недостаточностью при отсутствии у них признаков нестабильности гемодинамики и прогрессирования сердечной недостаточности рекомендуется включать в лечение индивидуализированную программу физической реабилитации.

2. У «инотроп-зависимых» пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса рекомендуется инициация физических тренировок с физической нагрузкой очень низкой интенсивности (прирост частоты сердечных сокращений – 11% резерва частоты сердечных сокращений, самооценка прилагаемого усилия – 10 баллов по шкале Борга); возможность ее постепенного увеличения определяется строго индивидуально на основании ежедневной оценки клинического статуса и с учетом переносимости предшествующего уровня физической нагрузки.

3. Индивидуально разработанные программы физических тренировок у «инотроп-зависимых» пациентов должны проводиться под контролем сатурации кислорода, гемодинамических показателей и частоты дыхательных движений. Отсутствие нарастания систолического и среднего артериального давления в процессе выполнения физической тренировки не следует рассматривать как критерий ее прекращения при отсутствии признаков плохой переносимости физической нагрузки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные требуют дальнейшего изучения в крупных многоцентровых проспективных рандомизированных исследованиях, с включением в наблюдение пациентов женского пола и с инициацией программы физической реабилитации в более ранние сроки после стабилизации острой декомпенсации сердечной недостаточности, в отделении анестезиологии и реанимации, а также с применением инвазивного измерения показателей гемодинамики непосредственно во время физической нагрузки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса / Борцова М.А., Демченко Е.А., Федотов П.А. [и др.] // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 6–12.
2. Влияние аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела / В.Л. Галенко, Т.А. Лелявина, М.Ю. Ситникова [и др.] // Рос. кардиол. ж-л. – 2020. – Т. 25. – № 6. – С. 112-116.
3. Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке / М.А. Борцова, Е.А. Демченко, А.Е. Баутин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 5. – С. 526-542.
4. Влияние физической реабилитации на показатели кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» больных с хронической сердечной недостаточностью

III–IV функционального класса / М.А. Борцова, Е.А. Демченко, А.Е. Баутин [и др.] // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 147-157.

5. Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью / Т.А. Лелявина, М.Ю. Ситникова, В.Л. Галенко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 13(310). – С. 16-19.

6. Мультифакториальный анализ эффективности физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью / В.Л. Галенко, Т.А. Лелявина, М.А. Борцова, С.В. Урина // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1. – № 4. – С. 25-29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ПФР – программа физической реабилитации
АД ср. – артериальное давление среднее	САД – систолическое артериальное давление
АКШ – аортокоронарное шунтирование	СИ – сердечный индекс
АМКР – антагонисты	СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора
минералокортикоидных рецепторов	ТГВ – тромбоз глубоких вен
АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа	ТМТ – тощая масса тела
ВТЭ – венозная тромбоземболия	ТН – трикуспидальная недостаточность
ДАД – диастолическое артериальное давление	ТП – трепетание предсердий
ДЛА – давление в легочной артерии	ТС – трансплантация сердца
ДХ – дозированная ходьба	ТФН – толерантность к физической нагрузке
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой
ЖНР – желудочковые нарушения ритма	ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии
ИАПФ – ингибиторы	УО – ударный объем
ангиотензинпревращающего фермента	ФВ лж – фракция выброса левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФК – функциональный класс
ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	ФН – физическая нагрузка
ИМТ – индекс массы тела	ФР – физическая реабилитация
ИС – информированное согласие	ФП – фибрилляция предсердий
КДО лж – конечно-диастолический объем левого желудочка	ФТ – физические тренировки
КЖ – качество жизни	ХМ – холтеровское мониторирование
КЭО ₂ – коэффициент экстракции кислорода	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЛА – легочная артерия	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛГ – лечебная гимнастика	ЧДД – частота дыхательных движений
ЛЖ – левый желудочек	ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление	ЧСС – частота сердечных сокращений
МН – митральная недостаточность	ЦВД – центральное венозное давление
НДП – нижние дыхательные пути	LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль
НПЖТ – неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии	Me – медиана
ОКС – острый коронарный синдром	NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление	SpO ₂ – сатурация артериальной крови методом пульсоксиметрии
ПЖ – правый желудочек	ScvO ₂ – сатурация центральной венозной крови
ПЖТ – пароксизмы желудочковой тахикардии	