

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор СИТНИКОВА Мария Юрьевна;  
доктор медицинских наук  
ДЕМЧЕНКО Елена Алексеевна

Санкт-Петербург

2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности .....	14
1.2. Терминальная хроническая сердечная недостаточность... ..	15
1.3. Инотропная поддержка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	15
1.4. Прогноз при хронической сердечной недостаточности.....	20
1.5. Патогенез хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка.....	21
1.6. Реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем на физическую нагрузку у здоровых и у больных хронической сердечной недостаточностью.....	23
1.7. Изменения мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	25
1.8. Методы оценки мышечной массы тела и тощей массы тела.....	27
1.9. Влияние инотропных препаратов и $\beta$ -адреноблокаторов на мышечную ткань.....	27
1.10. Показатели кислородного и лактатного статусов в покое и при физической нагрузке.....	29
1.11. Гиподинамия при хронической сердечной недостаточности.....	34
1.12. Физическая реабилитация при хронической сердечной недостаточности.....	36
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>47</b>
2.1. Характеристика больных и дизайн исследования.....	47
2.2. Методы исследования.....	50
2.3. Характеристика программы физической реабилитации.....	56
2.4. Статистическая обработка данных .....	75

<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>77</b>
3.1. Характеристика больных и получаемой ими медикаментозной терапии при включении в исследование и в процессе наблюдения .....	77
3.2. Переносимость программы физической реабилитации.....	87
3.3. Гемодинамический ответ и реакция частоты дыхательных движений на физическую нагрузку .....	89
3.4. Динамика результатов инструментальных методов исследования.....	97
3.5. Динамика толерантности к физической нагрузке.....	101
3.6. Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности .....	105
3.7. Динамика показателей качества жизни.....	108
3.8. Динамика показателей индекса массы тела, тощей массы тела и мышечной силы.....	109
3.9. Динамика лабораторных показателей.....	110
3.10. Динамика количества перенесенных в ходе исследования тромбозов легочной артерии и инфекций нижних дыхательных путей.....	111
3.11. Динамика показателей кислородного и лактатного статусов.....	115
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>125</b>
4.1. Актуальность изучения физической реабилитации у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью.....	125
4.2. Переносимость индивидуально разработанной программы физической реабилитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, получающих и не получающих инотропные препараты.....	132
4.3. Влияние физической реабилитации на гемодинамические, структурные и функциональные показатели миокарда у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности.....	133

4.4. Оценка неблагоприятных событий, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью и физической реабилитацией у «инотроп-зависимых» пациентов.....	137
4.5. Динамика толерантности к физической нагрузке, выраженности хронической сердечной недостаточности, показателей качества жизни, тощей массы тела и мышечной силы у «инотроп-зависимых» больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса на фоне участия в программе физической реабилитации.....	141
4.6. Динамика показателей кислотно-основного состояния, кислородного и лактатного статусов у «инотроп-зависимых» пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, участвующих в программе физической реабилитации.....	143
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>148</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>150</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>151</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>152</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>156</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения всех экономически развитых стран, что обусловлено широкой распространенностью заболевания, его неуклонно прогрессирующим течением и высокой смертностью [13, 335]. Около 1-2% взрослой популяции в развитых странах страдают ХСН [335].

Число больных ХСН в РФ составляет 7-10% от общей популяции (около 12 млн человек) [13], а ХСН III–IV функционального класса (ФК) достигает 4,5 млн человек [26]. ХСН является причиной госпитализации 16,8% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [13].

Расширение возможностей медикаментозной терапии, усовершенствование кардиохирургической помощи, развитие трансплантологии и электрофизиологической терапии позволили снизить смертность пациентов с ХСН до 13,5% и 43,3% в течение 1 года и 5 лет соответственно [322]. Однако в группе больных терминальной ХСН (1-10% всех пациентов с ХСН [41]) смертность достигает 75% в год [40].

Пациентам с декомпенсированной ХСН, артериальной гипотензией, полиорганной недостаточностью с целью поддержания гемодинамики и уменьшения симптомов в среднем в 9% случаев требуется назначение инотропной терапии [176]. При этом у части больных с крайне тяжелой ХСН присутствует зависимость от лечения инотропными препаратами (далее – «инотроп-зависимые» больные) [40, 335, 336], проявляющаяся в виде рецидивирования симптомной артериальной гипотензии, застойных явлений и прогрессирования органной недостаточности, возникающих после отмены инотропной терапии [76, 88]. В таких случаях потребность в инотропной

поддержке может сохраняться до выполнения трансплантации сердца (ТС) или имплантации систем механической поддержки кровообращения.

У «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной стадией ХСН смертность в течение 6 месяцев достигает 78% [88], а у больных, включенных в лист ожидания трансплантации сердца (ЛОТС), класс 1В Unos – 20% [113, 238, 338].

Одним из симптомов, свойственных ХСН, является выраженное снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН). Вынужденная длительная гиподинамия способствует дальнейшему снижению ТФН вследствие прогрессирования миопатии и кахексии [236], увеличивает риск тромбоэмболических (ТЭ) осложнений [262], пневмоний [2, 271], саркопении, миопатии и кахексии [246, 298, 335, 345]. Инотропная поддержка, «приковывая» пациента к кровати и инфузому, способствует усугублению гиподинамии.

Нарушение доставки кислорода ( $O_2$ ) вследствие снижения сердечного выброса (СВ) и его утилизации, обусловленное поражением органов и тканей, в том числе и скелетной мускулатуры, сопровождается более ранним использованием анаэробного метаболизма, одним из маркеров интенсификации которого является повышение уровня лактата крови [28]. Лактат-ацидоз, в свою очередь, приводит к нарушению функционирования ферментативных систем, повреждению клеточных мембран, ингибированию сократимости миоцитов, активации симпатoadреналовой системы (САС), гипервентиляции, вазоконстрикции в системе легочной артерии (ЛА) и периферических вен, способствует вазодилатации артериол и развитию резистентности к катехоламинам [16, 173]. Вследствие этого гиперлактатемия играет важную роль в развитии симптомов, лимитирующих физическую нагрузку (ФН) при ХСН, таких как одышка и слабость.

Исследования, направленные на поиск путей уменьшения тяжести симптомов заболевания, улучшения качества жизни (КЖ) больных терминальной ХСН и их прогноза, в том числе за счет снижения вероятности осложнений заболевания, а также обеспечение дожития до ТС, имеют важное значение.

Одним из резервов лечения этих пациентов остаются немедикаментозные методы, в частности рациональная физическая активность и физические тренировки (ФТ), но в течение длительного времени терминальная ХСН являлась противопоказанием к физической реабилитации (ФР) [206].

Результаты исследований, проведенных в последние десятилетия, убедительно продемонстрировали положительные эффекты индивидуализированных физических тренировок у пациентов со стабильным течением ХСН I–IV ФК: улучшение качества жизни [167], эндотелиальной функции [53], метаболизма скелетной мускулатуры и способности мышц к утилизации кислорода [187, 202], увеличение переносимости ФН [228], снижение числа госпитализаций [166], выработки провоспалительных цитокинов [38, 93, 160] и продукции лактата [216, 250]; инверсию ремоделирования миокарда [228], уменьшение риска ТЭ осложнений [273, 291, 295].

В настоящее время ФТ рекомендованы всем больным с ХСН I–IV ФК при стабильном течении заболевания и отсутствии потребности в инотропной поддержке [13, 14, 20, 90, 335, 336]. Препятствием к назначению ФТ пациентам с ХСН, получающим инотропную терапию, является опасение развития осложнений ФН [161] из-за потенциально неблагоприятных эффектов инотропных препаратов на сердечно-сосудистую систему (ССС), связанных с симпатической стимуляцией и повышением уровня катехоламинов, в виде апоптоза кардиомиоцитов [214], увеличения потребности миокарда в  $O_2$ , провокации ишемии [333], тахикардии, желудочковых нарушений ритма [30, 258, 263] и смерти [174].

Получение данных о безопасности и эффективности ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов имеет важное значение, поскольку позволит обосновать целесообразность внедрения ФР в комплекс лечения этой прогностически неблагоприятной группы больных ХСН с целью улучшения их КЖ и прогноза.

### **Степень разработанности темы исследования**

Опасения в отношении усугубления негативного влияния инотропных препаратов на ССС на пике ФН до настоящего времени не позволили

рекомендовать применение ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов; проспективные рандомизированные исследования, посвященные вопросам безопасности и эффективности ФТ у таких больных, отсутствуют. Найдены отдельные исследования, одно из которых описывает 3-х пациентов, получавших терапию милриноном [223], еще 3 публикации посвящены клиническим случаям, включавшим 1-2-х пациентов, получавших добутамин [80, 159, 218]. В 2018 г. было выполнено нерандомизированное исследование ФТ высокой интенсивности у 24-х больных ХСН II–III ФК, получавших добутамин [185], но в него не включались пациенты с ХСН IV ФК. Тем не менее ни в одном из описанных случаев не было зарегистрировано осложнений во время ФТ и было отмечено улучшение функционального статуса больных, что сделало актуальным проведение дальнейших исследований.

Рандомизированных клинических исследований, изучающих ФР у пациентов, получающих допамин и добутамин, не было, динамика метаболических и гемодинамических изменений при длительном применении ФТ у «инотроп-зависимых» больных терминальной ХСН не изучена.

Таким образом, в настоящее время недостаточно информации о безопасности и эффективности ФР у больных с ХСН III–IV ФК, получающих инотропную терапию допамином или добутамином.

### **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, регистрируется 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 исследования**

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 и отделения восстановительного лечения и медицинской реабилитации и в учебный процесс кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ.

#### **Личный вклад автора в диссертационное исследование**

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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, сопровождающийся нарушением баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом) [14, 335, 337].

ХСН остается важной проблемой здравоохранения всех экономически развитых стран, что обусловлено широкой распространенностью заболевания, его неуклонным прогрессированием, высокой частотой госпитализаций и летальных исходов, а также значительной стоимостью лечения [14, 335]. Улучшение исходов возможно только при комплексном применении медикаментозных, хирургических и немедикаментозных методов.

### 1.1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

В настоящее время ХСН страдают около 1-2% взрослой популяции в развитых странах [335]: 26 млн человек во всем мире, около 6,5 млн в США, более 14 миллионов в Европе [180, 299, 340] и около 12 млн в РФ (7-10% от общей популяции) [13]. Число больных ХСН III–IV ФК в РФ достигает 4,5 млн человек [26].

ХСН является основной причиной госпитализации, составляя 16,8% пациентов с ССЗ в РФ [7, 13, 18].

## 1.2. Терминальная хроническая сердечная недостаточность

Около 1-10% всех больных с ХСН имеют терминальную стадию заболевания [41], характеризующуюся наличием у больных всех четырех следующих критериев, несмотря на оптимальную терапию: 1) персистирующие симптомы ХСН III–IV ФК; 2) тяжелая кардиальная дисфункция: дисфункция левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса (ФВ)  $\leq 30\%$  или правожелудочковая сердечная недостаточность (СН); ИЛИ неоперабельные пороки клапанов и врожденные аномалии; ИЛИ персистирующий высокий или нарастающий уровень мозгового натрийуретического пептида / N-терминального промозгового натрийуретического пептида (BNP/NT-proBNP); ИЛИ тяжелая диастолическая дисфункция; ИЛИ структурные аномалии ЛЖ с сохранной или промежуточной ФВ; 3) эпизоды застоя в легких или отеков, требующие применения высоких доз в/в диуретиков или их комбинации; ИЛИ эпизоды низкого СВ, требующие инотропной или вазоактивной терапии; ИЛИ злокачественные аритмии, послужившие причиной  $>1$  незапланированного визита или госпитализации, связанные с декомпенсацией ХСН, в течение 12 месяцев; 4) тяжелое нарушение двигательной активности: тест с 6-минутной ходьбой по коридору (ТШХ)  $< 300$  м или пиковое поглощение кислорода ( $VO_2$  peak)  $< 12-14$  мл/кг/мин вследствие сердечной патологии. В дополнение у пациентов может встречаться дисфункция других органов (кахексия, почечная или печеночная недостаточность) или 2-й тип легочной гипертензии, однако наличие этих критериев необязательно для диагностики терминальной ХСН.

## 1.3. Инотропная поддержка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Пациентам с декомпенсированной, рефрактерной к терапии мочегонными и вазодилататорами ХСН, при наличии артериальной гипотензии, признаков периферической гипоперфузии и органной недостаточности с целью поддержания

гемодинамики и адекватного диуреза, снижения конечно-диастолического давления левого желудочка (КДД лж) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а также уменьшения симптомов приблизительно в 9% случаев [176] требуется назначение краткосрочной или продолжительной инотропной терапии [179, 258, 335].

Краткосрочная терапия инотропными препаратами целесообразна у больных ХСН, имеющих низкий уровень артериального давления (АД), систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст. и/или признаки гипоперфузии при отсутствии гиповолемии с целью увеличения СВ, уровня АД, улучшения периферической перфузии и поддержания функции органов-мишеней (класс рекомендаций – IIb, уровень доказанности – C) [335].

Пролонгированная инотропная поддержка [336] обоснована в качестве «моста» к механической поддержке кровообращения или ТС у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии СН и имплантации ресинхронизирующих устройств (класс рекомендаций – IIa, уровень доказанности – B) [31, 95, 258], но может также рассматриваться в качестве паллиативной помощи с целью контроля симптомов СН (класс рекомендаций – IIb, уровень доказанности – B) [76, 274, 336].

Таким образом, при терминальной ХСН инотропная терапия оправдана для улучшения гемодинамики и уменьшения тяжести симптомов [30].

У части больных с ХСН может развиваться зависимость от терапии инотропными препаратами (далее – «инотроп-зависимые» больные, «инотропная зависимость») [40, 335, 336], проявляющаяся в виде рецидивирования симптомной артериальной гипотензии, застойных явлений и прогрессирования органной недостаточности, возникающих после отмены данной терапии [76, 88]. В таких случаях потребность в инотропной поддержке может сохраняться до выполнения ТС или имплантации систем механической поддержки кровообращения. Пациенты, достигшие гемодинамической стабильности на фоне низких и средних доз инотропных препаратов, соответствуют 3-му профилю пациентов с ХСН по классификации INTERMACS Profiles [336, 335].



Общепринятого определения инотропной зависимости не существует [178]. Некоторые авторы характеризуют ее как невозможность отмены данной терапии в специализированном центре по лечению СН [183], другие предлагают устанавливать данное состояние при рецидивировании симптомной гипотензии, застойных изменений или почечной дисфункции при попытке отмены инотропных препаратов [315].

Rogers J.G. et al. (2007) [88] описали инотропную зависимость как две неудачные попытки отмены инотропной поддержки с промежутком в 7 дней, а Hershberger R.E. et al. (2003) [76] – как невозможность ее прекращения вследствие неизбежного (от минут до часов) ухудшения клинического статуса больного.

### *Применение инотропных препаратов (допамин, добутамин) при ХСН*

Препараты эндогенных катехоламинов представлены допамином, адреналином и норадреналином; добутамин является синтетическим катехоламином [333].

Механизм действия катехоламинов обусловлен симпатической стимуляцией. Кардиоваскулярные эффекты реализуются преимущественно через  $\alpha$ -1,  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 и допаминергические рецепторы.

Стимуляция  $\beta$ -1 адренорецепторов увеличивает активность аденилатциклазы, синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), активацию  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, связывание актомиозинового комплекса с тропонином-С и повышает сократимость миокарда и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Стимуляция  $\beta$ -2 адренорецепторов в гладкомышечных клетках сосудов вызывает увеличение обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом и вазодилатацию [30, 258].

Активация  $\alpha$ -1 адренергических рецепторов гладкомышечных клеток артерий повышает их контрактильность и увеличивает ОПСС.

Стимуляция D-1 и D-2 допаминергических рецепторов почечных и мезентериальных сосудов вызывает их вазодилатацию [258].

При наличии у пациента рефрактерной СН, артериальной гипотензии и периферической гипоперфузии в качестве начала инотропной терапии рекомендованы добутамин (класс рекомендаций – IIa) и допамин (класс рекомендаций – IIb) с целью увеличения СВ и улучшения диуреза [148].

При СН может наблюдаться снижение чувствительности адренорецепторов [331], усиливающееся при развитии гипоксии [87] и ацидоза [235].

*Допамин* – эндогенный центральный нейротрансмиттер, являющийся предшественником норэпинефрина. Его эффекты осуществляются через воздействие на допаминергические и адренергические рецепторы [258].

Допамин в малых дозах (1-2,5 мкг/кг/мин) стимулирует D-1 постсинаптические допаминергические рецепторы, находящиеся в коронарных и мезентериальных артериях, почках и в D-2 пресинаптических рецепторах сосудов почек, что обуславливает вазодилатацию и увеличение почечного кровотока. Допамин обладает прямым натрийуретическим эффектом вследствие воздействия на почечные каналцы [114].

В средних дозах (3-5 мг/кг/мин) допамин связывается с  $\beta$ -1 адренорецепторами, что способствует высвобождению норэпинефрина и снижению его обратного захвата в пресинаптических симпатических нервных окончаниях. В данном дозовом диапазоне проявляются преимущественно инотропный и хронотропный эффекты: повышение сократимости миокарда и увеличение ЧСС.

При применении допамина в высоких дозах ( $>5$  мг/кг/мин) преобладает вазоконстрикция, обусловленная стимуляцией  $\alpha$ -1 адренорецепторов [30, 258].

Допамин рекомендован к применению у пациентов с СН при наличии низкого уровня АД, гипоперфузии тканей и рефрактерного отека [14].

*Добутамин* является синтетическим катехоламином с выраженным сродством как к  $\beta$ -1, так и  $\beta$ -2 адренорецепторам, с которыми он связывается в соотношении 3:1. Стимуляция им  $\beta$ -1 адренорецепторов обуславливает мощный инотропный и более слабый хронотропный эффект [30, 258].

При введении добутамина в низких дозах ( $\leq 5$  мкг/кг/мин) стимуляция  $\beta$ -1 рецепторов повышает инотропную функцию миокарда,  $\beta$ -2 рецепторов – вызывает вазодилатацию. Результатом является умеренная вазодилатация и увеличение сократимости миокарда.

В высоких дозах ( $>10$  мкг/кг/мин) добутамин увеличивает сократимость миокарда и ЧСС за счет стимуляции  $\beta$ -1 адренорецепторов, в сочетании с умеренной вазоконстрикцией и повышением ОПСС, вероятно, вследствие уравновешивающих эффектов между  $\alpha$ -1 потенцированной вазоконстрикцией и  $\beta$ -2 потенцированной вазодилатацией. Преобладание вазоконстрикции проявляется при инфузии добутамина в дозах  $>15$  мкг/кг/мин [296].

### ***Неблагоприятные эффекты инотропных препаратов***

Неблагоприятные эффекты инотропных препаратов, действующих путем симпатической стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов, обусловлены повышением уровня катехоламинов, вызывающих увеличение апоптоза кардиомиоцитов [214], ухудшение функции ЛЖ и прогрессирование СН [55], повышение потребности миокарда в  $O_2$  и его ишемию [333, 335], развитие тахикардии и желудочковых нарушений ритма [30, 258, 263], увеличение риска смерти [174, 177, 233, 304, 350].

Помимо этого, длительная инотропная терапия сопряжена с риском развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока [290].

В связи с риском возникновения нежелательных явлений (НЯ), рутинное использование внутривенных инотропных препаратов у пациентов с СН не рекомендовано. При наличии строгих показаний следует инициировать инотропную терапию с низких доз, увеличивая их под контролем мониторинга ЭКГ и гемодинамических показателей, при этом регулярно оценивать возможность их отмены [335].

#### 1.4. Прогноз при хронической сердечной недостаточности

Смертность пациентов с ХСН после госпитализации, связанной с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), составляет около 13,5% и 43,3% в течение 1 года и 5 лет соответственно [322]. В группе больных терминальной ХСН, возникающей у 1-10% всех пациентов с ХСН [41], смертность достигает 75% в год с момента установки данного диагноза [40].

В РФ госпитальная смертность пациентов с ХСН достигает 6,8%, средняя 1-годовая смертность составляет 6% [5, 20], в случае клинически выраженной ХСН – 12% (даже в условиях лечения в специализированном стационаре), а при наличии артериальной гипотензии – 46,4% [26].

Пациенты, получающие терапию такими инотропными препаратами, как допамин и добутамин, имеют более высокий риск смерти в краткосрочной [305] и долгосрочной (1 год) перспективе [215]: у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной ХСН смертность в течение 6 месяцев достигает 78% [88], а при включении их в ЛОТС при наличии класса 1B Unos – 20% [113, 238, 338].

Широкая распространенность и высокая смертность при терминальной ХСН, особенно в группе «инотроп-зависимых» пациентов, делает актуальными дальнейшие исследования, направленные на улучшение прогноза у этого контингента больных.

#### ***Натрийуретические пептиды как предикторы плохого прогноза при ХСН***

Натрийуретические пептиды (НП) представляют собой группу пептидов, сходных по структуре и механизму действия в виде увеличения диуреза, натрийуреза, вазодилатации, снижения ОПСС, пред- и постнагрузки на сердце и уменьшения его энергопотребления [172, 237], антифибротического и антигипертрофического эффектов вследствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadрeналовой систем (САС) [112].

Синтез BNP происходит в ответ на растяжение стенки ЛЖ при его объемной перегрузке [248], в дальнейшем пептид расщепляется до биологически активного BNP и неактивного фрагмента NT-proBNP [147].

В современных рекомендациях по диагностике и лечению СН [14, 335, 337] исследование BNP и NT-proBNP рекомендовано для уточнения прогноза. Повышение уровня BNP>35 пг/мл и NT-proBNP>125 пг/мл [91, 276, 324] ассоциируется с увеличением риска смерти и прогрессирования ХСН, а снижение – с улучшением прогноза [66, 83, 344].

Таким образом, уровень NT-proBNP может быть использован в качестве маркера тяжести ХСН при сравнении групп пациентов с ХСН, включаемых в различные исследования.

### **1.5. Патогенез хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка**

Дисфункция миокарда приводит к активации САС, РААС, аргинин вазопрессина (AVP) и эндотелинов [13, 275], способствующих поддержанию СВ, уровня АД и кровотока в жизненно важных органах. Однако длительная гиперактивация этих нейрогормонов в дальнейшем является причиной прогрессирования ХСН вследствие повреждения миокарда, а также других органов и тканей, в том числе и мышечной, из-за вазоконстрикции и гипоперфузии [74, 244].

Так, повышенный уровень катехоламинов, характерный для активации САС [43, 226, 252, 283], приводит к усилению апоптоза кардиомиоцитов, ремоделированию миокарда (увеличение размера, изменение геометрии, снижение сократимости), проаритмогенному действию и повышению риска смерти [94, 97, 188, 209, 254, 270].

Результатом активации РААС является задержка Na и жидкости в почках, вазоконстрикция, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов [252], прогрессирование кардиального фиброза.

Снижение кровотока потенцирует выработку провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1), обуславливающих апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиоцитов с их дисфункцией [196, 201, 265, 327], нарушение метаболизма мышц [56, 153, 284], их катаболизм и мышечную слабость [109].

Гиперактивация САС приводит к гипоперфузии мышечной ткани, накоплению ионов водорода ( $H^+$ ) и лактата, стимуляции метаборецепторов (хемотрецепторов), артериол скелетных мышц [84, 242], которые потенцируют вазоконстрикцию, повышение АД, ОПСС, ЧСС и гипервентиляцию [84, 103, 181, 242, 243].

НП оказывают противодействие САС, РААС и эндогенным вазоконстрикторам посредством увеличения экскреции натрия, уменьшения ОПСС, нагрузки на сердце и его энергопотребления [252]. Однако при тяжелой СН ответ на воздействие НП ослабляется, вероятно, вследствие усиления их расщепления, снижения почечного кровотока, усиления почечной симпатической активности.

Таким образом, ФР, являющаяся одним из патогенетически-обоснованных методов лечения СН, показывает эффективность в отношении снижения активности САС, метаборефлекса, улучшения функции эндотелия и мышечной ткани и может оказать дополнительное положительное воздействие на течение тяжелой ХСН.

### ***Вклад дыхательной системы в патогенез ХСН***

За счет гиперактивации САС у пациентов с ХСН происходит повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения и снижение диффузионной способности  $O_2$  [49, 119, 138, 195, 203, 211, 244, 342].

Стимуляция метаборецепторов вызывает гипервентиляцию, увеличение работы дыхательной мускулатуры и ее потребности в  $O_2$  [138, 244]. Клиническими проявлениями являются одышка и увеличение частоты дыхательных движений (ЧДД) [77, 79, 152, 193, 242]. В результате происходит дальнейшая активация САС, вазоконстрикция и «обкрадывание» кровотока

скелетной мускулатуры, гиперактивация метаболического рефлекса и снижение переносимости ФН [59, 138, 187, 288].

В процессе прогрессирования ХСН развивается слабость дыхательных мышц [198] вследствие увеличения числа мышечных волокон I типа, что является адаптивной реакцией, способствующей поддержанию выносливости, но сопровождающейся снижением силы вдоха [330]. Проведенные исследования выявили связь слабости дыхательных мышц с симптомами ХСН, неэффективной вентиляцией и плохой переносимостью ФН [195, 197]. Результатом слабости дыхательной мускулатуры также является повышение риска развития пневмонии [208].

Понимание механизма и значимости вклада нарушений дыхательной системы в патогенез ХСН обосновывает важность тренировки дыхательных мышц при применении ПФР. При этом на клиническом уровне именно ЧДД будет отражать развитие гипервентиляции, в связи с чем она может быть использована в качестве критерия безопасности и эффективности ФТ.

### **1.6. Реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем на физическую нагрузку у здоровых и у больных хронической сердечной недостаточностью**

У здоровых людей в ответ на ФН происходит быстрое увеличение СВ, ЧСС, экстракции  $O_2$  [244], САД, среднего артериального давления (АД ср.) и пульсового АД. Диастолическое артериальное давление (ДАД) либо не изменяется, либо незначительно снижается вследствие вазодилатации и снижения ОПСС [205].

У пациентов с тяжелым течением ХСН вследствие снижения сократимости ЛЖ отсутствует возможность быстрого и значительного увеличения ударного объема (УО) [244].

В исследовании Weber K.T. et al. (1982) [261] было показано, что у пациентов с ХСН при ФН происходит увеличение КДД лж, индекса УО и СИ, выраженность которых зависит от ФК ХСН: 1) КДД лж при II ФК –  $8 \pm 6$  и  $23 \pm 12$

мм рт. ст., при III ФК –  $19 \pm 6$  и  $37 \pm 9$  мм рт. ст. и при IV ФК –  $24 \pm 7$  и  $40 \pm 11$  мм рт. ст. до и после ФН соответственно; 2) индекс УО: при II ФК –  $26 \pm 3$  и  $49 \pm 5$  мл/м<sup>2</sup>, при III ФК –  $23 \pm 6$  и  $36 \pm 11$  мл/м<sup>2</sup> и при IV ФК –  $22 \pm 7$  и  $26 \pm 4$  мл/м<sup>2</sup> соответственно до и после ФН; 3) СИ: при II ФК –  $2,23 \pm 0,24$  и  $7,81 \pm 0,95$  л/мин/м<sup>2</sup>, при III ФК –  $2,01 \pm 0,41$  и  $4,68 \pm 1,1$  л/мин/м<sup>2</sup> и при IV ФК –  $1,81 \pm 0,51$  и  $3,04 \pm 0,48$  л/мин/м<sup>2</sup> до и после ФН соответственно. Поддержание СВ при ФН у пациентов II и III ФК достигалось путем значительного увеличения УО и ЧСС, а при IV ФК отмечалось незначительное увеличение УО, при этом поддержание СВ полностью зависело от повышения ЧСС.

Непосредственной реакцией ССС на ФН является увеличение ЧСС, связанное со снижением тонуса блуждающего нерва и увеличением активности САС [222]. Максимальная ЧСС при ФН у здоровых лиц может быть определена с помощью формулы Купера ( $\text{ЧСС}_{\text{max}} = 220 - \text{возраст (годы)}$ ) [155]. Границы для аэробно-анаэробной зоны нагрузки варьируют, и они ориентировочно находятся между 140 и 180 уд./мин [28].

Для пациентов с ХСН, по сравнению со здоровыми, характерна более высокая ЧСС в покое, которая, по данным К.Т. Weber et al. (1982), у пациентов с ХСН II, III и IV ФК составляла:  $84 \pm 5$ ,  $91 \pm 13$  и  $85 \pm 16$  уд./мин соответственно, а анаэробный порог достигался при ЧСС, равной  $122 \pm 11$ ,  $119 \pm 13$  и  $112 \pm 5$  уд./мин для II, III и IV ФК соответственно [261].

При ФН в норме в ответ на выработку лактата мышцами и повышение продукции CO<sub>2</sub> происходит активация метаборефлекса, сопровождающаяся повышением ЧДД и минутной вентиляции. У пациентов с ХСН гиперпродукция лактата и CO<sub>2</sub> приводит к более выраженной активации метаборефлекса и гипервентиляции, проявляющихся одышкой и тахипноэ [77, 244].



## 1.7. Изменения мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Способность к выполнению ФН зависит от мышечной массы тела, соотношения мышечных волокон I и II типов, количества митохондрий и состояния буферных систем. I тип мышечных волокон (красные, «медленные») задействуются при аэробных ФН, а II тип (белые, «быстрые») – при анаэробных. Энергетический аппарат мышечного волокна представлен митохондриями, имеющими большое количество крист, содержащих окислительно-восстановительные ферменты. Энергия запасается в мышечных волокнах в виде энергоемких фосфатных соединений: аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатина. В качестве источника энергии используются гликоген и жиры [8]. I тип мышечных волокон содержит большее количество митохондрий.

Аэробный путь метаболизма реализуется при достаточном обеспечении тканей  $O_2$  и характеризуется выработкой энергии (АТФ) за счет окислительного фосфорилирования пирувата, образовавшегося вследствие расщепления глюкозы, жирных кислот и аминокислот в цикле Кребса. В результате происходит образование АТФ,  $CO_2$  и  $НАДН_2$ . Одним из важных ферментов аэробного пути является сукцинатдегидрогеназа (СДГ).

Анаэробный путь метаболизма используется в случае несоответствия между потребностью тканей в  $O_2$  и его доставкой (например, при высокоинтенсивных ФН или резком снижении сократимости миокарда). В этом случае источником энергии становится гликолиз, результатом которого является молочная кислота (лактат) и АТФ. Одним из важных ферментов гликолиза является лактатдегидрогеназа, а коферментом –  $НАДН_2$  [6].

Атрофия скелетных мышц при ХСН с низкой ФВ выявляется у 30-50% больных [246], а ее выраженность тесно коррелирует с выраженностью нарушений в скелетной мускулатуре [102, 242, 282, 351].

Патологические изменения скелетной мускулатуры при ХСН характеризуются рядом микроциркуляторных, структурных, биохимических и

ферментативных нарушений. При снижении СВ нарушается кровоснабжение мышечного волокна, развивается эндотелиальная дисфункция, что обуславливает гиперпродукцию активных форм  $O_2$  (оксидативный стресс), активацию апоптоза и некроза миоцитов [56, 137, 143, 285, 307]. Данные изменения приводят к уменьшению площади поперечного сечения мышечного волокна [307], развитию атрофии [35, 104, 310], снижению числа мышечных волокон I типа [86, 320], изменению соотношения мышечных волокон в пользу волокон II типа с преобладанием истинно гликолитических (Ib тип) [47], уменьшению мышечной силы [86, 316].

Результаты биопсии мышц при ХСН выявили снижение плотности капилляров [89, 353] и увеличение доли запустевших капилляров [133], обуславливающие снижение перфузии мышечной ткани и экспрессии тяжелой цепи миозина [48].

Ультраструктурные нарушения выражаются в уменьшении на 20% плотности митохондрий, площади поверхности их крист, снижением оксидативной [47] и сохранением гликолитической активности [320].

Вследствие снижения активности митохондриальных окислительных ферментов, объемной плотности и дисфункции митохондрий в скелетных мышцах при ХСН снижается способность утилизировать  $O_2$  [82, 160, 212, 269, 319]. В результате у таких пациентов во время ФН наблюдается более выраженное, чем у здоровых, снижение содержания фосфокреатина и рН крови [34, 115, 329].

Биохимические процессы в мышечной ткани при СН характеризуются дисбалансом между катаболическими и анаболическими процессами [245].

Гиперактивация САС вызывает вазоконстрикцию [33], дальнейшую ишемию мышц, образование активных форм  $O_2$  и рост провоспалительных цитокинов [57, 143], усиливающих миопатию.

Все описанные выше изменения вызывают сдвиг энергетического метаболизма при ФН от аэробного к анаэробному, что и обуславливает более

раннее появление мышечной слабости скелетной и дыхательной мускулатуры [256, 309].

Таким образом, миопатия при ХСН обуславливает раннее использование анаэробного метаболизма при ФН, маркером интенсификации которого является нарастание уровня лактата крови, что может быть использовано в качестве критерия безопасности и эффективности ФТ у пациентов с терминальной ХСН.

### **1.8. Методы оценки мышечной массы тела и тощей массы тела**

Скелетная мускулатура составляет наибольшую долю массы тела у взрослых без ожирения [286]. В настоящее время имеются несколько методов определения мышечной массы тела (ММТ) и тощей массы тела (ТМТ): компьютерная осевая томография [306], магнитно-резонансная томография [116], биоимпедансные, радиоизотопные (однофотонная абсорбциометрия) и рентгеновские (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) методы [19]. Однако рутинное использование их на практике ограничено высокой стоимостью, лучевой нагрузкой и трудозатратностью.

Альтернативой их применению в практической деятельности по-прежнему являются антропометрические методы. Согласно российским рекомендациям [25], для оценки трофологического статуса больных ХСН, в том числе и с отечным синдромом, рекомендован подсчет тощей массы тела (ТМТ) с использованием метода Durnin – Womersley [122].

### **1.9. Влияние инотропных препаратов и $\beta$ -адреноблокаторов на мышечную ткань**

Влияние допамина и добутамина на мышечную ткань опосредовано симпатической стимуляцией адренорецепторов.

Доминирующим подтипом адренорецепторов в скелетной мускулатуре являются  $\beta_2$ -адренорецепторы. Их стимуляция вызывает умеренную вазодилатацию, анаболизм белка и катаболизм гликогена.

В значительно меньшей степени в поперечно-полосатой мускулатуре представлены  $\beta_1$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы. Плотность  $\beta$ -адренорецепторов выше в мышечных волокнах II типа (быстрые) [217].

Воздействие добутамина на мышечную ткань опосредовано стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов и обуславливает вазодилатацию [30, 258], гипертрофию «быстрых» мышечных волокон [313] и снижение катаболизма белка [54]. Кроме того, добутамин улучшает эндотелиальную функцию [192].

При использовании допамина в дозе 2-10 мкг/кг/мин также происходит стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов, потенцирующая периферическую вазодилатацию и увеличение кровотока в мышцах при ФН [120]. В больших дозах (10-20 мкг/кг/мин) допамин активизирует  $\alpha$ -адренорецепторы, в результате преобладают вазоконстрикторные реакции. Стимуляция допаминовых рецепторов вызывает увеличение массы скелетных мышц [36]. Этот протективный эффект обусловлен ингибированием кальций- и трифосфат-зависимого протеолиза и активации сигнальных путей синтеза белка [294].

При приеме атенолола, селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора, возможно повышение инсулинорезистентности, уменьшение плотности капилляров и ухудшение кровоснабжения, преимущественно в мышечных волокнах «медленного» типа [255]. При применении селективных и неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов описано снижение липолиза с уменьшением продукции ацетил-КоА [339] и снижение активности СДГ митохондрий.

Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов может способствовать развитию мышечной атрофии, слабости и снижению переносимости ФН [217], однако данные побочные эффекты мало выражены и характерны преимущественно для неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов. В результате крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований со стороны опорно-двигательной системы не было выявлено серьезных НЯ  $\beta$ -адреноблокаторов с доказанной

эффективностью при ХСН [334, 335]. Нечастые побочные эффекты были представлены в основном миалгиями, тремором и артралгиями [107, 230, 354].

### **1.10. Показатели кислородного и лактатного статусов в покое и при физической нагрузке**

Образование энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности органов и тканей, происходит аэробным и анаэробным путями.

Основными показателями аэробного метаболизма являются  $\dot{V}O_2$  реак, кинетика  $\dot{V}O_2$  и лактатный порог [244].

Потребление кислорода ( $\dot{V}O_2$ ) в покое – количество  $O_2$ , используемое тканями организма, составляет 220-250 мл  $O_2$  в минуту. В норме потребление  $O_2$  не зависит от его доставки, поскольку доставка всегда превышает потребление. В случае снижения доставки  $O_2$  клеточные компенсаторные механизмы обеспечивают увеличение его экстракции [12]. Зависимость потребления от доставки возникает лишь в ситуации критического падения последней.

Сатурация (насыщение) артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ ) характеризуется как мера насыщения молекул гемоглобина кислородом. Нормальные значения  $SaO_2$  составляют 95-99%. Артериальная гипоксемия диагностируется при снижении  $SaO_2 < 95\%$  [22]. Мониторинг  $SaO_2$  позволяет оценить доставку  $O_2$ , однако не позволяет выявить потребность в нем тканей и органов. И только комплексная оценка  $SaO_2$  и сатурации  $O_2$  венозной крови ( $SvO_2$ ) позволяет более адекватно оценить соответствие реальной потребности тканей в  $O_2$  и его доставки.

Экстракция кислорода и ее коэффициент  $K_{EO_2}$  (коэффициент экстракции (утилизации)  $O_2$ ) отражает часть  $O_2$ , поглощаемого тканью из капиллярного русла, выражается в виде отношения потребления  $O_2$  к его доставке и, по сути, является артерио-венозной разницей по содержанию  $O_2$  [17, 326].

Повышение экстракции  $O_2$  будет сопровождаться снижением в оттекающей от органа (венозной) крови ( $SvO_2$ ). В норме почти у всех тканей и органов в покое

КЭО<sub>2</sub> составляет 20-30%, при снижении кровотока происходит увеличение КЭО<sub>2</sub> до 60-75%. Исключением являются сердечная мышца и диафрагма, которые исходно способны к повышенной экстракции О<sub>2</sub>, следствием чего является их выраженная чувствительность даже к небольшому снижению кровотока [12]. Поперечно-полосатая мышечная ткань обладает способностью к значительному повышению КЭО<sub>2</sub> во время ФН.

Нормальные значения SvO<sub>2</sub> колеблются в пределах 65-80%; величина SvO<sub>2</sub> 50-65% свидетельствует о компенсированной экстракции при увеличении VO<sub>2</sub> или уменьшении его доставки; SvO<sub>2</sub> в пределах 30-50% характеризует декомпенсацию экстракции и развитие лактат-ацидоза, а SvO<sub>2</sub><25% свидетельствует о наличии тяжелого лактат-ацидоза и гибели клеток [17].

При ХСН традиционно считалось, что максимальное поглощение О<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> max) снижается исключительно вследствие пониженной доставки О<sub>2</sub> [244], что подтверждается низким SvO<sub>2</sub>, измеренным либо в легочной артерии [261], либо в оттекающей от мышцы венозной крови [249].

Тем не менее P.D. Wagner et al. [140, 346, 347] показали, что, хотя доставка О<sub>2</sub> и является самой сильной детерминантой VO<sub>2</sub> max у молодых здоровых людей, но диффузионная способность легких и мышечной ткани также вносит важный вклад в VO<sub>2</sub> max [244]. Это подтверждается при применении вазодилататоров у пациентов с ХСН, в результате чего происходит увеличение доставки О<sub>2</sub> к мышцам без повышения VO<sub>2</sub> max [65, 134]. У части больных ХСН при ФН способность снижать SvO<sub>2</sub> и увеличивать экстракцию О<sub>2</sub> до такой же или даже большей степени, чем у здоровых, привело к предположению, что диффузионная способность мышц не была нарушена. Однако у части пациентов с ХСН при значительном снижении доставки О<sub>2</sub> содержание SvO<sub>2</sub> при ФН может как снижаться, так и оставаться в пределах нормы, что свидетельствует о наличии сниженной диффузионной способности [212].

Таким образом, экстракция О<sub>2</sub> тканями зависит как от доставки О<sub>2</sub>, так и от диффузионной способности капилляров [154, 244] и отражает оба компонента транспорта О<sub>2</sub> [212].

Структурными детерминантами диффузии  $O_2$  являются плотность и длина капилляров, соотношение количества капилляров и мышечных волокон, плотность митохондрий, эффективная диффузионная поверхность капилляра, скорость потока эритроцитов и гематокрит.

При ХСН нарушение диффузионной способности мышечной ткани обусловлено повышением числа запустевших капилляров и капиллярного гематокрита (уменьшением числа эритроцитов, прилегающих к сосудистой стенке), снижением кровотока, а также нарушением митохондриальной функции (снижением проницаемости мембран) и нарушением функции окислительных ферментов [244]. Функциональной детерминантой диффузии  $O_2$ , влияющей на его экстракцию, является взаимоотношение между доставкой  $O_2$  и его диффузионной способностью [187].

При сокращении мышц в норме происходит значительное увеличение потока эритроцитов в капиллярах и использование дополнительной поверхности диффузии  $O_2$  путем повышения гематокрита и длины капилляров, снижения напряжения  $O_2$  ( $PO_2$ ) внутри миоцитов до 2-3 мм рт. ст. [247] для установления достаточного капиллярно-митохондриального градиента  $O_2$  с целью усиления движения  $O_2$  внутри миоцитов [124]. Однако эти механизмы значительно нарушены у больных ХСН [133, 244]. Результатом несоответствия потока  $O_2$  в капиллярах является повышение его экстракции у пациентов с ХСН [187].

В работе, проведенной Weber K.T. et al. в 1982 г. [261],  $KЭO_2$  у пациентов со стабильной ХСН II–IV ФК до и во время ФН составлял: при II ФК –  $33\pm 8\%$  и  $75\pm 2\%$ ; при III ФК –  $39\pm 9\%$  и  $71\pm 5\%$ ; при IV ФК –  $48\pm 10\%$  и  $75\pm 8\%$  соответственно. В состоянии покоя  $KЭO_2$  был выше при IV ФК, чем при II и III ФК ( $48\pm 10\%$  против  $33\pm 8\%$  или  $39\pm 9\%$  соответственно). Максимально достигнутые значения  $KЭO_2$  при II–IV ФК были более  $\geq 70\%$  в каждой группе и максимальная экстракция  $O_2$  ( $\geq 70\%$ ) происходила при 80% от  $VO_2$  max.

В мышечных волокнах II типа (анаэробные) скорость кровотока и, соответственно, доставка  $O_2$  увеличивается медленнее, чем в волокнах I типа (аэробные), что обуславливает более выраженное повышение  $KЭO_2$  [64, 105, 259].

### *Место лактата в патогенезе ХСН*

Экспериментальные данные показали, что значимое снижение доставки  $O_2$  с достижением критического уровня его экстракции обуславливает повышение лактата крови [69, 169].

Повышение уровня молочной кислоты (далее – лактата) приводит к развитию метаболического лактат-ацидоза, вызывающего следующие эффекты: компенсаторная гипервентиляция, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, снижение 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, снижение сократимости мышечного волокна, в том числе и миокарда, активация САС, периферическая вазодилатация артериол, вазоконстрикция ЛА и периферических вен, резистентность к катехоламинам. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо улучшает отдачу  $O_2$  тканям [16, 260]. Лактат-ацидоз нарушает функционирование ферментативных систем, вызывает повреждение мембран клеток, в том числе и мышечных [173], развитие утомления, ограничивающего дальнейшую ФН.

В покое у здорового человека уровень лактата обычно колеблется в пределах 1-2 ммоль/л. Аэробно-анаэробной транзиторной зоне при ФН соответствует уровень лактата около 2-4 ммоль/л, а анаэробный порог обычно достигается при содержании молочной кислоты в крови около 4 ммоль/л (с отклонением 3-6 ммоль/л). Транзиторное повышение лактата до 5-6 ммоль/л считается безопасным, а при его увеличении  $>6-8$  ммоль/л происходит нарушение координации движений [28].

Миопатия при ХСН способствует более раннему повышению уровня лактата крови и снижению переносимости ФН [121].

Исследования у пациентов с ХСН II–IV ФК [261] показали, что уровень лактата смешанной венозной крови *в покое* был выше при IV ФК ( $8,7 \pm 2,9$  мг %) по сравнению с III ( $6,7 \pm 1,7$  мг %) или II ФК ( $7,2 \pm 0,6$  мг %). Повышение лактата при ФН возникло во всех группах при уровне 70% от  $VO_2$  max, однако развивалось раньше у пациентов с IV ФК ХСН по сравнению с пациентами с III и



II ФК: через 150 секунд упражнений – при IV ФК, через 314 секунд – при III ФК и через 465 секунд – при II ФК.

Belardinelli R. et al. [216] показали, что исходно у пациентов с ХСН II–III ФК на фоне ФН низкой интенсивности (40% от  $VO_2\text{peak}$ ) отмечалось максимальное повышение уровня лактата крови до 5 ммоль/л. Через 8 недель ФТ достижение этого же уровня лактата происходило при ФТ большей продолжительности, отмечалось повышение анаэробного (лактатного) порога в сочетании с увеличением  $VO_2\text{ peak}$  при кардиореспираторном тесте (КРТ) и повышением плотности митохондрий по данным биопсии четырехглавой мышцы бедра.

В исследовании, посвященном сравнению метаболического ответа у больных с ХСН II–III ФК и здоровых [212] уровень лактата крови на пике ФН на велоэргометре у пациентов с ХСН II–III ФК достигал  $5,4\pm 0,6$  ммоль/л, а у здоровых –  $6,7\pm 1,0$  ммоль/л, а при тренировках с использованием небольших мышечных групп –  $2,6\pm 0,2$  и  $3,1\pm 0,4$  соответственно.

Ранее была продемонстрирована эффективность ФТ, основанная на анализе лактатного порога [10], что позволяет предположить, что стратегии физиологической коррекции лактат-ацидоза при крайне тяжелой ХСН могут быть успешными.

Понимание вклада лактат-ацидоза в развитие гиперактивации метаболического рефлекса и появление симптомов СН позволяет обосновать дальнейший поиск патогенетически-обоснованных методов влияния на мышечную ткань у больных терминальной ХСН, одним из которых является ФР.

### ***Влияние инотропной поддержки на изменения $KЭО_2$ в покое у пациентов с ХСН***

Vincent J.L. et al. (1990) провели исследование влияния кратковременной (30-минутной) инфузии добутамина на гемодинамические показатели и  $KЭО_2$  в покое у пациентов с ХСН с СИ  $< 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, повышенным  $KЭО_2$  и снижением  $SvO_2 < 65\%$  [260]. Исходно  $KЭО_2$  соответствовала  $49,4\pm 9,9\%$ , а после инфузии добутамина в дозе 5 мкг/кг/мин отмечалось ее снижение до  $41,9\pm 9,1\%$  ( $p < 0,05$ ).

На фоне инфузии добутамина отмечалось умеренное увеличение АД и ЧСС, значительное повышение СИ (было более выражено у пациентов с исходно повышенным уровнем лактата крови),  $SaO_2$  и  $SvO_2$ .

Проведенные ранее исследования показали минимальное влияние препарата на  $VO_2$  у пациентов с СН [170, 352], что, вероятно, обусловлено исходной высокой активностью САС у этих пациентов [270].

Исследований, посвященных динамике кислородного и лактатного статусов при ФН у пациентов с терминальной ХСН, получающих инотропную терапию допамином или добутамином, не найдено.

### **1.11. Гиподинамия при хронической сердечной недостаточности**

Известно, что длительная иммобилизация и гиподинамия приводят к развитию ТЭ осложнений и пневмоний [271], снижению ТФН, прогрессированию миопатии и кахексии [236].

Иммобилизация играет важную роль в развитии нарушения циркуляции крови в венозном русле [271] и, наряду с СН, является одним из сильных предикторов венозных тромбозов (ВТЭ) [32], увеличивая их риск в 2-5 раз по сравнению с пациентами с сохраненной подвижностью [85].

На сегодняшний день общепринятого определения ограничения подвижности нет [341]. Наиболее полное определение было дано в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) MAGELLAN [110, 292], где полная иммобилизация определялась как «прикованность» к постели или стулу рядом с кроватью с/без возможности использования прикроватного туалета или санузла с чужой помощью ( $\geq 1$  дня); сниженная мобильность – ограниченная подвижность, требующая нахождения в кровати или сидя на стуле более 50% дневного времени ( $\geq 4$  дней); текущее снижение подвижности – необходимость оставаться в постели или стуле в дневные часы дольше, чем это было обычно до госпитализации. Большинство авторов приходят к выводу, что иммобилизацией

следует считать значительное ограничение двигательной активности (относительно привычной) в течение 3-4 дней [241, 271].

Риск ВТЭ значительно увеличивается в зависимости от степени неподвижности [289, 291]. В связи с этим в российских рекомендациях по СН 2017 года при соблюдении постельного режима в течение  $\geq 3$  дней требуется назначение терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [14].

Гиподинамия также приводит к развитию слабости дыхательных мышц, ухудшению вентиляции и повышает риск респираторных осложнений, таких как пневмония [106, 208].

Проведенные исследования показали, что адинамия даже в течение 5-14 дней приводит к мышечной атрофии [70, 257, 317], более выраженной в волокнах I типа [8], что объясняется снижением синтеза мышечного белка [189, 348] и увеличением его распада [45, 139, 219, 349].

В исследовании [317] через 7 и 14 дней иммобилизации не было обнаружено изменений в массе тела, ИМТ, ТМТ, но отмечалось снижение площади поперечного сечения четырехглавой мышцы по данным КТ и мышечной силы. Скорость потери мышечной массы при иммобилизации составляла 0,5-0,6% в сутки [348], а за 14 дней отмечалась потеря 8,5% площади поперечного сечения квадрицепса и 25% мышечной силы.

Иммобилизация, гиподинамия, ВТЭ, пневмония являются независимыми предикторами летального исхода [9, 191]. Даже непродолжительные ФН (1-89 минут в неделю) ассоциировались со значимым снижением общей и сердечной смертности [191].

Поиск методов лечения терминальной ХСН, направленных на снижение гиподинамии и ее осложнений (ВТЭ, пневмонии, мышечная атрофия), является актуальным.

## 1.12. Физическая реабилитация при хронической сердечной недостаточности

Несмотря на значительный прогресс в лечении ХСН, у части больных сохраняются одышка, слабость, снижение уровня повседневной активности, низкое КЖ и потребность в повторных госпитализациях [167], что способствует дальнейшей дисфункции и ремоделированию сердца и скелетной мускулатуры [225, 239].

В настоящее время многочисленные исследования ФТ у пациентов со стабильным течением ХСН I–IV ФК показали их безопасность и эффективность. Многоцентровое контролируемое исследование HF-ACTION, включившее 2331 пациента с фракцией выброса левого желудочка (ФВ лж)  $\leq 35\%$ , со стабилизацией ХСН на уровне II–IV ФК на фоне стандартной медикаментозной терапии показало хорошую переносимость и безопасность ФТ в течение 6 недель [141]. Мета-анализ 33-х исследований (включая HF-ACTION) с участием 4740 пациентов с ХСН II–III ФК и ФВ  $< 40\%$  не выявил серьезных НЯ, связанных с ФТ [167].

В мета-анализе ExTraMATCH (2004), включившем 9 РКИ, было продемонстрировано значительное снижение смертности и числа госпитализаций у тренирующихся пациентов с ХСН по сравнению с группой стандартной терапии [163]. Последующие систематические обзоры также показали уменьшение числа госпитализаций без снижения смертности при длительности наблюдения  $< 12$  месяцев [158, 168]. В мета-анализе, включившем 46 РКИ [166], было выявлено значимое снижение количества регоспитализаций и улучшение ТФН в течение 6 месяцев наблюдения у тренирующихся пациентов по сравнению с контрольной группой. В Кокрейновском обзоре 2017 года, включившем 33 РКИ и 4740 участников с ХСН II–III ФК, преимущественно с низкой ФВ, в течение 1 года наблюдения было продемонстрировано снижение общего числа госпитализаций и госпитализаций вследствие прогрессирования ХСН, улучшение КЖ в группе, участвующих в ПФР по сравнению с контрольной [167].

Снижение как частоты госпитализаций, так и смертности от сердечно-сосудистых событий было показано при участии больных в ПФР в течение 10 лет [323].

В 2018 г. проведен мета-анализ исследований, посвященных влиянию ФТ на пациентов с ХСН на ФВ лж – 18 исследований, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО лж) – 8 исследований и на конечно-систолический объем левого желудочка (КСО лж) – 7 исследований [228].

Непрерывные тренировки средней интенсивности у больных с ХСН, по сравнению с контрольной группой, увеличивали ФВ лж, более выражено – при длительности ФТ >6 месяцев и умеренно – при длительности <6 месяцев, но не влияли на КДО и КСО лж.

Интервальные тренировки высокой интенсивности, при сравнении с контрольной группой, увеличивали ФВ лж и снижали КСО лж без влияния на КДО лж.

Резистивные тренировки в сочетании с или без аэробных тренировок существенно не влияли на ФВ лж, КДО и КСО лж, что предположительно обусловлено увеличением постнагрузки, возникающей во время этого вида тренировки [96, 125].

Участие пациентов с ХСН I-III ФК и ФВ <40% в ФТ в течение 6 месяцев ассоциировалось с увеличением УО и снижением ОПСС *в покое* и *на пике ФН* в группе тренирующихся больных по сравнению с контрольной группой [137]. Изменения ОПСС *в покое* и *на пике ФН* обратно коррелировали с УО *в покое* ( $r=-0,76$ ;  $p<0,001$ ) и при пиковой ФН ( $r=-0,60$ ;  $p<0,001$ ) и были связаны с улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением активности САС.

В этом же исследовании в группе тренирующихся больных было отмечено уменьшение ЧСС *в покое*, увеличение ФВ лж, снижение КДО лж через 6 месяцев тренировок. ФТ в течение 6 месяцев сопровождались снижением ЛСС *в покое* и *на пике ФН* без влияния на среднее давление в легочной артерии (ДЛА) *в покое* и *на пике ФН*, а также уровень АД *в покое*.

При ФТ улучшение ТФН обусловлено снижением ОПСС и перераспределением кровотока к работающим мышцам [269, 319], преимущественно – к «медленным» мышечным волокнам [131].

ФТ у пациентов с ХСН препятствуют развитию саркопении, атрофии и кахексии [44, 161, 216], ацидоза, дефицита фосфокреатина и аденозиндифосфата [229, 332].

При ФТ в мышцах происходит увеличение количества митохондрий и их плотности [8], активности оксидативных ферментов [187], а также восстановление баланса анаболизма и катаболизма белка [23].

ФТ являются одним из самых физиологичных способов снижения активности эргорефлекса (метаборефлекса) [135, 163, 311]. Регулярные ФТ вызывают улучшение поглощения  $O_2$  и характеризуются снижением выработки лактата и  $H^+$ , являющегося самым мощным стимулятором метаборефлекса [102, 244, 269].

Регулярные ФТ у пациентов с ХСН снижают активность САС [165], уровень ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина и НП [43, 187, 251, 266, 321].

ФТ у больных ХСН способствовали увеличению активности антиоксидантных ферментов, снижению выработки активных форм  $O_2$  [164, 213] и провоспалительных цитокинов [53, 81, 93, 160].

### ***Влияние ФТ на экстракцию $O_2$ и уровень лактата у больных ХСН***

ФТ у пациентов с ХСН приводят к повышению числа капилляров, поддерживающих поток эритроцитов, увеличению их длины, а также соотношению их числа и площади поверхности капилляра к мышечному волокну. Результатом является улучшение как доставки, так и диффузии  $O_2$  [202]. При этом у тренирующихся пациентов отмечается более выраженное увеличение экстракции  $O_2$  на пике ФН [202, 319], а после ФТ – снижение по сравнению с контрольной группой [154, 187, 308, 323].

У тренирующихся больных с ХСН показано снижение уровня лактата крови, повышение анаэробного порога и переносимости ФН [250].

В исследовании Belardinelli R. et al. [216] у пациентов с ХСН III ФК с низкой ФВ через 2 месяца ФТ, выполняемых на уровне 40% от  $VO_2$  peak, отмечалось снижение уровня лактата в покое и при субмаксимальной ФН, эпинефрина и норэпинефрина плазмы крови, чего не наблюдалось у пациентов в контрольной группе. При этом в группе тренирующихся пациентов максимальный уровень лактата достигал 5 ммоль/л.

### *Параметры физических тренировок при ХСН*

Регулярные аэробные ФТ у пациентов со стабильным течением ХСН I–IV ФК улучшают функциональный статус и снижают риск госпитализаций, в связи с чем рекомендованы больным ХСН с низкой ФВ лж при отсутствии потребности в инотропной поддержке (класс рекомендаций – I, уровень доказанности – A) [14, 335].

Так, аэробные ФТ на уровне 60%  $VO_2$  peak, 70% максимальной ЧСС или 65% резерва ЧСС ассоциировались с увеличением  $VO_2$  peak на 17% [58], снижением симпатического тонуса и ЧСС в покое, улучшением кровоснабжения скелетной и дыхательной мускулатуры, уменьшением одышки и улучшением КЖ [72, 149, 155, 225, 228, 234].

Высокоинтенсивные интервальные аэробные ФТ наиболее эффективны в отношении повышения ТФН, степени прироста  $VO_2$  peak и обратного ремоделирования миокарда (увеличение ФВ лж и снижение КДО лж), эндотелия и КЖ [75, 136, 154, 227].

Сочетание аэробных упражнений, направленных на тренировку кардиореспираторной выносливости, и упражнений силовой направленности позволяет увеличить не только  $VO_2$  max, но и мышечную массу у больных СН [162].

У пациентов с тяжелой ХСН рекомендовано инициировать ФР с лечебной гимнастикой (ЛГ), дыхательных упражнений и низкоинтенсивных упражнений для мелких мышечных групп [161]. В дальнейшем подключаются аэробные тренировки на выносливость с вовлечением более крупных мышечных групп и

элементы силовых (резистивных) ФТ. Протоколы ФТ различаются по таким параметрам, как интенсивность (на аэробном и анаэробном уровнях энергообеспечения), тип (на выносливость, на сопротивление и силовые), метод (непрерывные, интервальные), зона задействованных мышц (системные, региональные или дыхательные), контроль выполнения (контролируемые и неконтролируемые), условия проведения (в стационаре, амбулаторно на базе медицинского центра или дома).

### ***ФТ на выносливость***

**Непрерывные** (равномерной, одинаковой интенсивности) ФТ на выносливость, выполняемые на аэробном уровне энергообеспечения (низкая и средняя интенсивность) в течение 40-60 минут с использованием велоэргометра или тредмила имеют наибольшую доказательную базу в отношении безопасности и эффективности у пациентов с ХСН [144]. Больным с тяжелой ХСН рекомендовано начинать ФТ с сессий короткой продолжительности и низкой периодичности (например, 5-10 минут 2 раза в неделю) и при хорошей переносимости постепенно увеличивать время сессии и периодичность занятий – число сессий в день, в неделю (например, до 20-60 минут 3-5 раз в неделю) и интенсивность упражнений [161].

Непрерывные ФТ продолжительностью >20 минут низкой и средней интенсивности доказали свою эффективность в отношении улучшения ТФН, увеличения  $VO_2$  реак, кровотока и функции скелетной мускулатуры, КЖ и снижения смертности [163, 269, 278].

**Интервальные ФТ (ИТ)** на выносливость. В отличие от протокола непрерывной тренировки, пациенту предлагается чередовать короткие (до 30 секунд) упражнения средней и высокой интенсивности (50-100% пиковой нагрузки) с более длительной фазой восстановления (60-80 секунд) в виде ФН низкой интенсивности или ее прекращения [42, 184, 321]. В зависимости от выбранного интервала работы / восстановления можно выполнить 10-12 этапов работы за 15-30 минут.



### *Силовые/резистивные (на сопротивление) тренировки (Resistance/Strength Training – RST)*

Этот вид ФТ основан на преодолении противодействующей силы и направлен на увеличение мышечной силы, костной и мышечной массы. У больных ХСН данные ФТ предложены для профилактики прогрессирования мышечной слабости [161].

Силовые ФТ, применяемые изолировано [130, 231, 234] или в сочетании с аэробными динамическими тренировками кардиореспираторной выносливости [314], продемонстрировали увеличение мышечной массы тела,  $VO_2$  peak и КЖ у пациентов со стабильным течением ХСН.

На каждом этапе силовых тренировок существует опасность повышения внутрибрюшного и АД и, соответственно, декомпенсации ХСН [280]. Для обеспечения безопасности силовых ФТ у пациентов с тяжелой ХСН рекомендовано использование упражнений для мелких мышечных групп, с соотношением времени нагрузки и отдыха 1:2.

Индивидуальная интенсивность ФТ определяется исходя из: 1) величины максимального усилия, направленного на преодоление сопротивления, при выполнении одного упражнения (англ. – one repetition maximum, 1-RM) и выражается в % от 1-RM; 2) объема задействованной мышечной массы; 3) соотношения продолжительности сокращения мышц и периода отдыха между повторениями. Чем меньше % 1-RM и мышечная масса, короче период сокращения (1-3 секунды) и длительнее период отдыха, тем ниже интенсивность нагрузки. Для инициации ФТ рекомендуется использовать нагрузки низкой интенсивности (<30% 1-RM) на этапе «обучения» с последующим увеличением до 30-40% или до 40-60% в зависимости от целей ФТ.

Учитывая потенциальное негативное влияние повышения внутрибрюшного и АД [280], тест на максимальную силу (то есть 1-RM) для определения интенсивности тренировки не может быть использован у больных с тяжелой ХСН. Интенсивность тренировки должна быть установлена на уровне сопротивления, при котором пациент может выполнить 10 повторений без

напряжения в брюшной полости и без нарастания симптомов. ФН может постепенно увеличиваться в соответствии со шкалой Борга [46, 280]. Рекомендовано сочетание элементов силовых тренировок с аэробными ФН.

В настоящее время у больных ХСН без инотропной поддержки успешно применяются аэробные тренировки на выносливость (непрерывные или интервальные), резистивные/силовые тренировки в сочетании с тренировками на выносливость и тренировками дыхательной мускулатуры [161]. Тем не менее универсальной модели ФТ у пациентов с ХСН, в том числе и «инотроп-зависимых», не существует [340].

### ***ФТ на мелкие мышечные группы при ХСН***

Основу ФР больных ССЗ, в том числе ХСН с низкой ФВ, составляют аэробные динамические упражнения для крупных мышечных групп (большого объема мышц) [145, 154, 157, 163]. Однако данные физические упражнения (ФУ) вследствие гемодинамических эффектов могут вызвать НЯ у больных с выраженным снижением СВ.

В нескольких исследованиях у больных ХСН с низкой ФВ была показана эффективность и безопасность ФТ на основе ФУ, задействующих небольшую массу мышц, существенно не влияющих на показатели центральной гемодинамики, но улучшающих функциональный статус пациентов [44, 99, 145, 202, 212]. Так, 8 недель тренировки с использованием упражнения на разгибание колена вызвали улучшение кровоснабжения скелетных мышц, увеличение  $VO_2$  реак мышечной массы четырехглавой мышцы бедра, соотношения капилляров к мышечному волокну, плотности и диффузионной способности митохондрий.

Таким образом, регулярное выполнение упражнений с вовлечением ограниченной (небольшой) мышечной массы привело к увеличению ТФН без негативного влияния на сердечную функцию.

### *Тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов с ХСН*

У больных ХСН с дистанцией ТШХ <150 м (III–IV ФК), имеющих кахексию, ФР рекомендовано начинать с тренировки мышц вдоха и выдоха [20, 23].

При ХСН происходит дезадаптация акта дыхания, характеризующаяся укорочением выдоха и удлинением вдоха. Подавление активности САС в большей степени возникает во время выдоха и при медленном дыхании [301].

Известно, что максимальное давление вдоха коррелирует с ДЛА, давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и транспульмональным градиентом (ТПГ) и является независимым предиктором выживания [287, 328]. Исследования дыхательных тренировок с использованием дыхательных тренажеров на вдох [63, 92, 186] и выдох [142, 197, 318] у пациентов с ХСН показали увеличение силы дыхательной мускулатуры, улучшение КЖ, ТФН, легочной перфузии, уменьшение одышки, активности САС и чувствительности метабоорефлекса [211].

В отечественных рекомендациях пациентам с ХСН предлагается использование дыхательных тренажеров Threshold IMT, Threshold PEP и тренажера Фролова, создающих дополнительное сопротивление при вдохе и выдохе [3, 4, 21].

В немногочисленных литературных данных у больных ХСН показана эффективность дыхательных упражнений, основу которых составляют «замедление дыхания» и «диафрагмальное дыхание» [211].

Дыхательные упражнения на «замедление дыхания» с использованием техники йоги были изучены в нескольких исследованиях [126, 182, 312]. Пациентам было рекомендовано использовать диафрагмальное дыхание и снизить ЧДД до 6 вдохов в минуту. Было отмечено снижение активности САС [301], снижение чувствительности хеморефлекса к гиперкапнии и активация барорефлекса через потенцирование ваготонии [117, 126, 312].

Эффективность диафрагмального дыхания была изучена в двух исследованиях, куда включались и пациенты с ХСН. В исследовании Kulur A.V. et al. включались больные ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с ХСН, однако их точное число не указано [127]. Пациентов обучали диафрагмальному

дыханию в положении лежа на спине с выполнением десяти медленных полных диафрагмальных дыхательных движений за 1 сет, с короткой задержкой дыхания на полном вдохе, с периодом отдыха 30-60 секунд и общей продолжительностью по 10-15 минут 2 раза в день в течение 12 месяцев. В исследовании было показано улучшение вариабельности сердечного ритма.

Исследование van Dixhoorn J. et al. включило 8 пациентов (17%) с ХСН [71]. Диафрагмальная дыхательная тренировка продолжалась 1 час и проводилась ежедневно в течение 5 недель (1 раз в неделю – под медицинским наблюдением, остальные дни – самостоятельно), в положении лежа на спине, сидя и стоя. Вдох сопровождался расширением нижней части реберной дуги и живота с сохранением неподвижности ребер в области плечевого пояса, что обуславливало увеличение дыхательного объема. Диафрагмальное дыхание дополнялось ежедневной аэробной тренировкой на велоэргометре при ЧСС 70-80% от пиковой, достигнутой при тесте с ФН. Исследование показало уменьшение числа регоспитализаций.

Описаны положительные результаты исследования у больных ХСН эффективности дыхательной гимнастики, которая включала в себя 8 повторений 4-х разных дыхательных упражнений, направленных на укрепление брюшного пресса в положении лежа на спине и сидя, сосредоточенных на сокращении мышц брюшного пресса при выдохе [62].

### ***Методы подбора интенсивности ФН***

Основным методом («золотым стандартом») оценки интенсивности ФН является методика прямого определения скорости расходования энергии (потребления кислорода) в процессе КРТ; при невозможности его выполнения могут быть использованы непрямые методы мониторинга интенсивности метаболизма во время, например, ТШХ.

К основным показателям ТШХ, используемым для определения интенсивности ФН (таблица 1.1) и определения параметров ФТ, относятся

максимальная (пиковая) ЧСС (ЧСС max) и резерв ЧСС (ЧСС max – ЧСС покоя) [23, 50, 78, 161, 325].

Таблица 1.1 – Классификация интенсивности физической нагрузки

Интенсивность	Лактат ммоль/л	MET	VO <sub>2</sub> peak (%)	Резерв ЧСС, (%)	ЧСС max, (%)	Шкала Борга (20), балл	«Зона» тренировки
Очень низко- интенсивные/ «очень легкая»	-	-	<25	<20	<35	<10	аэробная
Низко- интенсивная/ «легкая»	2-3	2-4	25-44	20-40	35-54	10-11	аэробная
Средне- интенсивная/ «умеренная»	4-5	4-6	45-59	40-60	55-69	12-13	аэробная
Высоко- интенсивная/ «тяжелая»	6-8	6-8	60-84	60-85	70-89	14-16	аэробная, лактатный порог, анаэробная

Примечания: MET – метаболические единицы, VO<sub>2</sub> peak – пиковое поглощение кислорода, ЧСС max – максимальная частота сердечных сокращений.

### ***Противопоказания к ФТ у пациентов с ХСН***

Согласно консенсусному документу Европейского общества по СН и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации [161], у пациентов с ХСН определены следующие противопоказания к нагрузочным тестам с ФН и ФТ: острая фаза инфаркта миокарда (ИМ) (до 2-х дней), неконтролируемые жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, острая СН (в период гемодинамической нестабильности), неконтролируемая артериальная гипертензия, АВ-блокада высоких градаций, острый миокардит и перикардит, симптомный аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) с тяжелой обструкцией, острые заболевания, внутрисердечный тромбоз.

Противопоказаниями к ФТ признаны: прогрессирующее снижение ТФН или одышка в покое в предшествующие 3-5 дней, значимая ишемия миокарда при незначительной ФН (<2 MET, <5 W), неконтролируемое течение сахарного

диабета (СД), ТЭ, текущий тромбофлебит, впервые возникшие фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП).

Повышенный риск при ФТ у пациентов с ХСН наблюдается при увеличении массы тела  $>1,8$  кг в предшествующие 1-3 дня, текущая пролонгированная или интермиттирующая терапия добутамином, снижение САД при ФН, IV ФК ХСН, сложные желудочковые аритмии в покое или появляющиеся при ФН, ЧСС  $>100$  уд./мин, наличие коморбидных состояний, лимитирующих ФН [161].

### ***Критерии начала и прекращения ФН***

Начало ФТ рекомендовано при следующих условиях: ЧДД  $<30$ /мин, ЧСС покоя  $<110$  уд./мин, отсутствие выраженной слабости, центральное венозное давление (ЦВД)  $<12$  мм рт. ст.

Прекращение ФТ: ЧДД  $>40$ /мин, оценка по шкале Борга  $\geq 14$  баллов, снижение САД  $>10$  мм рт. ст. [279].

При соблюдении рекомендаций по отбору пациентов для участия в ПРФ и индивидуализации подхода к режимам ФТ в соответствии с исходным функциональным статусом, ФТ у пациентов с ХСН I–IV ФК безопасны и хорошо переносятся [29, 159, 185].

Встречающиеся при ФТ осложнения схожи с осложнениями при проведении тестов с ФН и включают в себя развитие ангинозного приступа или острого коронарного синдрома (ОКС), гипертензивной или гипотензивной реакции, синкопального состояния, декомпенсации ХСН, в том числе и острой СН, брадиаритмии и тахиаритмии, желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и летального исхода [23, 155]. Однако НЯ, требующие прекращения ФТ, наблюдаются нечасто [100, 319].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика больных и дизайн исследования

В проспективное рандомизированное исследование были включены 120 мужчин, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ вследствие декомпенсации терминальной ХСН III–IV ФК в период с 2014 по 2019 гг. Госпитальный и амбулаторный этапы ведения осуществлялись специалистами НИО сердечной недостаточности.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, выписка из протокола № 122 от 16.06.2014, выписка № 155 от 11.12.2017 и № 145 от 13.08.2018.

Все больные получали оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию согласно существующим рекомендациям по лечению ХСН и не имели признаков прогрессирования СН на момент включения в исследование. Оптимальной медикаментозная терапия считалась при назначении всех рекомендованных групп лекарственных препаратов в случае отсутствия общепринятых противопоказаний и индивидуальной непереносимости, в максимально переносимых индивидуализированных дозах.

«Инотроп-зависимыми» считали пациентов, у которых при условии предшествующей стабилизации состояния на фоне продолжающейся инотропной терапии, при попытке снижения доз инотропных препаратов отмечалось прогрессирование явлений ХСН в виде усугубления артериальной гипотензии и/или застойных изменений и/или прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [76, 183, 315].

Назначение и отмена инотропной терапии у пациентов 1-й и 2-й групп проводились в соответствии с современными рекомендациями с учетом всех рисков и предполагаемой пользы [30, 179, 258, 333, 335]. Так, инотропная

поддержка инициировалась при сохранении клиники ХСН III–IV ФК и признаков гипоперфузии тканей, несмотря на оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию. Отмена инотропных препаратов осуществлялась постепенно у пациентов при условии достижения эуволемического статуса, стабилизации АД на уровне  $\geq 90/60$  мм рт. ст., разрешения полиорганной недостаточности и отсутствия признаков декомпенсации ХСН на фоне снижения доз инотропных препаратов.

Включенные в проспективное рандомизированное исследование пациенты с ХСН III–IV ФК, получавшие инотропную терапию добутамином или допамином, после подписания информированного согласия (ИС) были рандомизированы методом конвертов на две группы по 40 человек. Больные группы 1 участвовали в ПФР, больные группы 2 получали стандартную терапию ХСН и не участвовали в ПФР. В группу 3 были включены 40 пациентов с терминальной ХСН, без инотропной поддержки, подписавших ИС и участвующих в ПФР. Продолжительность наблюдения в исследовании составила 6 месяцев. Дизайн исследования представлен на рисунке 1, карта исследования в таблице 2.1.

### Дизайн исследования

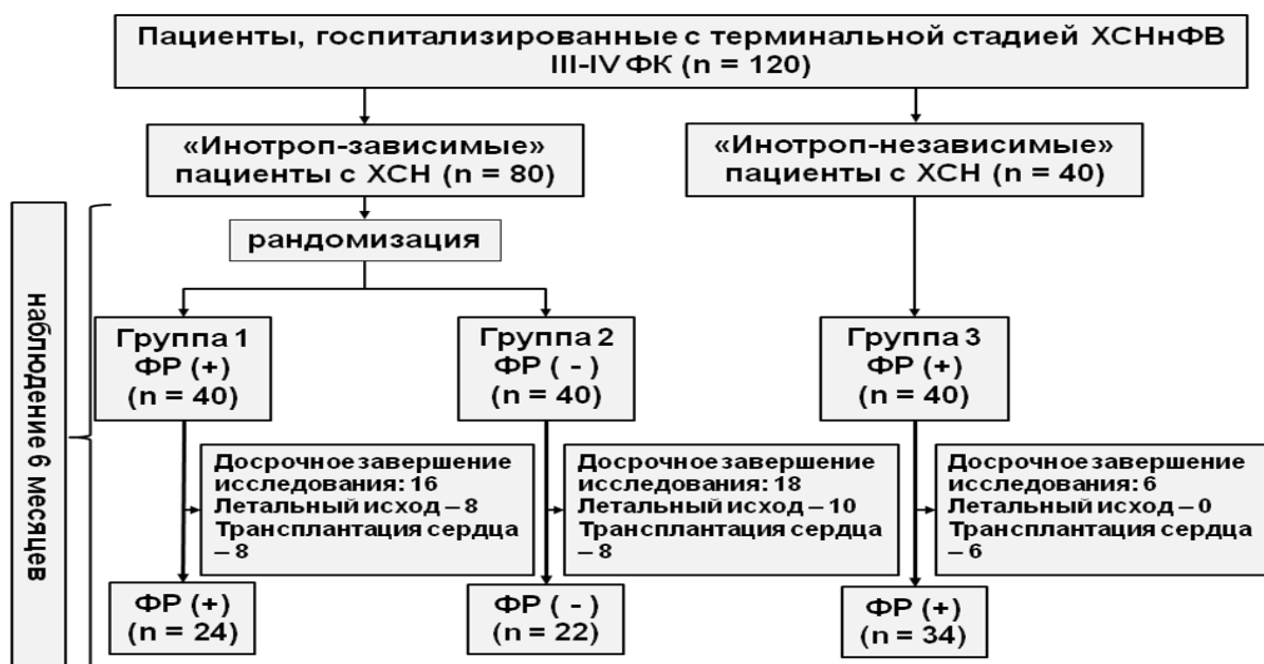


Рисунок 1 – Дизайн и ход исследования



**Критерии включения в исследование:** наличие подписанного ИС; мужчины в возрасте 18-65 лет; ХСН III–IV ФК вследствие ИБС или ДКМП; ФВ лж  $\leq 30\%$  (по Симпсон); установленный диагноз ХСН в течение  $\geq 6$  месяцев; инотропная терапия допамином или добутамином в течение  $\geq 2$ -х недель (для групп 1 и 2); оптимальная медикаментозная терапия ХСН, соответствующая стадии заболевания; уровень АД сидя  $\geq 90/60$  мм рт. ст.; эуволемический статус.

**Критериями невключения были:** потребность в увеличении доз инотропных или диуретических препаратов и/или комбинированная инотропная терапия, СПОН 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; ЧСС в покое  $> 100$  уд./мин на момент включения в исследование; нестабильная стенокардия в течение предшествующего 1 месяца, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) в течение предшествующих 3-х месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) 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.

Таблица 2.1 – Карта исследования

ФИО пациента:

Группа: 1 (инотропная поддержка + ФР); 2 (инотропная поддержка без ФР) и 3 (без инотропной поддержки + ФР)

Дата включения:

Сроки проведения Исследования	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
Физикальное обследование	+	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.
АД, ЧСС, ЧДД, SpO <sub>2</sub> *	+	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.
ФК ХСН	+	+	-	+	-	-	+
ТШХ	+	-	-	+	-	-	+
Оценка мышечной силы предплечья	+	-	-	+	-	-	+
Оценка ИМТ и ТМТ	+	-	-	+	-	-	+
Миннесотский опросник	+	-	-	+	-	-	+

КЖ							
Медикаментозная терапия	+	-	-	+	-	-	+
NT-pro BNP	+	-	-	+	-	-	+
Оценка показателей КОС, кислородного и лактатного статусов **	+	-	-	+	-	-	+
Эхо КГ	+	-	-	+	-	-	+
ХМ ЭКГ	+	-	-	+	-	-	+
Катетеризация камер сердца	+	-	-	+	-	-	+
Неблагоприятные события, ассоциированные с ХСН и с ФР***	+	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.	Ежедн.

Примечания: \*АД, ЧСС, ЧДД и SpO<sub>2</sub> (сатурация кислорода артериальной крови методом пульсоксиметрии) оценивались в покое – во всех 3-х группах, на пике ФН – в 1-й и 3-й группах.

\*\* Показатели КОС, кислородного и лактатного статусов оценивались в покое – во всех 3-х группах, на пике ФН – в 1-й и 3-й группах.

\*\*\* Неблагоприятные события, ассоциированные с ХСН, оценивались во всех 3-х группах, ассоциированные с ФР – в 1-й и 3-й группах.

АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO<sub>2</sub> – сатурация O<sub>2</sub> артериальной крови методом пульсоксиметрии; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ИМТ – индекс массы тела; ТМТ – тощая масса тела; КЖ – качество жизни; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; КОС – кислотно-основное состояние; ХМ – холтеровское мониторирование; ФР – физическая реабилитация.

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования №075-15-2020-800 «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции».

## 2.2. Методы исследования

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

### *Критерии переносимости программы физической реабилитации*

Переносимость ПФР оценивалась по следующим признакам:

1) субъективным: по самооценке больным прилагаемого усилия к выполнению ФН с использованием шкалы Борга: 7-8 баллов – «очень-очень легко» / очень низкая интенсивность; 9-10 – «очень легко» / низкая; 11-12 –

«довольно легко» низкая, ближе к средней; 13-14 – «довольно тяжело / средняя»; 15-16 – «тяжело / тяжелая» [67] и потребности в преждевременном прекращении, снижении темпа и/или интенсивности ФН.

2) объективным:

– по внешним признакам чрезмерного утомления (изменение цвета кожных покровов (резкое покраснение, побледнение или синюшность, избыточное потоотделение, нарушение координации движений, снижение уровня сознания) [15, 27];

– по резерву ЧСС, определяемому по формуле:  $220 - \text{возраст} - \text{ЧСС}$  в покое [155, 207]; по динамике ЧСС: прирост ЧСС относительно состояния покоя не должен был превышать 15% резерва ЧСС при очень низкоинтенсивных ФН, 25% – при низкоинтенсивных, 40% – при низко-среднеинтенсивных, 55% – при среднеинтенсивных.

### ***Критерии безопасности программы физической реабилитации***

Безопасность ПФР оценивалась по следующим критериям:

1) переносимость ФН: отсутствие признаков плохой переносимости;

2) гемодинамические показатели: АД в покое сидя  $\geq 90/60$  мм рт. ст., при ФН – отсутствие снижения САД относительно исходного  $>10$  мм рт. ст., или САД  $<80$  мм рт. ст., или повышения САД  $>160$  мм рт. ст.; ЧСС в покое  $\leq 100$  уд./мин, при ФН – урежения пульса относительно исходного или учащения  $>130$  уд./мин или  $>60\%$  от резерва ЧСС. Уровень САД и ДАД в покое сидя и на пике ФН измеряли методом Короткова; уровень АД ср. рассчитывали по формуле:  $\text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3$ ;

3) показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения: лежа в покое – уровень САД, АД ср., ДАД, ЛСС, ЧСС, сердечный индекс (СИ), УО, СВ, ДЛА, ОПСС – отсутствие отрицательной динамики относительно группы сравнения; ЦВД  $\leq 12$  мм рт. ст. Показатели центральной гемодинамики измеряли в покое прямым способом, а также методом препульмональной термодилуции с

помощью катетера Swan-Ganz на мониторингном комплексе S/5 (Datex-Engstrom, Финляндия);

4) ЧДД: отсутствие увеличения ЧДД  $>35$  в 1 минуту;

5) структурно-функциональные показатели миокарда: отсутствие отрицательной динамики относительно группы сравнения. Структурно-функциональные показатели миокарда оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭХОКГ) – в двухмерном В-режиме и М-модальном режиме на аппарате General Electric Vivid 7 (США). Исследование выполняли в положении больного лежа на боку в позициях: PLAX, PSAX, A4C, A2C. Исходно, через 3 месяца и 6 месяцев пациентам всех групп проводилась оценка динамики структурно-функциональных показателей миокарда: ФВ лж, КДО и КСО лж; доплерографическим методом проводилась оценка кровотока на клапанах и расчетного давления в легочной артерии. ЭХОКГ выполнялась врачами отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ;

6) отсутствие НЯ, ассоциированных с ФН: синкопальное состояние, нарушения ритма сердца (пароксизмы ФП и ТП, желудочковая тахикардия (ЖТ)), срабатывание имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), ТЭЛА, ОКС, дестабилизация ХСН, летальный исход, ишемические изменения по данным прикроватного и холтеровского мониторирования (ХМ). Нарушения ритма сердца и ишемические изменения миокарда оценивали с помощью аппаратно-программного комплекса монитора «Кардиотехника-7» («Инкарт», Санкт-Петербург, Россия) и прикроватных мониторов Veneview T5, Mindray (Германия). Результаты ХМ оценивали исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения, оценка данных прикроватных мониторов проводилась в покое у «инотроп-зависимых» пациентов (1-й и 2-й групп) и на пике ФН у тренирующихся больных (1-й и 3-й групп) в течение всего времени наблюдения. ХМ проводили на базе ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ врачи отделения функциональной диагностики. Оценка результатов прикроватного мониторирования проводилась врачом-кардиологом и врачом ЛФК;

7) 6-месячный прогноз: отсутствие снижения ТФН, увеличения ФК ХСН и числа эпизодов ОДСН, ТЭЛА, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин (относительно группы сравнения);

8) показатели кислородного и лактатного статусов: отсутствие снижения  $SpO_2 < 90\%$ , повышения лактата центральной венозной крови  $> 6$  ммоль/л и  $KЭO_2 > 75\%$  на пике ФН. Забор крови для оценки кислотно-основного состояния (КОС), газового состава и уровня лактата крови производили из центрального венозного катетера, установленного в верхней полой вене [17, 220, 293]. Показатели оценивались с помощью анализатора кислотно-щелочного и газового состава крови ABL800 FLEX (Radiometer Medical, Дания). Повышение лактата диагностировали при значении  $> 2,2$  ммоль/л, ацидоз – при значении  $pH < 7,3$  ед., дефицит оснований – при значении  $BE < -2,5$  ммоль/л. За нормальные значения сатурации кислородом центральной венозной крови ( $ScvO_2$ ) принимали значения 65-80%. Сатурацию артериальной крови ( $SpO_2$ ) измеряли методом пульсоксиметрии. Измерения проводили на указательном пальце пульсоксиметрами мониторов Beneview T5, Mindray (Германия). За нормальные значения принимали  $SpO_2$  96-99% в покое и  $> 90\%$  при ФН.  $KЭO_2$  рассчитывали по формуле:  $[(SaO_2 - SvO_2) / SaO_2] \times 100$ , где  $SaO_2$  (далее –  $SpO_2$ ) – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (%);  $SvO_2$  (далее –  $ScvO_2$ ) – насыщение гемоглобина венозной (центральной венозной) крови кислородом (%); 100 – коэффициент пересчета в проценты [17, 326]. Нормальными значениями считали  $KЭO_2$  в пределах 20-30%.

Исследования крови на КОС, газовый состав, лактат и  $SpO_2$  выполняли исходно, через 3 и 6 месяцев исследования в покое у пациентов всех 3-х групп, а также на пике ФН и через 1 час после нее у тренирующихся больных (1-й и 3-й групп);

9) уровень NT-proBNP в плазме крови: отсутствие отрицательной динамики относительно группы контроля. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария) в ЦКДЛ ФГБУ

«НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ. Диагностически значимыми является уровень NT-proBNP более 125 пг/мл [15–22] (класс рекомендаций – Па, уровень доказанности – С) [14]. Исследование NT-proBNP проводилось исходно, через 3 и 6 месяцев исследования у пациентов всех 3-х групп.

### ***Критерии эффективности программы физической реабилитации***

Эффективность ПФР оценивалась по следующим критериям:

1) динамика ТФН у всех групп пациентов исходно, на 3-м и 6-м месяцах наблюдения с целью определения ТФН использовали ТШХ. Дистанция ТШХ определяет прогноз больных с ХСН [60, 272], отражает изменения переносимости ФН при ФР [61] и является альтернативой при невозможности выполнения КРТ (класс рекомендаций – Па, уровень доказанности – С) [14, 161]. Тест проводился в утренние часы через 3-4 часа после легкого завтрака и 10-минутного отдыха, в коридоре длиной 100 м врачом-кардиологом или врачом ЛФК. Пациенту предлагалось пройти максимально возможную дистанцию в комфортном темпе; при необходимости остановки (одышка, слабость, приступ стенокардии или другие лимитирующие симптомы) время остановки включалось в ТШХ. До и после тестирования проводилось измерение АД, ЧСС и SpO<sub>2</sub>. После тестирования пациент оценивал уровень одышки по 20-балльной шкале Борга. ТШХ проводили при стабилизации состояния больного и при отсутствии противопоказаний для проведения теста в соответствии с имеющимися рекомендациями [14, 155];

2) ФК ХСН – определение ФК ХСН проводилось на основании жалоб пациента;

3) показатели КЖ – с целью оценки показателей КЖ пациентам всех групп исходно, на 3-м и 6-м месяцах наблюдения проводили тестирование с помощью Миннесотского опросника КЖ (MLHFQ) [281]. Опросник содержит 21 вопрос и отражает влияние СН на физическое и психологическое состояние пациента. Ответ на каждый вопрос дает от 0 до 5 баллов. Итогом является сумма баллов,

полученных при ответе на каждый вопрос, при этом больший интегральный показатель соответствует худшему КЖ;

4) число случаев ВТЭ: ТЭЛА и ТГВ – при включении в исследование проведен анализ анамнестических данных за 6-месячный период, предшествовавший включению в исследование (с 3-го по 9-й месяц до включения). Исходно во всех группах оценку риска ВТЭ проводили с помощью шкалы Padua [1, 32]. Затем в течение 6 месяцев наблюдения проводилась регистрация количества случаев ВТЭ (ТЭЛА и ТГВ) во всех группах;

5) число случаев инфекций нижних дыхательных путей (НДП): бронхиты и пневмонии – при включении в исследование проведен анализ анамнестических данных за 6-месячный период, предшествовавший включению (с 3-го по 9-й месяц до включения). Затем проведена регистрация количества случаев инфекций НДП (бронхиты и пневмонии) во всех группах в течение 6 месяцев наблюдения;

6) динамика ИМТ и ТМТ – расчет ИМТ производили по формуле: масса тела (кг)/(рост, м)<sup>2</sup>. Значения ИМТ <18,5кг/м<sup>2</sup> – дефицит массы тела; 18,2-24,9 – норма; 25,0-29,9 – избыток; 30,0-34,9 – ожирение I степени; 35-39,9 – ожирение II степени, ≥40,0 – ожирение III степени.

Оценку ТМТ проводили методом Durnin – Womersley в соответствии с национальными стандартами [25] путем измерения кожно-жировых складок в 4-х стандартных точках (на уровне средней трети плеча над бицепсом, над трицепсом, на уровне нижнего угла лопатки, в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой связки с помощью калипера GPM (DKSH, Швейцария)). В измеряемой зоне большим и указательным пальцами левой руки мягко захватывалась кожная складка вместе с подкожным жиром и приподнималась на высоту около 1 см. Калипер располагали перпендикулярно складке с направлением шкалы измерений вверх. Концы калипера накладывались посередине между основанием и вершиной складки. Продолжая удерживать складку, исследователь медленно проводил надавливание на платформу калипера до щелчка, после чего измерение прекращалось и считывалось полученное значение в окошке ползунка. Для оценки правильности измерения производилось

2 раза. Если два полученных значения не отличались более чем на 1 мм, то измерение считалось верным [19]. Выявление отклонений ТМТ определяли исходя из следующих норм: мужчины в возрасте 18-34 года –  $59,9 \pm 5,4$  кг; 35-54 года –  $59,4 \pm 5,4$  кг; 55-74 года –  $57,7 \pm 5,5$  кг [300];

7) динамика мышечной силы предплечья – оценку мышечной силы рук проводили с помощью кистевого динамометра (ДК-100, АО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод»). Обследуемому пациенту было предложено вытянуть руку с кистевым динамометром, размещенным циферблатом внутрь, отвести руку в сторону на уровне плеча (перпендикулярно туловищу). Свободная рука должна была быть расслаблена и опущена вниз. По команде пациент сжимал динамометр с максимальной для него силой, полученный абсолютный результат исчислялся в деканьютонах (даН). Предоставлялось 3 попытки, фиксировался лучший результат. Силовой индекс (%) рассчитывали по формуле: сила кисти (кг)/МТ (кг)×100%, где сила кисти (кг)=сила кисти (даН)×0,98, где показатель <65% – ниже среднего, 65-80% – средний, >80% – выше среднего. Сила мышц кисти и силовой индекс оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев.

### **2.3. Характеристика программы физической реабилитации**

В основу индивидуализированной ПФР были положены алгоритмы ФТ, используемые у пациентов с ХСН, не требующих инотропной поддержки [20], которые были нами адаптированы для применения у «инотроп-зависимых» больных, в том числе и с исходным уровнем ТШХ <100 м или не способных к его выполнению. Компоненты 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 пациентов с режимами двигательной активности 1б и 2.

3. ЛГ: для пациентов с терминальной ХСН были разработаны комплексы ЛГ разной интенсивности: комплекс ЛГ № 1 – очень низкой, комплекс ЛГ № 2 – низкой, комплекс ЛГ № 3 – низкой-средней и комплекс ЛГ № 4 – средней интенсивности. Во все комплексы ЛГ были включены динамические и резистивные упражнения, а также упражнения для восстановления постурального контроля и дыхательные упражнения.

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 (при комплексе ЛГ № 1 – 3 занятия, ЛГ № 2 – 2 занятия, ЛГ № 3 – 1-2 занятия и ЛГ № 4 – 1 занятие).

Контроль интенсивности ФН проводился с помощью: а) оценки уровня усилия, прилагаемого больным к ее выполнению (по шкале Борга) и б) величины прироста ЧСС, а также в) врачебного наблюдения (появление внешних признаков чрезмерного утомления свидетельствовало о ее чрезмерности вне зависимости от интенсивности). Всем пациентам, участвовавшим 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; на фоне ЛГ № 3 ДХ проводилась под контролем лечащего врача и врача ЛФК, на фоне ЛГ № 4 – в сопровождении инструктора ЛФК и лечащего врача. Интенсивность ФН при выполнении ДХ 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 ДХ осуществлялся так же, как и при проведении ЛГ.

Гемодинамические показатели (ЧСС, АД), ЧДД и SpO<sub>2</sub> оценивались до начала занятия ЛГ, в основной части (на высоте нагрузки), в конце заключительной части занятия, через 10 и 60 минут после его завершения.

**Контроль безопасности исследования.** С целью обеспечения безопасности комплексы ЛГ очень низкой, низкой, низко-средней интенсивности проводились по индивидуальной методике, в палатах кардиологического отделения, оборудованных прикроватными мониторами, под контролем лечащего врача и врача ЛФК. Выполнение комплекса средней интенсивности осуществлялось в палатах и коридорах кардиологического отделения с помощью переносного кардиомонитора под контролем лечащего врача и врача или инструктора ЛФК.

Показаниями к прекращению ФН (проводимого занятия) были: несоответствие критериям безопасности, отказ больного от продолжения занятия.

### Схемы занятий, используемых в исследовании

Схемы различались интенсивностью упражнений и суммарной дозой ФН на больного в течение занятия. Схемы занятий представлены в таблицах с 2.2 по 2.9.

*Цветом в начале и конце всех таблиц выделены упражнения вводной и заключительной частей комплекса.*

Таблица 2.2 – Схема занятия с использованием комплекса № 1

Продолжительность 1 занятия – 6-7 минут.

Исходное положение: лежа на спине.

Часть занятия	Содержание	Дозирование
Вводная	Динамические упражнения для дистальных отделов верхних и нижних конечностей	3 упражнения 5-7 повторов упражнений для верхних конечностей, 3-5 – для нижних до 1,5 мин. Темп: средний
Основная	Динамические упражнения для средних мышечных групп верхних и нижних конечностей	5 упражнений 2,5 мин. Темп: средний

	Динамические упражнения для средних мышечных групп верхних и нижних конечностей с силовым (резистивным) компонентом	1 упражнение по 2 повтора каждой конечностью 20 сек. Темп: медленный
	Динамические дыхательные упражнения	1 упражнение 5-7 повторов до 45 сек. Темп: медленный
	Упражнение для расслабления мышц верхних и нижних конечностей	1 упражнение до 15 сек.
	Упражнение для диафрагмы (диафрагмальное дыхание)	3-5 раз до 40 сек. Темп: медленный
Заключительная	Упражнения для дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Упражнение на расслабление	3 упражнения 1 мин. Темп: медленный
<b>Проводятся 3-4 занятия ежедневно (при отсутствии противопоказаний); суммарная продолжительность занятий – 20 минут в день</b>		

Таблица 2.3 – Пример комплекса № 1

Упражнения выполняются в пассивно-активном или активном режиме; продолжительность 1 занятия 5-7 минут; исходное положение – лежа на спине, ноги выпрямлены, немного разведены, положение рук меняется.

№ п/п	Исходное положение (и.п.)	Содержание упражнения	Методические указания	Дозирование
1	Лежа на спине; ноги выпрямлены, немного разведены; руки – вдоль туловища, ладонью вниз	Разведение и сведение пальцев рук	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
2		Сгибание и разгибание пальцев рук (указание – «сжать пальцы в кулак»)	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
3		Круговые движения стопами	Правой и левой ногой поочередно; внутри и наружу (по и против часовой стрелки) поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	3-5 раз каждой ногой в каждом направлении. Темп: средний
4	То же	Сгибание рук в локтевых суставах, касаться пальцами плеча одноименной стороны туловища	Правой и левой рукой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	3-5 раз каждой рукой. Темп: средний
5	То же	Сгибание и разгибание ног в коленных суставах	Правой и левой ногой поочередно, скользя стопой по опоре; дыхание: произвольное,	3-5 раз каждой ногой. Темп: средний

			плавное, спокойное, без задержки	
6	То же; руки: кисти приведены к плечам, локти прижаты к туловищу	Отведение локтей в стороны на 90° и возврат в и.п.	Обеими руками одновременно; дыхание плавное, согласуется с движением конечностей: отведение локтей в стороны – вдох, возврат в и.п. – удлинённый выдох	5-7 раз. Темп: медленный
7	То же; руки: вдоль туловища	Тыльное сгибание в голеностопном суставе с удержанием положения сгибания в течение 2-3 сек	Правой и левой ногой попеременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное, без задержки	2 раза каждой ногой. Темп: медленный
8	То же; руки согнуты в локтевых суставах на 30°	Круговые движения кистями	Обеими руками одновременно, внутрь и наружу поочередно, движения правой и левой конечности – разнонаправленные; локоть не отрывается от опоры; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
9	То же; руки – вдоль туловища, ладонями вниз	Круговые движения стопами	Правой и левой ногой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	3-5 раз каждой ногой. Темп: средний
10	То же; ноги разведены шире ширины плеч, руки – вдоль туловища, ладонями вниз	Сгибание ног в коленных суставах в горизонтальной плоскости (внутрь), скользить пяткой по опоре: сгибая ногу в коленном суставе в горизонтальной плоскости, коснуться стопой колена другой ноги; вернуться в и.п.	Правой и левой ногой попеременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	3 раза каждой ногой. Темп: средний
11	То же	Расслабление мышц верхних и нижних конечностей	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	10-15 сек.
12	То же; одна рука – на животе (ладонью вниз), другая – на груди	Диафрагмальное дыхание	Дыхание: спокойное, плавное, не форсируя вдох, удлиняя выдох	3-5 раз до 40 сек. Темп: медленный
13	То же; руки согнуты в локтевых суставах на 30-45°	Соединять 1-й палец поочередно со 2-м →5-м, затем с 5-м →2-м пальцами той же руки	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	3-5 раз. Темп: средний
14	То же;	Сгибание и разгибание	Обеими ногами	5-7 раз.

	руки – вдоль туловища, ладонями вниз	пальцев ног	одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	Темп: средний
15	То же	Поднимать и опускать плечи	Обоими плечами одновременно; дыхание: плавное, поднять плечи – вдох, опустить – выдох; вдох – не форсированный, через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	4 раза. Темп: медленный

Таблица 2.4 – Схема занятия с использованием комплекса № 2

Продолжительность 1 занятия – 8-10 минут.

Исходное положение – сидя на стуле.

Часть занятия	Содержание	Дозирование
Вводная	Динамические упражнения для мелких мышечных групп (для дистальных отделов верхних и нижних конечностей)	1 мин (3 упражнения по 5-7 повторов). Темп: средний
Основная	Динамические упражнения для средних мышечных групп верхних и нижних конечностей	10 упражнений (до 6 повторов) – 4-5 мин. Темп: средний
	Динамические упражнения для средних мышечных групп верхних и нижних конечностей с силовым (резистивным) компонентом	2 упражнения по 3-4 повтора – 1 мин. Темп: медленный
	Динамические дыхательные упражнения (возможно сочетание с динамическими упражнениями для средних мышечных групп верхних и нижних конечностей с силовым (резистивным) компонентом)	2-3 упражнения по 3-4 повтора. 30 сек каждое упражнение. Темп: медленный
	Упражнение для диафрагмы (диафрагмальное дыхание)	2-4 повторения (до 30 сек). Темп: медленный
Заключительная	Упражнения для мелких и средних мышечных групп (для мышц шеи, дистальных отделов верхних и нижних конечностей)	1 мин (3 упражнения, 5-7 повторов – упражнений для дистальных отделов верхних и нижних конечностей, 3-4 повтора упражнения для мышц шеи). Темп: медленный
<b>Проводятся 2-3 занятия ежедневно (при отсутствии противопоказаний); суммарная продолжительность – 20-30 минут в день</b>		

Таблица 2.5 – Пример комплекса № 2

Упражнения выполняются в активном режиме.

Продолжительность 1 занятия – 8-10 минут.

Исходное положение – сидя на стуле, положение рук и ног меняется.

№ п/п	Исходное положение (и.п.)	Содержание упражнений	Методические указания	Дозирование
1	Сидя на стуле; ноги согнуты в коленных суставах на 90°, опираются на пол; руки – на коленях, ладонями вниз	Разведение и сведение пальцев рук	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
2	То же; одна стопа поднята над полом, опирается на пятку	Выполнять смену положения стоп	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
3	То же; обе стопы опираются на пол; руки опущены вдоль туловища, пальцы собраны в кулак	Круговые движения кистями по и против часовой стрелки	Обеими руками одновременно; по и против часовой стрелки – поочередно; движения правой и левой кисти – разнонаправленные; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз в каждом направлении. Темп: средний
4	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Поднимать пятку над полом, опираясь на носок, и опускать в исходное положение	Обеими ногами одновременно; амплитуда движений – максимально возможная; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-6 раз. Темп: средний
5	То же	Поднимать и опускать плечи	Обоими плечами одновременно; дыхание: фаза и глубина дыхания согласуются с амплитудой и темпом движений конечностей: поднять плечи – вдох, опустить – выдох; выдох удлинённый, через губы, сложенные «трубочкой»	3-4 раза. Темп: медленный
6	То же, руки опущены вдоль туловища	Сгибание и разгибание (возврат в и. п.) рук в локтевом суставе	Правой и левой рукой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-6 раз каждой рукой. Темп:

				средний
7	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Разгибание и сгибание (возврат в и.п.) ног в коленном суставе	Правой и левой ногой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-6 раз каждой ногой. Темп: средний
8	То же; руки опущены вдоль туловища	Подъем прямых рук в стороны до уровня плеча (на 90°), удержание этого положения в течение 3-4 сек. и возврат в и.п.	Правой и левой рукой поочередно; дыхание: фаза и глубина дыхания согласуются с движениями конечности: подъем руки – вдох, удержание положения и возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	3-4 раза каждой рукой. Темп: медленный
9	То же; держаться руками за край сиденья; ноги выпрямлены, опираются пяткой на пол	Отведение прямой ноги в сторону, скользить пяткой по полу	Правой и левой ногой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-6 раз каждой ногой. Темп: средний
10	То же; ноги согнуты в коленных суставах на 90°, опираются на пол; руки – на коленях, пальцы рук соединены в «замок».	Подъем прямых рук вверх, разворачивать «замок» ладонями наружу (вверх); удержание этого положения в течение 3-4 сек, возврат рук в и.п.	Дыхание: фаза и глубина дыхания согласуются с движениями конечностей: подъем рук – вдох, возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	3-4 раза. Темп: медленный
11	То же; руки на коленях, ладонями вниз	Поочередно поднимать ноги над полом, имитируя «ходьбу на месте»	Максимально высоко поднимать колени; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-6 раз каждой ногой. Темп: средний
12	То же; руки согнуты в локтевых суставах, кисти приведены к плечам	Круговые движения в плечевых суставах в направлении «назад» и «вперед»	Обеими руками одновременно; движения «назад» и «вперед» – поочередно (сначала – назад, затем – вперед); спину держать прямо; амплитуда движений: максимально возможная; дыхание: произвольное,	3-4 раза в каждом направлении. Темп: средний

			плавное, спокойное	
13	То же; руки опущены вдоль туловища	Подъем одной руки вперед (на 90°) и одновременное отведение другой руки в сторону до уровня плеча (на 90°); возврат в и.п.; смена направления движения рук	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-6 раз. Темп: средний
14	То же; руки – на коленях	Поднять одну руку вверх и одновременно отвести противоположную ногу в сторону, скользя пяткой по полу	Правой рукой – левой ногой и левой рукой – правой ногой попеременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-6 раз. Темп: средний
15	То же; одна рука – на животе (ладонью вниз), другая – на груди	Диафрагмальное дыхание	Спину держать прямо, прислонить к спинке стула; дыхание: не форсировать вдох, удлинять выдох	до 30 сек (2-4 раза). Темп: медленный
16	То же; руки согнуты в локтевых суставах на 90°	Соединять 1-й палец поочередно со 2→5, затем — 5→2 пальцами той же руки	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
17	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Сжимать, разжимать пальцы стоп	Спину держать прямо; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
18	То же; голова – в нейтральном положении	Повороты головы в стороны: повернуть голову вправо, занять и.п., повернуть голову влево, занять и.п.	Амплитуда движений: максимально возможная; дыхание: произвольное плавное, спокойное	3-4 раза в каждую сторону. Темп: медленный

Таблица 2.6 – Схема занятия с использованием комплекса № 3

Продолжительность 1 занятия – 10-15 минут.

Исходное положение: сидя и стоя.

Часть занятия	Содержание	Дозирование
Вводная	Динамические упражнения для мелких мышечных групп – дистальных отделов верхних и нижних конечностей	3 упражнения до 1,5 мин. Темп: средний
Основная	Динамические упражнения для средних мышечных групп верхних и нижних конечностей	9 упражнений (5-7 повторов в и.п. сидя и 4 повтора в и.п. стоя) до 7 мин. Темп: средний
	Динамические упражнения для средних	4 упражнения



	мышечных групп верхних и нижних конечностей с силовым (резистивным) компонентом	(от 3 до 7 повторов в зависимости от упражнения) до 2 мин.
	Динамические дыхательные упражнения (возможно сочетание с динамическими упражнениями для средних мышечных групп верхних и нижних конечностей с силовым (резистивным) компонентом)	4 упражнения (от 3 до 7 повторов в зависимости от упражнения) до 2 мин.
	Упражнение для диафрагмы (диафрагмальное дыхание)	5-7 раз. 1 мин. Темп: медленный
Заключительная	Упражнения для мелких и средних мышечных групп (для мышц шеи, дистальных отделов верхних и нижних конечностей)	4 упражнения до 1,5 мин. Темп: медленный
<b>Проводятся 2-3 занятия ежедневно (при отсутствии противопоказаний); суммарная продолжительность – 30-40 минут в день</b>		

Таблица 2.7 – Пример комплекса № 3

Упражнения выполняются в активном режиме.

Продолжительность 1 занятия – 10-15 минут.

Исходное положение – сидя (20 упражнений), стоя (5 упражнений);  
положение рук и ног меняется.

№ п/п	Исходное положение (и.п.)	Содержание упражнений	Методические указания	Дозирование
1	Сидя на стуле; ноги согнуты в коленных суставах на 90°, опираются на пол; руки – на коленях, ладонями вниз	Разведение и сведение пальцев рук	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз. Темп: средний
2	То же; одна стопа поднята над полом, опирается на пятку; руки – на коленях, ладонями вниз.	Выполнять смену положения стоп	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз каждой ногой. Темп: средний
3	То же; обе стопы опираются на пол; руки опущены вдоль туловища, пальцы собраны в кулак	Круговые движения кистями по и против часовой стрелки	Обеими руками одновременно; по и против часовой стрелки – поочередно; движения правой и левой кисти – разнонаправленные;	7-10 раз в каждом направлении. Темп: средний

			дыхание: произвольное, плавное, спокойное	
4	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Поднимать пятку над полом, опираясь на носок, и опускать в исходное положение	Обеими ногами одновременно; амплитуда движения – максимально возможная; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
5	То же; руки – на талии	Наклоны туловища вперед	При наклоне сводить лопатки; дыхание: фазы дыхания согласуются с движениями туловища. И.п. – вдох, наклон туловища и возврат в и.п. – выдох; не опускать голову вниз, смотреть перед собой	4 раза. Темп: медленный
6	То же; руки – одна рука согнута, кисть приведена к плечу, другая – на колене, ладонью вниз	Выполнять смену положения рук	Спину держать ровно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз каждой рукой. Темп: средний
7	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Разгибание и сгибание (возврат в и.п.) ног в коленных суставах	Правой и левой ногой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз каждой ногой. Темп: средний
8	То же; руки опущены вдоль туловища	Подъем прямых рук в стороны до уровня плеча (на 90°), удержание этого положения в течение 4-5 сек. и возврат в и.п.	Правой и левой рукой одновременно; дыхание: фазы и глубина дыхания согласуются с движениями конечностей: подъем рук – вдох, удержание положения и возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	5-7 раз. Темп: средний
9	Сидя на стуле, держась руками за край сиденья; ноги выпрямлены, опираются пяткой на пол	Отведение прямых ног в сторону, скользить пяткой по полу	Правой и левой ногой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз каждой ногой. Темп: средний
10	Сидя на стуле; ноги согнуты в коленных	Поднять руку перед собой на 90°,	Правой и левой рукой поочередно;	По 3 раза каждой рукой.

	суставах на 90°, опираются на пол; руки опущены вдоль туловища	удерживая угол подъема, отвести в одноименную сторону и назад; возврат в и.п.	дыхание: фазы дыхания согласуются с движениями конечностей: подъем руки – вдох, отведение в сторону и возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	Темп: медленный
11	То же	Наклоны туловища в правую и левую стороны	Вправо и влево поочередно; спину держать прямо; дыхание: фазы дыхания согласуются с движениями туловища: и.п. – вдох, наклон туловища, возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	По 3 раза в каждую сторону. Темп: медленный
12	То же; держась руками за край сиденья	Упражнение «велосипед»: поднять и удерживать ногу над опорой, выполняя круговые движения, имитирующие вращение педалей велосипеда	Сначала одной, затем другой ногой; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-5 раз каждой ногой. Темп: средний
13	То же; руки выпрямлены в локтевых суставах, подняты перед собой на 90° (параллельно полу)	Упражнение «ножницы»: выполнять движения руками вправо и влево в горизонтальной плоскости, перекрещивая руки перед грудью	Движения левой и правой рукой – разнонаправленные; во время перекреста положение рук во фронтальной плоскости (одна выше, другая ниже) поочередно меняется; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	5-7 раз. Темп: средний
14	То же; руки опущены вниз, вдоль	Поднять прямую руку перед собой на	Движения плавные; правой и левой рукой	По 5-7 раз каждой рукой.

	туловища	90°, затем согнуть в локтевом суставе и коснуться пальцами плеча; вернуться в и.п. (разогнуть в локтевом суставе, опустить вниз)	одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	Темп: медленный
15	То же; кисти приведены к плечам, локти прижаты к туловищу	Развести локти в стороны (поднять на 90-100°), вернуться в и.п.	Правой и левой рукой одновременно; дыхание: фазы дыхания согласуются с движениями конечностей: разведение локтей – вдох, возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	5-7 раз. Темп: медленный
16	Стоя; ноги: прямые, немного разведены; руки: одной рукой придерживать за спинку стула, другая рука на талии (или свободно опущена вниз)	Сгибать ногу, стараясь коснуться пяткой ягодичной мышцы одноименной стороны	Правой и левой ногой поочередно; дыхание: произвольное	4 раза каждой ногой. Темп: средний
17	То же	Отводить прямую ногу назад; стопу удерживать в исходном нейтральном положении, избегая подошвенного сгибания	Правой и левой ногой поочередно; амплитуда движения: максимально возможная; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4 раза каждой ногой. Темп: средний
18	То же; ноги – прямые, разведены на ширину плеч	«Полуприседания» (угол между бедром и голенью $\geq 90^\circ$ ); фиксировать положение «полуприседа» в течение 2-3 сек	Дыхание: фаза дыхания согласуется с движениями конечностей и туловища: и.п. – вдох, приседание, удержание положения, возврат в и.п. – выдох	4 раза. Темп: медленный
19	То же; ноги – прямые, разведены на ширину плеч	Отводить прямую ногу в (одноименную) сторону	Правой и левой ногой поочередно; амплитуда движения: максимально возможная;	4 раза каждой ногой. Темп: средний

			дыхание: произвольное, плавное, спокойное	
20	То же; руки – на талии	Наклоны туловища вперед	При наклоне сводить лопатки; дыхание: фазы дыхания согласуются с движениями туловища: и.п. – вдох, наклон туловища и возврат в и.п. – выдох; не опускать голову вниз, смотреть перед собой	4 раза. Темп: медленный
21	Сидя на стуле; ноги согнуты в коленных суставах на 90°, опираются на пол; руки – ладонями на животе	Диафрагмальное дыхание	Спину держать прямо, прислонить к спинке стула; дыхание: не форсируя вдох, удлиняя выдох	1 мин (5-7 раз). Темп: медленный
22	То же; руки – на коленях, ладонью вверх	Соединять 1-й палец поочередно со 2→5, затем – с 5 → 2 пальцами той же руки	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	8 раз. Темп: средний
23	То же, руки – вдоль туловища, пальцы собраны в кулак	Вращение кистей в лучезапястных суставах (вращательные движения правой и левой рукой – разнонаправленные, направление вращения меняется)	Правой и левой рукой одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	8-10 раз в каждом направлении. Темп: средний
24	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Сжимать, разжимать пальцы стоп	Спину держать прямо; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	10-12 раз. Темп: средний
25	То же	Повороты головы вправо и влево: повернуть голову вправо, вернуться в и.п., повернуть голову влево, вернуться в и.п.	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4-5 раз в каждую сторону. Темп: медленный

Таблица 2.8 – Схема занятия с использованием комплекса № 4

Продолжительность 1 занятия – 15-20 минут.

Исходное положение: сидя и стоя.

Часть занятия	Содержание	Дозирование
Вводная	Динамические упражнения для мелких и средних мышечных групп	4 упражнения, от 4 до 10 повторов (в зависимости от упражнения), до 2 мин. Темп: медленный или средний
Основная	Динамические упражнения для средних и крупных мышечных групп	11 упражнений, 4-10 повторов (в зависимости от упражнения), до 6,5 мин. Темп: средний
	Динамические упражнения для средних и крупных мышечных групп с силовым (резистивным) компонентом	6 упражнений, 4-10 повторов (в зависимости от упражнения), до 5 мин. Темп: медленный или средний
	Динамические дыхательные упражнения (некоторые упражнения сочетаются с динамическими упражнениями для средних и крупных мышечных групп с силовым (резистивным) компонентом)	4 упражнения, 5-7 повторов, до 3 мин. Темп: медленный
	Упражнение для диафрагмы (диафрагмальное дыхание)	до 1,5 мин. Темп: медленный
Заключительная	Упражнения для дистальных отделов верхних и нижних конечностей	до 2 мин. Темп: медленный
<b>Проводятся 2 занятия ежедневно (при отсутствии противопоказаний); суммарная продолжительность – 30-40 минут в день</b>		

Таблица 2.9 – Пример комплекса № 4

Упражнения выполняются в активном режиме.

Продолжительность 1 занятия – 15-20 минут.

Исходное положение – сидя (20 упражнений), стоя (10 упражнений); положение рук и ног меняется.

№ п/п	Исходное положение (и.п.)	Содержание упражнений	Методические указания	Дозирование
1	Сидя на стуле; ноги согнуты в коленных суставах на 90°, опираются на пол; руки – на коленях,	Поднимать и опускать плечи	Обоими плечами одновременно; амплитуда движений: максимально возможная; дыхание: плавное,	4 раза. Темп: медленный

	ладонями вниз		спокойное	
2	То же; руки опущены вдоль туловища, пальцы собраны в кулак	Круговые движения кистями (в лучезапястных суставах) по и против часовой стрелки	Обеими руками одновременно; движения правой и левой кисти – разнонаправленные; по и против часовой стрелки – поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз в каждом направлении. Темп: средний
3	То же; стопы приподняты над полом, опираясь на носок; руки – на коленях, ладонями вниз	Выполнять «перекаты» с пятки на носок	Обеими ногами одновременно; амплитуда движений – максимально возможная; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз. Темп: средний
4	То же; обе стопы опираются на пол; руки опущены вдоль туловища, пальцы выпрямлены	Сжимать пальцы рук в кулак и разжимать	Обеими руками одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное; во время мышечного напряжения не задерживать дыхание	7-10 раз. Темп: средний
5	То же; руки: одна рука согнута, кисть приведена к плечу, другая – опущена вниз вдоль туловища	Выполнять смену положения рук (сгибание и разгибание рук в локтевых суставах)	Спину держать ровно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз каждой рукой. Темп: средний
6	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Разгибание и сгибание (возврат в и.п.) ног в коленных суставах	Правой и левой ногой поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз каждой ногой. Темп: средний
7	То же; руки – на коленях, пальцы рук соединены в «замóк»	Подъем прямых рук вверх, разворачивая «замóк» ладонями наружу (вверх); фиксировать положение в течение 3-4 сек; возврат рук в и.п.	Дыхание: фазы и глубина дыхания согласуются с движениями конечностей: подъем рук – вдох, удержание положения и возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	5-7 раз. Темп: медленный
8	То же; руки опущены вдоль туловища	Подъем прямых рук в стороны до уровня плеча (на 90°); фиксировать	Правой и левой рукой одновременно; дыхание: произвольное,	7-10 раз. Темп: средний

		положение в течение 3-4 сек; возврат в и.п.	плавное, спокойное	
9	То же; ноги выпрямлены перед собой, опираются пяткой на пол; руки держатся за край сиденья стула	Отведение прямых ног в стороны, скользя пяткой по полу	Правой и левой ногой одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз. Темп: средний
10	То же; ноги согнуты в коленных суставах на 90°, опираются на пол; руки опущены вниз вдоль туловища	Наклоны туловища в правую и левую стороны	Вправо и влево попеременно; спину держать прямо; дыхание: фазы и глубина дыхания согласуются с движениями туловища; и.п. – вдох, наклон и возврат в и.п. – выдох	5-7 раз в каждую сторону. Темп: медленный
11	То же; руки держатся за край сиденья стула	Отведение согнутых в коленном суставе ног в стороны; поднять ногу на 30-45° между бедром и сиденьем стула, удерживая угол подъема, отвести в одноименную сторону, вернуться в и.п.	Правой и левой ногой попеременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4 раза каждой ногой. Темп: средний
12	То же; руки опущены вниз вдоль туловища	Подъем и отведение рук в стороны; поднять руки перед собой на 90°, развести в стороны и немного назад; вернуться в и.п.	Правой и левой рукой одновременно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз. Темп: средний
13	То же; руки – на коленях	Переход из положения сидя в положение стоя	Дыхание: переход из положения сидя в положение стоя и обратно – на выдохе; в зафиксированном положении сидя и стоя – вдох	5-7 раз. Темп: средний
14	То же; кисти приведены к плечам	Вращательные движения в плечевых суставах в направлении назад и вперед	Правой и левой рукой одновременно; движение назад и вперед – поочередно; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	6 раз в каждом направлении. Темп: средний



15	То же; руки держатся за край сиденья стула	Упражнение «велосипед»: поднять и удерживать ногу над опорой, выполнять круговые движения, имитирующие вращение педалей велосипеда назад	Правой и левой ногой поочередно; спину держать прямо; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4 раза каждой ногой, 3 сета. Темп: средний
16	Стоя; ноги: прямые, разведены на ширину плеч; руки: одна рука – на талии, другая держится за спинку стула	«Полуприседания» с опорой на носки: встать на носки, присесть (угол между бедром и голенью $\geq 90^\circ$ ); фиксировать положение в течение 2-3 сек; вернуться в и.п.	Спину держать прямо; дыхание: встать на носки – вдох, присесть, удерживать положение и возврат в и.п. – выдох; вдох – через нос, выдох – через рот, через губы, сложенные «трубочкой»	4 раза. Темп: медленный
17	То же; ноги: прямые, немного разведены; руки: одной рукой придерживать за спинку стула, другая рука свободно опущена вниз (или фиксирована на талии)	Сгибание ноги в коленном суставе с одновременным отведением назад, стараться коснуться пяткой ягодичной мышцы одноименной стороны	Правой и левой ногой попеременно; дыхание: произвольное	4-6 раз каждой ногой. Темп: средний
18	То же	Отведение прямой ноги назад; в точке максимальной амплитуды удерживать положение отведения 2 сек	Правой и левой ногой поочередно; спину держать прямо (не наклоняться); амплитуда движения – максимально возможная; стопу удерживать в нейтральном (исходном) положении, избегая подошвенного сгибания; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	2-4 раза каждой ногой 2 сета. Темп: средний
19	То же; ноги – на ширине плеч; руки – на талии	Наклоны туловища вперед	При наклоне сводить лопатки; не опускать голову вниз, смотреть перед собой; дыхание: фазы дыхания согласуются с движениями туловища: и.п. – вдох,	5-7 раз. Темп: медленный

			наклон туловища и возврат в и.п. – удлиненный выдох	
20	То же; ноги: прямые, немного разведены; руки: одной рукой – придерживать за спинку стула, другая рука фиксирована на талии	Отводить прямую ногу в сторону	Правой и левой ногой поочередно; амплитуда движения – максимально возможная; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	7-10 раз каждой ногой. Темп: средний
21	То же	Вращательные движения в тазобедренном суставе; поднять ногу, согнув в коленном суставе на 90°, удерживая это положение, выполнять вращательные движения в тазобедренном суставе в направлении назад	Правой и левой ногой поочередно; амплитуда движения – максимально возможная; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	4 раза каждой ногой. Темп: средний
22	То же; ноги – на ширине плеч; руки – на талии	Наклоны туловища в стороны	Вправо и влево попеременно; спину держать ровно; дыхание: фазы дыхания согласуются с движениями туловища: и.п. – вдох, наклон туловища, возврат в и.п. – выдох	5-7 раз в каждую сторону. Темп: медленный
23	То же; ноги: прямые, немного разведены; руки: на талии; при необходимости одной рукой можно придерживать за спинку стула	Ходьба на месте с высоким подниманием коленей	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	10-20 сек. Темп: средний
24	То же	Ходьба на месте на носках	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	15-20 сек. Темп: средний
25	То же	Ходьба на месте на пятках	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	15-20 сек. Темп: средний
26	Сидя на стуле; ноги: согнуты в коленных суставах на 90°, опираются на пол;	Диафрагмальное дыхание	Спину держать прямо, прислонить к спинке стула; дыхание: не форсируя	1,5 мин (до 10 дыхательных движений).

	руки: одна рука – на животе (ладонью вниз), другая – на груди		вдох, удлиняя выдох	Темп: медленный
27	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Сжимать, разжимать пальцы стоп	Спину держать прямо; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	10 раз. Темп: средний
28	То же; руки – на коленях, ладонями вверх или перед грудью	Соединять 1-й палец поочередно со 2-м→5-м, затем — 5-м→2-м пальцами той же руки	Обеими руками одновременно; спину держать прямо; дыхание: произвольное, плавное, спокойное	10 раз. Темп: средний
29	То же; руки – на коленях, ладонями вниз	Сгибание и разгибание ног в голеностопных суставах – «перекаты» с пятки на носок	Правой и левой ногой одновременно; движения – разнонаправленные: одна нога – с пятки на носок, другая – с носка на пятку. Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	10-12 раз. Темп: средний
30	То же	Повороты головы вправо и влево: повернуть голову вправо, вернуться в и.п., повернуть голову влево, вернуться в и.п.	Дыхание: произвольное, плавное, спокойное	По 4 раза в каждую сторону. Темп: медленный

#### 2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). Проверка изучаемого распределения признака проводилась с помощью критерия Лиллиефорса (при значении  $p > 0,05$  распределение исследуемого признака считалось нормальным). Результаты представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) для распределения, не отвечающего критериям нормального распределения.

Эффект сдвига и достоверность различий ( $p$ ) были оценены с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни и Краскела – Уолиса для независимых выборок, Фридмана и Вилкоксона – для зависимых

выборок. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Сравнение частот бинарного признака проводили с помощью таблиц сопряженности с оценкой точного критерия Фишера («Фишера  $p$ ») в несвязанных группах и оценкой критерия МакНемера («МакНемера  $p$ ») в связанных группах. В случае множественных сравнений использовался уровень значимости с учетом поправки Холма – Бонферрони. Так, при сравнении 3-х групп для первого (наименьшего) уровня значимости значение  $p = 0,017$ , для второго уровня –  $p = 0,025$ , для третьего –  $p = 0,05$ .

Связь между величинами оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Характеристика больных и получаемой ими медикаментозной терапии при включении в исследование и в процессе наблюдения

При включении в исследование пациенты групп 1 и 2 не различались по основным клинико-anamnestическим данным, показателям тяжести течения ХСН, таким как уровень NT-proBNP, ФК ХСН, ФВ лж, показателям гемодинамики, ЧСС, ЧДД (таблица 3.1) и характеру медикаментозной терапии ХСН (таблица 3.2).

Таблица 3.1 – Характеристика пациентов

Показатель	Группа	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	Р
Возраст, лет Me [LQ; UQ]		53,5 [46,0; 57,5]	55,0 [52,0; 58,0]	56,5 [51,0; 59,0]	н/з
<b>Характеристика ХСН</b>					
ФК ХСН, Me [LQ; UQ]		3 [3; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	н/з
ХСН III ФК, n (%)		30 (75%)	36 (90%)	38 (95%)	н/з
ХСН IV ФК, n (%)		10 (25%)	4 (10%)	2 (5%)	
Длительность ХСН лет, Me [LQ; UQ]		2,0 [0,9; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	н/з
<b>Анамнез</b>					
ИБС, n (%)		22 (55%)	18 (45%)	24 (60%)	н/з
ДКМП, n (%)		18 (45%)	22 (55%)	16 (40%)	н/з
ФП и/или ТП – всего (постоянная + пароксизмальная форма), n (%)		23 (58%)	14 (35%)	17 (43%)	н/з
Неустойчивые ПЖТ, n (%)		30 (75%)	24 (60%)	16 (40%)	p <sub>1,3</sub> =0,003
ТЭЛА в предшествующие 6 мес., n (%)		12 (30%)	9 (23%)	6 (15%)	н/з
ТГВ в предшествующие 6 мес., n (%)		4 (10%)	5 (13%)	1 (3%)	н/з
Пневмония в предшествующие 6 мес., n (%)		14 (35%)	10 (25%)	4 (10%)	p <sub>1,3</sub> =0,01
О. бронхит в предшествующие 6 мес., n (%)		15 (38%)	7 (18%)	10 (25%)	н/з
Инфекции НДП (бронхиты + пневмонии) в предшествующие 6 мес., n (%)		29 (73%)	17 (43%)	14 (35%)	p <sub>1,2</sub> =0,01 p <sub>1,3</sub> =0,002
СД, n (%)		12 (30%)	12 (30%)	8 (20%)	н/з
ОНМК, n (%)		6 (15%)	1 (3%)	8 (20%)	н/з
ХОБЛ, n (%)		14 (35%)	10 (25%)	15 (38%)	н/з
АКШ, n(%)		4 (10%)	8 (20%)	10 (25%)	н/з
ЧКВ, n (%)		16 (40%)	6 (15%)	12 (30%)	н/з
СРТ-Д, n. (%)		14 (35%)	9 (23%)	4 (10%)	н/з
ИКД, n (%)		6 (15%)	6 (15%)	12 (30%)	н/з
<b>Показатели гемодинамики и частота дыхательных движений (сидя, в покое)</b>					
САД, мм рт. ст. Me [LQ; UQ]		96 [90; 99]	95 [90; 100]	100 [95; 106]	н/з
АД ср. мм рт. ст. Me [LQ; UQ]		74 [70; 79]	73 [70; 80]	79 [72; 83]	н/з
ДАД, мм рт. ст. Me [LQ; UQ]		62 [60; 70]	63 [60; 65]	66 [60; 72]	н/з
ЧСС, уд./мин., Me [LQ;UQ]		81 [75; 94]	83 [76; 91]	71 [63; 80]	p <sub>1,3</sub> =0,02

				p <sub>2,3</sub> =0,001
ЧДД, дыханий/мин., Ме [LQ; UQ]	17 [16; 18]	17 [16; 18]	16 [16; 17]	н/з
<b>Показатели КЖ и ТФН</b>				
Качество жизни (баллы), Ме [LQ; UQ]	82 [73; 89]	80 [72; 84]	69 [55; 80]	p <sub>1,3</sub> =0,006 p <sub>2,3</sub> =0,02
ТШХ, м, Ме [LQ; UQ]	147 [68; 180]	120 [30; 156]	280 [176; 295]	p <sub>1,3</sub> =0,00002 p <sub>2,3</sub> =0,0002
<b>Показатели состояния мышечной системы</b>				
ИМТ, кг/(рост, м) <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	24,3 [20,5; 27,0]	25,2 [22,7; 26,8]	26,0 [23,4; 29,3]	н/з
ТМТ, кг/(рост, м) <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	53,2 [42,8; 57,6]	52,9 [49,3; 61,6]	54,2 [50,4; 60,1]	н/з
Мышечная сила предплечья, даН, Ме [LQ; UQ]	32 [29; 34]	34 [31; 38]	36 [30; 38]	н/з
Силовой индекс, %, Ме [LQ; UQ]	43 [37; 48]	42 [36; 49]	42 [38; 49]	н/з
<b>Лабораторные показатели</b>				
NT-proBNP, пг/мл, Ме [LQ; UQ]	4394 [2381; 5009]	3812 [2299; 9907]	3063 [1611; 4376]	н/з
Гемоглобин, г/л, Ме [LQ; UQ]	121 [112; 143]	132 [116; 151]	141 [130; 150]	н/з
Гематокрит, %, Ме [LQ; UQ]	36,5 [34,1; 42,3]	40,4 [36,2; 44,6]	41,5 [38,9; 45,0]	н/з
Общий белок, г/л, Ме [LQ; UQ]	69 [63; 74]	71 [68; 75]	72 [68; 75]	н/з
Альбумин, г/л, Ме [LQ; UQ]	41 [37; 44]	39 [36; 44]	41 [42; 44]	н/з
pH, ед., Ме [LQ; UQ]	7,38 [7,36; 7,41]	7,41 [7,37; 7,44]	7,39 [7,35; 7,41]	н/з
BE, ммоль/л, Ме [LQ; UQ]	-1,1 [-3,0; 1,3]	0,9 [-0,5; 3,0]	-0,3 [-2,0; 1,0]	н/з
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 <sub>1,3</sub> =0,01 p <sub>2,3</sub> =0,009
SpO <sub>2</sub> , % (пульсоксиметрия), Ме [LQ; UQ]	97 [96; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 98]	н/з
ScvO <sub>2</sub> , %, Ме [LQ; UQ]	57 [46; 65]	57 [50; 67]	55 [51; 65]	н/з
КЭО <sub>2</sub> , %, Ме [LQ; UQ]	42 [32; 53]	42 [29; 49]	44 [33; 47]	н/з
<b>Инструментальные показатели</b>				
<b>Эхокардиография</b>				
ФВ лж, Симпсон (%), Ме [LQ; UQ]	21 [17; 29]	21 [17; 25]	24 [18; 26]	н/з
КДО лж, мл, Ме [LQ; UQ]	215 [176; 270]	242 [202; 287]	244 [209; 299]	н/з
КСО лж, мл, Ме [LQ; UQ]	170 [125; 220]	175 [152; 220]	184 [148; 238]	н/з
УО, мл, Ме [LQ; UQ]	45 [36; 52]	42 [37; 61]	57 [44; 75]	н/з
ПЖ (4-камерная позиция), мм, Ме [LQ; UQ]	44 [38; 48]	44 [40; 48]	42 [38; 47]	н/з
Сократимость ПЖ, TAPSE, мм, Ме [LQ; UQ]	9 [7; 17]	12 [10; 12]	14 [11; 16]	н/з
МН ст., Ме [LQ; UQ]	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 3,0]	н/з
ТН ст., Ме [LQ; UQ]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	н/з
Расчетное ДЛА, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	45 [37; 65]	45 [39; 54]	57 [40; 70]	н/з
<b>Катетеризация камер сердца</b>				
САД, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	99 [95; 108]	102 [98; 107]	103 [99; 111]	н/з
АД ср., мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	73 [70; 84]	73 [70; 77]	77 [70; 85]	н/з
ДАД, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	61 [54; 69]	59 [50; 64]	55 [50; 65]	н/з
ЧСС, уд./мин, Ме [LQ; UQ]	78 [70; 86]	80 [72; 85]	70 [60; 75]	p <sub>1,3</sub> =0,025 P <sub>2,3</sub> =0,01
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	1,88 [1,60; 2,20]	1,90 [1,56; 2,10]	1,73 [1,42; 1,97]	н/з
ЛСС, ед. Вуд, Ме [LQ; UQ]	3,50 [1,97; 5,20]	2,80 [2,38; 4,04]	3,40 [3,10; 4,30]	н/з
ДЛА ср., Ме [LQ; UQ]	33 [24; 41]	30 [23; 36]	31 [24; 44]	н/з
ЦВД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	6 [2; 11]	10 [5; 12]	6 [3; 8]	н/з
ОПСС, дин*сек./см <sup>5</sup> , Ме [LQ; UQ]	1416 [1310; 1812]	1369 [1316; 1499]	1626 [1434; 1904]	P <sub>2,3</sub> =0,007
<b>Холтеровское мониторирование</b>				
ЧСС ср., Ме [LQ; UQ]	76 [71; 84]	78 [70; 88]	69 [60; 74]	p <sub>1,3</sub> =0,02 p <sub>2,3</sub> =0,005
Неустойчивая ПЖТ, чел. (%)	20 (50%)	24 (60%)	16 (40%)	н/з
Неустойчивая ПЖТ, п/сут., Ме [LQ; UQ]	9 [2; 184]	3 [1; 8]	2 [1; 7]	p <sub>1,3</sub> =0,01
Ишемические изменения, чел. (%)	1 (2,5%)	0	1 (2,5%)	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; АД ср. – артериальное давление среднее; АКШ – аортокоронарное шунтирование; даН – деканьютон; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ДЛА – давление в легочной артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; ИМТ – индекс массы тела; КДО лж – конечно-диастолический объем левого желудочка; КЭО<sub>2</sub> – коэффициент экстракции кислорода; ЛА – легочная артерия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; МН – митральная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ПЖТ – пароксизмальная желудочковая тахикардия; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; СИ – сердечный индекс; СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТМТ – тощая масса тела; ТН – трикуспидальная недостаточность; ТП – трепетание предсердий; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ФВ лж – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ФР – физическая реабилитация; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦВД – центральное венозное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭХО КГ – эхокардиография; Me – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; n – количество; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; SpO<sub>2</sub> – сатурация артериальной крови (методом пульсоксиметрии); ScvO<sub>2</sub> – сатурация венозной крови кислородом (из правого предсердия); n/z – незначимые различия (p>0,05).

Исходно у больных 3-й группы дистанция ТШХ была больше по сравнению с больными 1-й (p=0,00002) и 2-й (p=0,0002) групп; был выше показатель КЖ по сравнению с 1-й (p=0,006) и 2-й (p=0,02) группами; были реже случаи инфекций НДП (бронхиты + пневмонии) по сравнению 1-й (p=0,002) и 2-й (p=0,01) группами; был ниже уровень лактата центральной венозной крови по сравнению с 1-й (p=0,01) и 2-й (p=0,009) группами; выше уровень ОПСС по сравнению со 2-й группой (p=0,007); была ниже ЧСС покоя, измеренная во время визита, по сравнению с 1-й (p=0,02) и 2-й (p=0,001) группами и при катетеризации правых камер сердца по сравнению с 1-й (p=0,025) и 2-й (p=0,01) группами, а также по результатам ХМ выявлялась меньшая среднесуточная ЧСС по сравнению с 1-й (p=0,02) и 2-й (p=0,005) группами; в анамнезе у меньшего числа больных 3-й группы по сравнению с 1-й встречались неустойчивые пароксизмы ЖТ (НПЖТ) (p=0,003) и меньшее их количество регистрировалось при первичном ХМ по сравнению с 1-й группой (p=0,01) (таблица 3.1).

Характер исходной медикаментозной терапии и ее дозовый уровень не различались между 1-й и 2-й группами (таблицы 3.2 и 3.3).

Пациенты 3-й группы чаще, чем больные 1-й и 2-й групп, получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) / антагонисты рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (АРА), в большей дозе  $\beta$ -адреноблокаторы; реже – внутривенную терапию фуросемидом и антикоагулянты; по сравнению с 1-й группой: чаще – перорально фуросемид и реже – амиодарон (таблицы 3.2 и 3.3).

Таблица 3.2 – Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности при включении в исследование

Группа	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	p
Препараты				
ИАПФ/АРА, n (%)	6 (15%)	8 (20%)	34 (85%)	$p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,0001$
ИАПФ/АРА, (% от рекомендованной дозы)	12,5 [6,3; 12,5]	10,2 [6,2; 18,8]	25,0 [12,5; 50,0]	н/з
$\beta$ -адреноблокаторы, n (%)	36 (90%)	40 (100%)	33 (83%)	н/з
$\beta$ -адреноблокаторы, (% от целевой дозы), Ме [LQ; UQ]	25,0 [12,5; 50,0]	21,9 [6,3; 43,8]	50,0 [25,0; 68,8]	$p_{1,3}=0,023$ $p_{2,3}=0,007$
АМКР, n (%)	40 (100%)	34 (85%)	38 (95%)	н/з
Фуросемид в/в (Лазикс), 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%)	н/з
Гидрохлортиазид, n (%)	14 (35%)	8 (20%)	5 (13%)	н/з
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; Ме – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).



Таблица 3.3 – Сопутствующая медикаментозная терапия при включении в исследование

Характеристика	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	p
Амиодарон, n (%)	22 (55%)	16 (40%)	6 (15%)	$p_{1,3}=0,009$
Антикоагулянты, n (%)	33 (83%)	36 (90%)	21 (53%)	$p_{1,3}=0,008$ $p_{2,3}=0,0004$
Дезагреганты, n (%)	10 (25%)	8 (20%)	5 (13%)	н/з
Инсулин, n (%)	2 (5%)	4 (10%)	3 (8%)	н/з
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	4 (10%)	2 (5%)	3 (8%)	н/з
Ингаляционная терапия заболеваний легких, n (%)	14 (35%)	8 (20%)	9 (23%)	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; н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).

Число больных, продолживших участие в исследовании через 3 месяца после включения, в 1-й, 2-й и 3-й группах было сопоставимым: 34 (85%), 34 (85%) и 35 (88%) соответственно. Число больных, завершивших участие в исследовании к 6-му месяцу, в 1-й и 2-й группах существенно не различалось – 24 (60%) и 22 (55 %) соответственно, а в 3-й группе было значимо выше – 34 (85%) пациента, что в 1,4 и 1,5 раза больше, чем соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p_{1,3}=0,02$ ;  $p_{2,3}=0,006$ ).

Досрочно завершили исследование 16 (40%) пациентов 1-й группы, 18 (45%) 2-й и 6 (15%) 3-й группы. Причинами досрочного выбытия из наблюдения были: плановая ТС, выполненная 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 1-й и 2-й группы (8 и 10 человек соответственно,  $p>0,05$ ; в 3-й группе летальные случаи отсутствовали ( $p_{1,3}=0,005$ ;  $p_{2,3}=0,001$ ).

До включения в исследование длительность стационарного лечения была сопоставима в 1-й, 2-й и 3-й группах: 50 [40; 72], 64 [46; 119] и 63 [38; 127] дней соответственно.

За время наблюдения 8 (20%) пациентов 1-й группы и 11 (28%) 3-й ( $p>0,05$ ) были выписаны из стационара, а их реабилитация продолжена амбулаторно. Длительность стационарной реабилитации у выписанных больных составила 103 [63; 119] дня в 1-й группе и 74 [42; 108] дня – в 3-й ( $p>0,05$ ).

### ***Медикаментозная терапия***

Представлена в таблице 3.2.

#### ***Инотропная терапия***

Продолжительность инотропной терапии составила 51 [37; 90] день у больных 1-й группы и 69 [32; 104] дней – 2-й ( $p=0,72$ ); ее отмена стала возможна у 22 (65%) пациентов 1-й группы и у 14 (41%) 2-й к 3-му месяцу, и у 24 (100%) больных и 15 (68%) больных 1-й и 2-й групп ( $p=0,26$ ) к 6-му месяцу.

На 3-м месяце 1 пациенту из группы 3 была инициирована терапия допамином, которую он продолжил получать и на 6-м месяце исследования.

#### ***Динамика медикаментозной терапии***

Исходно сопоставимое число больных во всех группах получали терапию  $\beta$ -блокаторами: 36 (90%) пациентов 1-й группы, 40 (100%) – 2-й группы и 33 (83%) больных 3-й группы. Средние дозовые уровни  $\beta$ -блокаторов не различались в группах 1 и 2: (соответственно 25,0% [12,5; 50,0] и 21,9% [6,3; 43,8] от максимальной дозы) и были ниже, чем в группе 3 – 50% [25,0; 68,8] от максимальной дозы ( $p_{1,3}=0,023$ ;  $p_{2,3} = 0,007$ ).

К 3-му и 6-му месяцам наблюдения дозовый уровень  $\beta$ -адреноблокаторов увеличился во всех 3-х группах при отсутствии межгрупповых различий по числу пациентов, получающих эти препараты и достигнутому дозовому уровню (таблица 3.4). Таким образом, к 6-му месяцу исследования терапию  $\beta$ -адреноблокаторами получали: 20 (87%) больных в 1-й, 19 (86%) во 2-й и 31 (91%) в 3-й группе, а дозовый уровень составил: 50,0 [37,5; 75,0], 31,3 [12,5; 43,8] и 62,5 [37,5; 100,0]% от целевой дозы в группах 1, 2 и 3 соответственно. При этом

внутригрупповой анализ выявил, что в 1-й группе увеличение доз  $\beta$ -адреноблокаторов как к 3-му ( $p=0,03$ ), так и к 6-му ( $p=0,01$ ) месяцам наблюдения оказалось статистически значимым.

Исходно пациенты 1-й ( $p=0,0001$ ) и 2-й ( $p=0,0001$ ) групп реже получали ИАПФ/АРА по сравнению с 3-й группой: 6 (15%), 8 (20%) и 34 (85%) соответственно,  $p_{1,3}=0,0001$  и  $p_{2,3}=0,0001$ . Дозовый уровень составлял: 12,5% [6,3; 12,5], 10,2% [6,2; 18,8] и 25,0% [12,5; 50,0] от целевых доз и не различался во всех группах.

К 6-му месяцу наблюдения в 1-й и 2-й группах наблюдалось значимое и сопоставимое увеличение числа пациентов, получающих ИАПФ или АРА, которое достигло: 18 (75%) и 15 (68%) больных соответственно. В 3-й группе к 6-му месяцу исследования лечение ИАПФ или АРА получали 32 (94%) пациента. Достигнутые к 6-му месяцу дозовые уровни были ниже во 2-й группе больных по сравнению с 1-й ( $p=0,02$ ) и с 3-й ( $p=0,01$ ), и составили: 31,3% [25; 50], 12,5% [6,3; 18,8], 50,0% [20,0; 75,0] в группах 1, 2 и 3 соответственно.

Исходно пациенты 1-й ( $p=0,008$ ) и 2-й ( $p=0,008$ ) групп чаще, чем больные 3-й группы, получали внутривенную терапию петлевыми диуретиками. Дозы фуросемида в 1-й группе были выше, чем в 3-й ( $p=0,03$ ), но существенно не различались при сравнении с группой 2 (таблица 3.5).

К 6-му месяцу наблюдения в 1-й и 2-й группах отмечалось сопоставимое уменьшение числа больных, требующих внутривенной диуретической терапии, 3 (13%) и 4 (18%) пациента соответственно. В 3-й группе внутривенную инфузию петлевых мочегонных получали 4 (12%) пациента. Тем не менее к 6-му месяцу исследования дозы фуросемида были существенно выше во 2-й группе больных по сравнению с 1-й ( $p=0,01$ ) и 3-й ( $p=0,02$ ) и составляли 20 [20; 40], 130 [80; 260] и 40 [20; 60] мг в сутки в группах 1, 2 и 3 соответственно.

Таблица 3.4 – Динамика медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности

Группа		Группа 1		Группа 2		Группа 3		P
		Число пациентов, n (%)	Доза препарата, % от целевой Ме [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Ме [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, % от целевой Ме [LQ; UQ]	
Признак		1	2	3	4	5	6	
β-адреноблокаторы	a. Исходно	36 (90%)	25,0 [12,5; 50,0]	40 (100%)	21,9 [6,3; 43,8]	33 (83%)	50,0 [25,0; 68,8]	p <sub>2,6</sub> =0,023 p <sub>4,6</sub> =0,007
	b. 3 месяца	28 (82%)	43,8 [35,0; 50,0]	29 (85%)	25,0 [12,5; 37,5]	30 (86%)	50,0 [25,0; 100,0]	н/з
	c. 6 месяцев	20 (87%)	50,0 [37,5; 75,0]	19 (86%)	31,3 [12,5; 43,8]	31 (91%)	62,5 [37,5; 100,0]	н/з
p (внутри группы)		н/з	pa,b=0,03 pa,c=0,01	н/з	н/з	н/з	н/з	-
ИАПФ/АРА	a. Исходно	6 (15%)	12,5 [6,3; 12,5]	8 (20%)	10,2 [6,2; 18,8]	34 (85%)	25,0 [12,5; 50,0]	p <sub>1,5</sub> <0,0001 p <sub>3,5</sub> <0,0001
	b. 3 месяца	12 (35%)	18,8 [12,5; 25,0]	11 (32%)	10,2 [6,3; 12,5]	31(89%)	43,8[25,0; 50,0]	p <sub>4,6</sub> =0,01 p <sub>1,5</sub> <0,0001 p <sub>3,5</sub> <0,0001
	c. 6 месяцев	18 (75%)	31,3 [25; 50]	15 (68%)	12,5 [6,3; 18,8]	32 (94%)	50,0 [20,0; 75,0]	p <sub>4,6</sub> =0,01 p <sub>2,4</sub> =0,02
p (внутри группы)		pa,c<0,0001	н/з	pb,c=0,01 pa,c=0,0003	н/з	н/з	н/з	-
Допамин, мкг/кг/мин.	a. Исходно	22 (55%)	3 [2; 5]	31 (78%)	3 [2,5; 4]	0	-	н/з
	b. 3 месяца	6 (18%)	3 [2; 3]	14 (41%)	3 [2; 5]	1 (3%)	2	н/з
	c. 6 месяцев	0	-	5 (23%)	3 [2; 5]	1 (3%)	3	н/з
p (внутри группы)		pa,b=0,002 pa,c<0,0001 pb,c=0,037	н/з	pa,b<0,0001 pa,c<0,0001	н/з	-	-	-
Добутамин, мкг/кг/мин.	a. Исходно	18 (45%)	4 [3,5; 6]	9 (23%)	3,5 [3,0;]	0	-	p <sub>1,3</sub> =0,058
	b. 3 месяца	4 (12%)	3 [2; 5]	5 (15%)	8 [5; 12]	0	-	н/з
	c. 6 месяцев	0	-	2 (9%)	5 [2; 9]	0	-	н/з

Признак	Группа	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
		Число пациентов, n (%)	Доза препарата, % от целевой Me [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Me [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, % от целевой Me [LQ; UQ]	
		1	2	3	4	5	6	
	p (внутри группы)	pa,b=0,002 pa,c<0,0001	н/з	н/з	pa,b=0,03	-	-	-

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; Me – медиана; LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) перцентиль; н/з – незначимые различия (p>0,05).

Таблица 3.5 – Динамика диуретической терапии в ходе исследования

Признак		Группа	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
			Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Me [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Me [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Me [LQ; UQ]	
			1	2	3	4	5	6	
Фуросемид, в/в (мг)	<b>а.</b> Исходно		22 (55%)	120 [100; 200]	28 (70%)	90 [60; 160]	6 (15%)	50 [40; 86]	p <sub>1,5</sub> =0,008 p <sub>3,5</sub> =0,008 p <sub>2,6</sub> =0,03
	<b>б.</b> 3 месяца		7 (21%)	50 [15; 170]	11 (32%)	100 [60; 220]	1 (3%)	40 [20; 60]	p <sub>1,5</sub> =0,028 p <sub>3,5</sub> =0,001 p <sub>4,6</sub> =0,02
	<b>с.</b> 6 месяцев		3 (13%)	20 [20; 40]	4 (18%)	130 [80; 260]	4 (12%)	40 [20; 60]	p <sub>2,4</sub> =0,01 p <sub>4,6</sub> =0,02
p (внутри группы)			pa,b=0,002 pa,c=0,001	н/з	pa,b=0,002 pa,c=0,0001	н/з	н/з	н/з	-
Фуросемид, таб. (мг)	<b>а.</b> Исходно		4 (10%)	70 [40; 100]	8 (20%)	30 [20; 60]	18 (45%)	60 [20; 80]	p <sub>1,5</sub> =0,01
	<b>б.</b> 3 месяца		9 (26%)	80 [80; 140]	10 (29%)	50 [40; 80]	14 (37%)	60 [40; 90]	н/з

Признак	Группа	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
		Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Ме [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Ме [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Доза препарата, Ме [LQ; UQ]	
		1	2	3	4	5	6	
	<b>с.</b> 6 месяцев	9 (38%)	120 [70; 130]	8 (36%)	60 [40; 80]	9 (26%)	60 [40; 80]	н/з
	p (внутри группы)	ра,с=0,01	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	-
Торасемид, таб. (мг)	<b>а.</b> Исходно	28 (70%)	10,0 [5,0; 15,0]	20 (50%)	20,0 [10,0; 22,5]	18 (45%)	12,5 [7,5; 20,0]	н/з
	<b>б.</b> 3 месяца	19 (56%)	7,5 [5,0; 20,0]	14 (41%)	20,0 [20,0; 25,0]	17 (49%)	15,0 [10,0; 17,5]	p <sub>4,6</sub> =0,04
	<b>с.</b> 6 месяцев	12 (50%)	12,5 [7,5; 22,5]	9 (41%)	15,0 [15,0; 15,0]	12 (35%)	17,5 [12,5; 27,5]	н/з
	p (внутри группы)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	-
Гидрохлортиазид, таб. (мг)	<b>а.</b> Исходно	14 (35%)	6,3 [6,3; 12,5]	8 (20%)	12,5 [12,5; 18,8]	5 (13%)	12,5 [12,5; 25,0]	p <sub>2,4</sub> =0,022 p <sub>2,6</sub> =0,036
	<b>б.</b> 3 месяца	7 (21%)	12,5 [6,3; 25,0]	7 (21%)	6,3 [6,3; 25,0]	13 (37%)	12,5 [9,4; 18,8]	н/з
	<b>с.</b> 6 месяцев	5 (21%)	9,4 [6,3; 12,5]	3 (14%)	9,4 [6,3; 12,5]	10 (29%)	12,5 [12,5; 12,5]	н/з
	p (внутри группы)	н/з	н/з	н/з	н/з	ра,б =0,014	н/з	-
Спиронолактон, таб. (мг)	<b>а.</b> Исходно	40 (100%)	100 [50; 150]	34 (85%)	100 [50; 150]	38 (95%)	50 [25; 100]	p <sub>2,6</sub> =0,018
	<b>б.</b> 3 месяца	34 (100%)	75 [25; 125]	31 (91%)	100 [75; 150]	32 (91%)	50 [50; 100]	p <sub>4,6</sub> =0,005
	<b>с.</b> 6 месяцев	22 (92%)	50 [50; 75]	18 (82%)	50 [50; 63]	34 (100%)	50 [25; 75]	н/з
	p (внутри группы)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	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; Ме – медиана; LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия (p>0,05).

### 3.2. Переносимость программы физической реабилитации

Запланированное (целевое) количество занятий в рамках ПФР составляло 5 раз в неделю. Количество занятий в ПФР было рассчитано исходя из занятий 5 раз в неделю и продолжительности участия в исследовании каждого больного до момента наступления исхода (ТС, летального исхода или завершения 6 месяцев исследования).

Пациенты 1-й и 3-й групп посетили сопоставимое число занятий, составившее >80% от запланированного количества (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Структура причин пропуска занятий лечебной физкультурой

Группа	Группа 1		Группа 3		p
	Число пациентов, n (%)	Количество занятий, Me [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Количество занятий, Me [LQ; UQ]	
Признак	1	2	3	4	
Запланированное число занятий, дни		100 [49; 118]		123 [103; 130]	н/з
% посещенных занятий		88 [47; 95]		92 [85; 93]	н/з
% пропущенных занятий		15 [6; 54]		9 [7; 15]	н/з
<b>Причины пропуска занятий ЛФК</b>					
Нарастание ХСН (одышка, отеки)	32 (80%)	6 [5; 10]	28 (70%)	4 [2; 7]	н/з
Общая слабость	20 (50%)	8 [5; 11]	9 (23%)	4 [3; 4]	p <sub>1,3</sub> =0,02 p <sub>2,4</sub> =0,01
Перевод в АиР	7 (18%)	4 [2; 10]	3 (8%)	4 [1; 7]	н/з
Стенокардия	0	0	1 (3%)	2 [2; 3]	н/з
ОРВИ	8 (20%)	9 [7; 10]	8 (20%)	7 [7; 8]	н/д
Инфекции НДП	10 (25%)	14 [7; 21]	9 (23%)	9 [7; 12]	н/з
Пароксизмы ФП и ТП	0	0	2 (5%)	2 [2; 3]	н/з
Плановые лечебно-диагностические манипуляции	10 (25%)	7 [4; 17]	10 (25%)	4 [3; 9]	н/з
Нежелание пациента	10 (25%)	5 [1; 6]	6 (8%)	2 [2; 31]	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; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АиР – отделение анестезиологии и реанимации; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; НДП – нижние дыхательные пути; ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, Me – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия (p>0,05).

Число пропущенных занятий и структура причин их пропуска в 1-й и 3-й группах также были сопоставимыми. Количество дней пропущенных занятий и число больных, пропустивших занятия по каждой из причин, существенно не различалось за единственным исключением: в 1-й группе, по сравнению с 3-й, было больше занятий, пропущенных по причине общей слабости, и больше больных, пропустивших занятия по этой причине: 8 [5; 11] и 4 [3; 4] дня ( $p=0,01$ ); 20 (50%) и 9 (23%) пациентов ( $p=0,02$ ) в 1-й и 3-й группах соответственно.

Прекращение ФТ вследствие внешних признаков утомления потребовалось 4-м пациентам (7,5%) из 1-й группы и 2 (5%) – из 3-й ( $p>0,05$ ).

В процессе ФТ и в течение 3-х часов после нее у пациентов 1-й и 3-й групп не было зарегистрировано ТЭЛА, отека легкого, ОКС, злокачественных ЖНР и пароксизмов ФП-ТП, срабатываний ИКД, а также внезапной сердечной смерти (ВСС). У 1 пациента 1-й группы имел место 1 эпизод синкопе в течение 3-х часов после занятия ЛФК вследствие ортостатического коллапса. Другие осложнения во время ФТ встречались нечасто и были сопоставимы в обеих группах (таблица 3.7). Снижение уровня САД на пике ФН было выявлено у 4-х пациентов 1-й группы и потребовало прекращения проводимого занятия и коррекции комплекса упражнений без прекращения участия в ПФР.

Синкопальные состояния, не связанные непосредственно с выполнением ФТ, за 6 месяцев наблюдения развились у сопоставимого числа пациентов – у 2 (5%) больных 1-й (вследствие ортостатического коллапса), 2 (5%) – 2-й (1 – вследствие ортостатического коллапса и 1 – вследствие срабатывания ИКД) и у 1 (3%) – 3-й группы (причина не верифицирована).

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



Таблица 3.7 – Нежелательные явления в процессе и в течение 3-х часов после физической тренировки

Группа	Группа 1		Группа 3		p
	Число пациентов, n (%)	Количество занятий, Me [LQ; UQ]	Число пациентов, n (%)	Количество занятий, Me [LQ; UQ]	
Признак	1	2	3	4	
<b>НЯ во время занятия ЛФК, потребовавшие его прекращения</b>					
Головокружение, n (%)	6 (13%)	2 [2; 2]	8 (20%)	2 [1; 5]	н/з
Общая слабость, n (%)	8 (20%)	3 [1; 5]	8 (20%)	2 [1; 4]	н/з
Нарастание одышки	3 (8%)	5 [3; 6]	2 (5%)	3 [2; 5]	н/з
Пароксизмы ФП и ТП, n (%)	0	-	0	-	-
ПЖТ, n (%)	0	-	0	-	-
Синкопе, n (%)	0	-	0	-	-
Стенокардия, n (%)	2 (5%)	1 [1; 1]	2 (5%)	1 [1; 1]	н/з
Снижение АД	4 (10%)	1 [1; 1]	0	-	н/з
Отек легкого	0	-	0	-	-
ТЭЛА	0	-	0	-	-
ОКС	0	-	0	-	-
Срабатывание ИКД	0	-	0	-	-
<b>НЯ в течение 3 часов после занятия ЛФК</b>					
ПЖТ, n (%)	0	-	0	-	-
Синкопе, n (%)	1 (3%)	1 [1; 1]	0	-	н/з
Стенокардия, n (%)	0	-	0	-	-
Отек легкого, n (%)	0	-	0	-	-
ТЭЛА, n (%)	0	-	0	-	-
ОКС, n (%)	0	-	0	-	-
Срабатывание ИКД, n (%)	0	-	0	-	-

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 – артериальное давление; ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; ОКС – острый коронарный синдром; ПЖТ – пароксизмы желудочковой тахикардии; ТП – трепетание предсердий; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ФП – фибрилляция предсердий; Me – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) перцентиль; н/з – незначимые различия ( $p > 0,05$ ).

### 3.3. Гемодинамический ответ и реакция частоты дыхательных движений на физическую нагрузку

#### *Динамика уровня АД в покое (сидя) и на пике ФН*

Результаты представлены в таблице 3.8 и на рисунках 3.1 и 3.2.

При включении в исследование, через 3 и 6 месяцев значимых межгрупповых различий в уровнях САД, ДАД и АД ср., измеренных в покое в положении сидя, выявлено не было.

Внутригрупповой анализ к 3-му и 6-му месяцам наблюдения не показал существенной динамики САД, АД ср. и ДАД как сидя в покое, так и на пике ФН (пикового АД) ни в одной из групп.

На пике ФН больные 1-й группы не имели значимого прироста уровня САД и АД ср. ни исходно, ни через 3 и 6 месяцев участия в ПФР, в отличие от больных 3-й группы, у которых на пике ФН происходило значимое увеличение САД и АД ср. (см. рисунки 1 и 2). Уровень ДАД на пике ФН существенно не изменялся ни в одной из групп тренирующихся пациентов.

Снижение САД во время ФН, потребовавшее ее прекращения и последующей коррекции комплекса упражнений, было выявлено у 4 (10%) пациентов группы 1. В 3-й группе данных случаев зарегистрировано не было.

При включении в исследование, через 3 и 6 месяцев участия в ПФР через 1 час после ФН уровень САД, ДАД и АД ср. возвращался к исходному уровню, регистрируемому в покое, до выполнения ФН.

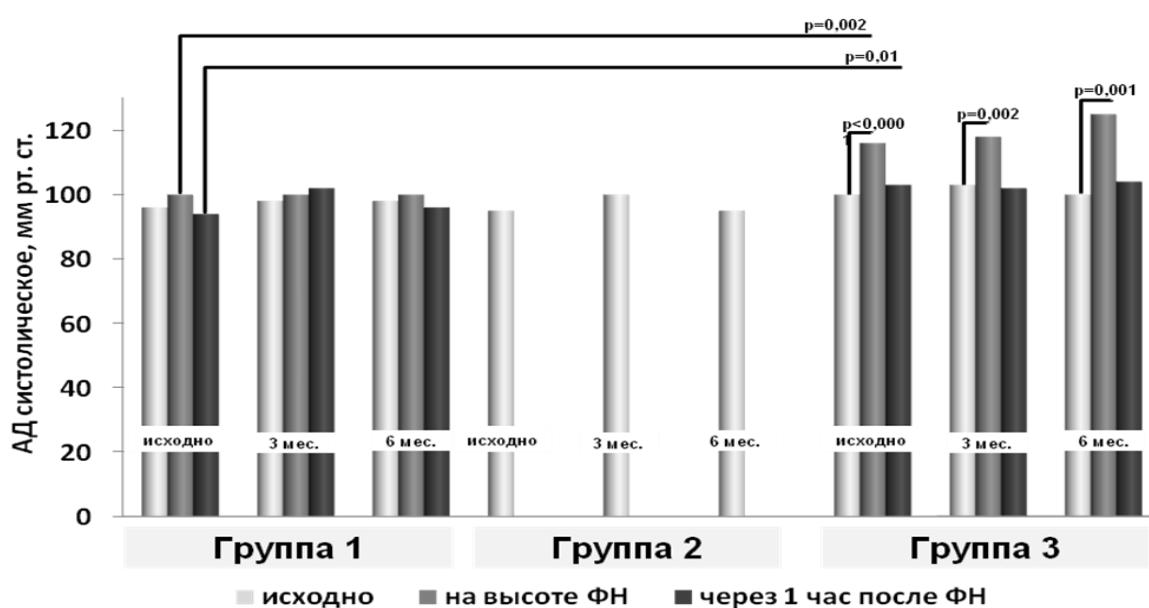


Рисунок 3.1 – Динамика систолического артериального давления в покое и на пике физической нагрузки в ходе исследования

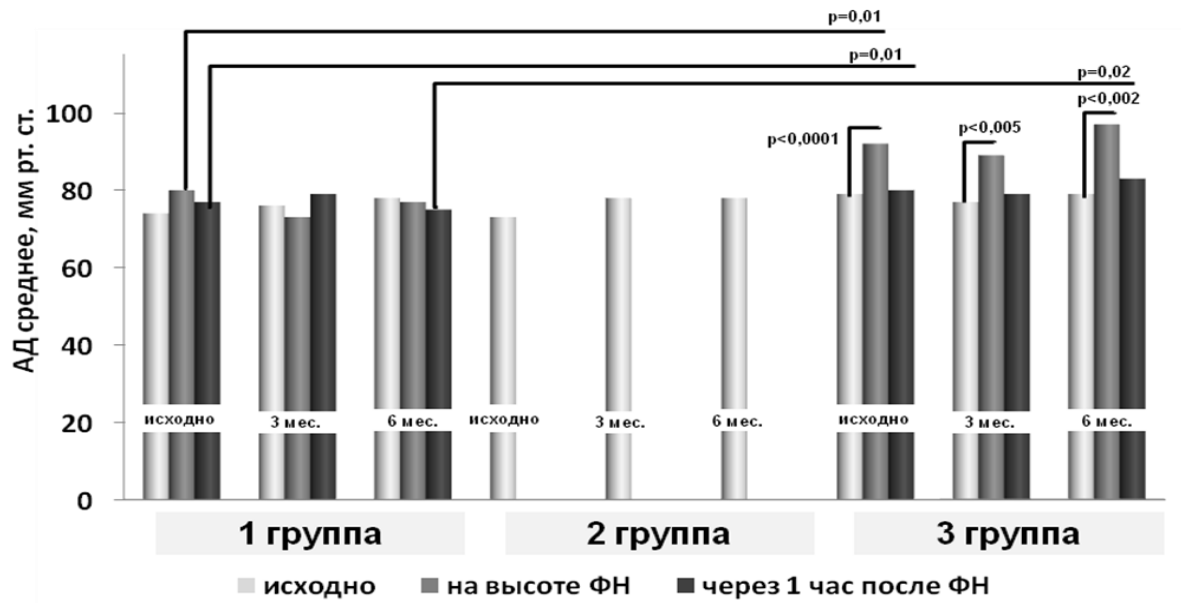


Рисунок 3.2 – Динамика среднего артериального давления в покое и на пике физической нагрузки в ходе исследования

Таблица 3.8 – Динамика уровня артериального давления в покое и на пике физической нагрузки в ходе исследования

Признак	Группа	Группа 1			Группа 2	Группа 3			p
		В покое	На пике ФН	Через 1 час после ФН	В покое	В покое	На пике ФН	Через 1 час после ФН	
		1	2	3	4	5	6	7	
САД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	96 [90; 99]	100 [100; 105]	94 [90; 95]	95 [90; 100]	100 [95; 106]	116 [109; 125]	103 [99; 110]	$p_{2,6}=0,002$ $p_{3,7}=0,01$ $p_{5,6}<0,0001$
	<b>b.</b> 3 месяца	98 [90; 105]	100 [92; 115]	102 [80; 110]	100 [91; 103]	103 [90; 110]	118 [106; 130]	102 [95; 114]	$p_{5,6}=0,002$
	<b>c.</b> 6 месяцев	98 [90; 110]	100 [98; 112]	96 [88; 106]	95 [95; 120]	100 [96; 112]	125 [113; 139]	104 [97; 113]	$p_{5,6}=0,001$
АД ср., мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	74 [70; 79]	80 [75; 84]	77 [70; 78]	73 [70; 80]	79 [72; 83]	92 [85; 96]	80 [77; 83]	$p_{5,6}<0,0001$ $p_{2,6}=0,01$ $p_{3,7}=0,01$
	<b>b.</b> 3 месяца	76 [70; 82]	78 [73; 95]	79 [67; 90]	78 [72; 80]	77 [70; 83]	89 [79; 100]	79 [74; 87]	$p_{5,6}=0,005$
	<b>c.</b> 6 месяцев	78 [70; 83]	77 [70; 85]	75 [63; 75]	78 [72; 93]	79 [73; 85]	97 [86; 100]	83 [76; 86]	$p_{3,7}=0,02$ $p_{5,6}=0,002$
ДАД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	62 [60; 70]	72 [66; 80]	68 [60; 70]	63 [60; 65]	66 [60; 72]	79 [70; 86]	70 [67; 71]	$p_{2,6}=0,002$
	<b>b.</b> 3 месяца	62 [60; 70]	64 [60; 85]	68 [60; 80]	66 [60; 70]	62 [60; 70]	72 [69; 86]	69 [65; 74]	н/з
	<b>c.</b> 6 месяцев	67 [60; 70]	66 [55; 72]	60 [50; 64]	70 [60; 80]	68 [60; 70]	80 [73; 85]	70 [65; 76]	н/з
ΔСАД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	-	7 [-5; 10]	0 [-10; 4]	-	-	15 [8; 19]	0 [-4; 4]	$p_{2,6}=0,02$
	<b>b.</b> 3 месяца	-	8 [7; 10]	5 [-5; 10]	-	-	11 [9; 18]	0 [-2; 0]	н/з
	<b>c.</b> 6 месяцев	-	8 [4; 10]	-2 [-2; 6]	-	-	19 [10; 25]	2 [-2; 7]	$p_{2,6}=0,03$
ΔАД ср., мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	-	7 [5; 8]	0 [-3; 3]	-	-	12 [8; 14]	0 [-3; 6]	$p_{2,6}=0,01$ $p_{3,7}=0,04$
	<b>b.</b> 3 месяца	-	3 [1; 5]	-2 [-2; 7]	-	-	10 [6; 11]	0 [-2; 3]	$p_{2,6}=0,01$
	<b>c.</b> 6 месяцев	-	7 [3; 7]	-3 [-4; 5]	-	-	12 [5; 20]	5 [-2; 10]	$p_{2,6}=0,03$
ΔДАД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	-	8 [6; 10]	0 [-1; 4]	-	-	10 [8; 14]	1 [-5; 6]	н/з
	<b>b.</b> 3 месяца	-	-1 [-2; 4]	0 [-6; 6]	-	-	7 [4; 10]	0 [-2; 5]	н/з
	<b>c.</b> 6 месяцев	-	6 [0; 8]	-4 [-5; 4]	-	-	9 [5; 18]	4 [-1; 10]	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; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД ср. – среднее артериальное давление; Δ – изменение АД по отношению к его исходному уровню; ФН – физическая нагрузка; Ме – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).

### *Динамика ЧСС в покое (сидя) и на пике ФН*

Исходно пациенты 1-й и 2-й групп имели сопоставимую ЧСС в покое, которая в этих группах была статистически значимо выше, чем в группе 3 ( $p_{1,3}=0,02$ ;  $p_{2,3}=0,001$ ) (таблица 3.9).

К 6-му месяцу исследования ЧСС покоя в 1-й группе снизилась с 85 до 71 уд./мин, однако в связи с разнонаправленной внутригрупповой динамикой это изменение оказалось статистически не значимо. Во 2-й и 3-й группах динамики ЧСС покоя не было. К 3-му и 6-му месяцам ЧСС в покое стала сопоставима во всех группах.

К 6-му месяцу наблюдения ЧСС на пике ФН (пиковая ЧСС) статистически значимо увеличилась относительно исходной в обеих группах, участвующих в ПФР; прирост ЧСС был сопоставим в обеих группах.

Исходно, через 3 и 6 месяцев исследования ЧСС через 1 час после ФН у больных 1-й и 3-й групп снизилась до уровня покоя и не различалась между этими группами (рисунок 3.3).

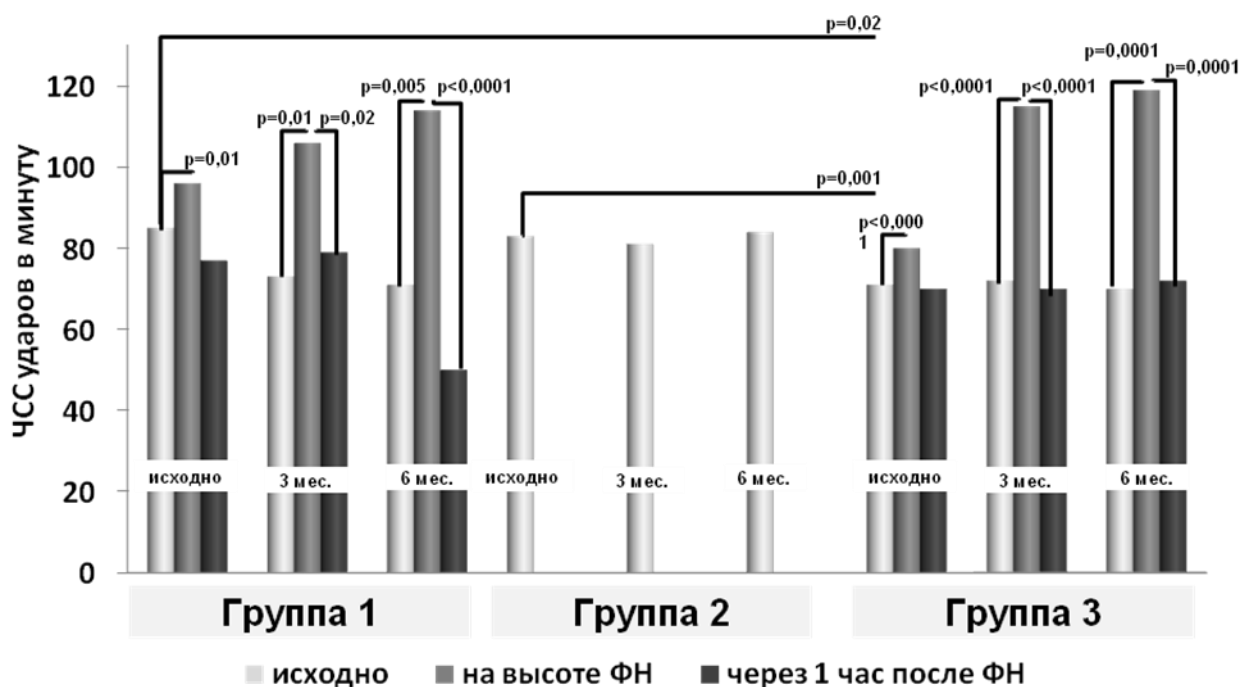


Рисунок 3.3 – Динамика частоты сердечных сокращений

Таблица 3.9 – Динамика частоты сердечных сокращений в покое и на пике физической нагрузки

Группа		Группа 1			Группа 2	Группа 3			p
		ЧСС в покое	ЧСС на пике ФН	ЧСС через 1 час после ФН	ЧСС в покое	ЧСС в покое	ЧСС на пике ФН	ЧСС через 1 час после ФН	
Признак		1	2	3	4	5	6	7	
ЧСС при ФН, Ме [LQ;UQ] уд./ мин.	а. Исходно	85 [75; 94]	96 [82; 100]	77 [68; 87]	83 [76; 91]	71 [63; 80]	80 [71; 86]	70 [65; 76]	p <sub>1,2</sub> =0,01 p <sub>1,5</sub> =0,02 p <sub>4,5</sub> =0,001 p <sub>5,6</sub> <0,0001
	б. 3 месяца	73 [68; 80]	106 [96; 116]	79 [55; 84]	81 [78; 86]	72 [64; 78]	115 [98; 126]	70 [66; 75]	p <sub>1,2</sub> =0,01 p <sub>2,3</sub> =0,02 p <sub>5,6</sub> <0,0001 p <sub>6,7</sub> <0,0001
	с. 6 месяцев	71 [60; 80]	114 [102; 124]	76 [56; 85]	84 [70; 84]	70 [64; 78]	119 [100; 125]	72 [61; 78]	p <sub>1,2</sub> =0,005 p <sub>2,3</sub> <0,0001 p <sub>5,6</sub> =0,0001 p <sub>6,7</sub> =0,0001
p (внутри группы)		н/з	p <sub>a,c</sub> =0,01	н/з	н/з	н/з	p <sub>a,b</sub> =0,0004 p <sub>a,c</sub> =0,01	н/з	
Δ ЧСС, Ме [LQ;UQ], %	а. Исходно	-	11 [6; 14] 13 [9; 19]	-3 [-8; 9] -3 [-5; 3]	-	-	10 [8; 12] 13 [8; 17]	-2 [-3; 2] -1 [-2; 3]	н/з
	б. 3 месяца	-	36 [33; 38] 42 [35; 49]	4 [-4; 11] 0 [-3; 2]	-	-	40 [33; 48] 60 [53; 75]	-1 [-3; 1] -2 [-4; 2]	p <sub>2,6</sub> =0,03
	с. 6 месяцев	-	44 [35; 48] 59 [51; 67]	2 [-4; 3] 1 [-3; 4]	-	-	45 [38; 50] 70 [56; 83]	-1 [-2; 2] 2 [-2; 3]	н/з
p (внутри группы)		н/з	p <sub>a,b</sub> =0,008 p <sub>a,c</sub> =0,0001	н/з	-	-	p <sub>a,b</sub> =0,001 p <sub>a,c</sub> =0,0001	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; ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту; ФН – физическая нагрузка; Δ – изменение ЧСС по отношению к уровню в покое; Ме – медиана; LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия (p>0,05).

*Динамика частоты дыхательных движений в покое (сидя) и на пике ФН*

Исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения ЧДД в покое была сопоставима у пациентов всех групп, ни в одной из групп не превышала 20 ед. в минуту и значимо не изменилась к 6-му месяцу в динамике (таблица 3.10).

На пике ФН в 1-й и 3-й группах отмечался сопоставимый значимый прирост ЧДД исходно (на 58% и 39% соответственно) и через 3 месяца (на 33% и 29%); через 6 месяцев отмечалась тенденция к бóльшему приросту ЧДД в 1-й группе (67%) против 25% в 3-й, однако различия не достигли статистической значимости ( $p=0,052$ ).

Абсолютное значение ЧДД на пике ФН (пиковой ЧДД) было выше в 1-й группе, чем в 3-й исходно ( $p=0,02$ ) и через 3 месяца ( $p=0,04$ ). К 6-му месяцу эта тенденция также сохранялась, однако статистически значимых различий выявлено не было. На всех этапах исследования в обеих группах пиковая ЧДД не превышала значения 35 ед. в минуту.

Внутригрупповой анализ через 3 и 6 месяцев наблюдения выявил снижение пиковой ЧДД в обеих группах тренирующихся пациентов, однако только в 3-й группе различия оказались статистически значимыми.

Через 1 час после ФН ЧДД в покое в 1-й и 3-й группах соответствовала исходному уровню (до ФН) как в начале, так и через 3 и 6 месяцев участия в ФТ. Результаты представлены в таблице 3.10.

Таким образом, исследование выявило различия в ответе АД на ФН у пациентов 1-й и 3-й групп в виде отсутствия значимого прироста САД и АД ср. у «инотроп-зависимых» пациентов группы 1, что не сопровождалось клинически и прогностически значимыми НЯ.

Полученные результаты показали отсутствие отклонений в уровне АД, ЧСС и ЧДД, требующих прекращения ФН в соответствии с рекомендациями по ФТ больных со стабильной ХСН, не получающих инотропную терапию [161, 279], что свидетельствует о безопасности ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов.

Таблица 3.10 – Число дыхательных движений в покое и на пике физической нагрузки в течение исследования

Группа		Группа 1			Группа 2	Группа 3			p
		ЧДД в покое Me [LQ; UQ]	ЧДД на пике ФН Me [LQ; UQ]	ЧДД через 1 час после ФН Me [LQ; UQ]	ЧДД в покое Me [LQ; UQ]	ЧДД в покое Me [LQ; UQ]	ЧДД на пике ФН Me [LQ; UQ]	ЧДД через 1 час после ФН Me [LQ; UQ]	
Признак		1	2	3	4	5	6	7	
ЧДД при ФН, n	а. Исходно	17 [16; 18]	28 [26; 29]	18 [14; 18]	17 [16; 18]	16 [16; 17]	25 [23; 26]	17 [16; 18]	$p_{1,2}=0,0005$ $p_{2,6}=0,02$ $p_{5,6}=0,01$
	б. 3 месяца	17 [15; 18]	24 [24; 28]	17 [16; 19]	17 [16; 18]	17 [16; 18]	21 [20; 23]	16 [15; 18]	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{2,6}=0,04$ $p_{5,6}=0,0009$
	с. 6 месяцев	16 [15; 18]	25 [17; 30]	14 [14; 17]	16 [15; 18]	16 [15; 18]	19 [18; 21]	15 [14; 16]	$p_{1,2}=0,01$ $p_{5,6}=0,008$
p (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	$p_{a,c}=0,01$	н/з	
$\Delta$ ЧДД, % Me [LQ; UQ]	а. Исходно	-	58 [37; 71]	-	-	-	39 [31; 60]	-	н/з
	б. 3 месяца	-	33 [20; 75]	-	-	-	29 [25; 33]	-	н/з
	с. 6 месяцев	-	67 [33; 79]	-	-	-	25 [20; 38]	-	н/з $p_{2,6}=0,052$
p (внутри группы)			н/з				н/з	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; ЧДД – число дыхательных движений за 1 минуту; Me – медиана; LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль;  $\Delta, \%$  – изменение показателя по отношению к его исходному уровню (в процентах); н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).



### 3.4. Динамика результатов инструментальных методов исследования

#### *Динамика эхокардиографических показателей*

Исходно (таблица 3.11), через 3 и 6 месяцев наблюдения основные эхокардиографические показатели у больных всех групп были сопоставимы. Внутригрупповой анализ не выявил значимой динамики КДО лж, КСО лж, УО, ФВ лж (Симпсон), размера ПЖ в 4-камерной позиции и его сократимости, расчетного ДЛА (мм рт. ст.).

К 6-му месяцу исследования было выявлено значимое уменьшение числа больных с МН 3-4-й степени в группе 1 ( $p=0,001$ ) и группе 2 ( $p=0,02$ ) преимущественно за счет сопоставимого досрочного выбывания этих пациентов из исследования по причине ТС: 6 (15%) больных 1-й и 4 (10%) 2-й групп и вследствие летального исхода: 4 (10%) больных 1-й группы и 10 (25%) 2-й. Истинное уменьшение тяжести МН также было сопоставимо в обеих группах – 8 пациентов (20%) в 1-й группе и 4 (10%) – во 2-й. К 6-му месяцу в 3-й группе уменьшилась выраженность ТН ( $p=0,007$ ).

Таблица 3.11 – Динамика показателей эхокардиографии

Группа		Группа 1	Группа 2	Группа 3	р между группами
Показатель					
КДО лж, мл, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	215 [176; 270]	242 [202; 287]	244 [209; 299]	н/з
	b. 3 месяца	265 [209; 290]	229 [214; 282]	237 [211; 285]	н/з
	c. 6 месяцев	220 [204; 259]	248 [185; 249]	216 [198; 294]	н/з
КСО лж, мл, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	170 [125; 220]	175 [152; 220]	184 [148; 238]	н/з
	b. 3 месяца	185 [158; 220]	166 [158; 198]	174 [148; 223]	н/з
	c. 6 месяцев	153 [129; 194]	183 [157; 192]	160 [140; 194]	н/з
УО, мл, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	45 [36; 52]	42 [37; 61]	57 [44; 75]	н/з
	b. 3 месяца	64 [44; 85]	64 [44; 84]	62 [50; 68]	н/з
	c. 6 месяцев	66 [59; 73]	66 [40; 74]	50 [47; 74]	н/з
ФВ лж Симпсон, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	21 [17; 29]	21 [17; 25]	24 [18; 26]	н/з
	b. 3 месяца	24 [22; 27]	25 [20; 28]	24 [17; 28]	н/з
	c. 6 месяцев	27 [25; 28]	22 [16; 30]	25 [20; 28]	н/з
ПЖ, 4 кам., мм, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	44 [38; 48]	44 [40; 48]	42 [38; 47]	н/з
	b. 3 месяца	47 [36; 51]	45 [38; 47]	39 [35; 47]	н/з
	c. 6 месяцев	44 [35; 45]	38 [31; 44]	40 [37; 45]	н/з
Сократимость ПЖ, TAPSE, мм, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	9 [7; 17]	12 [10; 12]	14 [11; 16]	н/з
	b. 3 месяца	13 [12; 16]	13 [13; 16]	13 [10; 18]	н/з
	c. 6 месяцев	16 [12; 18]	12 [9; 14]	12 [9; 17]	н/з
Снижение сократимости ПЖ, n (%)	a. Исходно	22 (55%)	19 (95%)	24 (70%)	н/з
	b. 3 месяца	12 (30%)	5 (28%)	10 (30%)	н/з
	c. 6 месяцев	4 (15%)	2 (11%)	14 (40%)	н/з

рЛА, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	45 [37; 65]	45 [39; 54]	57 [40; 70]	н/з
	b. 3 месяца	55 [50; 65]	45 [40; 49]	50 [31; 73]	н/з
	c. 6 месяцев	53 [44; 71]	45 [33; 55]	49 [33; 65]	н/з
МН ст., Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 3,0]	н/з
	b. 3 месяца	3,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,5]	н/з
	c. 6 месяцев	2,0 [1,0; 2,5]	2,0 [1,5; 2,5]	1,5 [1,0; 2,0]	н/з
МН 3-4ст, n (%)	a. Исходно	20 (50%)	20 (50%)	14 (35%)	н/з
	b. 3 месяца	10 (25%)	12 (30%)	5 (15%)	н/з
	c. 6 месяцев	2 (10%)	2 (11%)	2 (6%)	н/з
p (внутри группы)		$p_{a,c}=0,001$	$p_{a,c}=0,02$	н/з	
ТН ст., Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	н/з
	b. 3 месяца	2,0 [1,5; 2,5]	2,0 [1,0; 4,0]	1,5 [1,0; 2,5]	н/з
	c. 6 месяцев	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,5]	1,0 [0,0; 2,0]	н/з
P (внутри группы)		н/з	н/з	$p_{a,c}=0,007$	
ТН 3-4ст, n (%)	a. Исходно	12 (30%)	14 (35%)	8 (20%)	н/з
	b. 3 месяца	6 (15%)	6 (15%)	6 (17%)	н/з
	c. 6 месяцев	6 (25%)	1 (6%)	1 (3%)	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; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МН – митральная недостаточность; ПЖ – правый желудочек; ТН – трикуспидальная недостаточность; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; рЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; Ме – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) перцентиль; н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).

### ***Результаты катетеризации камер сердца***

Исходный уровень САД, АД ср. и ДАД, среднего ДЛА, ДЗЛА, ЦВД, УО, СИ и ЛСС в 1-й, 2-й и 3-й группах не различался. ОПСС исходно было повышено во всех группах, не различалось в 1-й и 2-й группах, но было выше в 3-й группе по сравнению со 2-й ( $p=0,007$ ) (таблица 3.12).

К 6-му месяцу исследования не было выявлено значимой внутригрупповой динамики этих показателей ни в одной из групп. Тем не менее при межгрупповом анализе, через 6 месяцев наблюдения уровень АД ср. оказался ниже в 1-й ( $p_{1,3}=0,003$ ) и 2-й ( $p_{2,3}=0,04$ ) группах по сравнению с 3-й: 73 [72; 75], 70 [55; 80] и 83 [78; 87] мм рт. ст. соответственно, вероятно, за счет некоторого, хотя и статистически не значимого, увеличения АД ср. в 3-й группе при отсутствии снижения АД ср. в 1-й группе, несмотря на отмену инотропной терапии у большинства больных.

К 3-му и 6-му месяцам ОПСС стало сопоставимым во всех группах.

Во всех группах ОПСС положительно коррелировало с дозой  $\beta$ -адреноблокатора, рассчитанной как % от оптимальной, как исходно ( $r=0,42$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,38$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,54$ ,  $p=0,01$  в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно), так и через 6 месяцев наблюдения ( $r=0,54$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,42$ ,  $p=0,03$ ;  $r=0,71$ ,  $p=0,01$  – в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно).

Таблица 3.12 – Показатели гемодинамики по данным катетеризации правых камер сердца

Группа		Группа 1	Группа 2	Группа 3	р между группами
Показатель					
САД мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	99 [95; 108]	102 [98; 107]	103 [99; 111]	н/з
	b. 3 месяца	97 [90; 98]	114 [93; 120]	103 [96; 114]	н/з
	c. 6 месяцев	91 [88; 97]	111 [77; 120]	110 [103; 119]	н/з
АД ср., Ме [LQ; UQ]	1. Исходно	74 [70; 84]	73 [70; 77]	77 [70; 85]	н/з
	2. 3 месяца	73 [68; 77]	75 [61; 80]	78 [69; 83]	н/з
	3. 6 месяцев	73 [69; 75]	71 [55; 78]	83 [78; 87]	$p_{1,3}=0,003$ $p_{2,3}=0,02$
ДАД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	4. Исходно	61 [54; 69]	59 [50; 64]	55 [50; 65]	н/з
	5. 3 месяца	63 [59; 64]	56 [48; 65]	62 [60; 72]	н/з
	6. 6 месяцев	62 [60; 64]	58 [49; 64]	69 [64; 74]	н/з
ДЛА ср., мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	1. Исходно	33 [24; 41]	30 [23; 36]	31 [24; 44]	н/з
	2. 3 месяца	39 [29; 40]	28 [27; 32]	31 [22; 39]	н/з
	3. 6 месяцев	32 [28; 46]	28 [27; 30]	27 [21; 43]	н/з
ДЗЛА, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	1. Исходно	23 [16; 28]	20 [12; 24]	20 [15; 23]	н/з
	2. 3 месяца	20 [14; 23]	18 [7; 20]	19 [13; 23]	н/з
	3. 6 месяцев	22 [16; 23]	18 [7; 25]	17 [11; 23]	н/з
ЦВД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	6 [2; 11]	10 [5; 12]	6 [3; 8]	н/з
	b. 3 месяца	10 [5; 12]	7 [4; 12]	3 [2; 6]	н/з
	c. 6 месяцев	7 [6; 11]	12 [7; 13]	5 [2; 9]	н/з
СИ, л/мин./м <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	1,88 [1,60; 2,20]	1,90 [1,56; 2,10]	1,73 [1,42; 1,97]	н/з
	b. 3 месяца	2,10 [2,02; 2,45]	2,00 [1,8; 2,81]	1,78 [1,40; 1,91]	н/з
	c. 6 месяцев	1,75 [1,65; 1,92]	1,80 [1,44; 2,00]	1,83 [1,53; 2,00]	н/з
УО, мл, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	47 [38; 54]	42 [35; 54]	48 [43; 55]	н/з
	b. 3 месяца	58 [47; 61]	57 [45; 68]	51 [40; 57]	н/з
	c. 6 месяцев	54 [49; 62]	48 [42; 65]	53 [47; 62]	н/з
ОПСС, дин*сек./см <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	1416 [1310; 1812]	1369 [1316; 1499]	1626 [1434; 1904]	$p_{2,3}=0,007$
	b. 3 месяца	1349 [1050; 1604]	1293 [901; 1604]	1782 [1499; 2149]	н/з
	c. 6 месяцев	1506 [1475; 1542]	1318 [1062; 1714]	1777 [1629; 1787]	н/з
ЛСС, ед. Вуда, Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	3,50 [1,97; 5,20]	2,80 [2,38; 4,04]	3,40 [3,10; 4,30]	н/з
	b. 3 месяца	4,13 [2,14; 5,36]	2,50 [2,37; 5,80]	3,43 [2,40; 5,70]	н/з
	c. 6 месяцев	3,35 [2,05; 5,80]	2,50 [1,70; 5,60]	3,42 [2,63; 4,52]	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; ДАД – диастолическое артериальное давление, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ДЛА ср. – среднее давление в легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление;

н/з – незначимые различия ( $p > 0,050$ ); САД – систолическое артериальное давление; СИ – сердечный индекс; УО – ударный объем; ОПСС – общее периферическое сопротивление; ЦВД – центральное венозное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; Ме – медиана; LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль.

### *Нарушения ритма сердца в течение исследования*

Число больных, у которых регистрировались НПЖТ до включения в исследование, было максимальным в 1-й группе – 30 человек (75%), что статистически значимо ( $p=0,003$ ) больше, чем в группе 3 – 16 человек (40%) и сопоставимо с группой 2 – 24 человека (60%). За 6 месяцев исследования с помощью прикроватного мониторинга и при регистрации ХМ НПЖТ были впервые выявлены у 2 чел. (5%) в 1-й, 8 чел. (20%) во 2-й и 6 (15%) в 3-й группе ( $p>0,05$  между группами), а ФП и ТП – только у 2 (5%) больных 2-й группы.

При включении в исследование среднесуточная ЧСС по данным ХМ была выше у «инотроп-зависимых» больных 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й ( $p_{1,3}=0,02$ ;  $p_{2,3}=0,005$ ). В 1-й группе число НПЖТ за сутки было в 4,5 раза больше, чем в 3-й ( $p=0,01$ ) (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Результаты холтеровского мониторинга при включении в исследование и в процессе наблюдения

Признак	Группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Среднесуточная ЧСС, (уд./мин) Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	76 [71; 84]	78 [70; 88]	69 [60; 74]	$p_{1,3}=0,02$ $p_{2,3}=0,005$
	b. 3 месяца	73 [60; 81]	94 [77; 99]	70 [64; 76]	$p_{2,3}=0,003$
	c. 6 месяцев	63 [52; 73]	72 [65; 81]	72 [66; 78]	н/з
ЖЭ одиночная, n (за сутки) Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	304 [49; 7773]	148 [83; 1296]	855 [43; 3491]	н/з
	b. 3 месяца	1573 [80; 5444]	513 [267; 1753]	1676 [164; 4357]	н/з
	c. 6 месяцев	885 [101; 2493]	964 [215; 3642]	248 [180; 6427]	н/з
ЖЭ парная, n (за сутки) Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	50 [2; 899]	5 [2; 21]	28 [4; 245]	н/з
	b. 3 месяца	94 [8; 363]	8 [2; 835]	21 [3; 230]	н/з
	c. 6 месяцев	45 [1; 325]	96 [8; 364]	6 [2; 628]	н/з
НПЖТ, n (чел.), (%)	a. Исходно	20 (50%)	24 (60%)	16 (40%)	н/з
	b. 3 месяца	13 (38%)	22 (65%)	19 (54%)	н/з
	c. 6 месяцев	5 (21%)	11 (50%)	13 (38%)	н/з
НПЖТ, n (за сутки) Ме [LQ; UQ]	a. Исходно	9 [2; 184]	3 [1; 8]	2 [1; 7]	$p_{1,3}=0,01$
	b. 3 месяца	5 [3; 66]	2 [2; 3]	2 [1; 3]	н/з
	c. 6 месяцев	1 [1; 3]	2 [2; 6]	2 [1; 46]	н/з
Ишемические изменения n (чел.), (%)	a. Исходно	1 (2,5%)	0	1 (2,5%)	н/з
	b. 3 месяца	0	0	0	н/з
	c. 6 месяцев	0	0	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; ЧСС – число сердечных сокращений, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НПЖТ – неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии; Ме – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; n/z – незначимые различия.

К 3-му месяцу наблюдения среднесуточная ЧСС стала сопоставима у больных 1-й и 3-й групп, а к 6-му месяцу – во всех группах. При внутригрупповом анализе только в 1-й группе через 6 месяцев отмечено отчетливое снижение среднесуточной ЧСС (с 76 до 63 уд./мин), не достигшее статистической значимости.

Через 3 и 6 месяцев наблюдения 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-ти больных – по 2 пациента (5%) в каждой группе, при этом у 1-го пациента (2,5%) 2-й группы срабатывание ИКД сопровождалось синкопальным состоянием.

Таким образом, проведенное исследование не выявило через 6 месяцев ни в одной из групп отрицательной динамики структурно-функциональных показателей миокарда и инвазивной гемодинамики (ФВ лж, КДО лж, ЛСС, ДЛА ср., ОПСС, УО и СИ), а также увеличения числа ЖНР и срабатываний ИКД.

### **3.5. Динамика толерантности к физической нагрузке**

#### *Динамика ТШХ*

Исходно дистанция ТШХ в группах 1 и 2 была сопоставима – 147 м [68; 180] и 120 м [30; 156] соответственно и статистически значимо ниже, чем в группе 3 – 280 м [176; 295],  $p_{1,3}=0,00002$  и  $p_{2,3}=0,0002$ .

Через 3 месяца дистанция ТШХ существенно увеличилась в группах 1 ( $p=0,004$ ) и 3 ( $p<0,00001$ ) и не изменилась в группе 2 (таблица 3.14, рисунок 3.4).

К 6-му месяцу наблюдения в 1-й группе 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 3-й группе также отмечалось увеличение дистанции ТШХ ( $p < 0,00001$ ). В группе 2 прирост ТФН не достиг статистической значимости.

Таблица 3.14 – Динамика теста с 6-минутной ходьбой по коридору

Признак	Точки исследования	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=40)	p
ТШХ м, Ме [LQ; UQ]	а. Исходно	147 [68; 180]	120 [30; 156]	280 [176; 295]	$p_{1,3}=0,00002$ $p_{2,3}=0,0002$
	б. 3 месяца	250 [150; 310]	157 [100; 276]	300 [290; 350]	$p_{2,3}=0,006$
	в. 6 месяцев	435 [300; 520]	246 [120; 350]	360 [310; 415]	н/з
p (внутри группы)		$p_{a,b}=0,0001$ $p_{a,c}=0,004$ $p_{b,c}=0,004$	н/з	$p_{a,b} < 0,00001$ $p_{a,c} < 0,00001$ $p_{b,c} < 0,00001$	-

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; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; Ме – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия ( $p > 0,05$ ).

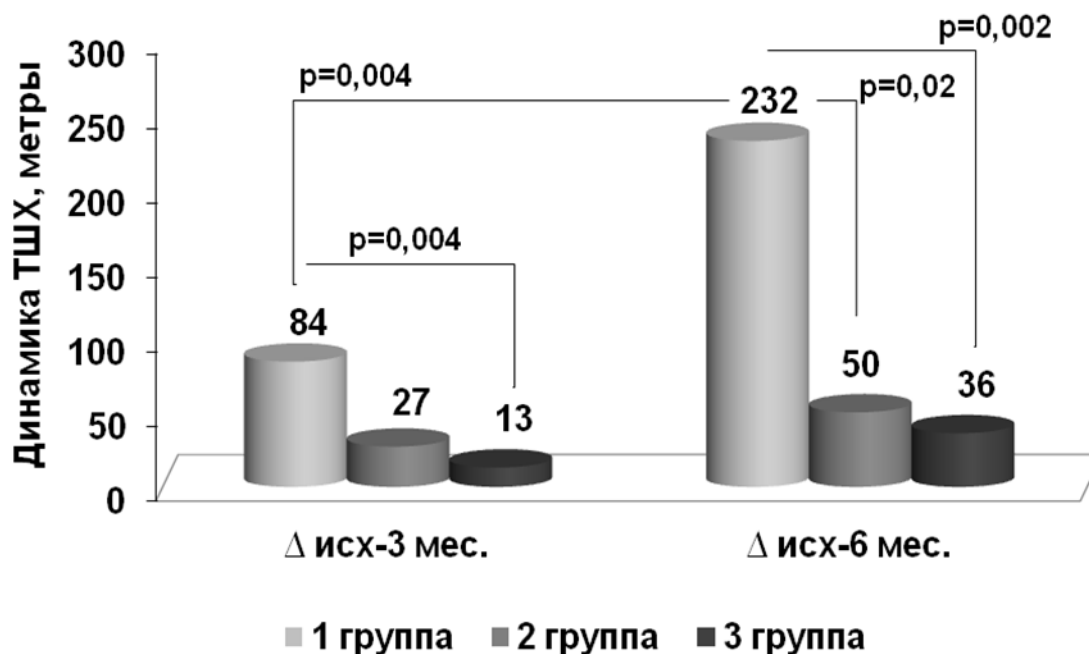


Рисунок 3.4 – Динамика теста с 6-минутной ходьбой по коридору через 3 и 6 месяцев по сравнению к исходному уровню в 3-х группах

Выраженность прироста дистанции ТШХ в первые 3 месяца была значимо выше в 1-й группе – 84 м [28; 163] по сравнению с 3-й – 13 м [6; 67]. В период 3-6 месяцев максимальная динамика нарастания дистанции ТШХ выявлена также в 1-й группе – 232 м [100; 330], что оказалось статистически значимо больше как относительно прироста показателя в этой же группе в первые 3 месяца ( $p=0,004$ ), так и по сравнению со 2-й группой – 50 м [17; 169] и 3-й группой – 36 [10; 86] ( $p_{1-2}=0,02$  и  $p_{1-3}=0,002$  соответственно) за тот же период (3-6 месяцев).

### ***Интенсивность ФН***

Исходно пациентам инициировали ФТ с ФН очень низкой интенсивности (ЛГ № 1). Фактический прирост ЧСС на пике ФН составил 11% и 10% резерва ЧСС в 1-й и 3-й группах соответственно. Пациенты 1-й группы оценивали прилагаемое к выполнению комплекса ЛГ № 1 усилие как низкоинтенсивное, 3-й группы – как очень низкоинтенсивное: по шкале Борга – 10 [9; 10] баллов и 8 [7; 9] соответственно в 1-й и 3-й группах ( $p=0,03$ ) (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Интенсивность физической нагрузки

Признак	Точки исследования	Группа 1	Группа 3	p (между группами)
Шкала Борга, баллы, Me [LQ; UQ]	а.Исходно	10 [9; 10]	8 [7; 9]	$p_{1,3}=0,03$
	б.3 месяца	12 [10; 13]	12 [11; 13]	н/з
	с.6 месяцев	14 [12; 14]	13 [11; 14]	н/з
p (внутри группы)		$p_{a,c}=0,01$	$p_{a,b}=0,01$ $p_{a,c}=0,007$	н/з
Интенсивность ФН, % от резерва ЧСС, Me [LQ; UQ]	а.Исходно	11 [8; 18]	10 [9; 13]	н/з
	б.3 месяца	36 [29; 43]	43 [32; 54]	н/з
	с.6 месяцев	44 [35; 50]	45 [40; 52]	н/з
p (внутри группы)		$p_{a,b}=0,01$ $p_{a,c}=0,008$	$p_{a,b}=0,0004$ $p_{a,c}=0,002$	-

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; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; Me – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).

Через 3 месяца регулярных ФТ в обеих группах было достигнуто увеличение интенсивности хорошо переносимой ФН: прирост ЧСС на пике нагрузки составил в 1-й группе 36% [29; 43] резерва ЧСС, в 3 группе – 43% [32; 54]; при оценке по шкале Борга – 12 [10; 13] баллов в 1-й и 12 [11; 13] в 3-й группах (средняя интенсивность в обеих группах). ФТ с использованием комплекса № 3 проводили у 3 (9%) пациентов 1-й и у 7 (20%) – 3-й группы, комплекса № 4 – соответственно у 26 (76%) и у 28 (80%) больных (рисунок 3.5).

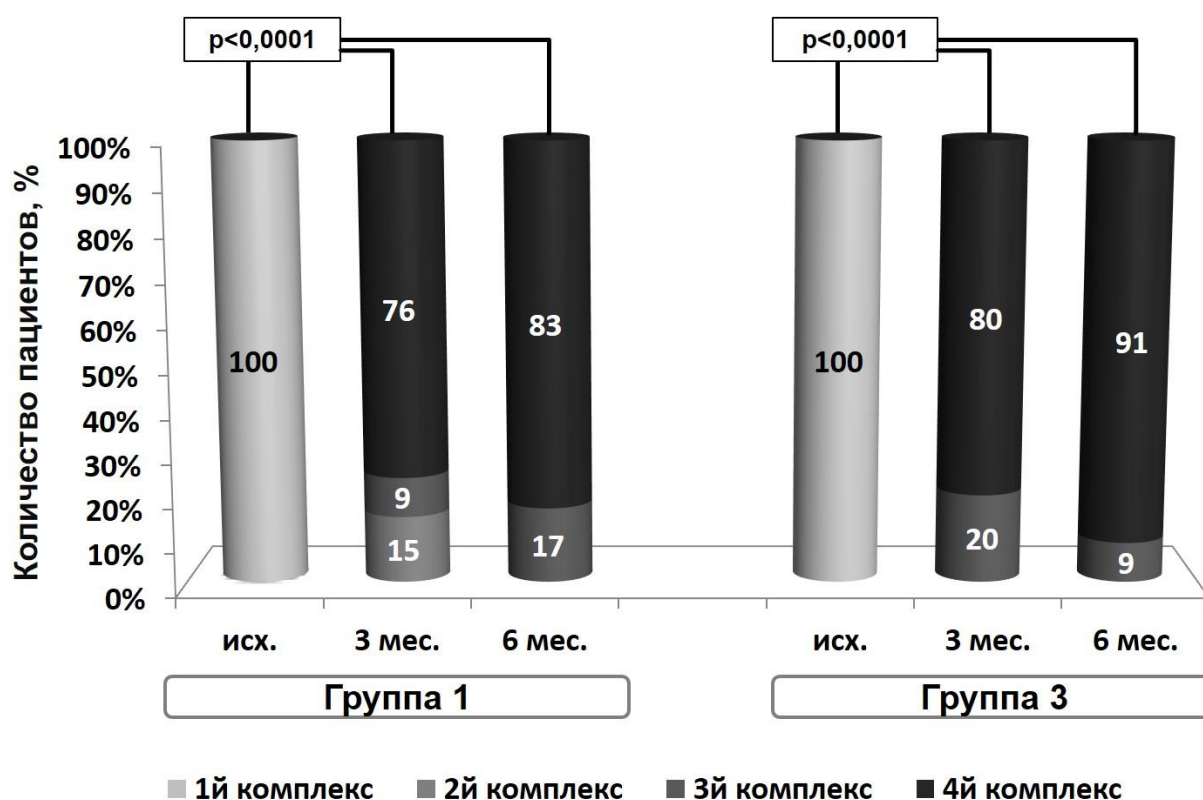


Рисунок 3.5 – Динамика распределения больных 1-й и 3-й групп по интенсивности занятий лечебной физкультурой (комплексы 1-4)

К 6-му месяцу наблюдения в обеих группах достигнуто дальнейшее увеличение интенсивности ФН: прирост ЧСС на пике нагрузки составил 44% [35; 50] от резерва ЧСС в 1-й группе и 45% [32; 54] – в 3-й. Выполняемая ФН пациентами обеих групп воспринималась как среднеинтенсивная, по шкале Борга – 14 [12; 14] и 13 [11; 14] баллов в 1-й и 3-й группах соответственно. Комплекс ЛГ



№ 3 использовался только у 4 (17%) пациентов 1-й и у 3 (9%) – 3-й группы, а комплекс ЛГ № 4 – у 20 (83%) и 31 (91%) соответственно (рисунок 3.5). Внутригрупповой анализ показал статистически значимое увеличение интенсивности переносимой ФН как в 1-й, так и 3-й группе. При этом по субъективной переносимости ФН пациенты обеих групп стали сопоставимы.

Таким образом, к 6-му месяцу исследования интенсивность переносимой ФН возросла ( $p < 0,0001$ ) сопоставимо в обеих группах тренирующихся больных. При сравнении интенсивности переносимой ФН на 3-м и 6-м месяцах исследования между группами выявлено не было.

### **3.6. Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности**

Исходно (в начале наблюдения) во всех группах преобладали пациенты с ХСН III ФК: группа 1 – 30 человек (75%), группа 2 – 36 человек (90%), группа 3 – 38 человек (95%) (таблица 3.10). Больных с ХСН I и II ФК ни в одной из групп не было. Лиц с IV ФК было больше в 1-й группе – 25% (во 2-й и 3-й группах – 10% и 5% соответственно).

Через 3 месяца во всех группах также преобладали пациенты с III ФК, однако их количество снизилось относительно начала наблюдения: 56%, 68% и 57% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Это сопровождалось появлением во всех группах лиц с ХСН II ФК: в 1-й группе – 44%, во 2-й – 12%, в 3-й – 40%. Ни в одной из групп по-прежнему не было пациентов с I ФК. Больные с IV ФК оставались, в основном, во 2-й группе (7 человек – 20%); в 3-й – 1 человек (3%); в 1-й группе больных с IV ФК не осталось, хотя исходно было 25%.

Через 6 месяцев наблюдения в 1-й и 3-й группах преобладали больные с ХСН II и III ФК: 10 (42%) и 9 (37%) соответственно; во 2-й группе преобладали больные с ХСН III ФК (16 человек – 73%). Больных с ХСН IV ФК ни в одной из групп не было.

Таким образом, к 3-му и 6-му месяцам наблюдения выявлено значимое снижение ФК ХСН у пациентов, участвующих в ПФР (группы 1 и 3), чего не произошло у больных 2-й группы, у которых ФТ не проводились (таблица 3.16, рисунок 3.6).

Таблица 3.16 – Динамика функциональных классов хронической сердечной недостаточности

Точки исследования	ФК ХСН	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
		a	b	c	
Исходно (А)	I	0	0	0	н/з
	II	0	0	0	н/з
	III	30 (75%)	36 (90%)	38 (95%)	н/з
	IV	10 (25%)	4 (10%)	2 (5%)	н/з
3 месяца (В)	I	0	0	0	н/з
	II	15 (44%)	4 (12%)	14 (40%)	$p_{a,b}=0,007$ $p_{b,c}=0,016$
	III	19 (56%)	23 (68%)	20 (57%)	н/з
	IV	0	7 (20%)	1 (3%)	$p_{a,b}=0,003$ $p_{b,c}=0,004$
6 месяцев (С)	I	5 (21%)	2 (9%)	5 (15%)	н/з
	II	10 (42%)	4 (18%)	19 (56%)	$p_{b,c}=0,01$
	III	9 (37%)	16 (73%)	10 (29%)	$p_{a,b}=0,02$ $p_{b,c}=0,01$
	IV	0	0	0	н/з
p критерий Уилкоксона (внутри группы)		$p_{A,B}<0,0001$ $p_{B,C}=0,01$ $p_{A,C}<0,0001$	н/з	$p_{A,B}=0,001$ $p_{B,C}<0,0001$ $p_{A,C}<0,0001$	-

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.

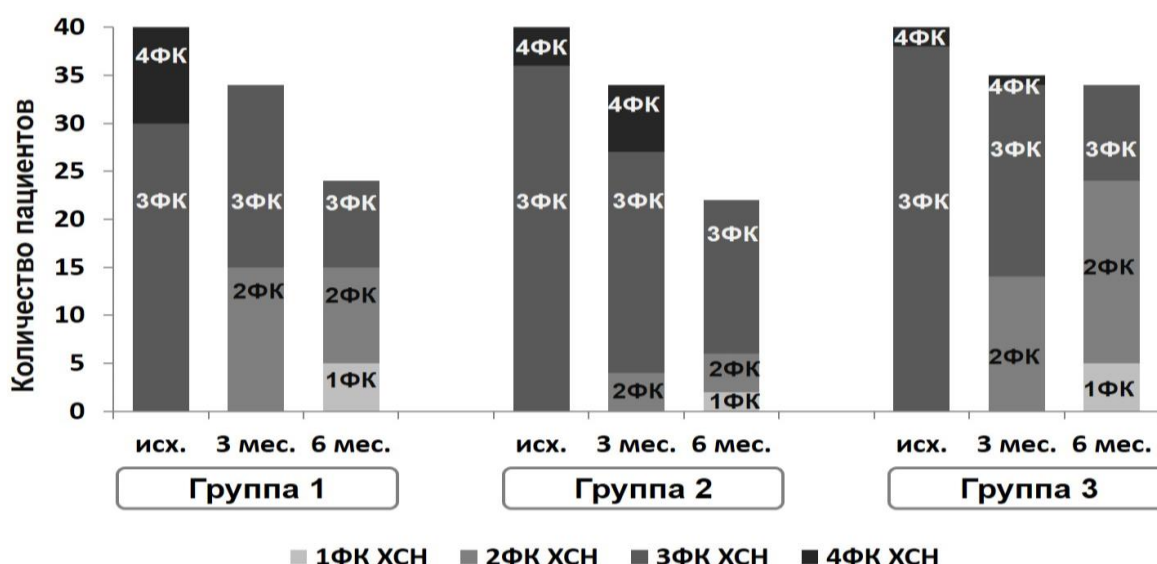


Рисунок 3.6 – Динамика функциональных классов хронической сердечной недостаточности за время наблюдения

***Эпизоды декомпенсации ХСН до IV ФК и потребность в переводе в отделения анестезиологии и реанимации (АиР)***

За время исследования количество пациентов, имевших эпизоды декомпенсации ХСН до IV ФК, составило: 23 (58%), 32 (80%) и 13 (33%) больных в группах 1, 2 и 3 соответственно, при этом во 2-й группе таких пациентов было значимо больше, чем в 3-й ( $p < 0,0001$ ). Число эпизодов декомпенсации ХСН до IV ФК составило 1,5 [1; 3] раза – в 1-й, 2 [1; 4] – во 2-й и 0,5 [0; 1] в 3-й группе, было сопоставимо у больных 1-й и 2-й групп и закономерно значимо больше, чем в 3-й группе ( $p_{1,3} = 0,004$  и  $p_{2,3} = 0,004$ ).

В течение 6 месяцев до включения в исследование в наблюдении и лечении в отделениях АиР в связи с декомпенсацией СН чаще нуждались пациенты 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й: 34 человека – 85%, 26 человек – 65%, 4 человека – 10% соответственно ( $p_{1,3} < 0,0001$  и  $p_{2,3} < 0,0001$ ).

Через 3 месяца наблюдения необходимость в переводе в отделения АиР в связи с декомпенсацией ХСН также была чаще в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й: 17 человек – 42%, 25 человек – 63%, 3 человека – 8% соответственно ( $p_{1,3} = 0,0005$  и  $p_{2,3} < 0,0001$ ). Через 6 месяцев только в 1-й группе отмечалось

статистически значимое уменьшение пациентов, переводившихся в отделение АиР вследствие прогрессирования ХСН ( $p=0,0001$ ).

Средняя длительность нахождения в отделении АиР до включения в исследование составляла в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно 12 [6; 21], 6 [4; 12] и 5 [2; 7] дней ( $p>0,05$ ). Через 6 месяцев исследования длительность нахождения в отделении АиР во 2-й группе была больше (14 [5; 19] дней), чем в 1-й (6 [4; 9] дней) и 3-й (4 [3; 5] дней), однако различия не были статистически значимыми.

### 3.7. Динамика показателей качества жизни

Исходно пациенты всех исследуемых групп имели низкий уровень КЖ, оцененный с помощью Миннесотского опросника КЖ: 82 [73; 89] балла в 1-й, 80 [72; 84] баллов во 2-й и 69 [55; 80] баллов в 3-й группе, сопоставимый в 1-й и 2-й группах; в 3-й группе КЖ было ожидаемо выше по сравнению с 1-й ( $p=0,006$ ) и 2-й ( $p=0,02$ ).

Через 3 и 6 месяцев значимое улучшение КЖ отмечалось только у больных, участвующих в ПФР (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Результаты оценки качества жизни исходно и в динамике

Признак	Точки исследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p (между группами)
КЖ, баллы Me [LQ;UQ]	а. Исходно	82 [73; 89]	80 [72; 84]	69 [55; 80]	$p_{1,3}=0,006$ $p_{2,3}=0,02$
	б. 3 месяца	69 [44; 78]	79 [73; 83]	63 [50; 72]	н/з
	с. 6 месяцев	48 [32; 58]	67 [57; 85]	52 [33; 67]	н/з
p (внутри группы)		$p_{a,b}=0,01$ $p_{a,c}=0,01$ $p_{b,c}=0,02$	н/з	$p_{a,b}=0,00002$ $p_{a,c}=0,001$ $p_{b,c}=0,00001$	-

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; КЖ – качество жизни; Me – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).

### 3.8. Динамика показателей 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] кг/м<sup>2</sup> и по ТМТ: 53,2 [42,8; 57,6], 52,9 [49,3; 61,6], 54,2 [50,4; 60,1] кг/м<sup>2</sup> в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно – и не различались по этим показателям через 3 и 6 месяцев наблюдения.

К 6-му месяцу наблюдения была выявлена тенденция к увеличению ИМТ (с 24,3 до 25,3 кг/м<sup>2</sup>) и ТМТ (с 53,2 до 54,1 кг) в 1-й группе, снижению ИМТ (с 25,2 до 24,4 кг/м<sup>2</sup>) и ТМТ (с 52,9 до 51,6 кг) во 2-й; в 3-й группе динамики не было.

Мышечная сила кисти и силовой индекс исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения были сопоставимо снижены по сравнению с нормальными значениями у пациентов всех групп (таблица 3.18).

Внутригрупповой анализ к 6-му месяцу показал значимое увеличение силы мышц кисти и силового индекса у пациентов, участвующих в ПФР (1-й и 3-й групп), чего не было выявлено у больных 2-й группы.

Таблица 3.18 – Динамика индекса массы тела, тощей массы тела, силы мышц предплечья

Признак	Точки исследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
ИМТ, кг/(рост, м) <sup>2</sup> , Ме [LQ;UQ]	а. Исходно	24,3 [20,5; 27,0]	25,2 [22,7; 26,8]	26,0 [23,4; 29,3]	н/з
	б. 3 месяца	24,2 [22,5; 25,9]	24,5 [22,5; 28,4]	25,6 [22,8; 28,4]	н/з
	с. 6 месяцев	25,3 [23,3; 27,6]	24,4 [24,0; 26,2]	25,9 [22,9; 29,4]	н/з
ТМТ, кг/(рост, м) <sup>2</sup> , Ме [LQ; UQ]	а. Исходно	53,2 [42,8; 57,6]	52,9 [49,3; 61,6]	54,2 [50,4; 60,1]	н/з
	б. 3 месяца	54,5 [48,3; 61,6]	51,0 [49,5; 58,0]	54,3 [48,5; 59,5]	н/з
	с. 6 месяцев	54,1 [48,0; 60,8]	51,6 [49,3; 59,2]	54,5 [47,2; 59,8]	н/з
Мышечная сила предплечья даН, Ме [LQ; UQ]	а. Исходно	32 [29; 34]	34 [31; 38]	36 [30; 38]	н/з
	б. 3 месяца	35 [32; 40]	36 [29; 38]	38 [33; 42]	н/з
	с. 6 месяцев	40 [33; 44]	38 [36; 42]	40 [36; 44]	н/з
р (внутри группы)		р а,б=0,002 р а,с=0,008	н/з	р а,б=0,0006 р а,с=0,002 р б,с=0,03	-
Силовой индекс	Исходно	43 [37; 48]	42 [36; 49]	42 [38; 49]	н/з

% Me [LQ; UQ]	3 месяца	47 [40; 53]	42 [38; 46]	46 [44; 50]	н/з
	6 месяцев	48 [38; 52]	45 [44; 49]	48 [45; 55]	н/з
<b>p (внутри группы)</b>		p a,b=0,04 p a,c=0,01	н/з	p a,b=0,0005 p a,c=0,005 p b,c=0,02	-

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; даН – деканьютон; ИМТ – индекс массы тела; ТМТ – тощая масса тела; Me – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з – незначимые различия ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в группе «инотроп-зависимых» больных, участвующих в ПФР, была выявлена тенденция к увеличению ИМТ и ТМТ в сочетании с увеличением мышечной силы предплечья, ТФН и улучшение КЖ, чего не наблюдалось во 2-й группе больных.

### 3.9. Динамика лабораторных показателей

Результаты представлены в таблице 3.19.

#### *Натрийуретический пептид*

При включении в исследование уровень NTproBNP был значимо и сопоставимо повышен у пациентов всех исследуемых групп и соответствовал: 4394 пг/мл [2381; 5009] в группе 1, 3812 пг/мл [2299; 9907] в группе 2 и 3063 пг/мл [1611; 4376] в группе 3, все  $p > 0,05$ .

К 3-му и 6-му месяцам исследования во всех 3-х группах отмечалась тенденция к снижению уровня NTproBNP, однако статистически значимой динамики не было ни при межгрупповом, ни при внутригрупповом анализе.

#### *Гемоглобин и гематокрит*

Исходно, через 3 и 6 месяцев у больных всех групп средние уровни гемоглобина и гематокрита значимо не различались. При внутригрупповом анализе значимой динамики указанных показателей к 3-му и 6-му месяцам наблюдения не произошло ни в одной из групп.

### Общий белок и альбумин

Исходно, через 3 и 6 месяцев у пациентов всех групп уровень общего белка крови и альбумина был в пределах нормальных значений и не различался между группами. Внутригрупповой анализ к 3-му и 6-му месяцам исследования также не показал значимых изменений этих показателей.

Таблица 3.19 – Динамика лабораторных показателей

Признак	Точки исследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
NT-proBNP пг/мл, Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	4394 [2381; 5009]	3812 [2299; 9907]	3063 [1611; 4376]	н/з
	<b>b.</b> 3 месяца	1993 [1126; 2860]	4681 [2564; 8289]	2888 [2038; 3837]	н/з
	<b>c.</b> 6 мес.	1800 [1650; 3124]	2350 [1947; 8500]	1980 [1360; 3880]	н/з
Р (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	-
Гемоглобин, Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	121 [112; 143]	132 [116; 151]	141 [130; 150]	н/з
	<b>b.</b> 3 месяца	131 [118; 136]	127 [114; 131]	144 [127; 151]	н/з
	<b>c.</b> 6 месяцев	129 [110; 141]	142 [91; 162]	144 [127; 153]	н/з
Р (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	-
Гематокрит, Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	36,5 [34,1; 42,3]	40,4 [36,2; 44,6]	41,5 [38,9; 45,0]	н/з
	<b>b.</b> 3 месяца	38,0 [36,5; 41,0]	38,4 [34,7; 40,8]	41,1 [39,0; 45,9]	н/з
	<b>c.</b> 6 месяцев	37,8 [34,3; 43,1]	42,0 [27,9; 50,5]	41,7 [39,0; 44,5]	н/з
Р (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	-
Альбумин г/л, Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	41 [37; 44]	39 [36; 44]	41 [42; 44]	н/з
	<b>b.</b> 3 месяца	42 [39; 46]	36 [35; 37]	43 [42; 45]	н/з
	<b>c.</b> 6 месяцев	41 [35; 43]	41 [36; 42]	44 [40; 47]	н/з
Р (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	
Общий белок г/л, Ме [LQ; UQ]	<b>a.</b> Исходно	69 [63; 74]	71 [68; 75]	72 [68; 75]	н/з
	<b>b.</b> 3 месяца	74 [68; 76]	68 [60; 70]	74 [70; 76]	н/з
	<b>c.</b> 6 месяцев	67 [64; 77]	73 [66; 79]	73 [70; 77]	н/з
Р (внутри группы)		н/з	н/з	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; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

### 3.10. Динамика количества перенесенных в ходе исследования

#### тромбоэмболий легочной артерии и инфекций нижних дыхательных путей

#### ТЭЛА

При анализе анамнестических данных за 6-месячный период, предшествующий включению в исследование (3-9 месяцев до включения в

исследование) во всех группах выявлено сопоставимое число пациентов с перенесенной ТЭЛА и ТГВ (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Динамика количества тромбоэмболии легочной артерии

Признак	Группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ТЭЛА, n (%)	а. Исходно	12 (30%)	9 (23%)	6 (15%)	н/з
	б. 6 месяцев	2 (8%)	4 (10%)	0	н/з
p (внутри группы) McNemar binomial exact test Точный биномиальный критерий МакНемара		p=0,006	н/з	p=0,03	-

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; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Все пациенты, перенесшие ВТЭ в анамнезе и в течение исследования, были обследованы на генетические полиморфизмы тромбофилии, при этом среди основных тромбофилических мутаций была выявлена мутация Лейдена в гетерозиготном состоянии у 2-х пациентов (по 1 человеку в группах 1 и 3).

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  $\geq 4$  баллов при оценке по шкале Padua – НМГ в профилактической дозе.

При включении в исследование 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  $p_{2,3}=0,002$ .

Внутригрупповой анализ показал, что за период участия в исследовании число больных, перенесших ТЭЛА, только в группах 1 и 3 оказалось значимо



меньше, чем за аналогичный период, предшествующий включению в исследование (рисунок 3.7).

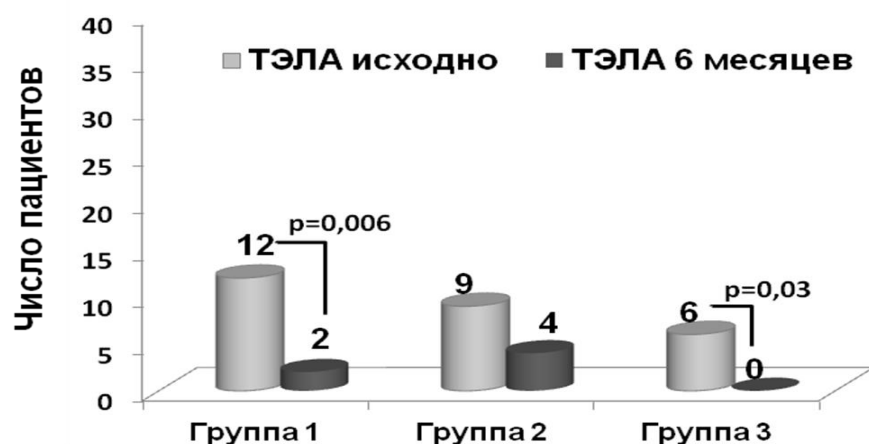


Рисунок 3.7 – Количество случаев тромбоэмболии легочной артерии исходно и в динамике

В 1-й группе перенесли ТЭЛА за время наблюдения 2 (8%) пациента: 1 пациент с ФП и ТЭЛА в анамнезе, имевший мутацию Лейдена в гетерозиготном состоянии, получавший варфарин с целевым значением МНО, и 1 пациент с ФП без ТЭЛА в анамнезе, получавший варфарин с целевым значением МНО, но имевший ТГВ на фоне подключичного ЦВК.

Во 2-й группе перенесли ТЭЛА 4 (10%) пациента: 1 пациент на синусовом ритме (СР), без ТЭЛА и без ТГВ в анамнезе получал терапию НМГ в связи с вынужденной гиподинамией, 1 пациент с ФП + ТЭЛА + ТГВ в анамнезе получал варфарин с целевым уровнем МНО крови, 3-й пациент на СР, без ТЭЛА в анамнезе, с ТГВ в анамнезе получал варфарин с целевым уровнем МНО; 4-й пациент на СР, без ТЭЛА и ТГВ в анамнезе получал терапию НМГ в связи с гиподинамией.

В 3-й группе больных, перенесших ТЭЛА, за время исследования не было.

### ***Инфекции НДП***

У больных 1-й группы в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование, чаще, чем у больных 3-й группы, имели место пневмонии ( $p=0,01$ );

инфекции НДП (бронхиты + пневмонии) встречались у них чаще, чем у больных как 3-й ( $p=0,002$ ), так и 2-й ( $p=0,01$ ) групп (таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Динамика количества случаев инфекций нижних дыхательных путей

Признак	Точки исследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Пневмония, число больных, n (%)	а. Исходно	14 (35%)	10 (25%)	4 (10%)	$p_{1,3}=0,01$
	б. 6 месяцев	6 (15%)	8 (20%)	2 (5%)	$p_{2,3}=0,009$
p (внутри группы)		$p=0,006$	н/з	н/з	
Острый бронхит, число больных, n (%)	а. Исходно	15 (38%)	7 (18%)	10 (25%)	н/з
	б. 6 месяцев	4 (10%)	7 (18%)	7 (21%)	н/з
p (внутри группы)		$p=0,0002$	н/з	н/з	
Сумма инфекций НДП, число больных, n (%)	а. Исходно	29 (73%)	17 (43%)	14 (35%)	$p_{1,2}=0,01$ $p_{1,3}=0,002$
	б. 6 месяцев	10 (25%)	15 (38%)	9 (23%)	н/з
p (внутри группы)		$p<0,0001$	н/з	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; НДП – нижних дыхательных путей, н/з – незначимые различия ( $p>0,05$ ).

Внутригрупповой анализ показал, что в 1-й группе («инотроп-зависимые» больные, участвующие в ПФР) за 6-месячный период участия в исследовании число больных, перенесших пневмонии, оказалось в 2 раза меньше ( $p=0,006$ ), число острых бронхитов – почти в 4 раза ( $p=0,0002$ ), а суммарное количество инфекций НДП – в 2,9 раза ( $p<0,0001$ ) меньше, чем за аналогичный период, предшествующий включению в исследование.

В 3-й группе также отмечалось снижение числа острых бронхитов, пневмоний и суммы инфекций НДП, не достигшее уровня статистической значимости, что, по-видимому, обусловлено значимо меньшей исходной встречаемостью инфекций НДП у больных 3-й группы. У «инотроп-зависимых» больных, не участвующих в ПФР (группа 2), снижения случаев инфекций НДП не произошло.

Через 6 месяцев исследования во 2-й группе число пациентов, перенесших пневмонии, оказалось значимо выше, чем в 3-й группе ( $p_{2,3}=0,009$ ).

Таким образом, за 6-месячный период исследования в 1-й группе («инотроп-зависимых» тренирующихся пациентов) число больных, перенесших инфекции

НДП и ТЭЛА, оказалось соответственно в 2,9 и 6 раз меньше, чем за аналогичный период, предшествовавший включению.

### 3.11. Динамика показателей кислородного и лактатного статусов

Результаты оценки кислородного статуса представлены в таблице 3.22.

SpO<sub>2</sub> в покое была в пределах нормальных значений и не различалась у пациентов всех 3-х групп исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения. На пике ФН у больных 1-й и 3-й групп исходно, через 3 и 6 месяцев исследования происходило умеренное снижение SpO<sub>2</sub> относительно исходного, с сохранением показателя >93%.

Внутригрупповой анализ к 3-му и 6-му месяцам не выявил значимой динамики SpO<sub>2</sub> в покое ни в одной из групп. Через 1 час после ФН в группах 1 и 3 на протяжении всего исследования сохранялись нормальные значения SpO<sub>2</sub>.

Среднее значение ScvO<sub>2</sub> в покое было сопоставимо снижено (<65%) во всех группах больных как исходно, так и через 3 и 6 месяцев наблюдения.

Внутригрупповой анализ показал, что в группе 2 отмечалась тенденция к снижению ScvO<sub>2</sub> к 3-му и 6-му месяцам наблюдения, в группе 3 – тенденция к увеличению; в группе 1 тенденции к снижению ScvO<sub>2</sub> в покое не наблюдалось, несмотря на отмену инотропной терапии у всех пациентов к 6-му месяцу исследования. Выявленная динамика ScvO<sub>2</sub> может свидетельствовать как о безопасности, так и об эффективности ФТ.

На пике ФН в 1-й и 3-й группах исходно, через 3 и 6 месяцев исследования было зарегистрировано значимое сопоставимое снижение ScvO<sub>2</sub>, не сопровождавшееся какими-либо иными НЯ.

При включении в исследование период восстановления ScvO<sub>2</sub> после ФН в 1-й группе был больше, чем в 3-й: через 1 час после ФН в 3-й группе ScvO<sub>2</sub> не отличался от исходного уровня, в 1-й группе еще сохранялось его снижение, хотя и статистически не значимое; через 3 и 6 месяцев наблюдения через 1 час после ФН восстановление ScvO<sub>2</sub> до исходного уровня отмечалось в обеих группах.

Таблица 3.22 – Динамика показателей кислородного статуса в покое и на пике физической нагрузки в ходе исследования

Признак		Группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
SpO <sub>2</sub> %, Me [LQ; UQ]	a. Исходно в покое		97 [96; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 98]	н/з
	b. Исходно на пике ФН		97 [93; 98]	-	95 [93; 96]	н/з
	c. Исходно через 1 час после ФН		98 [97; 99]	-	98 [97; 98]	н/з
	d. Через 3 месяца в покое		98 [96; 98]	98 [95; 98]	97 [97; 98]	н/з
	e. Через 3 месяца на пике ФН		97 [96; 97]	-	96 [95; 96]	н/з
	f. Через 3 месяца, 1 час после ФН		98 [97; 99]	-	98 [95; 98]	н/з
	g. Через 6 месяцев в покое		97 [97; 98]	97 [96; 97]	98 [96; 99]	н/з
	h. Через 6 месяцев на пике ФН		97 [95; 98]	-	96 [95; 98]	н/з
	i. Через 6 месяцев, 1 час после ФН		98 [95; 99]	-	98 [97; 99]	н/з
Р (внутри группы)			н/з	н/з	p <sub>a,b</sub> =0,003 p <sub>b,c</sub> =0,003 p <sub>d,e</sub> =0,01	-
ScvO <sub>2</sub> %, Me [LQ; UQ]	a. Исходно в покое		57 [46; 65]	57 [50; 67]	55 [51; 65]	н/з
	b. Исходно на пике ФН		37 [26; 57]	-	39 [31; 45]	н/з
	c. Исходно через 1 час после ФН		47 [44; 57]	-	53 [40; 60]	н/з
	d. Через 3 месяца в покое		58 [50; 62]	52 [45; 60]	57 [47; 64]	н/з
	e. Через 3 месяца на пике ФН		39 [34; 42]	-	38 [32; 46]	н/з
	f. Через 3 месяца, 1 час после ФН		55 [54; 61]	-	50 [41; 56]	н/з
	g. Через 6 месяцев в покое		57 [50; 65]	50 [39; 57]	61 [57; 73]	н/з
	h. Через 6 месяцев на пике ФН		41 [37; 43]	-	44 [41; 49]	н/з
	i. Через 6 месяцев, 1 час после ФН		60 [40; 61]	-	57 [50; 66]	н/з
Р (внутри группы)			p <sub>a,b</sub> =0,01 p <sub>d,e</sub> =0,008 p <sub>e,f</sub> =0,005 p <sub>g,h</sub> =0,006 p <sub>h,i</sub> =0,02	н/з	p <sub>a,b</sub> =0,03 p <sub>d,e</sub> =0,008 p <sub>e,f</sub> =0,04 p <sub>g,h</sub> =0,006 p <sub>h,i</sub> =0,008	-
КЭО <sub>2</sub> %, Me [LQ; UQ]	a. Исходно в покое		42 [32; 53]	42 [29; 49]	44 [33; 47]	н/з
	b. Исходно на пике ФН		62 [41; 72]	-	59 [53; 67]	н/з
	c. Исходно через 1 час после ФН		53 [41; 54]	-	46 [38; 60]	н/з
	d. Через 3 месяца в покое		41 [34; 44]	43 [36; 59]	42 [36; 58]	н/з
	e. Через 3 месяца на пике ФН		59 [54; 61]	-	61 [50; 67]	н/з
	f. Через 3 месяца, 1 час после ФН		43 [37; 52]	-	49 [43; 57]	н/з
	g. Через 6 месяцев в покое		42 [38; 47]	47 [41; 51]	37 [26; 42]	н/з
	h. Через 6 месяцев на пике ФН		57 [54; 64]	-	54 [47; 60]	н/з
	i. Через 6 месяцев, 1 час после ФН		40 [36; 50]	-	42 [34; 49]	н/з
Р (внутри группы)			p <sub>a,b</sub> =0,01 p <sub>b,c</sub> =0,03 p <sub>d,e</sub> =0,005 p <sub>g,h</sub> =0,005 p <sub>h,i</sub> =0,009	н/з	p <sub>a,b</sub> =0,01 p <sub>d,e</sub> =0,04 p <sub>g,h</sub> =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; КЭО<sub>2</sub> – коэффициент экстракции кислорода; н/з – незначимые различия (p>0,05); SpO<sub>2</sub> – сатурация (насыщение) кислорода артериальной крови; ScvO<sub>2</sub> – сатурация (насыщение) кислорода центральной венозной крови; Me – медиана, LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль.

КЭО<sub>2</sub> в покое исходно, через 3 и 6 месяцев исследования был сопоставимо повышен у больных всех 3-х групп и составлял в группах 1, 2 и 3 исходно: 42 [32; 53], 42 [29; 49] и 44 [33; 47] %; через 3 месяца: 41 [34; 44], 43 [36; 59] и 42 [36; 58] % и через 6 месяцев: 42 [38; 47], 47 [41; 51] и 37 [26; 42] % соответственно (таблица 3.20, рисунок 3.8).

Внутригрупповой анализ КЭО<sub>2</sub> в покое показал отсутствие значимой динамики показателя к 3-му и 6-му месяцам исследования в 1-й и 3-й группах, в то время как в группе 2 отмечалась тенденция к его нарастанию.

На пике ФН у больных 1-й и 3-й групп имело место значимое нарастание КЭО<sub>2</sub>: исходно – до 62 [41; 72] и 59 [53; 67], через 3 месяца – до 59 [54; 61] и 61 [50; 67], через 6 месяцев – до 57 [54; 64] и 54 [47; 60] соответственно. Повышение КЭО<sub>2</sub> на пике ФН в 1-й и 3-й группах не сопровождалось клинически значимыми НЯ ни исходно, ни на 3-м и 6-м месяцах исследования.

Время восстановления КЭО<sub>2</sub> после ФН при включении в исследование у пациентов 1-й группы было больше, чем в 3-й: через 1 час после ФН в 3-й группе значение КЭО<sub>2</sub> не отличалось от зарегистрированного в покое, в 1-й группе еще сохранялось его увеличение; через 3 и 6 месяцев участия в ПФР восстановление КЭО<sub>2</sub> до исходного уровня через 1 час после ФН отмечалось в обеих группах. Таким образом, в 1-й группе тренирующихся пациентов к 3-му и 6-му месяцам наблюдения отмечалось укорочение периода восстановления КЭО<sub>2</sub> после ФН.

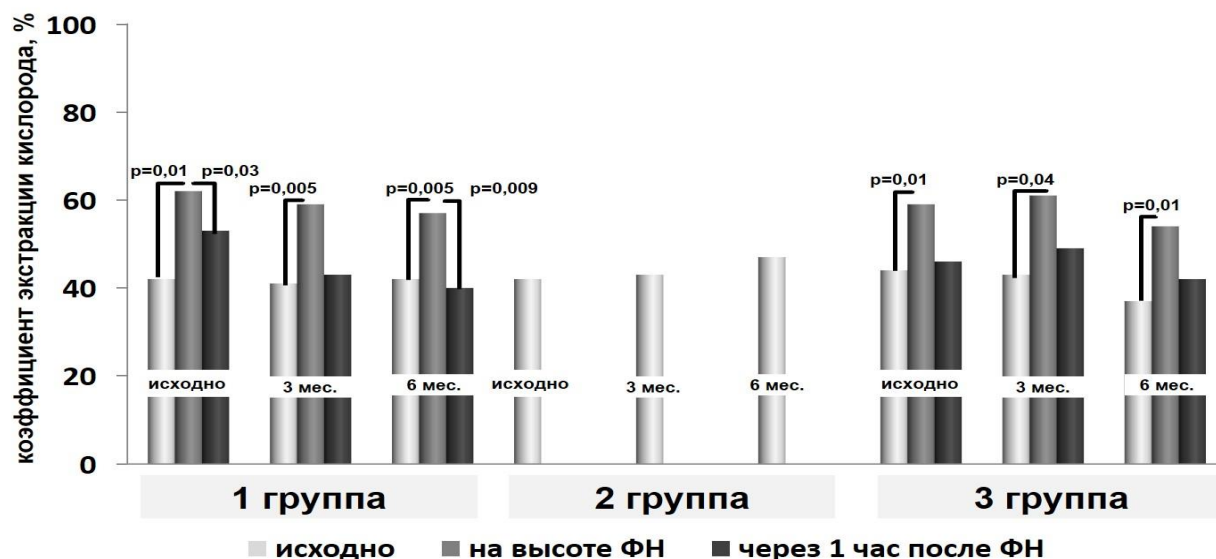


Рисунок 3.8 – Динамика КЭО<sub>2</sub> в покое и на пике физической нагрузки в течение исследования

### *Динамика уровня лактата, рН и ВЕ крови*

Результаты представлены в таблице 3.23.

*Исходно* средний уровень содержания лактата центральной венозной крови *в покое* не превышал нормальных значений (2,2 ммоль/л – в соответствии с референсными значениями локальной лаборатории) во всех 3-х группах, не различался у больных 1-й и 2-й групп, но был значимо ниже в 3-й группе по сравнению с 1-й ( $p=0,01$ ) и 2-й ( $p=0,009$ ).

Гиперлактатемия в покое исходно выявлена у 4 (10%) пациентов 1-й группы, у 5 (13%) – 2-й группы и отсутствовала у больных 3-й группы. Максимальные значения лактата *в покое* в 1-й и 2-й группах составили: 3,3 и 2,4 ммоль/л соответственно. Межгрупповых различий в частоте гиперлактатемии не было.

*Через 3 месяца* среднегрупповое значение лактата *в покое* во всех группах также не превышало 2,2 ммоль/л, однако в 1-й группе уровень лактата, за счет тенденции к его снижению, стал сопоставим с группой 3; у пациентов 2-й группы отмечалась тенденция к его повышению, в результате уровень лактата оказался значимо выше, чем в группах 1 ( $p=0,005$ ) и 3 ( $p=0,02$ ). Внутригрупповой анализ показал, что гиперлактатемия *в покое* наблюдалась у сопоставимого числа

пациентов: 4 (12%) пациентов 1-й группы, 7 (21%) – 2-й и 2 (6%) – 3-й группы. Максимальные значения лактата *в покое* в 1-й, 2-й и 3-й группах составили: 3,1, 3,2 и 2,5 ммоль/л соответственно.

Таблица 3.23 – 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 высоте ФН	2,0 [1,8; 3,0]	-	2,0 [1,7; 2,3]	н/з
		c. через 1 час после ФН	1,4 [1,0; 1,5]	-	1,2 [1,0; 1,4]	н/з
	через 3 месяца	d. в покое	1,3 [0,9; 1,5]	2,1 [1,7; 3,0]	1,4 [0,8; 1,8]	$p_{1,2}=0,005$ $p_{2,3}=0,02$
		e. на высоте ФН	2,2 [2,0; 3,0]	-	2,5 [1,8; 3,8]	н/з
		f. через 1 час после ФН	1,1 [1,0; 1,3]	-	1,3 [1,2; 1,9]	н/з
	через 6 месяца	g. в покое	1,1 [0,8; 1,5]	2,3 [1,8; 3,5]	1,4 [1,2; 1,7]	$p_{1,2}=0,005$ $p_{2,3}=0,008$
		h. на высоте ФН	2,6 [1,9; 4,3]	-	2,5 [1,7; 3,6]	н/з
		i. через 1 час после ФН	1,0 [0,7; 2,1]	-	1,2 [1,1; 1,4]	н/з
p (внутри группы) [значения p приведены только для статистически значимых различий]			$p_{a,b}=0,02$ $p_{b,c}=0,01$ $p_{d,e}=0,005$ $p_{e,f}=0,003$ $p_{g,h}=0,01$ $p_{h,i}=0,02$	н/з	$p_{a,b}=0,005$ $p_{b,c}=0,005$ $p_{d,e}=0,01$ $p_{e,f}=0,01$ $p_{g,h}=0,01$ $p_{h,i}=0,004$	-

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 ( $p>0,05$ ).

**Через 6 месяцев** только во 2-й группе зарегистрирована тенденция к нарастанию среднегруппового уровня лактата *в покое*, 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 группах 1 и 3 не превышал 2,0 ммоль/л. Уровень лактата крови в группе 2 стал значимо выше, чем в 1-й ( $p=0,005$ ) и 3-й ( $p=0,008$ ). Внутригрупповой анализ показал, что гиперлактатемия в покое была выявлена у 2 (8%) пациентов 1-й группы, 5 (23%) – 2-й и не регистрировалась в 3-й. Динамика числа больных с гиперлактатемией *в покое* за весь период исследования, несмотря на отчетливую тенденцию, не

достигла уровня статистической значимости. Максимальный уровень лактата в покое достигал: 2,9 и 3,4 ммоль/л в 1-й и 2-й группах соответственно (рис. 3.9).

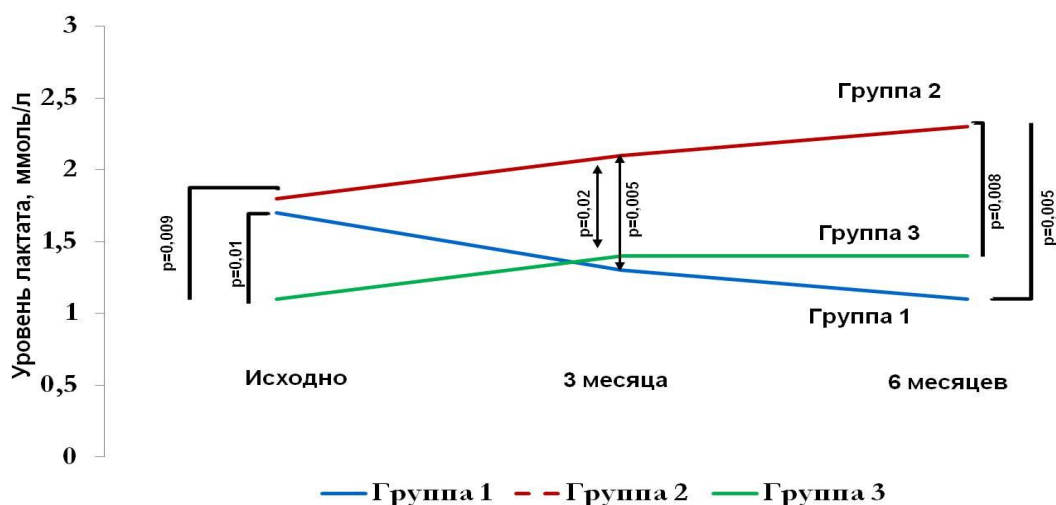


Рисунок 3.9 – Уровень лактата в покое исходно, через 3 и 6 месяцев

**На пике ФН** в 1-й и 3-й группах отмечалось значимое нарастание уровня лактата (относительно покоя), среднее значение которого в обеих группах не превышало 4 ммоль/л исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения. К 3-му и 6-му месяцам на пике ФН в обеих группах тренирующихся пациентов (1-й и 3-й) отмечалась тенденция к нарастанию среднего уровня лактата крови, что соответствовало увеличению интенсивности ФН. Тем не менее данные изменения не достигли статистической значимости, межгрупповые различия также выявлены не были.

Лактат крови *на пике ФН* превысил 2,2 ммоль/л в 1-й и 3-й группах соответственно: исходно у 17 (43%) и 13 (33%); через 3 месяца – у 18 (53%) и 23 (66%) и через 6 месяцев – у 14 (58%) и 26 (76%) пациентов. Число пациентов с гиперлактатемией *на пике ФН* значимо не различалось в обеих группах тренирующихся пациентов на всех этапах исследования.

Максимальные значения лактата крови на пике ФН были сопоставимы в обеих группах тренирующихся пациентов на всех этапах исследования: исходно –



3,6 ммоль/л и 3,4 ммоль/л, через 3 месяца – 3,9 ммоль/л и 4,1 ммоль/л, через 6 месяцев – 4,5 ммоль/л и 3,9 ммоль/л в 1-й и 3-й группах соответственно.

*Через 1 час после ФН* на всех этапах исследования уровень лактата снижался и достигал значений, измеренных в покое. Гиперлактатемия через 1 час после ФН встречалась в группах тренирующихся пациентов (1-й и 3-й) исходно у 3 (8%) и 1 (3%); через 3 месяца у 4 (12%) и 5 (14%) и через 6 месяцев у 2 (8%) и 1 (3%) пациентов 1-й и 3-й групп соответственно, без значимых межгрупповых различий. При этом максимальные значения лактата в 1-й и 3-й группах *через 1 час после ФН* составляли: исходно – 3,0 ммоль/л и 2,3 ммоль/л; через 3 месяца – 2,8 ммоль/л и 2,4 ммоль/л и через 6 месяцев – 2,6 ммоль/л и 2,3 ммоль/л.

Несмотря на увеличение интенсивности ФН в обеих группах тренирующихся пациентов (1-й и 3-й), к 3-му и 6-му месяцам исследования не было выявлено значимой внутригрупповой динамики по уровню лактата через 1 час после ФН и числу больных с гиперлактатемией (рисунок 3.10).

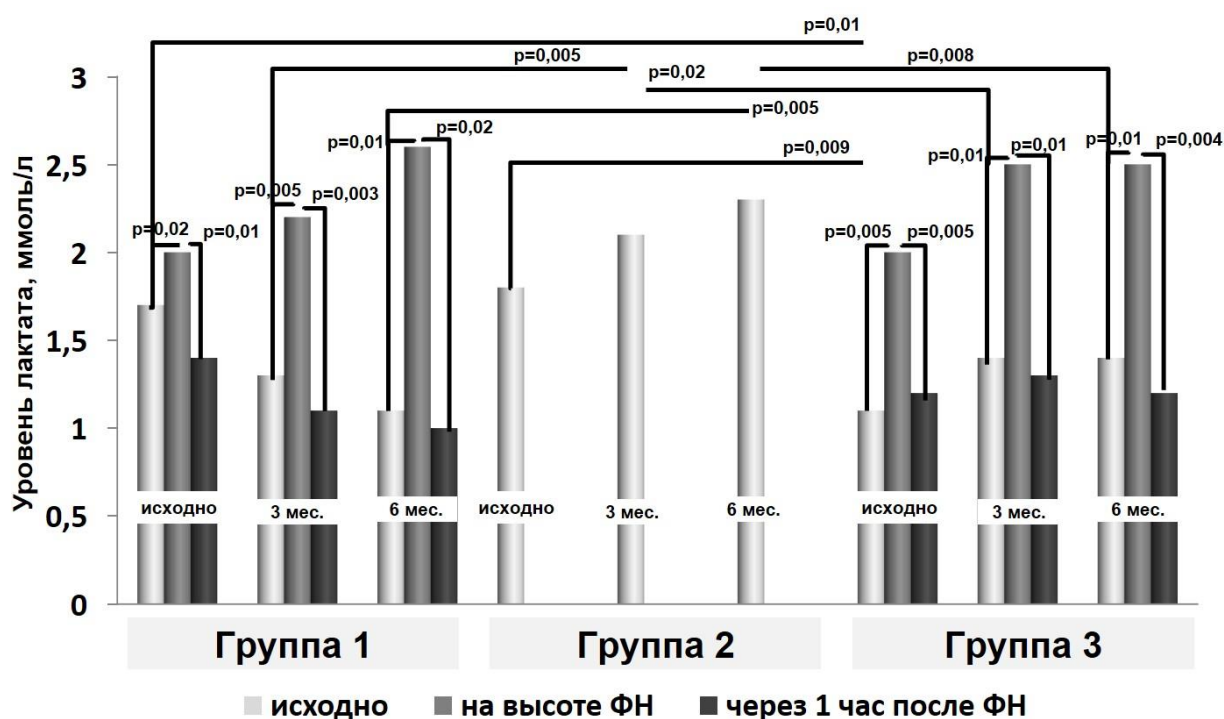


Рисунок 3.10 – Динамика уровня лактата центральной венозной крови в покое, на пике и через 1 час после физической нагрузки в течение исследования

При этом среднегрупповые значения лактата крови исходно в группе 1 составляли 2,0 ммоль/л [1,8; 3,0] и соответствовали ЧСС 96 [82; 100] уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 62 [41; 72], в группе 3 – 2,0 ммоль/л [1,7; 2,3] и соответствовали ЧСС 80 [71; 86] уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 59 [53; 67]; на 3-м месяце: в группе 1 составляли 2,2 ммоль/л [2,0; 3,0] и соответствовали ЧСС 106 [96; 116] уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 59 [54; 61], в группе 3 – 2,5 ммоль/л [1,8; 3,8] и соответствовали ЧСС 115 [98; 126] уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 61 [50; 67]; на 6-м месяце: в группе 1 составляли 2,6 ммоль/л [1,9; 4,3] и соответствовали ЧСС 114 [102; 124] уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 57 [54; 64], в группе 3 – 2,5 ммоль/л [1,7; 3,6] и соответствовали ЧСС 119 [100; 125] уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 54 [47; 60].

Средние уровни рН и ВЕ центральной венозной крови в покое были в пределах нормальных значений как исходно, так и через 3 и 6 месяцев наблюдения и не различались во всех 3-х группах (таблица 3.24).

При этом *в покое* ацидоз, определяемый как рН <7,3 ед., был зарегистрирован только у 2 (9%) пациентов 2-й группы на 6-м месяце исследования и не регистрировался у больных 1-й и 3-й групп ни исходно, ни на 3-м и 6-м месяцах наблюдения.

Внутригрупповой анализ к 3-му и 6-му месяцам в 1-й и 3-й группах не показал значимой динамики уровня рН *в покое*, в то время как у больных 2-й группы отмечалась тенденция к его снижению, без достижения статистической значимости, при этом только во 2-й группе больных отмечалась тенденция к снижению ВЕ, средние значения которого к 6 месяцу достигли (–) 2,4 ммоль/л и соответствовали дефициту оснований.

**На нике ФН** у пациентов 1-й и 3-й групп на всех этапах контроля имелась тенденция к снижению уровня рН и ВЕ крови, не достигшая статистической и клинической значимости, при этом средние значения рН и ВЕ сохранялись в пределах нормы.

**На нике ФН** при включении в исследование ацидоз развился только у 2 (5%) пациентов 1-й группы и у 2 (5%) пациентов 3-й группы. Через 3 месяца исследования *на нике ФН* развитие ацидоза отмечалось у 3 пациентов (9%) 1-й

группы и у 1 пациента (3%) 3-й группы. На 6 месяце исследования пациентов с ацидозом на пике ФН не было.

Таблица 3.24 – Динамика рН и ВЕ в покое и на пике физической нагрузки в ходе исследования

Признак	Точки исследования		Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
рН ед., Ме [LQ; UQ]	исходно	a. в покое	7,38 [7,36; 7,41]	7,40 [7,37; 7,43]	7,39 [7,35; 7,41]	н/з
		b. на пике ФН	7,35 [7,32; 7,37]	-	7,36 [7,31; 7,39]	н/з
		c. через 1 час после ФН	7,38 [7,34; 7,39]	-	7,39 [7,36; 7,40]	н/з
	через 3 месяца	a. в покое	7,37 [7,35; 7,39]	7,37 [7,35; 7,40]	7,39 [7,36; 7,41]	н/з
		b. на пике ФН	7,32 [7,30; 7,35]	-	7,38 [7,33; 7,41]	н/з
		c. через 1 час после ФН	7,37 [7,34; 7,39]	-	7,41 [7,37; 7,44]	н/з
	через 6 мес.	a. в покое	7,40 [7,37; 7,43]	7,34 [7,32; 7,39]	7,38 [7,36; 7,43]	н/з
		b. на пике ФН	7,37 [7,34; 7,39]	-	7,36 [7,34; 7,38]	н/з
		c. через 1 час после ФН	7,39 [7,37; 7,41]	-	7,38 [7,35; 7,40]	н/з
р (внутри группы)			н/з	н/з	н/з	-
ВЕ ммоль/л , Ме [LQ; UQ]	исходно	a. в покое	-1,1 [-3,0; 1,3]	0,9 [-0,5; 3,0]	-0,3 [-2,0; 1,0]	н/з
		b. на пике ФН	-1,7 [-2,9; 2,1]	-	-0,7 [-2,1; 0,9]	н/з
		c. через 1 час после ФН	1,1 [-2,6; 1,8]	-	0,2 [-2,7; 1,9]	н/з
	через 3 месяца	a. в покое	-1,4 [-2,3; 1,0]	-1,1 [-2,8; -0,1]	0,2 [-1,3; 0,7]	н/з
		b. на высоте ФН	-1,1 [-4,0; -0,8]	-	-0,2 [-1,6; 1,1]	н/з
		c. через 1 час после ФН	-0,6 [-2,9; -0,3]	-	-0,4 [-0,9; 1,4]	н/з
	через 6 мес.	a. в покое	2,2 [0,1; 3,4]	-2,4 [-4,5; 1,1]	0,8 [-0,9; 2,3]	н/з
		b. на высоте ФН	1,50 [-0,6; 2,6]	-	-0,9 [-2,0; 2,3]	н/з
		c. через 1 час после ФН	1,1 [-0,7; 2,0]	-	0,3 [-1,2; 2,5]	н/з
р (внутри группы)			н/з	н/з	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; Ме – медиана; LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) перцентиль; н/з – незначимые различия ( $p > 0,05$ ).

*Через 1 час после ФН* средние значения рН и ВЕ в 1-й и 3-й группах значимо не различались с их уровнем в покое и между обеими группами тренирующихся больных.

При включении в исследование *через 1 час после ФН* ацидоз сохранялся у 1 пациента (3%) 3-й группы и не наблюдался ни в одной из групп тренирующихся пациентов через 3 и 6 месяцев исследования.

Таким образом, пациенты всех групп исходно, через 3 и 6 месяцев *в покое* имели сопоставимые нарушения кислородного статуса в виде снижения уровня  $ScvO_2$  и повышения  $КЭО_2$ .

К 6-му месяцу наблюдения только у тренирующихся «инотроп-зависимых» больных выявлена тенденция к снижению уровня *лактата в покое*.

На *пике ФН* у пациентов 1-й и 3-й групп на всех этапах исследования происходило сопоставимое снижение  $ScvO_2$ , увеличение лактата крови (не превышавшее 4 ммоль/л) и  $КЭО_2$ , что не сопровождалось развитием лактатацидоза и клинически значимыми нежелательными явлениями.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### **4.1. Актуальность изучения физической реабилитации у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью**

Определяющим признаком ХСН является непереносимость ФН, которая неразрывно связана со структурными и функциональными нарушениями ССС, мышечной и других систем организма [244]. В XIX веке в связи с данными симптомами у больных с ХСН постельный режим был рекомендован в качестве лечения с целью минимизации метаболических потребностей организма [175, 264], а СН длительно считалась противопоказанием к ФР [206].

Накопленные за последние десятилетия данные показали многочисленные положительные эффекты ФТ, их эффективность, безопасность и хорошую переносимость у пациентов с ХСН, не получающих инотропную поддержку [29, 159, 185, 149].

Внедрение в повседневную практику ПРФ у «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН ограничено как отсутствием доказательной базы по безопасности ФТ у этих больных, так и предположением о повышении риска НЯ при ФН на фоне инфузии добутамина [161], основанного на увеличении активности САС, сопровождающейся ростом АД, ЧСС, потребности миокарда в  $O_2$ , и связанного с этим риска ишемии миокарда, фатальных ЖНР и смерти [129, 171, 261, 267, 315]. Данные по влиянию ФТ на развитие НЯ у пациентов, получающих терапию допамином, в современной литературе не найдены.

Наличие инотропной поддержки являлось критерием исключения из большинства исследований, посвященных ФР больных ХСН [39].

Единичные исследования, включавшие пациентов, получавших добутамин, ограничены описанием 1-2 клинических случаев [52, 80, 159, 218] и имеют

недостаток информации по длительности, дозам инотропных препаратов и времени инициации ФТ по отношению к началу инотропной поддержки.

В 2018 г. опубликовано исследование, посвященное ФТ высокой интенсивности у 24 пациентов с ХСН II–III ФК, 12 из них получали добутамин в средней дозе  $1,9 \pm 0,8$  мкг/кг/мин [185], которое показало отсутствие клинически значимых НЯ во время ФН. Существенным ограничением этого исследования является небольшая выборка, отсутствие группы контроля, небольшое число пациентов, получавших катехоламины, отсутствие указания на длительность инотропной поддержки, невключение больных с ХСН IV ФК. Тем не менее во всех исследованиях [52, 80, 159, 185, 218] отмечались улучшение функционального статуса, удовлетворительная переносимость ФР и отсутствие клинически значимых НЯ. Оригинальных исследований, посвященных ФР у пациентов, получающих допамин, не найдено.

Таким образом, в настоящее время доказательная база в отношении безопасности и эффективности ПФР у пациентов со стабилизацией ХСН на уровне III–IV ФК, получающих инотропную терапию допамином или добутамином в течение  $\geq 2$  недель, отсутствует. Подходы к индивидуализированному выбору параметров ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной ХСН не изучались.

Вместе с тем в долгосрочной перспективе применение ФТ у больных с ХСН показало свою эффективность в отношении снижения активности САС и снижения постнагрузки на ЛЖ [137, 285].

Так, инфузия добутамина обуславливает повышение СВ, снижение ЛСС при умеренном увеличении ЧСС [352], что, в свою очередь, может служить фактором, снижающим риск прогрессирования симптомов СН во время ФТ [51].

Применение катехоламинов также связано с ингибированием кальций- и АТФ-зависимого протеолиза и активацией сигнальных путей синтеза белка [294]. Исследования показали, что  $\beta$ -антагонисты могут оказывать протективное действие на скелетные мышцы, подавляя деградацию белка [54] и индуцируя гипертрофию быстро сокращающихся мышц [313].

Таким образом, добутамин имеет положительные эффекты в отношении мышечной атрофии, реализуемые через  $\beta_2$ -рецепторы [118].

Вместе с тем в эксперименте на мышцах у допамина также выявлены положительные механизмы влияния на скелетную мускулатуру, реализуемые через допаминовые рецепторы 1 и 5 типов и обуславливающие гипертрофию мышц, сохранение мышечной массы, силы при их стимуляции [36].

Выборка включенных в наше исследование больных отражала тяжесть группы пациентов с терминальной ХСН, нуждающихся в ТС.

С целью проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности индивидуализированной ПФР «инотроп-зависимые» пациенты были рандомизированы на 2 группы – участвующих (группа 1) и не участвующих (группа 2) в ПФР. Для сравнения переносимости и безопасности выполняемых ФТ «инотроп-зависимыми» больными, в исследование была включена 3-я группа – больные с терминальной ХСН III–IV ФК, не требующие инотропной поддержки, но участвующие в ПФР, для которых ФР имеет доказательную базу в отношении ее эффективности и безопасности.

Анализ 6-месячного периода, предшествовавшего включению в исследование, показал, что пневмонию перенесли 28 (23,3%) пациентов: 14 (35%) пациентов 1-й, 10 (25%) 2-й и 4 (10%) 3-й группы ( $p_{1,3}=0,01$ ). Инфекции НДП (пневмонии + бронхиты) за этот же период диагностированы у 60 (50%) всех включенных больных: 29 (73%), 17 (43%) и 14 (35%) 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. Ранее выполненные другими авторами исследования также продемонстрировали высокую частоту пневмоний у пациентов с декомпенсированной ХСН. Так, по данным регистра ОРАКУЛ-РФ, среди госпитализированных вследствие декомпенсации ХСН пациентов пневмония выявлялась у 43,07%, из них внебольничная – у 92,28%, внутрибольничная – у 7,72% [24], и наличие пневмонии увеличивало смертность [9].

При включении в исследование пациенты всех 3-х групп были сопоставимы по ФК ХСН, уровню NT-proBNP, основным эхокардиографическим показателям, ИМТ, ТМТ и мышечной силе предплечья. Уровень САД, ДАД и АД ср. в покое

также не различался, что характеризует адекватность проводимой инотропной поддержки у больных 1-й и 2-й групп. Выявленная исходно в 1-й и 2-й группах больных отрицательная корреляционная взаимосвязь АД ср. с потребностью в инотропной поддержке ( $r=-0,89$ ,  $p=0,04$  и  $r=-0,76$  соответственно;  $p=0,03$ ) также подтверждает обоснованность назначения инотропных препаратов, поскольку показанием к их инициации является симптомная гипотензия с наличием признаков гипоперфузии тканей [14, 336].

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] кг/м<sup>2</sup> и по ТМТ: 53,2 [42,8; 57,6], 52,9 [49,3; 61,6], 54,2 [50,4; 60,1], кг/м<sup>2</sup> в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

На протяжении исследования значений ИМТ, соответствующих кахексии, не было ни в одной из групп [19], что обусловлено назначением всем больным лечебного питания по показаниям. Однако среднегрупповые значения ТМТ были сопоставимо снижены во всех группах [300] и соответствовали показателям, полученным в других исследованиях у пациентов с ХСН III–IV ФК [104].

При включении в исследование «инотроп-зависимые» пациенты 1-й и 2-й групп, по сравнению с «инотроп-независимыми» больными 3-й группы, имели закономерно более высокую ЧСС в покое ( $p_{1,3}=0,02$ ;  $p_{2,3}=0,001$ ) и среднесуточную ЧСС ( $p_{1,3}=0,02$  и  $p_{2,3}=0,005$ ), что является следствием как более тяжелого течения ХСН, так и симпатической стимуляции вследствие инотропной терапии. Бóльшая тяжесть состояния «инотроп-зависимых» пациентов 1-й и 2-й групп выражалась также в более низкой ТФН, худшем показателе КЖ, более высоком (в пределах нормы) содержании лактата в крови, а также бóльшим числом инфекций НДП по сравнению с больными группы 3, не нуждавшимися в инотропной поддержке.

Пациенты всех групп включались в исследование в тяжелом, но стабильном состоянии и получали в этот период оптимальные дозы препаратов, способных модифицировать течение СН с низкой ФВ лж, т.е. в случае отсутствия общепринятых противопоказаний и индивидуальной непереносимости им проводили терапию в максимально переносимых индивидуализированных дозах



блокаторами РААС,  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами минералкортикоидных рецепторов.

Особенностью лечебной тактики у «инотроп-зависимых» больных в проведенном исследовании было наличие терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у 36 (90%) и 40 (100%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Дозовый уровень препаратов этой группы исходно был сопоставим у больных 1-й и 2-й групп и составлял: 25,0% [12,5; 50,0] и 21,9 % [6,3; 43,8] от рекомендованной дозы соответственно. Дополнительно амиодарон получали 40-55 % пациентов, а число больных, получающих дигоксин, напротив, было невысоким и составляло лишь 5-20%. Таким образом можно предположить, что индивидуализированный подбор параметров ФТ и лекарственная терапия ( $\beta$ -адреноблокаторы, амиодарон) минимизируют риски фатальных аритмий, обусловленные инотропной терапией и дигоксином у столь тяжелых больных.

Выявленная нами положительная корреляционная связь между дозами  $\beta$ -адреноблокаторов и ОПСС представляется логичной, исходя из известного механизма действия этих лекарственных препаратов.

В нашем исследовании пациенты всех групп получали адекватную антикоагулянтную терапию. За 6-месячный период, предшествовавший включению в протокол, во всех группах было выявлено сопоставимое число пациентов с перенесенной ТЭЛА и ТГВ, но риск ВТЭ, оцененный по шкале Padua при включении в исследование, был закономерно выше у больных 1-й и 2-й групп, по сравнению с 3-й группой, составляя 4 [1,5; 5,5], 4 [1,0; 4,0] балла и 1 [1,0; 3,0] балл соответственно;  $p_{1,3}=0,002$  и  $p_{2,3}=0,002$ .

В настоящее время «золотым стандартом» определения ТФН и прогноза у пациентов с ХСН является КРТ с определением  $VO_2$  peak [73; 108].

Учитывая тяжесть состояния включенных в наше исследование «инотроп-зависимых» пациентов и отсутствие доказательств безопасности проведения у них нагрузочных тестов, оценка ТФН проводилась с использованием альтернативного метода – ТШХ, также рекомендованного для определения

переносимости нагрузки в повседневной практике, хотя и менее точного, чем оценка  $VO_2$  peak [14, 155, 161].

Исходно у больных всех групп отмечалось существенное снижение дистанции ТШХ: 147 м [68; 180] в 1-й, 120 м [30; 156] во 2-й и 280 м [176; 295] в 3-й группах, что соответствовало III и IV ФК ХСН [23] и свидетельствовало об их крайне неблагоприятном прогнозе. У «инотроп-зависимых» пациентов 1-й и 2-й групп дистанция ТШХ при включении в исследование была закономерно ниже по сравнению с 3-й группой ( $p_{1,3}=0,00002$ ;  $p_{2,3}=0,0002$ ), что сопровождалось худшим показателем КЖ ( $p_{1,3}=0,006$ ;  $p_{2,3}=0,02$ ) и отражало их более тяжелое состояние по сравнению с «инотроп-независимыми» пациентами.

При включении в исследование нами была выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной УО в покое и КЭО<sub>2</sub> на пике ФН у больных 1-й ( $r=-0,77$ ;  $p=0,04$ ) и 3-й групп ( $r=-0,43$ ,  $p=0,04$ ), что представляется логичным исходя из того, что УО обеспечивает доставку O<sub>2</sub>, а ее снижение обуславливает повышение его экстракции с целью обеспечения метаболических потребностей.

Для пациентов с ХСН IV ФК, не получающих инотропную поддержку, рекомендуется инициировать ФР с дыхательных упражнений с использованием дыхательных тренажеров на вдох и выдох, имеющих наибольшую доказательную базу [23, 211].

Учитывая тяжесть состояния «инотроп-зависимых» пациентов, в проведенном нами исследовании в качестве альтернативы назначались дыхательные упражнения в более щадящем режиме с использованием диафрагмального и замедленного (без задержки) дыхания, продемонстрировавшие хорошую переносимость и эффективность в отношении силы дыхательной мускулатуры и увеличения ТФН [117, 126, 127, 190, 211, 312].

В силу тяжести состояния включенных в исследование пациентов алгоритмы ФР, рекомендованные для больных с ХСН без инотропной поддержки [20, 23, 161], были адаптированы для «инотроп-зависимых» больных, в том числе имевших исходный уровень ТШХ <100 м.

В современной отечественной [23] и зарубежной литературе [161] рекомендованы методы подбора интенсивности ФТ, основанные на определении резерва ЧСС, пиковой ЧСС и  $VO_2 \max$ . Последние два метода для «инотропозависимых» больных были затруднены в силу тяжести их состояния. Подбор интенсивности ФТ на основании ЧСС также может быть ограничен для пациентов с ХСН вследствие хронотропной некомпетентности и лечения  $\beta$ -адреноблокаторами [221]. Кроме того, при одном и том же % от целевой ЧСС и  $VO_2 \max$ , интенсивность ФТ и ответ ССС могут различаться [123, 150, 151], поэтому существует мнение о необходимости адаптации ФТ к клиническому и функциональному статусу каждого пациента [210, 268, 303].

Наличие терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у подавляющего большинства больных в нашем исследовании затрудняло расчет интенсивности ФН на основании ЧСС. В связи с этим, в соответствии с имеющимися рекомендациями, расчет резерва ЧСС (по формуле Karvonen) [207] дополнялся оценкой прилагаемого усилия по 20-балльной шкале Борга [67, 149]. Также интенсивность ФН и суточная доза ФН регулировалась исходным положением, видом, темпом и числом повторений упражнения, длительностью занятия, числом занятий в день. Контроль интенсивности ФН при выполнении ДХ регулировался скоростью ходьбы, ее продолжительностью и периодичностью.

Рекомендованная для пациентов с ХСН без инотропной поддержки интенсивность аэробных ФТ составляет 40-70% от резерва ЧСС при прилагаемом усилии, соответствующем 10-14 баллам по 20-балльной шкале Борга [302].

В нашем исследовании инициация аэробных ФТ с «очень-очень низкой» [67] интенсивности (что соответствовало 11% от резерва ЧСС) в сочетании с модифицированными дыхательными упражнениями также была обусловлена тяжестью состояния включенных в исследование больных и высокой степенью их дезадаптации к ФН на момент начала ФР.

#### **4.2. Переносимость индивидуально разработанной программы физической реабилитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, получающих и не получающих инотропные препараты**

Результаты исследования показали, что тренирующиеся пациенты 1-й и 3-й групп посетили сопоставимое число занятий – 88% в 1-й и 92% в 3-й группе. Основной причиной пропуска занятий стало прогрессирование ХСН – у 32 (80%) пациентов 1-й группы и у 28 (70%) больных 3-й группы. Второй по частоте причиной оказалась общая слабость, которая встречалась чаще в 1-й группе, чем в 3-й ( $p=0,02$ ) – 20 (50%) и 9 (23%) человек соответственно ( $p=0,02$ ). Число пропущенных занятий вследствие общей слабости также было выше в 1-й группе по сравнению с 3-й – 8 [5; 11] и 4 [3; 4] дней,  $p=0,01$ .

При оценке НЯ в процессе и в течение 3 часов после ФТ обе группы тренирующихся пациентов значимо не различались по частоте потребности в прекращении ФТ вследствие развития внешних признаков утомления, которое потребовалось 4-м пациентам (7,5%) из 1-й и 2-м пациентам (5%) из 3-й группы ( $p>0,05$ ). В обеих группах также не было зарегистрировано клинически значимых НЯ, таких как ТЭЛА, отек легкого, ОКС, злокачественные ЖНР, пароксизмы ФП и/или ТП, срабатывания ИКД, ВСС.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало сопоставимую удовлетворительную субъективную и объективную переносимость индивидуально разработанной ПФР в группе «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» пациентов с тяжелой ХСН, что согласуется с литературными данными о безопасности и хорошей переносимости ФТ у больных ХСН III ФК без инотропной поддержки [29, 159, 185].

### 4.3. Влияние физической реабилитации на гемодинамические, структурные и функциональные показатели миокарда у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности

Одним из важных критериев безопасности начала и продолжения ФТ у пациентов с ХСН является оценка уровня АД, ЧСС и ЧДД в покое и на пике ФН, а также уровня ЦВД в покое [279].

Через 6 месяцев исследования уровни САД, АД ср. и ДАД, измеренные сидя в покое, существенно не изменились по сравнению с исходными значениями, что не только согласуется с результатами других работ, посвященных исследованию ФТ средней интенсивности у пациентов с ХСН без инотропной терапии [137], но и подтверждает безопасность применения индивидуализированной ПФР у стабильных «инотроп-зависимых» больных.

В исследованиях, выполненных с привлечением пациентов со стабильным течением ХСН, не требующих инотропной терапии, было выявлено, что на пике ФН у них происходит увеличение САД и ЧСС без существенного изменения АД ср. и ДАД [128, 249].

По нашим данным, «инотроп-зависимые» пациенты 1-й группы *на пике ФН* не имели существенного прироста уровня САД и АД ср. на всех этапах наблюдения, в отличие от больных 3-й группы, у которых *на пике ФН* происходило значимое увеличение САД:  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,002$  и  $p = 0,001$  и АД ср.  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,005$  и  $p = 0,002$  исходно, через 3 и 6 месяцев соответственно. Различия в ответе АД *на ФН* у пациентов 1-й и 3-й групп представляются логичными, поскольку «инотроп-зависимые» больные с ХСН имеют большую истощенность сократительных резервов миокарда, следствием чего является отсутствие возможности адекватного прироста УО на ФН, а поддержание СВ осуществляется преимущественно за счет увеличения ЧСС. Так, результаты исследования КТ Weber et al. [261] показали, что увеличение СВ при ФН у пациентов с ХСН II и III ФК достигалось значительным ( $p < 0,01$ ) увеличением УО

и ЧСС, в то время как при наличии IV ФК значительного нарастания УО не происходило, а поддержание СВ полностью зависело от повышения ЧСС.

Через 1 час после ФН в группах тренирующихся пациентов исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения имело место возвращение уровня САД, АД ср. и ДАД к исходным (до ФН) значениям, что отражает отсутствие негативного влияния на гемодинамический профиль у «инотроп-зависимых» пациентов после ФТ.

Следует также отметить, что у пациентов 1-й группы к 3-му и 6-му месяцам исследования не произошло существенного снижения уровня САД, АД ср. и ДАД, несмотря на отмену инотропной терапии к 3-му месяцу в 22 (65%) и к 6-му месяцу – в 24 (100%) случаях, а отсутствие значимого прироста САД и АД ср. *на тике* ФН не сопровождалось клинически значимыми НЯ.

При включении в исследование ни в одной из групп ЧСС в покое не превышала 110 уд./мин, что соответствовало критериям безопасности начала ФТ [279]. Внутригрупповой анализ показал, что к 6-му месяцу только у «инотроп-зависимых» тренирующихся больных 1-й группы отчетливо снизилась ЧСС покоя (с 85 до 71 уд./мин) и среднесуточная ЧСС (с 76 до 63 уд./мин), однако статистически значимой внутригрупповой динамики не было ни в одной из групп. Более выраженная тенденция к снижению ЧСС к 6-му месяцу исследования в 1-й группе, по-видимому, отражает совокупность нескольких факторов: положительного эффекта ФР, отмены инотропной терапии в 100% случаев и значимой титрации ( $p=0,01$ ) доз  $\beta$ -адреноблокаторов: с 25% [12,5; 50,0] до 50,0% [37,5; 75,0] от целевого дозового уровня.

К 6-му месяцу наблюдения 7 (32%) пациентов 2-й группы нуждались в продолжении инотропной терапии, что значимо различалось с больными 1-й группы ( $p=0,003$ ) и препятствовало дальнейшей титрации доз  $\beta$ -адреноблокаторов. Пациенты 3-й группы, в отличие от больных 1-й группы, на момент включения в исследование уже имели более низкую ЧСС и более высокие уровни доз  $\beta$ -адреноблокаторов ( $p=0,023$ ).

Исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения *на тике* ФН тренирующиеся пациенты 1-й и 3-й групп имели сопоставимый значимый прирост ЧСС

относительно состояния покоя, при этом пиковая ЧСС у них не различалась, что может свидетельствовать о безопасности выполняемых ФТ у «инотроп-зависимых» больных. К 6-му месяцу исследования пиковая ЧСС статистически значимо увеличилась в обеих группах по сравнению с исходной, что соответствует увеличению интенсивности ФТ с 11 до 44% от резерва ЧСС в 1-й ( $p=0,008$ ) и с 10 до 45% во 2-й ( $p=0,002$ ) группах.

Исходно, через 3 и 6 месяцев исследования *через 1 час после ФН* у больных 1-й и 3-й групп ЧСС снизилась до уровня ЧСС покоя и не различалась между этими группами, что подтверждает отсутствие негативного влияния ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов на долгосрочный восстановительный период.

Согласно имеющимся рекомендациям, у больных с ХСН без инотропной поддержки, наряду с ЧСС и уровнем АД, в качестве критерия безопасности необходимо оценить ЧДД, которая в покое не должна превышать 30 в минуту и на пике ФН – 40 в минуту [279].

Исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения ЧДД *в покое* ни в одной из групп не превышала 20 в минуту и значимо не изменилась в динамике к 6-му месяцу исследования.

На *пике* ФН в 1-й и 3-й группах прирост ЧДД был сопоставим исходно, через 3 и 6 месяцев исследования. Абсолютное значение *пиковой* ЧДД было выше в 1-й группе по сравнению с 3-й исходно ( $p=0,02$ ) и через 3 месяца ( $p=0,04$ ). К 6-му месяцу эта тенденция также сохранялась, однако статистически значимых различий уже выявлено не было. Более высокие значения пиковой ЧДД у «инотроп-зависимых» больных отражают бóльшую тяжесть состояния этих пациентов по сравнению с «инотроп-независимыми» больными, что является логичным, поскольку именно одышка, характеризующаяся увеличением ЧДД, является лимитирующим ФН симптомом при ХСН [244].

На всех этапах исследования в обеих группах *пиковая* ЧДД не превышала значения 35 в минуту, а *через час после ФН* ЧДД в покое в 1-й и 3-й группах соответствовало исходному уровню (до ФН) как в начале, так и через 3 и 6

месяцев участия в ФТ, что соответствует критериям безопасности выполняемой ФН.

Таким образом, результаты наблюдения показали отсутствие отклонений в уровне АД, ЧСС и ЧДД, потребовавших прекращения участия в ПФР в соответствии с имеющимися рекомендациями по ФТ у больных со стабильной ХСН без инотропной поддержки [161, 279], что может рассматриваться как подтверждение безопасности ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов. Полученные данные также отразили различия в гемодинамическом ответе на ФН у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» больных ХСН III–IV ФК, что не сопровождалось клинически значимыми НЯ.

### *Данные ЭХО КГ и показатели центральной гемодинамики*

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда и параметров гемодинамики у пациентов с ХСН на фоне участия в ПФР являются важными критериями безопасности и эффективности ФТ.

По данным Hambrecht R et al. (2000), у амбулаторных больных со стабильной ХСН I–III ФК и ФВ лж <40% непрерывные ФТ в течение 6 месяцев сопровождались увеличением УО, снижением ЛСС и ОПСС без существенного изменения среднего ДЛА и уровня АД [137]. Другие исследования ФТ у пациентов со стабильным течением ХСН I–III ФК [11, 228] показали их эффективность в отношении обратного ремоделирования ЛЖ при длительности участия в ПФР более 6 месяцев.

Исследований, оценивающих влияние ФТ на структурно-функциональные показатели миокарда и гемодинамические параметры у «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН, не проводилось.

По нашим данным, динамики основных структурно-функциональных характеристик миокарда и гемодинамических показателей (ФВ лж, КДО лж, ЛСС, ДЛА ср., ОПСС, УО, СИ, ЦВД) через 3 и 6 месяцев в покое ни в одной из групп не было выявлено, что, по-видимому, отражает необратимость повреждения миокарда у включенных в исследование больных.



Следует также отметить, что сроки наблюдения за «инотроп-зависимыми» пациентами были ограничены 6-ю месяцами вследствие предполагаемой высокой вероятности выбытия больных в течение этого периода по причине ТС или летального исхода [101, 146]. Таким образом, отсутствие инверсии ремоделирования миокарда в этой выборке больных объясняется их статусом – «терминальной» стадией СН [41]. Кроме того, ранее наибольшая эффективность в отношении инверсии ремоделирования миокарда (снижение КДО лж) была продемонстрирована в исследованиях с использованием высокоинтенсивных интервальных тренировок [137], в то время как нами были проведены ФТ низкой и средней интенсивности.

Средние значения ЦВД не различались у пациентов всех групп и не превышали границ установленного для начала ФТ безопасного уровня (12 мм рт. ст.) поддержки [279]. Важным аспектом явилось отсутствие негативного влияния ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной ХСН на эхокардиографические, неинвазивные и инвазивные гемодинамические параметры в покое и их сопоставимость в динамике с аналогичными показателями у «инотроп-независимых» больных, участвующих в ПФР, что свидетельствует о безопасности применяемого метода лечения для этих пациентов.

#### **4.4. Оценка неблагоприятных событий, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью и физической реабилитацией у «инотроп-зависимых» пациентов**

В многочисленных исследованиях было показано, что инотропная терапия является независимым предиктором смертности больных с ХСН. При развитии инотропной зависимости 6-месячная смертность пациентов достигает 78% [88], а у включенных в ЛОТС «инотроп-зависимых» больных до 20% [113, 238, 338], в то время как среди больных без инотропной и механической поддержки в течение 6 месяцев погибает 5% [113].

В нашем исследовании 6-месячная смертность у пациентов, получавших в течение госпитализации инотропную терапию, не превышала указанные выше значения и составляла 20% и 25% в группах 1 и 2 соответственно, не различалась у пациентов этих групп и была у них закономерно выше, чем у «инотроп-независимых» пациентов 3-й группы ( $p_{1,3}=0,005$ ) и 2 ( $p_{2,3}=0,001$ ), где летальных исходов в течение 6 месяцев не было.

У тренирующихся «инотроп-зависимых» пациентов не было выявлено различий по показателю смертности по сравнению с «инотроп-зависимыми» больными, не участвующими в ПФР. Эти данные соответствуют другим исследованиям, посвященным ФТ больных стабильной ХСН II–IV ФК, не получавших инотропной терапии [168]. Так, опубликованные в 2010 и 2014 гг. результаты мета-анализов, включивших, соответственно, 19 РКИ (3647 пациентов) [158] и 33 исследования (4740 пациентов) [167], не выявили различий в уровне смертности в зависимости от участия в ПФР в краткосрочный период наблюдения ( $\leq 1$  года).

Тем не менее отсутствие увеличения смертности через 6 месяцев исследования у «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН III–IV ФК на фоне участия в индивидуально разработанной ПФР может рассматриваться как критерий безопасности применения данного метода для этих больных.

Наличие ЖНР, в частности ЖТ у пациентов с ХСН, является прогностически неблагоприятным фактором, увеличивающим смертность [253, 297], в связи с чем следует избегать воздействия факторов, провоцирующих ЖНР. Немногочисленные исследования описывают развитие ЖТ во время ФТ [277]. Влияние ФТ на ЖНР, равно как и число эпизодов декомпенсации ХСН у «инотроп-зависимых» пациентов, не было изучено.

В нашем исследовании, несмотря на предполагаемый повышенный риск НЯ при ФТ на фоне продолжающейся инотропной поддержки [161], ни у кого из больных не было выявлено спровоцированных нагрузкой ОКС, ПЖТ или срабатываний ИКД, число больных с ПЖТ также не увеличилось.

За 6 месяцев исследования с помощью прикроватного мониторинга и при регистрации ХМ НПЖТ были впервые выявлены всего у 16 пациентов (13,3%): у 2 (5%) в 1-й, 8 (20%) во 2-й и 6 (15%) в 3-й группах ( $p > 0,05$  между группами), а ФП и ТП – только у 2 (5%) больных 2-й группы. Мотивированные срабатывания ИКД за период наблюдения были зарегистрированы у 6 больных – по 2 пациента (5%) в каждой группе.

Таким образом, результаты 6-месячного наблюдения свидетельствуют в пользу того, что индивидуализированные контролируемые ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов не сопровождаются увеличением количества эпизодов ишемии, срабатываний ИКД и злокачественных ЖНР, что соотносится с литературными данными об отсутствии риска провокации этих событий [149, 156] на фоне ФТ у больных с ХСН, не нуждающихся в инотропной поддержке.

За время исследования в группах «инотроп-зависимых» больных не было различий в числе эпизодов декомпенсации ХСН до IV ФК, которое составило 1,5 [1; 3] и 2 [1; 4] в группах 1 и 2 соответственно.

К 6-му месяцу исследования частота переводов в отделения АиР вследствие декомпенсации ХСН в группах 1 и 2 не различалась, однако имелась тенденция к меньшей длительности нахождения в отделении АиР пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й – соответственно 6 [4; 9] дней и 14 [5; 19] дней, что не только отражает безопасность применения индивидуализированной ПФР у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной ХСН, но и может косвенно свидетельствовать о ее эффективности.

Известно, что как ХСН, так и сопряженная с ней вынужденная гиподинамия повышают риски ТЭ [32] и пневмоний [208].

Протоколы ранней мобилизации [273, 291] и профилактическое назначение антикоагулянтов [14] доказали свою эффективность в отношении снижения частоты ВТЭ.

Тем не менее имеющихся в настоящее время данных недостаточно для утверждения, что ранняя мобилизация самостоятельно снижает частоту ВТЭ у больных высокого риска, а внедрение программ ранней мобилизации основано на

знаниях о том, что ограничение подвижности является независимым предиктором риска ВТЭ [85].

Через 6 месяцев наблюдения в нашем исследовании число пациентов, перенесших ТЭЛА, в группах тренирующихся больных (1-й и 3-й) оказалось значительно меньше, чем за аналогичный период, предшествующий включению в исследование; в группе 2 такой динамики не произошло.

К 6-му месяцу наблюдения не было выявлено межгрупповых различий в числе ТЭЛА у пациентов всех 3-х групп, что, по-видимому, связано с малым числом больных с перенесенной ТЭЛА как за 6-месячный период до включения, так и в течение 6 месяцев наблюдения. Тем не менее 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 [295]. 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.

Влияние ФТ на частоту и риск развития инфекций НДП у «инотроп-зависимых» больных с ХСН не было изучено.

По данным, полученным в ходе нашего исследования, через 6 месяцев наблюдения только в 1-й группе («инотроп-зависимые» больные, участвующие в ПФР) число больных, перенесших пневмонии, оказалось в 2 раза меньше ( $p=0,006$ ), число острых бронхитов – почти в 4 раза ( $p=0,0002$ ), а суммарное количество инфекций НДП – в 2,9 раза ( $p<0,0001$ ) меньше, чем за аналогичный период, предшествующий включению в исследование. В 3-й группе снижение инфекций НДП отмечалось лишь на уровне тенденции, что, по-видимому, обусловлено значительно меньшей исходной встречаемостью у них инфекций НДП. Снижение числа пациентов с ХСН, перенесших в ходе исследования инфекции НДП в случае участия в ПФР, по-видимому, обусловлено уменьшением слабости

дыхательной мускулатуры, улучшением вентиляции и может свидетельствовать об эффективности ФТ у этих пациентов.

#### **4.5. Динамика толерантности к физической нагрузке, выраженности хронической сердечной недостаточности, показателей качества жизни, тощей массы тела и мышечной силы у «инотроп-зависимых» больных хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса на фоне участия в программе физической реабилитации**

В нашем исследовании к 6-му месяцу наблюдения только в группах тренирующихся пациентов произошло значимое увеличение дистанции ТШХ, показателей КЖ и снижение ФК ХСН.

Полученные нами положительные эффекты ФР в отношении улучшения ТФН, ФК ХСН и КЖ согласуются с данными других исследований, продемонстрировавших улучшение этих показателей у пациентов с ХСН I–IV ФК без инотропной поддержки [158, 167, 224, 314].

Отсутствие влияния ФТ на обратное ремоделирование миокарда у пациентов с терминальной ХСН в нашем исследовании не противоречит улучшению функционального статуса этих больных и подтверждается другими научными источниками, не выявившими значимой корреляционной связи между ФВ, КДО лж и функциональным статусом [86], поскольку в улучшении переносимости ФН ключевую роль играют периферические адаптационные механизмы, обусловленные улучшением состояния мышечной ткани [89, 137, 226, 269].

Так, при фармакологической коррекции ХСН гемодинамические улучшения наступают быстро, а улучшения ТФН возникают через недели или даже месяцы [149]. В работах J.R. Wilson et al. еще в 1984 г. было показано, что у пациентов с ХСН до и во время ФН на фоне кратковременной инфузии добутамина, несмотря на увеличение СВ и кровотока в мышцах, существенного улучшения поглощения  $O_2$  и снижения уровня лактата крови не происходило [352]. Эти результаты

продемонстрировали, что при ХСН мышцы не всегда могут адекватно извлекать  $O_2$  даже в случае увеличения его доставки, что является следствием аномалий в мышечной ткани [98, 111, 194, 232, 256, 343].

Таким образом, представляется логичным, что именно сочетанное применение медикаментозной терапии, направленной на улучшение гемодинамического профиля в совокупности с ФР, направленной на коррекцию патологических изменений в мышечной ткани, обуславливает наибольший выраженный положительный результат в отношении повышения ТФН.

К 6-му месяцу наблюдения была выявлена тенденция к увеличению ИМТ (с 24,3 до 25,3 кг/м<sup>2</sup>) и ТМТ (с 53,2 до 54,1 кг) в 1-й группе, снижению ИМТ (с 25,2 до 24,4 кг/м<sup>2</sup>) и ТМТ (с 52,9 до 51,6 кг) во 2-й и отсутствию динамики в 3-й, однако ни статистически значимой внутригрупповой динамики, ни межгрупповых различий выявлено не было.

Приведенные данные отличаются от результатов, полученных другими авторами, но не противоречат им [162]. Существенное нарастание ММТ и ТМТ регистрировалось в исследованиях, в которых применялись высокоинтенсивные силовые ФТ [161], которые не могли быть использованы у включенной в исследование выборки пациентов с терминальной ХСН в силу тяжести их состояния. Кроме того, ранее было продемонстрировано, что патологические изменения мышечной структуры могут сохраняться в течение длительного времени даже после нормализации гемодинамики [149], в том числе и до 1 года, как было показано у пациентов после ТС [132].

Силовой индекс исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения был сопоставимо снижен и соответствовал значению <65% у пациентов всех групп. Через 6 месяцев наблюдения значимое увеличение силы мышц кисти и силового индекса закономерно отмечалось только у тренирующихся пациентов 1-й ( $p=0,01$ ) и 3-й ( $p=0,02$ ) групп.

Таким образом, в группе тренирующихся «инотроп-зависимых» больных была выявлена тенденция к увеличению ИМТ и ТМТ, что в сочетании с увеличением мышечной силы предплечья и ТФН следует рассматривать как

положительный результат ФР. Эти позитивные изменения получены нами при использовании нагрузок низкой (преимущественно) и средней интенсивности и упражнений для мелких мышечных групп (при инициации ФР), что тем не менее согласуется с опубликованными другими авторами результатами исследований, в которых также показано улучшение ТФН при тренировках с вовлечением небольшой мышечной массы и дыхательной мускулатуры [154; 199].

#### **4.6. Динамика показателей кислотно-основного состояния, кислородного и лактатного статусов у «инотроп-зависимых» пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, участвующих в программе физической реабилитации**

##### ***Кислородный и лактатный статусы***

При включении в исследование, а также через 3 и 6 месяцев у больных всех 3-х групп значения  $SpO_2$  в покое и на пике ФН были в пределах нормы, что является условием безопасного выполнения ФН у больных с ХСН без инотропной поддержки [23]. Отсутствие значимой десатурации артериальной крови у пациентов с ХСН физиологически обосновано повышением диффузионной способности через альвеолярно-капиллярную мембрану в легких даже в условиях снижения перфузии [49] и свидетельствует о компенсированном состоянии пациентов, включенных в наше исследование.

Исходно, через 3 и 6 месяцев  $ScvO_2$  в покое у пациентов всех 3-х групп было значимо снижено до уровня 50-61%, что соответствовало компенсированному состоянию экстракции  $O_2$  (<65%) [17].

В исследовании Katz S.D. et al. (2000) у пациентов с ХСН без инотропной поддержки содержание  $O_2$  на пике ФН снижалось почти в 3 раза (с  $7,2 \pm 0,4$  мл/100 мл в покое до  $2,5 \pm 0,1$  мл/100 мл на пике ФН), при этом ни  $SvO_2$ , ни оценка НЯ не проводилась [249]. Исследований, описывающих безопасный уровень снижения  $ScvO_2$  на пике ФН у больных с ХСН, получающих инотропные препараты, нами не найдено.

По нашим данным, у пациентов 1-й и 3-й групп на протяжении исследования *на пике ФН* выявлялось сопоставимое снижение  $ScvO_2$  (максимально – на 35% и 33% соответственно); минимальное значение  $ScvO_2$  составило в 1-й группе 37 % [26; 57]; в 3-й группе – 38 % [32; 46], что не сопровождалось клинически значимыми НЯ, потребовавшими прекращения участия в ПФР. Этот факт свидетельствует о безопасности участия в индивидуализированной ПФР у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной ХСН.

Одним из показателей, отражающих транспорт  $O_2$  в тканях, является  $KЭO_2$ , характеризующий артерио-венозную разницу по  $O_2$  [17].

Экстракция  $O_2$  в покое выше у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми [249], положительно коррелирует с ФК ХСН, достигая наибольших значений при IV ФК [261].

Так, по данным Weber K.T. et al. (1982), у больных ХСН в покое  $KЭO_2$  составлял  $39 \pm 9\%$  при III ФК и  $48 \pm 10\%$  при IV ФК, а *на пике ФН* повышался до  $71 \pm 5\%$  и  $75 \pm 8\%$  соответственно, у больных с III и IV ФК при ЧСС 80-151 уд./мин [261]. Нами получены сопоставимые с этим исследованием результаты: у больных всех 3-х групп в течение всего времени наблюдения  $KЭO_2$  в покое был повышен до 37-42% и увеличивался *на пике ФН*, максимально до 62 [41; 72]% при ЧСС 81 [76; 96] уд./мин в группе 1 и до 61 [50; 67]% при ЧСС 115 [98; 126] уд./мин в группе 3, что не сопровождалось клинически значимыми НЯ, и, по нашему мнению, подтверждает безопасность индивидуализированной ПФР.

В нашем исследовании не было выявлено наличия связи между ФК ХСН и уровнем  $KЭO_2$ , что, по-видимому, обусловлено отсутствием стойкого достижения определенного ФК у включенных в исследование больных. Отсутствие повышения в покое  $KЭO_2$  у «инотроп-зависимых» по сравнению с «инотроп-независимыми» пациентами свидетельствует о компенсации состояния пациентов 1-й и 2-й групп при включении в исследование на фоне инотропной поддержки. Так, Vincent et al. (1990) показали снижение экстракции  $O_2$  на фоне терапии



добутамином у пациентов с ХСН [260]. Исследований динамики КЭО<sub>2</sub> на фоне терапии допамином в покое и на пике ФН не найдено.

Экстракция О<sub>2</sub> зависит не только от уровня его доставки, но и от способности мышечной и других тканей организма его утилизировать, что напрямую связано с их кровоснабжением, митохондриальным аппаратом и диффузионной способностью [212, 244]. К 3-му и 6-му месяцам наблюдения корреляционных связей между КЭО<sub>2</sub> на пике ФН и УО в покое выявлено не было, вероятно из-за улучшения состояния мышечной ткани и утилизации О<sub>2</sub>, что подтверждается увеличением мышечной силы и ТФН у тренирующихся пациентов.

**Лактат** является одним из маркеров интенсификации анаэробного метаболизма вследствие недостатка О<sub>2</sub> [17]. Известно, что нормальный уровень лактата крови в покое соответствует 1-2 ммоль/л. При повышении его уровня развивается лактат-ацидоз, вызывающий нарушение функционирования ферментативных систем, повреждение клеточных мембран и обуславливающий мышечную слабость и одышку [28].

Считается, что тренировочная нагрузка является оптимальной при уровне лактата в пределах 2-4 ммоль/л [28]. В исследовании Weber K.T. et al. (1982) [261] уровень лактата крови при ФН у пациентов с ХСН повышался до 5 ммоль/л, что не сопровождалось клинически значимыми НЯ.

В нашем исследовании на пике ФН у больных 1-й и 3-й групп исходно, на 3-м и 6-м месяцах наблюдения регистрировалось сопоставимое увеличение уровня лактата крови, не превышающее 4 ммоль/л. Данные изменения, с одной стороны, свидетельствуют об использовании при ФН преимущественно аэробного метаболизма и адекватности выбора параметров ФТ, а с другой, подтверждают безопасность индивидуализированных ФН, поскольку даже более высокий уровень транзиторного увеличения лактата крови (5-6 ммоль/л), по данным литературы, не провоцирует патологических изменений, приводящих к НЯ [28].

На пике ФН в 1-й группе среднегрупповые значения лактата крови (2,0; 2,2; 2,6 ммоль/л) были достигнуты при ЧСС 96, 106, 114 уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 62, 59, 57%

исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно. В 3-й группе среднегрупповой уровень лактата *на пике ФН* (2,0; 2,5; 2,5 ммоль/л) был достигнут при ЧСС 80, 115, 119 уд./мин и КЭО<sub>2</sub> 59, 61, 54% исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно.

Таким образом, к 6-му месяцу исследования в группах тренирующихся пациентов произошло существенное увеличение интенсивности пороговой ФН (с 11 до 44% ( $p=0,008$ ) резерва ЧСС в 1-й и с 10 до 45% ( $p=0,002$ ) в 3-й группе), сопровождавшееся значимым нарастанием ЧСС на пике ФН (с 96 до 114 уд./мин ( $p=0,01$ ) в группе 1 и с 80 до 119 уд./мин ( $p=0,01$ ) в группе 3). Увеличение пороговой ЧСС является косвенным признаком повышения потребности в O<sub>2</sub>, при этом значимого увеличения уровня лактата крови ( $p>0,05$  в 1-й и 3-й группах) и снижения КЭО<sub>2</sub> ( $p>0,05$  в 1-й и 3-й группах) выявлено не было, а абсолютные значения лактата крови не превышали 4 ммоль/л в обеих группах. В совокупности полученные данные свидетельствуют об улучшении способности пациентов 1-й и 3-й групп к обеспечению возросшей потребности в O<sub>2</sub>, что, в свою очередь, свидетельствует об эффективности и безопасности индивидуализированной программы ФР как для «инотроп-независимых», так и для «инотроп-зависимых» пациентов.

Исходно и к 6-му месяцу исследования не было выявлено значимых различий в кислородном и лактатном статусах у больных, получавших добутамин и допамин, что, по-видимому, отражает адекватный выбор инотропного препарата и его дозы в соответствии с гемодинамическими и метаболическими потребностями организма.

Сложным моментом при интерпретации величины КЭО<sub>2</sub> у пациентов с ХСН является вариабельность его ответа на ФН. Так, при сниженном уровне доставки O<sub>2</sub> 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 [154, 187]. При развитии атрофии мышечной ткани снижается ее способность к утилизации O<sub>2</sub>, и *на пике ФН* может не отмечаться существенного

повышения его экстракции. В такой ситуации показателем, отражающим несоответствие доставки  $O_2$  метаболическим потребностям, будет являться повышение уровня лактата крови.

В соответствии с литературными данными [68] и результатами проведенного нами исследования, представляется обоснованным, что только комплексная оценка  $SpO_2$  и  $ScvO_2$  с расчетом величины  $KЭO_2$  и уровня лактата крови позволяет осуществить правильную оценку соотношения доставки и утилизации  $O_2$ , при этом критерием интенсификации анаэробного метаболизма будет служить повышение уровня лактата крови.

Результаты проведенного нами исследования показали, что применение ФН низкой и средней интенсивности, выполняемой на аэробном уровне энергообеспечения в течение 6 месяцев у «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной стадией ХСН, не увеличивает число неблагоприятных событий, ассоциированных с ХСН и ФР, но улучшает клинико-функциональный статус этих пациентов.

Таким образом, инотропная поддержка допамином и добутамином не должна рассматриваться в качестве абсолютного противопоказания к назначению ПФР, а ее эффективность и безопасность зависит от разумного баланса между риском и пользой ее применения в конкретной ситуации, временем инициации ФР и адекватным подбором параметров ФТ.

### **Ограничения исследования**

Ограничениями исследования следует считать небольшую выборку больных, продолжительность наблюдения < 1 года, включение пациентов только мужского пола и отсутствие инвазивного мониторинга показателей гемодинамики непосредственно во время ФН.

## 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 нагрузки 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 СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АД ср. – среднее артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АРА – антагонисты рецепторов 1-го типа к ангиотензину II

АТФ – аденозинтрифосфат

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВТЭ – венозные тромбозы

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ДЛА – давление в легочной артерии

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДХ – дозированная ходьба

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор

ИМТ – индекс массы тела

ИТ – интервальные тренировки

КДД лж – конечно-диастолическое давление левого желудочка

КДО лж – конечно-диастолический объем левого желудочка

КЖ – качество жизни



КОС – кислотно-основное состояние  
КРТ – кардиореспираторный тест  
КЭО<sub>2</sub> – коэффициент экстракции кислорода  
ЛА – легочная артерия  
ЛГ – лечебная гимнастика  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
ММТ – мышечная масса тела  
МН – митральная недостаточность  
НМГ – низкомолекулярные гепарины  
НДП – нижние дыхательные пути  
НП – натрийуретические пептиды  
НПЖТ – неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии  
НЯ – нежелательные явления  
ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности  
ПЖ – правый желудочек  
ПЖТ – пароксизмы желудочковой тахикардии  
ПФР – программа физической реабилитации  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
САД – систолическое артериальное давление  
САС – симпатoadерналаовая система  
СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СИ – сердечный индекс

СН – сердечная недостаточность

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СР – синусовый ритм

СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТМТ – тощая масса тела

ТН – трикуспидальная недостаточность

ТП – трепетание предсердий

ТПГ – транспульмональный градиент

ТС – трансплантация сердца

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой по коридору

ТЭ – тромбоэмболия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УО – ударный объем

ФВ лж – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФР – физическая реабилитация

ФП – фибрилляция предсердий

ФТ – физические тренировки

ХМ – холтеровское мониторирование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦВД – центральное венозное давление

ЭХО КГ – эхокардиография

АНА – American Heart Association – Американская ассоциация сердца

AVP – аргинин вазопрессин

BNP – мозговой натрийуретический пептид

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

LQ; UQ – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль

Me – медиана

MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Миннесотский опросник качества жизни)

NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

n – количество

O<sub>2</sub> – кислород

SaO<sub>2</sub> – сатурация O<sub>2</sub> артериальной крови

ScvO<sub>2</sub> – сатурация O<sub>2</sub> венозной крови из центрального венозного катетера

SpO<sub>2</sub> – сатурация O<sub>2</sub> артериальной крови методом пульсоксиметрии

SvO<sub>2</sub> – сатурация O<sub>2</sub> венозной крови

VO<sub>2</sub> – поглощение (потребление) кислорода

VO<sub>2</sub> max – максимальное поглощение кислорода

VO<sub>2</sub> peak – пиковое поглощение кислорода

1-RM – one repetition maximum (величина максимального усилия, направленного на преодоление сопротивления, при выполнении одного упражнения)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии : практическое пособие / Л.И. Бурячковская, Н.В. Ломакин, А.Б. Сумароков [и др.]. – 2018. – 104 с.
2. Арутюнов А.Г. Кардиореабилитация / А.Г. Арутюнов, А.К. Рылова, О.И. Костюкевич. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 336 с.
3. Арутюнов Г.П. Вопросы немедикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью / Арутюнов Г.П. // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 2 (1). – С. 35-36.
4. Арутюнов Г.П. Эффективность и безопасность длительного применения дозированных физических тренировок в комплексной терапии пациентов с ХСН III-IV ФК / Г.П. Арутюнов // Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.]. – М. : ГЭОТР-Медиа, 2010. – 336 с. – Гл. 8. – С. 269-280.
5. Бадин Ю.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 гг.) / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин // Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2005». – М., 2005. – С. 31-32.
6. Березов Т.Т. Биологическая химия : учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин, ред. С.С. Дебова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1990. – 528 с.
7. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5 (1). – С. 4-7.
8. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (Функциональная морфология клеток и тканей человека) / В.Л. Быков. – СПб. : СОТИС, 2013. – 498 с.

9. Вклад пневмонии в смертность коморбидного пациента с хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – № 25(1). – С. 55-59.
10. Диагностическая и прогностическая значимость определения лактатного порога и рН-порога в ходе кардиореспираторного теста у больных хронической сердечной недостаточностью / Т.А. Лелявина, М.Ю. Ситникова, Е.В. Шляхто [и др.]. // Медицинский алфавит. – 2014. – № 1(3). – С. 25-27.
11. 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. – № 1(13). – С. 16-19.
12. Интенсивная терапия / Ред. А.И. Мартынов, А.М. Москвичев, В.В. Яснецов. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 639 с.
13. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Е.В. Шляхто [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58(S6). – С. 8-164.
14. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2017. – № 18 (1). – С. 3-40.
15. Коломейцева Е.Б., Гоберман Н.Х. Организация самостоятельных занятий студентов физическими упражнениями : учебно-методическое пособие для студентов всех направлений подготовки и специальностей / Е.Б. Коломейцева, Н.Х. Гоберман. – Пермь : ПГНИУ, 2020. – 146 с.
16. Костюченко С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии / С.С. Костюченко. – Изд. 2-е, расшир. и доп. – Минск, 2009. – 268 с.
17. Кузьков В.В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии : монография / В.В. Кузьков, М.Ю. Киров. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Архангельск : Северный гос. мед. университет, 2015. – 392 с.

18. Мареев В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7(4). – С. 164-171.
19. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М. : Наука, 2006. – 248 с.
20. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 14 (7). – С. 379-472.
21. Осипова И.В. Свободный выбор нагрузки» физических тренировок – эффективный метод лечения хронической сердечной недостаточности / И.В. Осипова // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 2 (4). – С. 176-180.
22. Попов Д.В. Аэробная работоспособность человека / Д.В. Попов, О.Л. Виноградова, А.И. Григорьев. – М. : Наука, 2012. – 111 с.
23. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью / Г.П. Арутюнов, Е.А. Колесникова, Ю.Л. Беграмбекова [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – № 18 (1). – С. 41-66.
24. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения / А.Г. Чучалин, Г.П. Арутюнов, А.И. Синопальников [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2016. – № 17 (3). – С. 212-228.
25. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой / Г.П. Арутюнов, Д.М. Аронов, А.Е. Шестопапов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2. – № 3. – С. 141-142.
26. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № (8). – С. 7-13.

27. Холодов Ж.К. Теория и методика физического воспитания и спорта : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Ж.К. Холодов, В.С. Кузнецов. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Академия, 2003. – 480 с.
28. Янсен П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость: пер. с англ. / П. Янсен. – Мурманск : Тулома, 2006. – 160 с.
29. A Novel Rehabilitation Intervention for Older Patients with Acute Decompensated Heart Failure: The REHAB-HF Pilot Study / Reeves G.J., Whellan D.J., O'Connor C.M., [et al.] // Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure. – 2017. – Vol. 5(5). – P. 359-366.
30. A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus / Farmakis D., Agostoni P., Baholli L, [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 297. – P. 83-90.
31. A prospective study of continuous intravenous milrinone therapy for status IB patients awaiting heart transplant at home / Brozena S.C., Twomey C., Goldberg L.R., [et al.] // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2004. – Vol. 23(9). – P. 1082-1086.
32. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score / Barbar S., Noventa F., Rossetto V., [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – Vol. 8(11). – P. 2450-2457.
33. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. // American Journal of Physiology / Negrão C.E., Rondon M.U., Tinucci T., [et al.] // Heart and Circulatory Physiology. – 2001. – № 280(3). – P. H1286-H1292.
34. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow / Wiener D.H., Fink L.I., Maris J., [et al.] // Circulation. – 1986. – Vol. 73. – P. 1127-1136.
35. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure / Lipkin D.P., Round J.M., Poole-Wilson P.A., [et al.] // International Journal of Cardiology. – 1988. – Vol. 18(2). – P. 187-195.

36. Activation of the dopamine 1 and dopamine 5 receptors increase skeletal muscle mass and force production under non-atrophying and atrophying conditions / Reichart D.L., Hinkle R.T., Lefever F.R., [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2011. – Vol. 12. – P. 27.
37. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research / Gheorghide M., Zannad F., Sopko G., [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112(25). – P. 3958-3968.
38. Adamopoulos S. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: clinical and therapeutic implications / Adamopoulos S., Parissis J.T., Kremastinos D.T. // *European Journal of Internal Medicine* – 2002. – Vol. 13(4). – P. 233-239.
39. Adler J. Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review / Adler J., Malone D. // *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. – 2012. – Vol. 23(1). – P. 5-13.
40. Advanced (Stage D) Heart Failure: A Statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee / Fang J.C., Ewald G.A., Allen L.A., [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2015. – Vol. 21(6). – P. 519-534.
41. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20(11). – P. 1505-1535.
42. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study / Tjønnå A.E., Lee S.J., Rognmo Ø., [et al.] // *Circulation*. – . 2008. – Vol. 118(4). – P. 346-354.
43. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure / Passino C., Severino S., Poletti R., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47(9). – P. 1835-1839.
44. Aerobic training involving a minor muscle mass shows greater efficiency than training involving a major muscle mass in chronic heart failure patients / Tyni-Lenné R., Gordon A., Jensen-Urstad M., [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 1999. – Vol. 5(4). – P. 300-307.



45. Aging affects the transcriptional regulation of human skeletal muscle disuse atrophy / Suetta C., Frandsen U., Jensen L., [et al.] // *Public Library of Science One*. – 2012. – Vol. 7(12). – P. e51238. – doi:10.1371/journal.pone.0051238.
46. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine / Pollock M.L., Franklin B.A., Balady G.J., [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101(7). – P. 828-833.
47. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure / Drexler H., Riede U., Münzel T., [et al.] // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85(5). – P. 1751-1759.
48. Altered expression of myosin heavy chain in human skeletal muscle in chronic heart failure / Sullivan M.J., Duscha B.D., Klitgaard H., [et al.] // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 1997. – Vol. 29(7). – P. 860-866.
49. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure / Guazzi M. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2008. – Vol. 14(8). – P. 695-702.
50. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and training. – 9th edition. – Philadelphia: Wolters Kluwer Williams & Wilkins, 2014. – 456 p.
51. Amiya E. Is Exercise Training Appropriate for Patients With Advanced Heart Failure Receiving Continuous Inotropic Infusion? A Review / Amiya E., Taya M. // *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. – 2018. – Vol. 12. – doi: 10.1177/1179546817751438.
52. An Appropriate Population for Acute Inpatient Rehabilitation? A Case Series of Three Patients With Advanced Heart Failure on Continuous Inotropic Support / McCormick Z.L., Chu S.K., Goodman D., [et al.] // *PM&R*. – 2015. – Vol. 7. – P. 662-666.
53. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure / Gielen S., Adams V., Möbius-Winkler S., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42(5). – P. 861-868.

54. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting / Busquets S., Figueras M.T., Fuster G., [et al.] // *Cancer Research*. – 2004. – Vol. 64(18). – P. 6725-6731.
55. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure / Narula J., Haider N., Virmani R., [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 335(16). – P. 1182-1189.
56. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance / Adams V., Jiang H., Yu J., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33(4). – P. 959-965.
57. Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine / Dalla Libera L., Sabbadini R., Renken C., [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2001. – Vol. 33(10). – P. 1871-1878.
58. Arena R. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review / Arena R., Myers J., Guazzi M. // *Heart Failure Reviews*. – 2008. – Vol. 13(2). – P. 245-269.
59. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness / Callegaro C.C., Martinez D., Ribeiro P.A.B., [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2010. – Vol. 171(1). – P. 31-35.
60. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness / Balke B. // *Civil Aeromedical Research Institute*. – 1963. – Vol. (53). – P. 1-8.
61. Bellet R.N. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness – a systematic review / Bellet R.N., Adams L., Morris N.R. // *Physiotherapy*. – 2012. – Vol. 98(4). – P. 277–286.
62. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure / Mancini D.M., Henson D., La Manca J., [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91(2). – P. 320-329.
63. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study /

- Laoutaris I.D., Adamopoulos S., Manginas A., [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167(5). – P. 1967-1972.
64. Blood flow and O<sub>2</sub> extraction as a function of O<sub>2</sub> uptake in muscles composed of different fiber types / Ferreira L.F., Musch T.I., Poole D.C., [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2006. – Vol. 153(3). – P. 237-249.
65. Blood flow distribution within skeletal muscle during exercise in the presence of chronic heart failure: effect of milrinone / Drexler H., Faude F., Hoing S., [et al.] // *Circulation*. – 1987. – Vol. 76. – P. 1344-1352.
66. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review / Santaguida P.L., Don-Wauchope A.C., Oremus M., [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2014. – Vol. 19(4). – P. 453-470.
67. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion / Borg G.A. // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 1982. – Vol. 14(5). – P. 377-381.
68. Caille V. Oxygen uptake-to-delivery relationship: a way to assess adequate flow / Caille V., Squara P. // *Critical Care*. – 2006. – Vol. 10. – Suppl 3. – doi: 10.1186/cc4831.
69. Cain S.M. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia / Cain S.M. // *American Journal of Physiology*. – 1965. – Vol. 209(3). – P. 604-610.
70. Callahan D.M. Skeletal muscle protein metabolism in human heart failure / Callahan D.M., Toth M.J. // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. – 2013. – Vol. 16(1). – P. 66-71.
71. Cardiac events after myocardial infarction: possible effect of relaxation therapy / van Dixhoorn J., Duivenvoorden H.J., Staal J.A., [et al.] // *European Heart Journal*. – 1987. – Vol. 8(11). – P. 1210-1214.
72. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure / Ades P.A., Keteyian S.J., Balady G.J., [et al.] // *Journals of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2013. – Vol. 1. – P. 540-547.

73. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure / Malhotra R., Bakken K., D'Elia E., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4(8). – P. 607-616.
74. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes / Piepoli M.F., Dimopoulos K., Concu A., [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 130(1). – P. 3-10.
75. Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients / Rognum Ø., Moholdt T., Bakken H, [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126(12). – P. 1436-1440.
76. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure / Hershberger R.E., Nauman D., Walker T.L., [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2003. – Vol. 9(3). – P. 180-187.
77. Carotid chemoreceptor modulation of regional blood flow distribution during exercise in health and chronic heart failure / Stickland M.K., Miller J.D., Smith C.A., [et al.] // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 100(9). – P. 1371-1378.
78. Carvalho V.O. Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription / Carvalho V.O., Mezzani A. // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2011. – Vol. 18(1). – P. 5-14.
79. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia / Agostoni P., Contini M., Magini A., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. 2006. – Vol. 8 (7). – P. 729-735.
80. Case report: Exercise in a patient with acute decompensated heart failure receiving positive inotropic therapy / Camarda R., Givertz M.M., Cahalin L.P., [et al.] // *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. – 2011. – Vol. 22(2). – P. 13-18.
81. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure / LeMaitre J.P., Harris S., Fox K.A., [et al.] // *American Heart Journal*. – 2004. – Vol. 147(1). – P. 100-105.

82. Changes in skeletal muscle biochemistry and histology relative to fiber type in rats with heart failure / Delp M.D., Duan C., Mattson J.P., [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 1997. – Vol. 83(4). – P. 1291-1299.
83. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / Savarese G., Musella F., D'Amore C., [et al.] // *Journals of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2(2). – P. 148-158.
84. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing / Schmidt H., Francis D.P., Piepoli M.F., [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol. 98(3). – P. 369-378.
85. Chindamo M.C. Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: where do we stand? / Chindamo M.C., Marques M.A. // *Journal Vascular Brasileiro*. – 2019. – Vol. 18. – e20180107. – DOI: 10.1590/1677-5449.180107.
86. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox / Nilsson K.R., Duscha B.D., Hranitzky P.M., [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2008. – Vol. 4(2). – P. 92-100.
87. Chronic hypoxia differentially regulates alpha 1-adrenergic receptor subtype mRNAs and inhibits alpha 1-adrenergic receptor-stimulated cardiac hypertrophy and signaling / Li H.T., Long C.S., Rokosh D.G., [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92(4). – P. 918-925.
88. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial / Rogers J.G., Butler J., Lansman S.L., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50(8). – P. 741-747.
89. Clark A.L. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery / Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1996. – Vol. 28(5). – P. 1092-1102.
90. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart

- Failure Association of the European Society of Cardiology / Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21(10). – P. 1169-1186.
91. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure / Kelder J.C., Cramer M.J., Verweij W.M., [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2011. – Vol. 17(9). – P. 729-734.
92. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial / Adamopoulos S., Schmid J.P., Dendale P., [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 16(5). – P. 574-582.
93. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease / Conraads V.M., Beckers P., Bosmans J., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2002. – Vol. 23(23). – P. 1854-1860.
94. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators / Benedict C.R., Weiner D.H., Johnstone D.E., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1993. – Vol. 22(4 Suppl A). – P. 146A-153A.
95. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial / Aranda J.M. Jr., Schofield R.S., Pauly D.F., [et al.] // *American Heart Journal*. – 2003. – Vol. 145(2). – P. 324-329.
96. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy / McKelvie R.S., McCartney N., Tomlinson C., [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 1995. – Vol. 76(12). – P. 977-979.
97. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of

- Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E., [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82(5). – P. 1724-1729.
98. Comparisons of the skeletal muscle metabolic abnormalities in the arm and leg muscles of patients with chronic heart failure / Nagai T., Okita K., Yonezawa K., [et al.] // *Circulation Journal*. – 2004. – Vol. 68. – P. 573-579.
99. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure / Tyni-Lenné R., Dencker K., Gordon A., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2001. – Vol. 3. – P. 47-52.
100. Conn E.H. Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function / Conn E.H., Williams R.S., Wallace A.G. // *American Journal of Cardiology*. – 1982. – Vol. 49(2). – P. 296-300.
101. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) / O'Connor C.M., Gattis W.A., Uretsky B.F., [et al.] // *American Heart Journal*. – 1999. – Vol. 138(1). – P. 78-86.
102. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training / Piepoli M.F., Clark A.L., Volterrani M., [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93(5). – P. 940-952.
103. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure / Scott A.C., Ponikowski P., Piepoli M.F. [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2000. – Vol. 529(Pt 3). – P. 863-870.
104. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure / Mancini D.M., Walter G., Reichek N., [et al.] // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85(4). – P. 1364-1373.
105. Control of microvascular oxygen pressures in rat muscles comprised of different fibre types / McDonough P., Musch T.I., Poole D.C., [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2005. – Vol. 563(Pt 3). – P. 903-913.

106. Convertino V.A. An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity / Convertino V.A, Bloomfield S.A, Greenleaf J.E. // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 1997. – Vol. 29(2). – P. 187-190.
107. COREG (carvedilol) tablets for oral use : highlights of prescribing information : Initial U.S. Approval. – 1995. – 35 p.
108. Corrigendum to 'Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology' / Corrà U., Agostoni P.G., Ponikowski P. [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20. – P. 3-15.
109. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure / Anker S.D., Ponikowski P., Clark A.L., [et al.] // *European Heart Journal*. – 1999. – Vol. 20(9). – P. 683-693.
110. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial / Cohen A.T., Spiro T.E., Spyropoulos A.C., [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12(4). – P. 479-487.
111. Dalla Libera L. Physiological basis for contractile dysfunction in heart failure / Dalla Libera L., Vescovo G., Volterrani M. // *Current Pharmaceutical Design*. – 2008. – Vol. 14(25). – P. 2572-2581.
112. Daniels L.B. Natriuretic peptides / Daniels L.B., Maisel A.S. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50(25). – P. 2357-2368.
113. Decline in heart transplant wait list mortality in the United States following broader regional sharing of donor hearts / Singh T.P., Almond C.S., Taylor D.O., [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 249-258.
114. Denton MD. Renal-dose dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials / Denton M.D., Chertow G.M., Brady H.R. // *Kidney International*. – 1996. – Vol. 50. – P. 4-14.



115. Detection of abnormal calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance / Mancini D.M., Ferraro N., Tuchler M., [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 1988. – Vol. 62(17). – P. 1234-1240.
116. Determination of anatomical skeletal muscle mass by whole body nuclear magnetic resonance / Selberg O., Burchert W., Graubner G., [et al.] // *Basic Life Sciences*. – 1993. – Vol. 60. – P. 95-97.
117. Device-guided paced breathing in the home setting: effects on exercise capacity, pulmonary and ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study / Parati G., Malfatto G., Boarin S., [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2008. – Vol. 1(3). – P. 178-183.
118. Dobutamine increases alveolar liquid clearance in ventilated rats by beta-2 receptor stimulation / Tibayan F.A., Chesnutt A.N., Folkesson H.G., [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1997. – Vol. 156(2 Pt 1). – P. 438-444.
119. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? / Agostoni P.G., Bussotti M., Palermo P. [et al.] // *Heart*. – 2002. – Vol. 88(5). – P. 453-459.
120. Dopamine hydrochloride and 5% dextrose injection, USP – aqueous solutions for acute correction of hemodynamics in shock states: description. – 2005. – 8 p.
121. Downing J. The role of exercise training in heart failure / Downing J., Balady G.J. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58(6). – P. 561-569.
122. Durnin J.V. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years / Durnin J.V., Womersley J. // *British Journal of Nutrition*. – 1974. – Vol. 32(1). – P. 77-97.
123. Dwyer J. Metabolic character of exercise at traditional training intensities in cardiac patients and healthy persons / Dwyer J. // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. – 1994. – Vol. 14. – P. 189-196.

124. Dynamics of muscle microcirculatory and blood-myocyte O<sub>2</sub> flux during contractions / Poole D.C., Copp S.W., Hirai D.M., [et al.] // *Acta physiologica* (Oxford). – 2011. – Vol. 202(3). – P. 293-310.
125. Effect of aerobic and resistance exercise on central hemodynamic responses in severe chronic heart failure / Cheatham C., Green D., Collis J., [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2002. – Vol. 93(1). – P. 175-180.
126. Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure / Bernardi L., Spadacini G., Bellwon J., [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351(9112). – P. 1308-1311.
127. Effect of diaphragmatic breathing on heart rate variability in ischemic heart disease with diabetes / Kulur A.B., Haleagrahara N., Adhikary P., [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2009. – Vol. 92(6). – P. 423-463.
128. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function / Dubach P., Myers J., Dziekan G., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – Vol. 29(7). – P. 1591-1598.
129. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure / Packer M., Carver J.R., Rodeheffer R.J., [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 325. – P. 1468-1475.
130. Effect of resistance training on physical disability in chronic heart failure / Savage P.A., VanBuren P., LeWinter M.M., [et al.] // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2011. – Vol. 43(8). – P. 1379-1386.
131. Effects of aging and exercise training on skeletal muscle blood flow and resistance artery morphology / Behnke B.J., Ramsey M.W., Stabley J.N., [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2012. – Vol. 113(11). – P. 1699-1708.
132. Effects of cardiac transplantation on bioenergetic abnormalities of skeletal muscle in congestive heart failure / Stratton J.R., Yacoub M., Rajagopalan B. [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89(4). – P. 1624-1631.

133. Effects of chronic heart failure on skeletal muscle capillary hemodynamics at rest and during contractions / Richardson T.E., Musch T.I., Poole D.C. [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2003. – Vol. 95(3). – P. 1055-1062.
134. Effects of diltiazem on cardiac function and regional blood flow at rest and during exercise in a conscious rat preparation of chronic heart failure (myocardial infarction) / Drexler H., Depenbusch J.W., Truog A.G., [et al.] // *Circulation*. – 1985. – Vol. 71(6). – P. 1262-1270.
135. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure / Hambrecht R., Fiehn E., Yu J., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – Vol. 29(5). – P. 1067-1073.
136. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure / Meyer K., Schwaibold M., Westbrook S., [et al.] // *American Heart Journal*. -1997. – Vol. 133(4). – P. 447-453.
137. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial / Hambrecht R., Gielen S., Linke A., [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2000. – Vol. 283(23). – P. 3095-3101.
138. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure / Olson T.P., Joyner M.J., Dietz N.M., [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2010. – Vol. 588 (Pt 13). – P. 2487-2501.
139. Effects of 3 days unloading on molecular regulators of muscle size in humans / Gustafsson T., Osterlund T., Flanagan J., [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 109. – P. 721-727.
140. Effects of training on muscle O<sub>2</sub> transport at VO<sub>2</sub>max / Roca J., Agusti A.G., Alonso A., [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 1992. – Vol. 73(3). – P. 1067-1076.
141. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial / O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., [et

- al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2009. – Vol. 301. – P. 1439-1450.
142. Endurance training in heart failure – a pilot study of the effects of cycle versus ventilatory muscle training / Cahalin L., Wagenaar R., Dec G.W., [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104 (17). – P. 450-453.
143. Enhanced generation of reactive oxygen species in the limb skeletal muscles from a murine infarct model of heart failure / Tsutsui H., Ide T., Hayashidani S., [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104(2). – P. 134-136.
144. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10. – P. 933-989.
145. Esposito F. Incremental large and small muscle mass exercise in patients with heart failure: evidence of preserved peripheral haemodynamics and metabolism / Esposito F., Wagner P.D., Richardson R.S. // *Acta physiologica (Oxford)*. – 2015. – Vol. 213. – P. 688-699.
146. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness (ESCAPE): design and rationale / Shah M.R., O'Connor C.M., Sopko G., [et al.] // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 141(4). – P. 528-535.
147. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide / Liang F., O'Rear J., Schellenberger U., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49(10). – P. 1071-1078.
148. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology / Nieminen M.S., Böhm M., Cowie M.R., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26(4). – P. 384-416.

149. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention / Piña I.L., Apstein C.S., Balady G.J., [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107(8). – P. 1210-1225.
150. Exercise at given percentages of VO<sub>2</sub>max: heterogeneous metabolic responses between individuals / Scharhag-Rosenberger F., Meyer T., Gässler N., [et al.] // *Journal of Science and Medicine in Sport*. – 2010. – Vol. 13(1). – P. 74-79.
151. Exercise Heart Rate Guidelines Overestimate Recommended Intensity for Chronic Heart Failure Patients / Beale L., Carter H., Doust J., [et al.] // *The British Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 17. – P. 133-137.
152. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation / Agostoni P., Pellegrino R., Conca C., [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2002. – Vol. 92(4). – P. 1409-1416.
153. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle / Hambrecht R., Adams V., Gielen S., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33(1). – P. 174-179.
154. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / Poole D.C., Haykowsky M.J., Hirai D.M., [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2018. – Vol. 124(1). – P. 208-224.
155. Exercise Standards for Testing and Training A Scientific Statement From the American Heart Association / Fletcher G.F., Ades P.A., Paul Kligfield P., [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 873-934.
156. Exercise Training and implantable cardioverter-defibrillator shocks in patients with heart failure: results from HF-ACTION (Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing) / Piccini J.P., Hellkamp A.S., Whellan D.J., [et al.] // *Journals of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2013. – Vol. 1(2). – P. 142-148.
157. Exercise training as therapy for heart failure: current status and future directions / Fleg J.L., Cooper L.S., Borlaug B.A., [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8. – P. 209-220.

158. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis / Davies E.J., Moxham T., Rees K, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – Vol. 12. – P. 706-715.
159. Exercise training in a patient with congestive heart failure on continuous dobutamine / Kataoka T., Keteyian S.J., Fedel F.J., Levine T.B., [et al.] // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 1994. – Vol. 26(6). – P. 678-681.
160. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle / Gielen S., Adams V., Linke A., [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2005. – Vol. 12(4). – P. 393-400.
161. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / Massimo F. Piepoli, Viviane Conraads, Ugo Corrà, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. – Vol. 13. – P. 347-357.
162. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations / Gielen S., Laughlin M.H., O’Conner C., [et al.] // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 57. – P. 347–355.
163. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) / Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P., [et al.] // *British Medical Journal*. – 2004. – Vol. 328(7433). – P. 189.
164. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure / Cunha T.F., Bacurau A.V., Moreira J.B., [et al.] // *Public Library of Science One*. – 2012. – Vol. 7(8). – e41701. – doi:10.1371/journal.pone.0041701.
165. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients / Besnier F., Labrunee M., Pathak A., [et al.] // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2017. – Vol. 60. – P. 27-35.
166. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013 / Lewinter C.,

- Doherty P., Gale C.P., [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2015. – Vol. 22(12). – P. 1504-1512.
167. Exercise-based rehabilitation for heart failure / Taylor R.S., Sagar V.A., Davies E.J., [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 4. – CD003331. – doi:10.1002/14651858.
168. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and metaanalysis / Sagar V.A., Davies E.J., Briscoe S., [et al.] // *Open Heart*. – 2015. – Vol. 2. – e000163. – doi:10.1136/openhrt-2014-000163.
169. Fahey JT. Postnatal changes in critical cardiac output and oxygen transport in conscious lambs / Fahey J.T., Lister G. // *American Journal of Physiology*. – 1987. – Vol. 253(1 Pt 2). – H100-H106. – doi:10.1152/ajpheart.1987.253.1.H100.
170. Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure / Maskin C.S., Forman R., Sonnenblick E.H., Frishman W.H., LeJemtel T.H. // *American Journal of Cardiology*. – 1983. – Vol. 51(1). – P. 177-182.
171. Felker G.M. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach / Felker G.M., O'Connor C.M. // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 142(3). – P. 393-401.
172. Ferrari R. Atrial natriuretic peptide: its mechanism of release from the atrium / Ferrari R., Agnoletti G. // *International Journal of Cardiology*. – 1989. – Vol. 25. – Suppl. 1. – P. 3-15.
173. Fitts R.H. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue / Fitts R.H. // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2008. – Vol. 104(2). – P. 551-558.
174. Francis G.S. Inotropes / Francis G.S., Bartos J.A., Adatya S. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63(20). – P. 2069-2078.
175. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006) / Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M.V., [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 101(2). – P. 143-194.

176. Gheorghiade M. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Registry / Gheorghiade M., Filippatos G. // *European Heart Journal Supplements*. – 2005. – Vol. 7. – Suppl. B. – P. B13-B19.
177. Gong B. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / Gong B., Li Z., Yat Wong P.C. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2015. – Vol. 29(6). – P. 1415-1425.
178. Guglin M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure / Guglin M., Kaufman M. // *International Journal of General Medicine*. – 2014. – Vol. 7. – P. 237-251.
179. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / Swedberg K., Cleland J., Dargie H., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26(11). – P. 1115-1140.
180. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association / Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – P. e146-e603. – doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
181. Hemodynamics during active and passive recovery from a single bout of supramaximal exercise / Crisafulli A., Orrù V., Melis F., [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2003. – Vol. 89(2). – P. 209-216.
182. Hewitt J. The yoga of breathing posture and meditation / Hewitt J. – London: Random House, 1983. – P. 89-91.
183. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline / Lindenfeld J., Albert N.M., Boehmer J.P., [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2010. – Vol. 16. – e1–e194. – doi:10.1016/j.cardfail.2010.04.004.
184. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease / Rognmo Ø., Hetland E., Helgerud J. [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2004. – Vol. 11(3). – P. 216-222.
185. High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure / Masanobu



- Taya, Eisuke Amiya, Masaru Hatano, [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2018. – Vol. 33. – P. 752-759.
186. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial / Marco E., Ramírez-Sarmiento A.L., Coloma A., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15(8). – P. 892-901.
187. Hirai DM. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O<sub>2</sub> transport and utilization / Hirai D.M., Musch T.I., Poole D.C. // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2015. – Vol. 309(9). – P. H1419-H1439.
188. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group / Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J., [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82(5). – P. 1730-1736.
189. Immobilization induces anabolic resistance in human myofibrillar protein synthesis with low and high dose amino acid infusion / Glover E.I., Phillips S.M., Oates B.R., [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2008. – Vol. 586(24). – P. 6049-6061.
190. Impact of device-guided slow breathing on symptoms of chronic heart failure: a randomized, controlled feasibility study / Ekman I., Kjellström B., Falk K., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. – Vol. 13(9). – P. 1000-1005.
191. Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients with Heart Failure / Rami Doukky, Ashvarya Mangla, Zeina Ibrahim, [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 117(7). – P. 1135–1143.
192. Impact of short-term intermittent intravenous dobutamine therapy on endothelial function in patients with severe chronic heart failure / Freimark D., Feinberg M.S., Matezky S., [et al.] // *American Heart Journal*. – 2004. – Vol. 148(5). – P. 878-882.
193. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact / Kleber F.X., Vietzke G., Wernecke K.D., [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101(24). – P. 2803-2809.

194. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training / Duscha B.D., Schulze P.C., Robbins J.L., [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2008. – Vol. 13(1). – P. 21-37.
195. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure / Meyer F.J., Zugck C., Haass M., [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2000. – Vol. 95(4). – P. 333-342.
196. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress / Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbanda R.K., [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2004. – Vol. 64(1). – P. 172-178.
197. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes / Cahalin L., Arena R., Guazzi M., [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2013. – Vol. 11(2). – P. 161-177.
198. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial / Dall'Ago P., Chiappa G.R., Guths H., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47(4). – P. 757-763.
199. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review / Lin S.J., McElfresh J., Hall B., [et al.] // *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. – 2012. – Vol. 23(3). – P. 29-36.
200. Insulin-like growth factors (IGF) in muscle development. Expression of IGF-I, the IGF-I receptor, and an IGF binding protein during myoblast differentiation / Tollefsen S.E., Lajara R., McCusker R.H., [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1989. – Vol. 264(23). – P. 13810-13817.
201. Interleukin-1 beta inhibits phospholamban gene expression in cultured cardiomyocytes / McTiernan C.F., Lemster B.H., Frye C., [et al.] // *Circulation Research*. – 1997. – Vol. 81(4). – P. 493-503.
202. Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport / Esposito F., Reese V., Shabetai R., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58(13). – P. 1353-1362.

203. Johnson RL Jr. Gas exchange efficiency in congestive heart failure / Johnson RL Jr. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101(24). – P. 2774-2776.
204. Johnson R.L. Jr. Gas exchange efficiency in congestive heart failure II / Johnson RL Jr. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103(7). – P. 916-918.
205. Joyner M.J. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs / Joyner M.J., Casey D.P. // *Physiological Reviews*. – 2015. – Vol. 95(2). – P. 549-601.
206. Jugdutt B.I. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography / Jugdutt B.I., Michorowski B.L., Kappagoda C.T. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1988. – Vol. 12(2). – P. 362-372.
207. Karvonen M.J. The effects of training on heart rate; a longitudinal study / Karvonen M.J., Kentala E., Mustala O. // *Annales Medicinæ Experimentalis et Biologiae Fenniae*. – 1957. – Vol. 35(3). – P. 307-315.
208. Kelley R.C. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology / Kelley R.C., Ferreira L.F. // *Heart Failure Reviews*. – 2017. – Vol. 22(2). – P. 191-207.
209. Kim G.H. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure / Kim G.H., Uriel N., Burkhoff D. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15(2). – P. 83-96.
210. Kokkinos P. Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications / Kokkinos P., Myers J. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(16). – P. 1637-1648.
211. Lawrence P.C. Breathing Exercises and Inspiratory Muscle Training in Heart Failure / Lawrence P.C., Ross A.A. // *Heart Failure Clinics*. – 2015. – Vol. 11. – P. 149-172.
212. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors / Esposito F., Mathieu-Costello O., Shabetai R., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1945-1954.

213. Linke A. Antioxidative Effects of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: Increase in Radical Scavenger Enzyme Activity in Skeletal Muscle / Linke A. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111(14). – P. 1763-1770.
214. Lohse M.J. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? / Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T. // *Circulation Research*. – 2003. – Vol. 93(10). – P. 896-906.
215. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / Mebazaa A., Motiejunaite J., Crespo-Leiro M.G., [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20(2). – P. 332-341.
216. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure / Belardinelli R., Georgiou D., Scocco V., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – Vol. 26(4). – P. 975-982.
217. Lynch G.S. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease / Lynch G.S., Ryall J.G. // *Physiological Reviews*. – 2008. – Vol. 88(2). – P. 729-767.
218. Macauley K. Physical therapy management of two patients with stage d heart failure in the cardiac medical intensive care unit / Macauley K. // *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. – 2012. – Vol. 23(3). – P. 37-45.
219. Marimuthu K. Mechanisms regulating muscle mass during disuse atrophy and rehabilitation in humans / Marimuthu K., Murton A.J., Greenhaff P.L. // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2011. – Vol. 110(2). – P. 555-560.
220. Marx G. Venous oximetry / Marx G., Reinhart K. // *Current Opinion in Critical Care*. – 2006. – Vol. 12(3). – P. 263-268.
221. Maurizio Volterani. Cardiac Rehabilitation in patients with heart failure – new perspectives in exercise training / M. Volterani, F. Iellamo // *Cardiac Failure Review*. – 2016. – Vol. 2(1). – P. 63-68.
222. McArdle W.D. *Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance* / McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 1038 p.

223. McCormick Z.L. An Appropriate Population for Acute Inpatient Rehabilitation? A Case Series of Three Patients With Advanced Heart Failure on Continuous Inotropic Support / McCormick Z.L., Chu S.K., Goodman D. [et al.] // *PM&R: The Journal of Injury, Function and Rehabilitation*. – 2015. – Vol. 7(6). – doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.006.
224. McGrath P.D. Review: exercise training in patients with heart failure is safe / McGrath P.D. // *Evidence-Based Medicine*. – 2004. – Vol. 9(6). – P. 174-174.
225. McKelvie R.S. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications / McKelvie RS // *Heart Failure Reviews*. – 2008. – Vol. 13. – P. 3-11.
226. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure / Crimi E., Ignarro L.J., Cacciatore F., [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2009. – Vol. 6(4). – P. 292-300.
227. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions / Haykowsky M.J., Timmons M.P., Kruger C., [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 111(10). – P. 1466-1469.
228. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update / Tucker W.J., Beaudry R.I., Liang Y., [et al.] // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2019. – Vol. 62(2). – P. 163-171.
229. Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure / Ohtsubo M., Yonezawa K., Nishijima H., [et al.] // *Heart*. – 1997. – Vol. 78(5). – P. 437-443.
230. Metoprolol succinate: extended release tablets: prescription. – Södertälje. – 17 p.
231. Meyer K. Resistance exercise in chronic heart failure landmark studies and implications for practice / Meyer K. // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2006. – Vol. 29(3). – P. 166-169.

232. Middlekauff H.R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure / Middlekauff H.R. // *Circulation: Heart Failure*. – 2010. – Vol. 3(4). – P. 537-546.
233. Milrinone for the Treatment of Acute Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis / Tang X., Liu P., Li R., [et al.] // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2015. – Vol. 117(3). – P. 186-194.
234. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow / Selig S.E., Carey M.F., Menzies D.G., [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2004. – Vol. 10(1). – P. 21-30.
235. Modest V.E. Effect of pH and lidocaine on beta-adrenergic receptor binding. Interaction during resuscitation? / Modest V.E., Butterworth J.F. // *Chest*. – 1995. – Vol. 108(5). – P. 1373-1379.
236. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update / Fanzani A., Conraads V.M., Penna F., [et al.] // *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 163-179.
237. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors / Nakao K., Ogawa Y., Imura H. [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 1992. – Vol. 10(10). – P. 1111-1114.
238. Morbidity and Mortality in Heart Transplant Candidates Supported With Mechanical Circulatory Support: Is Reappraisal of the Current United Network for Organ Sharing Thoracic Organ Allocation Policy Justified? / Wever-Pinzon O., Drakos S.G., Kfoury A.G., [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127(4). – P. 452-462.
239. Morris J.H. Exercise Training and Heart Failure: A Review of the Literature / Morris J.H., Leway C. // *Cardiac Failure Review*. – 2019. – Vol. 5(1). – P. 57-61.
240. Moskovitz J.B. Cardiogenic Shock / Moskovitz J.B., Levy Z.D., Slesinger T.L. // *Emergency Medicine Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 33(3). – P. 645-652.
241. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. Explicit ASsessment of Thromboembolic Risk

- and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE) / Nendaz M., Spirk D., Kucher N., [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 111(3). – P. 531-538.
242. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure / Ponikowski P., Chua T.P., Francis D.P., [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104(19). – P. 2324-2330.
243. Muscle mechanoreflex and metaboreflex responses after myocardial infarction in rats / Li J., Sinoway A.N., Gao Z., [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110(19). – P. 3049-3054.
244. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance / Poole D.C., Hirai D.M., Copp S.W., [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2012. – Vol. 302(5). – P. H1050-H1063.
245. Muscle wasting in heart failure: An overview / von Haehling S., Steinbeck L., Doehner W., [et al.] // *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. – 2013. – Vol. 45(10). – P. 2257-2265.
246. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF) / Fülster S., Tacke M., Sandek A., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34(7). – P. 512-519.
247. Myoglobin O<sub>2</sub> desaturation during exercise. Evidence of limited O<sub>2</sub> transport / Richardson R.S., Noyszewski E.A., Kendrick K.F. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – Vol. 96. – P. 1916-1926.
248. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure / Palazzuoli A., Gallotta M., Quatrini I., [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2010. – Vol. 6. – P. 411-418.
249. Near-maximal fractional oxygen extraction by active skeletal muscle in patients with chronic heart failure / Katz S.D., Maskin C., Jondeau G., [et al.] // *Journal of Applied Physiology (1985)*. – 2000. – Vol. 88(6). – P. 2138-2142.

250. Negrão C.E. Adaptation in autonomic function during exercise training in heart failure / Negrão C.E., Middlekauff H.R. // *Heart Failure Reviews*. – 2008. – Vol. 13(1). – P. 51-60.
251. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training / Braith R.W., Welsch M.A., Feigenbaum M.S., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34(4). – P. 1170-1175.
252. Neurohormonal modulation in chronic heart failure / Ferrara R., Mastroianni F., Pasanisi G., [et al.] // *European Heart Journal Supplements*. – 2002. – Vol. 4. – P. 3-11.
253. Nicholas Y. Tan. Ventricular Arrhythmias Among Patients With Advanced Heart Failure: A Population-Based Study / Nicholas Y. Tan. // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11(1). – doi:10.1161/JAHA.121.023377.
254. Nijst P. Heart Failure with Myocardial Recovery – The Patient Whose Heart Failure Has Improved: What Next? / Nijst P., Martens P., Mullens W. // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 60(2). – P. 226-236.
255. Non-Cardiac Effects of Atenolol / Chopra H.K., Krishna C.K., Ravinder S. Sambhi, [et al.] // *Journal of the Association of Physicians of India. Supplement*. – 2009. – Vol. 57. – P. 26-28.
256. Okita K. Exercise intolerance in chronic heart failure--skeletal muscle dysfunction and potential therapies / Okita K., Kinugawa S., Tsutsui H. // *Circulation Journal*. – 2013. – Vol. 77(2). – P. 293-300.
257. One Week of Bed Rest Leads to Substantial Muscle Atrophy and Induces Whole-Body Insulin Resistance in the Absence of Skeletal Muscle Lipid Accumulation / Dirks M.L., Wall B.T., van de Valk B., [et al.] // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65(10). – P. 2862-2875.
258. Overgaard C.B. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease / Overgaard C.B., Dzavík V. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118(10). – P. 1047-1056.



259. Oxygen exchange profile in rat muscles of contrasting fibre types / Behnke B.J., McDonough P., Padilla D.J., [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2003. – Vol. 549(Pt 2). – P. 597-605.
260. Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion / Vincent J.L., Roman A., De Backer D., [et al.] // *American review of respiratory disease*. – 1990. – Vol. 142(1). – P. 2-7.
261. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure / Weber K.T., Kinasewitz G.T., Janicki J.S., [et al.] // *Circulation*. – 1982. – Vol. 65(6). – P. 1213-1223.
262. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial / Germini F., Agnelli G., Fedele M., [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 42(3). – P. 336-339.
263. Parissis J.T. Classical inotropes and new cardiac enhancers / Parissis J.T., Farmakis D., Nieminen M. // *Heart Failure Reviews*. – 2007. – Vol. 12(2). – P. 149-156.
264. Parry S.M. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment / Parry S.M., Puthuchery Z.A. // *Extreme Physiology and Medicine*. – 2015. – Vol. 4. – P. 16.
265. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Jr., [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97(14). – P. 1382-1391.
266. Pearson M.J. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and metaanalysis / Pearson M.J., King N., Smart N.A. // *Open Heart*. – 2018. – Vol. 5. – e000819. – doi:10.1136/openhrt-2018-000819.
267. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging / Patel R.N., Arteaga R.B., Mandawat M.K., [et al.] // *South Med J*. – 2007. – Vol. 100 (10). – P. 1006-1004.

268. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. – Washington : Department of Health and Human Services, 2008. – 683 p.
269. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles / Hambrecht R., Niebauer J., Fiehn E., [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 25(6). – P. 1239-1249.
270. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1984. – Vol. 311(13). – P. 819-823.
271. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study / Ribeiro D.D., Lijfering W.M., van Hylckama Vlieg A., [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – Vol. 10(6). – P. 1179-1182.
272. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators / Bittner V., Weiner D.H., Yusuf S., [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 1993. – Vol. 270(14). – P. 1702-1707.
273. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141. – Suppl 2. – e195S-226S. – doi: 10.1378/chest.11-2296. – PMID:22315261.
274. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure / Gorodeski E.Z., Chu E.C., Reese J.R., [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2009. – Vol. 2(4). – P. 320-324.
275. Prognostic value of plasma endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure / Pousset F., Isnard R., Lechat P. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1996. – Vol. 27. – P. 633-641.

276. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis / Kelder J.C., Cowie M.R., McDonagh T.A., [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97(12). – P. 959-963.
277. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function / Jetté M., Heller R., Landry F., [et al.] // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84(4). – P. 1561-1567.
278. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome / Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99(9). – P. 1173-1182.
279. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients / P. Gianuzzi, L. Tavazzi, K. Meyer, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2001. – Vol. 22. – P. 125-135.
280. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / Bjarnason-Wehrens B., Mayer-Berger W., Meister E.R., [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2004. – Vol. 11(4). – P. 352-361.
281. Rector T.S. Patient self assessment of their congestive heart failure. Content, reliability and validity of new measure – the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire / Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. // *Heart Failure*. – 1987. – Vol. 3. – P. 198-209.
282. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure / Piepoli M.F., Kaczmarek A., Francis D.P., [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114(2). – P. 126-134.
283. Reducing Cardiac Filling Pressure Lowers Norepinephrine Spillover in Patients With Chronic Heart Failure / Azevedo E.R., Newton G.E., Floras J.S., [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101(17). – P. 2053-2059.
284. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure / Hambrecht R., Schulze P.C., Gielen

- S., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – P. 1175-1181.
285. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure / Hambrecht R., Fiehn E., Weigl C., [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98(24). – P. 2709-2715.
286. Report of the Task Group on Reference Man / Snyder W.S., Nasset E.S., Karhausen L.R., [et al.]. – Oxford: International Commission on Radiological Protection, 1975. – 467 p.
287. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension / Filusch A., Ewert R., Altesellmeier M., [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 150(2). – P. 182-185.
288. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise / Harms C.A., Babcock M.A., McClaran S.R., [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 1997. – Vol. 82(5). – P.1573-1583.
289. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study / Weill-Engerer S., Meaume S., Lahlou A., [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2004. – Vol. 52(8). – P. 1299-1304.
290. Risk of catheter-related bloodstream infection associated with midline catheters compared with peripherally inserted central catheters: A meta-analysis / Huapeng Lu, Yeru Hou, Jiejie Chen [et al.] // *Nursing Open*. – 2021. – Vol. 8. – P. 1292-1300.
291. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients / Rocha A.T., Paiva E.F., Lichtenstein A., [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2007. – Vol. 3(4). – P. 533-553.
292. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients / Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R., [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368(6). – P. 513-523.
293. Rivers E.P. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient / Rivers E.P., Ander D.S., Powell D. // *Current Opinion in Critical Care*. – 2001. – Vol. 7(3). – P. 204-211.

294. Role of adrenoceptors and cAMP on the catecholamine-induced inhibition of proteolysis in rat skeletal muscle / Navegantes L.C., Resano N.M., Migliorini R.H., [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 279(3). – E663-E668. – doi:10.1152/ajpendo.2000.279.3.E663.
295. Role of Physical Therapists in the Management of Individuals at Risk for or Diagnosed With Venous Thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guideline / Hillegass E., Puthoff M., Frese E.M., [et al.] // *Physical Therapy*. – 2016. – Vol. 96(2). – P. 143-166.
296. Ruffolo R.R. Jr. The pharmacology of dobutamine / Ruffolo R.R. Jr. // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1987. – Vol. 294(4). – P. 244-248.
297. Saltzman H.E. Arrhythmias and heart failure / Saltzman H.E. // *Cardiology Clinics*. – 2014. – Vol. 32(1). – P. 125-ix. – doi:10.1016/j.ccl.2013.09.005.
298. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies / Collamati A., Marzetti E., Calvani R., [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2016. – Vol. 13(7). – P. 615-624.
299. Savarese G. Global public health burden of heart failure / Savarese G., Lund L.H. // *Cardiac Failure Review*. – 2017. – Vol. 3. – P. 7-11.
300. Schutz Y. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y / Schutz Y., Kyle U.U., Pichard C. // *International journal of obesity and related metabolic disorders*. – 2002. – Vol. 26(7). – P. 953-960.
301. Seals DR. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans / Seals D.R., Suwarno N.O., Dempsey J.A. // *Circulation Research*. – 1990. – Vol. 67(1). – P. 130-141.
302. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / Corrà U., Piepoli M.F., Carré F., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31(16). – P. 1967-1974.

303. Shiroma E.J. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity / Shiroma E.J., Lee I.M. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(7). – P. 743-752.
304. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial / Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F. Jr., [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 287(12). – P. 1541-1547.
305. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods / Mebazaa A., Parissis J., Porcher R., [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 37(2). – P. 290-301.
306. Sjöström L. A computer-tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue / Sjöström L. // *International Journal of Obesity*. – 1991. – Vol. 15. – Suppl. 2. – P. 19-30.
307. Skeletal Muscle Abnormalities in Chronic Heart Failure Patients: Relation to Exercise Capacity and Therapeutic Implications / N. Ilaria, M. Cicoira, L. Zanolla, L. Franceschini, [et al.] // *Congestive Heart Failure*. – 2003. – Vol. 9. – P. 148-154.
308. Skeletal muscle microvascular oxygenation dynamics in heart failure: exercise training and nitric oxide-mediated function / Hirai D.M., Copp S.W., Holdsworth C.T., [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2014. – Vol. 306(5). – P. H690-H698.
309. Skeletal Muscle Resident Progenitor Cells Coexpress Mesenchymal and Myogenic Markers and Are Not Affected by Chronic Heart Failure-Induced Dysregulations / Dmitrieva R.I., Lelyavina T.A., Komarova M.Y., [et al.] // *Stem Cells International*. – 2019. – doi:10.1155/2019/5690345.
310. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure / Minotti J.R., Pillay P., Oka R., [et al.] // *Journal of Applied Physiology (1985)*. – 1993. – Vol. 75(1). – P. 373-381.

311. Skeletal muscle training in chronic heart failure / Piepoli M.F., Scott A.C., Capucci A., [et al.] // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 171(3). – P. 295-303.
312. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure / Bernardi L., Porta C., Spicuzza L., [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105(2). – P. 143-145.
313. Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol, a beta 2-receptor agonist / Zeman R.J., Ludemann R., Easton T.G., [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 1988. – Vol. 254(6 Pt 1). – P. E726-E732. – doi:10.1152/ajpendo.1988.254.6.E726.
314. Smart N. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity / Smart N., Marwick T.H. // *The American Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 116(10). – P. 693–706.
315. Stevenson L.W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: chronic inotropic therapy / Stevenson L.W. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(4). – P. 492-497.
316. Strassburg S. Muscle wasting in cardiac cachexia / Strassburg S., Springer J., Anker S.D. // *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. – 2005. – Vol. 37(10). – P. 1938-1947.
317. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse / Wall B.T., Dirks M.L., Snijders T., [et al.] // *Acta physiologica (Oxford)*. – 2014. – Vol. 210(3). – P. 600-611.
318. Sugiura H. Effect of Expiratory Muscle Fatigue on the Respiratory Response during Exercise / Sugiura H., Sako S., Oshida Y. // *The Journal of Physical Therapy Science*. – 2013. – Vol. 25(11). – P. 1491-1495.
319. Sullivan M.J. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects / Sullivan M.J., Higginbotham M.B., Cobb F.R. // *Circulation*. – 1988. – Vol. 78(3). – P. 506-515.

320. Sullivan M.J. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure / Sullivan M.J., Green H.J., Cobb F.R. // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81(2). – P. 518-527.
321. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study / Wisløff U., Støylen A., Loennechen J.P., [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115(24). – P. 3086-3094.
322. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / Jones N.R., Roalfe A.K., Taylor C.J. [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21(11). – P. 1306-1325.
323. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial / Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60(16). – P. 1521-1528.
324. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure / Fuat A., Murphy J.J., Hungin A.P., [et al.] // *British Journal of General Practice*. – 2006. – Vol. 56(526). – P. 327-333.
325. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology / Hansen D., Dendale P., Coninx K., [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2017. – Vol. 24(10). – P. 1017-1031.
326. *The ICU Book* / Marino P.L., Sutin K.M. – 3rd Edition. – Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 1352 p.
327. The pro-apoptotic serum activity is an independent mortality predictor of patients with heart failure / Rössig L., Fichtlscherer S., Heeschen C., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25(18). – P. 1620-1625.
328. The prognostic significance of inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension / Richter M.J., Tiede H., Morty R.E., [et al.] // *Respiration*. – 2014. – Vol. 88(1). – P. 24-30.



329. 31P nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure / Massie B.M., Conway M., Yonge R., [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 1987. – Vol. 60(4). – P. 309-315.
330. Tikunov B. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle / Tikunov B., Levine S., Mancini D. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95(4). – P. 910-916.
331. Tilley D.G. Role of beta-adrenergic receptor signaling and desensitization in heart failure: new concepts and prospects for treatment / Tilley D.G., Rockman H.A. // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2006. – Vol. 4(3). – P. 417-432.
332. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure / Stratton J.R., Dunn J.F., Adamopoulos S., [et al.] // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 1994. – Vol. 76(4). – P. 1575-1582.
333. Treatments targeting inotropy. A position paper of the Committees on Translational research and Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Maack C., Eschenhagen T., Hamdani N., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – P. 3626–3644.
334. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. – Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136(6). – P. e137-e161. – doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
335. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129-2200.

336. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 1810-1852.
337. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42(36). – P. 3599-3726.
338. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure / Elkayam U., Tasissa G., Binanay C., [et al.] // *American Heart Journal*. – 2007. – Vol. 153(1). – P. 98-104.
339. van Baak M.A. Beta-adrenoceptor blockade and exercise. An update / van Baak M.A. // *Sports Medicine*. – 1988. – Vol. 5(4). – P. 209-225.
340. van Craenenbroeck. Exercise training as therapy for chronic heart failure / van Craenenbroeck, Emeline M. // *E-Journal of Cardiology Practice*. – 2017. – № 14(43). – URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Exercise-training-as-therapy-for-chronic-heart-failure>.
341. Variation in Definitions of Immobility in Pharmacological Thromboprophylaxis Clinical Trials in Medical Inpatients: a Systematic Review / Fan Ye, Lauren N. Bell, J. Mazza, [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*. – 2018. – Vol. 24(1). – P. 13-21.
342. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure / Johnson B.D., Beck K.C., Olson L.J., [et al.] // *Chest*. – 2000. – Vol. 117(2). – P. 321-332.
343. Ventura-Clapier R. Metabolic myopathy in heart failure / Ventura-Clapier R., De Sousa E., Veksler V. // *News in Physiological Sciences*. – 2002. – Vol. 17. – P. 191-196.
344. Volpe M. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives / Volpe M., Rubattu S., Burnett J. Jr. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35(7). – P. 419-425.

345. von Haehling S. In reply: Treatment of cachexia: An overview of recent developments / von Haehling S., Anker S.D. // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 201. – P. 424.
346. Wagner P.D. Determinants of maximal oxygen transport and utilization / Wagner P.D. // *Annual Review of Physiology*. – 1996. – Vol. 58. – P. 21-50.
347. Wagner P.D. Determinants of maximal oxygen uptake / Wagner P.D., Hoppeler H., Saltin B. // *The Lung: Scientific Foundations* / West JB. – New York: Raven, 1997. – P. 2033-2041.
348. Wall B.T. Nutritional strategies to attenuate muscle disuse atrophy / Wall B.T., van Loon L.J. // *Nutrition Reviews*. – 2013. – Vol. 71(4). – P. 195-208.
349. Wall B.T. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia / Wall B.T., Dirks M.L., van Loon L.J. // *Ageing Research Reviews*. – 2013. – Vol. 12(4). – P. 898-906.
350. Wang X.C. Dobutamine Therapy is Associated with Worse Clinical Outcomes Compared with Nesiritide Therapy for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / Wang X.C., Zhu D.M., Shan Y.X. // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2015. – Vol. 15(6). – P. 429-437.
351. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure / Anker S.D., Ponikowski P., Varney S., [et al.] // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349(9058). – P. 1050-1053.
352. Wilson J.R. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine / Wilson J.R., Martin J.L., Ferraro N. // *American Journal of Cardiology*. – 1984. – Vol. 53(9). – P. 1308-1315.
353. Xu L. Effect of heart failure on muscle capillary geometry: implications for O<sub>2</sub> exchange / Xu L., Poole D.C., Musch T.I. // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 1998. – Vol. 30(8). – P. 1230-1237.
354. Zebeta (bisoprolol fumarate) – bisoprolol fumarate tablet : description. – New York, 2017. – 8 p.