

На правах рукописи

ЛЕЛЯВИНА

Татьяна Александровна

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ –
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

3.1.20 — кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

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

Научный консультант:

Мария Юрьевна Ситникова - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Полтавская Мария Георгиевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, профессор кафедры

Сайганов Сергей Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, ректор

Хирманов Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, клинический отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «21» ноября 2022 г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт—Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) растет с каждым годом во всем мире (Бойцов С.А. и др., 2021; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Groenewegen A. et al., 2020). В Российской Федерации распространенность ХСН приобрела характер эпидемии (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Фомин И.В., 2016; Шляхто Е.В. и др., 2020; van Riet E.E. et al., 2016). Данное состояние характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Фомин И.В., 2016; Шляхто Е. В. и др., 2020; Cleland J.G. et al., 2013; van Riet E.E. et al., 2016; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Groenewegen A. et al., 2020). Расходы на лечение больных ХСН в развитых странах составляют 1-2% от всего бюджета здравоохранения, 67-70% из них связаны с госпитализацией по причине декомпенсации ХСН (Горохова С.Г. и др., 2014; Dalal H.M. et al., 2019).

Современные стандарты лечения больных хронической сердечной недостаточностью основаны на комплексном подходе, включающем, как медикаментозное, так и немедикаментозное лечение (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Терещенко С.Н. и др., 2016). Эпидемиологические исследования последних лет, включавшие больных ХСН в Европе, показали, что, несмотря на повсеместное внедрение во врачебную практику самых эффективных средств медикаментозной терапии сердечной недостаточности, смертность больных в течение года в этой популяции остается высокой - до 26-29% (Ambrosy A. et al., 2014; Chen J. et al., 2011; Regan J.A. et al., 2019). Среди возможных причин несоответствия доказанной эффективности современных препаратов и сохраняющегося в популяции высокого уровня смертности, особая роль отводится низкой приверженности пациентов предписанному терапевтическому режиму, выполнению врачебных рекомендаций, касающихся диеты и физической активности (Ситникова М.Ю. и др., 2018; Piepoli M.F. et al., 2011; Špinar J. et al., 2018), и существующим трудностям в расчете режима физических тренировок больным сердечной недостаточностью.

Многие исследователи обращают внимание на отсутствие связи толерантности к физической нагрузке (ТФН) и гемодинамических параметров, таких как фракция выброса левого желудочка (ФВлж), давление наполнения левого желудочка и т.д. (Franciosa J.A. et al., 1979; Taylor R.S. et al., 2019). И, напротив, степень выраженности миопатии сердечной недостаточности (МСН), проявляющейся в снижении мышечной массы и функции, ассоциирована с плохой переносимостью физической нагрузки (ФН), определяемой субъективно при помощи оценки функционального класса (ФК) ХСН (NYHA) и объективно при помощи анализа объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки (VO_{2peak}) в ходе кардиореспираторного теста (КРТ) (Balady G.J. et al., 2010; Corrà U. et al., 2018; Curcio F. et al., 2019).

В 1994 г. была предложена «мышечная гипотеза», объяснившая роль состояния скелетной мускулатуры в формировании симптомов хронической сердечной недостаточности и ее прогрессировании (Coats A.J. et al., 1994). В скелетной мускулатуре больных сердечной недостаточностью выявляются различные структурно-функциональные

изменения: атрофия мышечных волокон, фиброз, снижение чувствительности к инсулину, дисфункция митохондрий, снижение метаболизма жирных кислот (ЖК), преобладание анаэробного пути получения энергии над аэробным, нарушения структуры тяжелых цепей миозина, изменения активности метаболических сигнальных путей (Curcio F. et al., 2020; Zizola C. et al., 2013). Все названные процессы – проявления миопатии сердечной недостаточности - усугубляют тяжесть основного заболевания и ухудшает прогноз пациента. Основные и самые ранние жалобы больных сердечной недостаточностью – быстрая утомляемость, усталость, одышка, снижение физической активности в высокой степени обусловлены развитием миопатии сердечной недостаточности (Gianoni A. et al., 2015; Pardaens S. et al., 2014).

Несмотря на ингибирующее действие бета-адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину-II (АРА), комбинации блокатора ангиотензиновых рецепторов и ингибитора неприлизина (АРНИ), нейрогуморальная активация у этих пациентов остается повышенной вследствие постоянной стимуляции со стороны периферических афферентных нервных волокон, располагающихся в скелетной мускулатуре, т.е. вследствие хронической гиперактивации эргорефлекса (ЭРф) (Aimo A. et al., 2021; Alam M, Smirk F.H., 1937; Alam M, Smirk F.H., 1938; Florea W.G. et al., 1999; Pardaens S. et al., 2014). Степень активности эргорефлекса отражает выраженность МСН (Scott A.C. et al., 2003; Grieve D.A. et al., 1999). Эргорефлекс был впервые описан в 1937 году (Alam M, Smirk F.H., 1937); в 1996 году была стандартизована методика исследования его активности (Pieroli M.F. et al., 1996).

На выраженность миопатии сердечной недостаточности оказывает влияние нарушение экспрессии генов, ответственных за развитие и дифференцировку мышечных волокон (МВ) скелетной мускулатуры. В частности, важную роль в ремоделировании мышечной ткани в ответ на хроническую гипоксию играют митоген-активированные протеинкиназы (МАПК, англ. - MAPK). При прогрессировании сердечной недостаточности активируется каждая из трёх ветвей сигнального пути МАПК, независимо от природы заболевания (Liu R. et al., 2016). Роль МАПК в регенерации скелетных мышц, была показана на крысиных и клеточных моделях (Li C. et al., 2016; Takeshima H. et al., 2012). Повышение активности МАПК-сигнального пути приводит к нарушению дифференцировки стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры (СКППМ), а фармакологическое ингибирование МАПК способствует восстановлению регенераторного потенциала СКППМ (Bernet J.D. et al., 2014; Cosgrove V.D. et al., 2014).

У здоровых лиц мышечная ткань способна к быстрой и эффективной регенерации (Egan V. et al., 2013), что обеспечивается стволовыми клетками скелетной мускулатуры, которые локализованы в зрелом мышечном волокне между сарколеммой и базальной пластиной (Keire P. et al., 2013). На фоне прогрессирования ХСН механизмы активации стволовых клеток скелетной мускулатуры могут нарушаться (Gosker H.R. et al., 2000; Laflamme M.A., Murry C.E., 2011; Springer J. et al., 2017; Qiao L. et al., 2019; Yu H. et al., 2017).

Нарушение функции СКППМ - важный фактор развития МСН (Loncar G. et al., 2016; Springer J. et al., 2017). Активация потенциала развития, роста и регенерации скелетных мышц является важным дополнением в лечении и профилактике миопатии сердечной недостаточности (Lecourt S. et al., 2010). Клетки-предшественники скелетных мышц, способствующие регенерации и росту скелетных мышц, могут быть перспективной терапевтической мишенью Adams V. et al., 2017). Анализ функциональных свойств СКППМ,

полученных от пациентов с ХСН, и поиск методов воздействия на регенераторный потенциал СКППМ является актуальным.

Ввиду значительной роли миопатии сердечной недостаточности в развитии клинических проявлений и прогрессировании ХСН, особое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения, среди которых важная роль отведена физическим тренировкам (ФТ) (Vasurau A.V. et al., 2016).

Физические тренировки - самый физиологичный способ активации биологических резервов адаптации к физической нагрузке и снижения активности эргорефлекса (Арутюнов Г.П. с соавт., 2018; Aimo A. et al., 2021) и одно из наиболее перспективных направлений терапии больных ХСН, дополняющее комплексную медикаментозную терапию (Cattadori G. et al., 2018; Giallauria F. et al., 2018; Wilhelm M., 2018). При регулярном выполнении физических нагрузок метаболизм в мышечной ткани сдвигается в сторону аэробного окисления, при этом снижается продукция молочной кислоты и протона водорода – стимуляторов эргорефлекса (Scott A.C. et al., 2003; Piepoli M.F. et al., 2011).

Персонализированный подход в расчете режима физической реабилитации (ФР) должен быть безопасным и эффективным, и, следовательно, основанным на научном подходе к анализу механизмов адаптации организма к физическим нагрузкам.

Степень разработанности темы исследования

Согласно рекомендациям российского национального общества специалистов по сердечной недостаточности и Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020) ФН показана всем больным хронической сердечной недостаточностью, находящимся в стабильном состоянии. Однако при расчете тренировочного режима существуют трудности организационного порядка: индивидуальный подбор вида, продолжительности, частоты и интенсивности физической нагрузки, контроль эффективности и безопасности физических тренировок (Cattadori G. et al., 2018; Giallauria F. et al., 2018; O'Connor C.M. et al., 2009; Wilhelm M., 2018), так как общепризнанные средства диагностики и единые принципы управления процессами адаптации организма к ФН в настоящее время отсутствуют.

Режим физических тренировок предложено рассчитывать, исходя из 60-70% объема кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки (VO_{2peak}) (Арутюнов Г.П. и др., 2018; Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Минздрава России, 2020; Piepoli M.F. et al., 2011), хотя нагрузка данной интенсивности сопровождается быстрым развитием метаболического ацидоза и утомления пациента, что препятствует длительному выполнению тренировки (Лелявина Т.А. и др., 2016, 2017).

Существует необходимость в разработке персонализированного метода расчета режима физической реабилитации больным сердечной недостаточностью, основанного на знании патогенетических аспектов развития сердечной недостаточности, анализе биологических резервов адаптации к физической нагрузке. Подобный персонализированный режим физических тренировок не должен вызывать быстрого утомления, что может повысить у больного мотивацию и приверженность к предписанному лечению.

Таким образом, анализ адаптационных систем организма, участвующих в выполнении физической нагрузки, оценка активности эргорефлекса у больных клинически выраженной сердечной недостаточностью, разработка патофизиологически обоснованных подходов к расчету режима физических тренировок, оценка их влияния на клинические проявления сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке, активность эргорефлекса, структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани является актуальной.

Цель исследования

Разработать патофизиологически обоснованный подход к расчету программ персонализированных физических тренировок и оценить их безопасность и эффективность у больных сердечной недостаточностью.

Задачи исследования

1. Изучить динамику содержания лактата, рН крови, минутной вентиляции и объема кислорода, поглощенного в ходе кардиореспираторного теста у больных хронической сердечной недостаточностью; оценить физиологическое значение и диагностический потенциал лактатного порога.
2. На основании оценки динамики содержания лактата крови и объема кислорода, поглощенного в ходе кардиореспираторного теста, разработать методику подбора интенсивности физических тренировок.
3. Оценить активность эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и изучить возможность применения данного показателя в качестве дополнительного диагностического маркера выраженности хронической сердечной недостаточности.
4. У больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса оценить и сопоставить эффективность аэробных тренировок, рассчитанных на основании определения лактатного порога - 25-30% VO_{2peak} , и тренировок, рассчитанных на основании 60% VO_{2peak} , в отношении толерантности к физической нагрузке, структурно-функциональных показателей миокарда, активности эргорефлекса, отдельных маркеров системного воспаления и качества жизни.
5. Оценить регенераторный потенциал стволовых клеток поперечнополосатой мышечной ткани *in vivo* и *in vitro* у больных хронической сердечной недостаточностью и сопоставить полученные данные с аналогичными показателями здоровых добровольцев.
6. Оценить динамику морфометрических параметров и изменения транскриптома скелетной мускулатуры у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса исходно и после курса физической реабилитации.

Научная новизна

1. Показано, что выполнение тренировок с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога, т.е. соответствующей 25-30% VO_{2peak} , способствует улучшению переносимости физической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.
2. Определена значимость активности эргорефлекса в качестве дополнительного

неинвазивного маркера выраженности хронической сердечной недостаточности и динамической оценки эффективности физической реабилитации; обоснована необходимость воздействия на активность эргорефлекса с целью уменьшения выраженности и предупреждения прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

3. Установлено, что регулярные физические тренировки с интенсивностью на уровне 25-30% VO_{2peak} , более эффективны в отношении динамики активности эргорефлекса, выраженности сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, отдельных маркеров системного воспаления по сравнению тренировками, интенсивность которых устанавливалась на уровне 60% VO_{2peak} .
4. Выявлено положительное влияние длительных аэробных тренировок, рассчитанных на основании определения лактатного порога, на структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.
5. Впервые показано, что в стандартизованных условиях *in vitro* регенераторный потенциал стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры пациентов с хронической сердечной недостаточностью сохранен и не отличается от регенераторного потенциала стволовых клеток здоровых добровольцев.
6. Продемонстрирована эффективность аэробных тренировок с интенсивностью на уровне 25-30% VO_{2peak} в отношении уменьшения диаметра мышечных волокон и площади эндомизия скелетной мускулатуры больных хронической сердечной недостаточностью.
7. Установлено, что выполнение аэробных тренировок с интенсивностью на уровне лактатного порога, ассоциировано с увеличением экспрессии генов, ответственных за структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани больных сердечной недостаточностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработана и запатентована методика поэтапного анализа компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке, включающих динамику содержания лактата, рН крови, минутной вентиляции и объема кислорода, поглощенного в ходе кардиореспираторного теста, у здоровых лиц и больных хронической сердечной недостаточностью.
2. Разработана и запатентована научно обоснованная методика расчета интенсивности регулярных физических нагрузок с помощью оценки динамики содержания лактата крови, позволяющая оптимизировать интенсивность, продолжительность и улучшить переносимость аэробных тренировок у больных хронической сердечной недостаточностью.
3. Показано, что оценка активности эргорефлекса может быть использована в качестве дополнительного неинвазивного маркера выраженности хронической сердечной недостаточности, при этом снижение активности эргорефлекса ассоциировано с уменьшением функционального класса хронической сердечной недостаточности.
4. Разработан и запатентован способ активации физиологической инверсии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.

Методология и методы исследования

В исследование включены результаты обследования 510 индивидуумов: 98 здоровых добровольцев, 115 больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и 297 пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса, наблюдающиеся в диспансерной группе научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период с 2012 г. по 2021 г. Набор использованных материалов исследования соответствует методологическому уровню обследования пациентов сердечно-сосудистого профиля. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Объем кислорода, поглощенного на уровне лактатного порога, соответствует 25-30% VO_{2peak} , тесно связан с функциональным классом хронической сердечной недостаточности, достигается всеми больными сердечной недостаточностью при выполнении пробы с физической нагрузкой, что определяет обоснованность выбора данного показателя в качестве основы для расчета режима физической реабилитации.
2. Гиперактивность эргорефлекса ассоциирована с большей выраженностью хронической сердечной недостаточности, сниженной толерантностью к физической нагрузке, повышенным содержанием в крови отдельных маркеров системного воспаления, что дает возможность применения активности эргорефлекса в качестве дополнительного неинвазивного маркера тяжести сердечной недостаточности.
3. Выполнение больными сердечной недостаточностью длительных аэробных тренировок, режим которых рассчитывали на основании лактатного порога, что соответствует 25-30% VO_{2peak} , способствует снижению активности эргорефлекса, уменьшению выраженности сердечной недостаточности и активности отдельных маркеров системного воспаления, улучшению качества жизни в большей степени, чем тренировки, режим которых рассчитывали на основании 60% VO_{2peak} .
4. У больных хронической сердечной недостаточностью аэробные тренировки с интенсивностью на уровне 25-30% VO_{2peak} обеспечивают лучшую переносимость физических нагрузок, возможность выполнения более длительных тренировок, активацию физиологической инверсии ремоделирования миокарда в большей степени, чем аэробные тренировки с интенсивностью на уровне 60% VO_{2peak} .
5. Стволовые клетки мышечной ткани пациентов с хронической сердечной недостаточностью сохраняют свою функциональность: их дифференцировка в стабильных условиях *in vitro* не отличался от дифференцировки стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры здоровых добровольцев.
6. Выполнение длительных аэробных тренировок ассоциировано с уменьшением диаметра мышечных волокон и площади эндомизия, изменением регуляции метаболических сигнальных путей и экспрессии генов, ответственных за дифференцировку и развитие скелетных мышц.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Достоверность результатов настоящего исследования обеспечена многообразием применяемых методов, соответствующих цели и задачам исследования, статистической значимостью результатов, согласованностью полученных и имеющихся данных.

Результаты выполненных исследований доложены на международных и российских конференциях: на 3-ем всемирном конгрессе по сердечной недостаточности, Стамбул, Турция; на конгрессах ОССН с международным участием в 2014 г., 2017 - 2021г.г., Москва; на всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Безопасный спорт", 2014 г.; на форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых 1-2 июня 2018 г., г. Кемерово; на IX Всероссийской Конференции с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности, посвященной памяти Е.Е. Никольского, «Новые подходы к изучению классических проблем», Москва, 18-21 марта 2019 г.; на IV Национальном конгрессе по регенеративной медицине, Москва 20–23 ноября 2019 г.; на Форуме Молодых кардиологов, Самара, 2020 г.; на IV Петербургском инновационном форуме, Санкт-Петербург, 27-29 мая 2021 г.; на Европейских конгрессах по сердечной недостаточности в 2013-2021 г.г.; на Всемирном конгрессе кардиологов, 2014 г.; на Европейских конгрессах по реабилитации, 2014 г., 2015г., 2016 г.; на Конференции молодых ученых СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова, апрель 2015г.; на Конгрессах европейского общества кардиологов в 2017 - 2020 г.г.; на Алмазовском медицинском молодежном форуме, май 2019г.; на 12 интернациональной конференции по кахексии и патологии мышечной ткани, 2019 г., Германия; на III Инновационном петербургском медицинском форуме, 2020 г., Санкт-Петербург; на Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием в 2017 г., Санкт-Петербург, 2018, г. Москва, Екатеринбург, 2019 г., Казань, 2020 г., Санкт-Петербург, 2021 год.

По теме диссертации опубликовано 73 печатные работы, из них 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы кардиологических отделений №3, №8 и амбулаторной службы, а также учебный процесс кафедры патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Вклад автора состоял в создании рабочей гипотезы исследования, анализе литературных данных, организации обследования пациентов и непосредственном участии в нем, а также в динамическом наблюдении за исследованными пациентами, в составлении, заполнении и регистрации базы данных, анализе и обобщении полученных клинических и лабораторных результатов, в исследовании образцов биопсии икроножной мышцы, активности эргорефлекса, в разработке, оформлении и регистрации 3 патентов и одной базы данных пациентов, созданной на основании исследования персонализированного способа расчета режима аэробных тренировок.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, 3 глав собственных данных, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 38 рисунками. Список литературы содержит 47 отечественных и 498 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

В настоящей работе, в соответствии с целями и задачами, приняли участие 510 исследуемых: 98 здоровых добровольцев, 115 больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и 297 больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Работа состоит из трех фрагментов, представленных в табл. 1.

Таблица 1 - Фрагменты работы

№ фрагмента	Фрагмент 1	Фрагмент 2	Фрагмент 3
Цель	Исследование динамики содержания лактата, рН крови, объема минутной вентиляции легких и объема кислорода, поглощаемого при физической нагрузке	Исследование активности эргорефлекса	Сравнительный анализ эффективности и безопасности персонализированных аэробных тренировок различной интенсивности
Характеристика исследуемых	115 больных ХСН II-IV ФК, 98 ЗД	115 больных ХСН II-IV ФК	297 больных ХСН III ФК

Примечание: ЗД – здоровые добровольцы, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Все этапы исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Все участники исследования подписали информированное согласие, форма которого была одобрена Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Статистическая обработка данных. Обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0, различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Категориальные показатели описывались частотами и процентами, для анализа применялись критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Помимо основных показателей, для оценки и сравнения их динамики вводилась новая переменная – дельта (вычисляемая в абсолютных значениях и в % от первоначального значения, Δ). Для количественных данных выполнялась проверка нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не

отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей ($Me [LQ; UQ]$).

Для определения влияния категориальных переменных на нормально распределенные данные использовались критерии t-test или ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ), с post-hoc анализом. Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовался критерий Манна-Уитни (в случае сравнения 2-х групп) или критерий Краскела-Уоллиса (в случае 3-х групп). Исследование зависимости переменных друг от друга было выполнено методом линейной регрессии. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычислялся коэффициент корреляции Спирмена, оценивающий меру связи между признаками.

Исследование динамики содержания лактата, рН крови, минутной вентиляции, объема поглощаемого кислорода при физической нагрузке у здоровых добровольцев и у больных с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса

Дизайн исследования. В исследование включали больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и практически здоровых добровольцев.

Критерии включения для больных хронической сердечной недостаточности - симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса, фракция выброса левого желудочка <45%, стабильное клиническое состояние в течение 2-х недель, возраст - 18-65 лет, индекс массы тела - 19-28 кг/м², способность выполнить кардиореспираторный тест, оптимальная медикаментозная терапия, включающая максимально переносимые дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, при застое - диуретики; и, по показаниям, сердечные гликозиды и нитраты, сердечную ресинхронизирующую терапию, реваскуляризация миокарда; наблюдение кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности - сотрудника консультационно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, подписанное информированное согласие (ИС).

Критерии невключения для больных хронической сердечной недостаточностью - хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) GOLD 3-4, сахарный диабет, острый миокардит, перенесенные инфаркт миокарда (ИМ) и тромбоэмболия легочной артерии < 6 недель, аортокоронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) < 6 мес., поражение мышц иной этиологии кроме хронической сердечной недостаточности, выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, содержание гемоглобина в крови менее 121 г/л у женщин и менее 131 г/л у мужчин, наличие противопоказаний для выполнения кардиореспираторного тестирования, низкая приверженность врачебным рекомендациям.

Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса и у здоровых добровольцев. Кардиореспираторный тест выполняли на беговой дорожке модели: GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры «Oxycos Pro» (Jeger, Германия). Нагрузочные протоколы были персонифицированы таким образом, чтобы каждый участник исследования достиг субмаксимального усилия за 8-12 мин; исследуемые были инструктированы на выполнение максимально переносимой физической нагрузки.

Нагрузочную пробу прекращали при появлении одышки, усталости, болей в ногах (16-18/20 баллов по шкале Борга), при повышении систолического артериального давления (САД) более 210 мм. рт. ст., при снижении систолического артериального давления на 25% от исходного, развитии резкой слабости, головокружения или по просьбе исследуемого, при появлении на ЭКГ устойчивых ишемических изменений, частой групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции предсердий, нарушений атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости.

В течение теста непрерывно регистрировали 12-канальную ЭКГ, АД измеряли каждые 2 мин. В режиме анализа дыхательного цикла «breath by breath» с автоматическим усреднением данных за 10 сек регистрировали и комплексно оценивали: объем минутной вентиляции (V_E), дыхательный резерв (BR), вентиляторные эквиваленты по углекислому газу (V_E/V_{CO_2}), объем поглощенного кислорода (VO_2). Критерием максимального усилия являлось достижение «плато» VO_2 (отсутствие прироста объема поглощаемого кислорода на фоне увеличения мощности выполняемой нагрузки), значения дыхательного обменного отношения (RER) - 1,20, достижение максимальной расчетной частоты сердечных сокращений (G. Balady, 2010).

За 5 дней до основного тестирования все участники исследования для ознакомления с процедурой выполнили предварительный кардиореспираторный тест, затем - диагностический субмаксимальный кардиореспираторный тест.

Перед проведением диагностического кардиореспираторного тестирования исследуемым устанавливали катетер в локтевую вену. Забор крови осуществлялся 1 раз в покое и затем каждую минуту до окончания физической нагрузки. Уровень лактата, pH и HCO_3 венозной крови определяли на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, USA) с помощью наборов картриджей CG4.

Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса

Дизайн исследования. В исследование включали больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.

Критерии включения и невключения - те же, что и в 1 фрагменте.

Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса. Исследование активности эргорефлекса выполнялось с использованием аппаратуры для эргоспирометрических исследований «Oxuson Pro» (Jeger, Германия).

Использовали стандартизованную методику (PE-RCO, M.F. Piepolli, 1996) – постнагрузочной региональной циркуляторной окклюзии. Перед проведением пробы выполнялась оценка максимальной силы сжатия кисти при помощи динамометра. Проба выполнялась со сжатием динамометра с силой, составляющей 50% от максимальной для каждого исследуемого. Проводилось две нагрузочные пробы с 30-минутным интервалом для отдыха:

1) контрольная проба – повторяющееся сжатие динамометра с нагрузкой, составляющей 50% от максимальной в течение 3 мин; пациент видел перед собой экран, где отображалась кривая силы сжатия, чтобы поддерживать соответствующий уровень нагрузки;

2) проба с окклюзией: через 30 минут отдыха повторялся прежний протокол, но за 10 секунд до прекращения физической нагрузки на предплечье на 1 минуту накладывалась манжета и раздувалась до давления, на 30 мм. рт. ст. превышающего максимальное достигнутое при выполнении контрольной пробы.

Во время выполнения теста регистрировалась 12-канальная ЭКГ, измеряли диастолическое артериальное давление (ДАД), объем минутной вентиляции легких, оценивали газообмен.

Чувствительность эргорецепторов количественно определяли, как процентную долю дыхательной и гемодинамической реакции на нагрузку, поддерживаемую циркуляторной окклюзией в течение третьей минуты, по сравнению с третьей минутой восстановления во время выполнения контрольной пробы. Чувствительность эргорецепторов рассчитывали по следующему уравнению:

$$[(\text{Восстановление/Нагрузка}) + \text{РЦО} - (\text{Восстановление/Нагрузка}) - \text{РЦО}] * 100,$$

где Нагрузка — объем минутной вентиляции легких (или диастолического артериального давления, или объема выделенной углекислоты) в среднем за последние 30 секунд нагрузки, Восстановление — объем минутной вентиляции легких в среднем за последние 30 секунд третьей минуты восстановления, РЦО — регионарная циркуляторная окклюзия.

Pierpoli et al. оценивали чувствительность эргорефлекса в основном с точки зрения адаптации системы дыхания к циркуляторной окклюзии. В настоящем исследовании оценивали динамику объема минутной вентиляции легких, объема выделенной углекислоты и диастолического артериального давления.

Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса выполнялось по методике, описанной в 1 фрагменте.

Оценка выраженности системного воспаления. Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование крови в соответствии с текущими клиническими стандартами. Забор крови производился между 7.00 и 9.00 утра натощак. Число форменных элементов крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе SISMEX XT-1800. В качестве маркеров воспалительной реакции оценивались абсолютное количество лейкоцитов и моноцитов, относительное количество моноцитов (Waterhouse D.F. et al., 2008; Nozawa N. et al., 2010).

Сравнительный анализ безопасности и эффективности аэробных тренировок различной интенсивности

Дизайн исследования. Критерии включения для больных хронической сердечной недостаточности - симптомы хронической сердечной недостаточности III функционального класса, фракция выброса левого желудочка <45%, стабильное клиническое состояние в течение 2-х недель, возраст – 18-65 лет, индекс массы тела – 19-28 кг/м², способность выполнить кардиореспираторный тест, оптимальная медикаментозная терапия, включающая максимально переносимые дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, при застое - диуретики; по показаниям, сердечные гликозиды и нитраты, сердечную ресинхронизирующую терапию, реваскуляризация миокарда; наблюдение кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности – сотрудника

консультационно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, подписанное информированное согласие.

Критерии невключения для больных хронической сердечной недостаточностью – аналогичны использованным в 1 и 2 фрагментах исследования, дополнительно исключали больных с активным воспалением, инфекциями; состоянием после оперативного вмешательства <6 месяцев, острой ревматической лихорадкой, инфекционным эндокардитом, заболеваниями суставов.

Приверженность к рекомендациям оценивал лечащий врач: если пациент был не привержен, ему предлагали досрочно завершить исследование. Все больные вели дневник физической реабилитации, в котором ежедневно отмечали: выполнение/невыполнение тренировки, артериальное давление и частоту сердечных сокращений до и после физической нагрузки. Заполнение дневника наблюдений контролировал и анализировал лечащий врач.

Все пациенты находились на диспансерном наблюдении сотрудников научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в течение 9 мес. и получали оптимальную медикаментозную терапию, которая в исследуемых группах существенно не различалась, а также рекомендации по питанию и образу жизни.

Расчет требуемого объема выборки для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 при сравнении двух групп производили по таблице по величине d/SD , где d - предварительная оценка величины эффекта (наименьшая разность в средних, которая клинически значима), SD - принятое стандартное отклонение наблюдений, одинаковое в каждой из 2 групп. Расчет требуемого объема выборки выполнили на основании предполагаемых изменений VO_{2peak} , ожидаемых на фоне физической реабилитации. Подставив эти данные в таблицу (0,656), получили реальный суммарный объем выборки с учетом выбывания для 2 групп исследования – 98 больных.

Пациентов распределяли методом конвертов в соотношении 1:4 в две группы: основную (ОГ), пациентам которой интенсивность физических тренировок рассчитывали на основании определения лактатного порога (ЛП); и группу сравнения (ГС), пациентам которой расчет интенсивности нагрузки осуществляли согласно существующим рекомендациям, на основании 60% VO_{2peak} . В результате в основную группу вошло 237 больных, в группу сравнения – 60 больных.

Пациенты обеих групп выполняли физические тренировки в виде дозированной ходьбы. В основной группе скорость тренировочной ходьбы устанавливали на уровне 95% от скорости, индивидуально достигнутой на уровне лактатного порога (ЛП), с периодичностью занятий – ежедневно, продолжительностью каждой тренировочной сессии – 60 мин., длительностью тренировочного периода до контрольного обследования – 12 недель. Через 3 месяца после повторной оценки лактатного порога интенсивность занятий корректировалась. 55 больным основной группы через 4-6 недель после начала тренировок была увеличена продолжительность ежедневной ходьбы с 60 мин. до 90 мин, эта подгруппа длительной ходьбы (ОГ_{90мин}) была выделена для дополнительного анализа.

Больные группы сравнения выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, зарегистрированной на уровне 60% VO_{2peak} , 3-5 раз в неделю, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (M. Piepoli, 2011, 2016).

Первые 2 недели пациенты тренировались под наблюдением кардиолога - специалиста по сердечной недостаточности на тредмиле, затем больные выполняли тренировочную ходьбу самостоятельно.

При выполнении контрольного кардиореспираторного тестирования через 3 месяца больным основной группы вновь оценивали скорость ходьбы на уровне лактатного порога и режим тренировочной нагрузки пересчитывали. В группе сравнения через 3 месяца режим физической реабилитации пересчитывали по 60% VO_{2peak} .

Ход исследования представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Ход исследования

Исследование \ Этап	Включение в исследование (исходно)	3 месяца	9 месяцев
Оценка функционального класса хронической сердечной недостаточности, физический статус, текущая терапия	+	+	+
Оценка нежелательных явлений	+	+	+
Кардиореспираторное тестирование	+	+	+
Расчет режима тренировочной ходьбы	+	+	
Выполнение эхокардиографии	+	-	+
Оценка эргорефлекса	+	-	+
Биопсия икроножной мышцы	n=16	-	n=8
Оценка качества жизни	+	-	+
Оценка содержания моноцитов и лейкоцитов крови	+	+	+

Первичная конечная точка исследования для 3 фрагмента работы – динамика объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки (VO_{2peak}).

Вторичные конечные точки исследования для 3 фрагмента работы – динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности, активности эргорефлекса, отдельных маркеров системного воспаления, качества жизни, структурно-функциональных показателей миокарда.

Критерии достаточного ответа на физические тренировки: снижение активности эргорефлекса (по ΔVE) $\geq 15\%$, повышение $VO_{2peak} \geq 10\%$ от исходного уровня.

Исходно, через 3 и 9 месяцев оценивалось качество жизни при помощи Миннесотского опросника качества жизни, данные кардиореспираторного тестирования, эхокардиографии, активность эргорефлекса, содержание моноцитов и лейкоцитов крови. Биопсию икроножной мышцы выполняли исходно и после курса персонализированных аэробных тренировок с целью оценки изменений метаболизма, структуры поперечнополосатой мышечной ткани, регенераторного потенциала стволовых клеток поперечнополосатой скелетной мускулатуры и регуляции активности метаболических сигнальных путей, ответственных за строение и функцию мышечных волокон.

Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиореспираторное тестирование выполняли на беговой дорожке модели: GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры «Oxuson Pro» (Jeger, Германия). Нагрузочный протокол представлял собой унифицированный рамп-протокол, состоящий из 49 ступеней

с длительностью ступени, составляющей 15 сек. В остальном исследование не отличалось от описанного ранее в 1 фрагменте.

Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью. Исследование активности эргорефлекса не отличалось от описанного ранее во 2 фрагменте.

Определение биологических резервов адаптации к физической нагрузке. Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов при постепенно возрастающей физической нагрузке оценивали по изменению уровня лактата, рН и HCO_3 в венозной крови и изменению показателей газообмена: VO_2 , VCO_2 , VE, VE/VCO_2 . Точку респираторной компенсации определяли по графику VE/VCO_2 в момент начала его увеличения.

Оценка выраженности системного воспаления. Исследование активности системного воспаления не отличалось от описанного ранее во 2 фрагменте.

Эхокардиографическое исследование. Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате Philips iE-33. Используя одно- и двумерный режим сканирования, определяли: поперечный размер левого предсердия, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДРлж, КСРлж), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу (в см.). Эти величины являлись исходными для расчётов показателей: массы миокарда левого желудочка. Для расчета конечно-диастолического (КДО, мл) и конечно-систолического (КСО, мл) объемов левого желудочка, фракции выброса левого желудочка использовали метод дисков (модифицированный алгоритм Simpson).

Исследование качества жизни. КЖ оценивали с помощью Миннесотского опросника, разработанного для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Rector T.S. et al., 1987).

Исследование образцов биопсии икроножной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев.

Получение образцов биопсии икроножной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев. Биопсию икроножной мышцы выполнили 16 исследуемым (всего 24 образца): исходно у 3 здоровых добровольцев и 13 больных хронической сердечной недостаточностью, а также повторно после курса физической реабилитации - 8 больным сердечной недостаточностью. Процедуру осуществлял хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Для последующего гистологического исследования забирали мышечный лоскут размером 2×2 см, который затем рассекали с формированием двух лоскутов 1×1 см. Часть образцов немедленно перемещали в жидкий азот для дальнейшего гистологического исследования и выделения мРНК. Другую часть образцов немедленно использовали для выделения стволовых клеток скелетной мускулатуры.

Для гистологического исследования образцы мышечной ткани не менее 24 ч. фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине на фосфатном буфере (рН 7.4), обезживали в серии этанола возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки по стандартной гистологической методике. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, поперечные мышечным волокнам, готовили с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония), окрашивали гематоксилином Майера и эозином (Bio-Optica, Италия).

Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM750 (Германия) при окуляре 10, объективе 4, 10, 40, 100. Фотосъёмку выполняли с помощью фотокамеры ICC50 (Leica, Германия). Для каждой биопсии выполняли 20 измерений в 5 полях зрения, площадью $0,33 \times 0,25$ мм каждое поле, при объективе $\times 10$, окуляре $\times 40$. Исследования выполнены с помощью сотрудников научно-исследовательской лаборатории патоморфологии НКЦ патоморфологии.

Определение диаметра мышечных волокон и площади эндомизия. Анализ диаметра мышечных волокон и площади эндомизия в скелетных мышцах выполняли с использованием гистологических препаратов скелетной мускулатуры пациентов до и после персонализированных аэробных тренировок. Диаметр мышечных волокон анализировали следующим образом: изображение получали с помощью светового микроскопа Axio Observer.Z1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Йена, Германия) и программного обеспечения ZEN Pro/desk с конечным увеличением 100. Для анализа были выбраны только миофибриллы с симметричной формой и четкими границами. Размер определялся количественно путем измерения минимального диаметра волокон эллиптической формы в поперечном сечении. Оценивали диаметр 50-20 волокон, используя не менее 5 микрофотографий каждого образца при использовании программного обеспечения AxioVision.

Площадь эндомизия рассчитывали, как описано ранее исходно или после периода тренировок (M. De Bruin, 2014). Внутри пучка мышечных волокон эндомизий определяется как соединительная ткань, окружающая отдельные миофибриллы. На изображениях выбирали участки, содержащие только миофибриллы и эндомизий (участки содержащие разрывы препарата и фиброзную ткань исключали из анализа). Для сегментации и анализа изображений использовался модуль ZEN Intellesis, который использует платформу машинного обучения для сегментации и анализа изображений. Для каждой точки использовали не менее пяти независимых изображений, расчеты проводились «слепым» методом. Эндомизий окрашивали желтым цветом, ядра - красным. Площадь эндомизия оценивали по площади желтого окрашивания, пересчитывали к общей площади выбранного региона и представляли в процентах. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Очистка и выделение стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры. Стволовые клетки поперечнополосатой мускулатуры выделяли ферментативно в соответствии с протоколами, описанными ранее (M. E. Danoviz, 2012, N. Smolina, 2015). Изолированные мышцы помещали в раствор фермента, механически измельчали ножницами и обрабатывали 60 мин при 37°C в 5 мл отфильтрованной 0,1% коллагеназы I (C0130, Sigma-Aldrich, Германия). После обработки суспензию клеток центрифугировали в течение 5 мин при $1000 \times g$, а супернатант отбрасывали. Затем гранулы клеток помещали в среду для пролиферации (DMEM, дополненную 10% FCS) на чашки для культивирования клеток и культивировали до 80% слияния. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Протокол миогенной дифференцировки стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры. Слияние некоторых клеток происходило без внешних стимулов, после чего была индуцирована дифференцировка стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры.

В среду DMEM добавляли 2% лошадиной сыворотки. Культуры были взяты для экспериментов на седьмой день после индукции, когда миотрубки были четко визуализированы. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Выделение и секвенирование рибонуклеиновой кислоты. РНК выделяли из мышечных биопсий с использованием ExtractRNA (#BC032, Evrogen); качество устанавливали с помощью Bioanalyser 2100 (Agilent Technologies), используя BA RNA nano kit; концентрации РНК были определены на Nanodrop 1000 (Thermo Scientific). Библиотеки для секвенирования 3'-концевых последовательностей мРНК были подготовлены с использованием набора Quantseq 3'mRNA-Seq Library Prep Kit for Illumina (FWD) (Lexogen). Секвенирование РНК проводили на Illumina MiSeq в режиме одноконцевого чтения. Длина прочтений составляла 150 пар нуклеотидов, среднее число ридов - 0,93 млн на образец. Результаты секвенирования образцов, описанных в настоящей работе, выложены в открытую базу данных GEO под номером GSE134698. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Иммуноцитохимическое исследование. Клетки, посеянные на покровные стекла, фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 10 мин при 4°C, а затем обрабатывали 0,02% Тритоном X-100 в течение 5 мин. Неспецифическое связывание блокировали инкубацией в 15% FCS в течение 30 мин, затем в течение одного часа вводили первичные антитела: к тяжелой цепи миозина (MF20, MAB4470, R&D Systems, США). Вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 546/Alexa-488 (Молекулярные зонды, США), наносили в течение 45 мин при комнатной температуре. Ядра были окрашены с помощью DAPI (Молекулярные зонды, США). Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Обработка данных секвенирования рибонуклеиновых кислот. Для определения молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического эффекта персонализированных аэробных ФН, выполнили мРНК-секвенирование на парах образцов биопсии икроножной мышцы, полученных от пациентов с ХСН исходно и после курса ФТ. Для сравнения образцов до и после тренировок был составлен список дифференциально экспрессируемых генов, важных для развития и функционирования скелетных мышц, и применен анализ обогащения набора генов (GSEA).

Необработанные данные были получены в формате FASTQ непосредственно из MiSeq. Качество оценивалось с помощью программы FastQC (v0.11.5) (доступно онлайн по адресу: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>). Фильтрация ридов и удаление адаптерных последовательностей выполнены с помощью программы fastp (v0.20.0). Прочтения были выровнены на геном человека GRCh38.p12, используя маппер STAR v2.5 и аннотацию GENCODE v28.

Выровненные риды подсчитывались с помощью программы featureCounts. Топ 12000 наиболее экспрессируемых генов были выбраны после квантильной и логарифмической нормализации для анализа дифференциальной экспрессии. Дифференциально экспрессируемые гены определяли с помощью программного пакета DESeq2 для R. Данные были нормализованы в парах образцов для каждого пациента, разница в экспрессии была рассчитана между двумя состояниями: до и после физической нагрузки. Значения p-value

скорректированы с помощью процедуры Бенджамини-Хохберга и отфильтрованы с применением критерия FDR=0.1.

Анализ обогащения набора генов (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) проводился для нахождения активированных и деактивированных молекулярных путей с использованием пакета fgsea (10), наборы генов были взяты из базы данных Gene Ontology Biological Processes; критерий значимости для путей FDR=0.1. Исследования выполнены с помощью сотрудников института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование динамики содержания лактата, рН крови, объема минутной вентиляции легких, объема кислорода, поглощаемого при физической нагрузке у здоровых добровольцев и у больных с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса

Обследовано 115 больных ХСН II-IV ФК возраст - 51 [28;63], индекс массы тела (ИМТ) – 23 [20;26] кг/м², ФВлж – 36 [21;39] %. Причины развития сердечной недостаточности: ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и 98 здоровых добровольцев, возраст – 45 [32;57] лет, ИМТ – 25 [22;27] кг/м², ФВлж – 67 [63;72] % (таб. 3).

При предварительном клинико-лабораторном обследовании у здоровых добровольцев не выявили заболеваний сердечно-сосудистой, легочной и мышечной систем, способных повлиять на результаты КРТ. С целью исключения патологии системы дыхания выполнили спирометрию: патологии бронхолегочной системы не выявили. Всем участникам определили уровень гемоглобина, значение которого соответствовало норме (121,4-150,6 г/л), и в среднем составило 135,8±2,5 г/л.

Исходные характеристики исследованных представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Исходные характеристики исследованных (фрагмент 1)

Показатель \ Группа	Здоровые добровольцы	Больные ХСН II ФК	Больные ХСН III ФК	Больные ХСН IV ФК
Число исследованных, n, %	98 (100)	37 (29)	60 (57)	18 (14)
Мужчины, n (%)	91 (90)	37 (100)	47 (82)	14 (75)
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	45 [32;57]	50 [26;63]	49 [25;64]	52 [27;66]
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	25 [22;27]	23 [20;26]	25 [19;28]	24 [21;28]
ФВлж, %, Me [LQ; UQ]	67 [63;72]	36 [21;39]	32 [19;39]	30 [18;39]
ИБС, n (%)	-	25 (70)	30 (53)	11 (58)
ДКМП, n (%)	-	12 (30)	28 (47)	7 (42)
ФП, n (%)	-	4 (13)	6 (11)	2 (11)
АГ в анамнезе, n (%)	-	18 (47)	30 (53)	10 (54)
иАПФ/АРА, n (%)	-	37 (100)	58 (100)	18 (100)
β-адреноблокаторы, n (%)	-	37 (100)	58 (100)	18 (100)
АМКР, n (%)	-	33 (90)	51 (93)	16 (91)
Диуретики, n (%)	-	37 (100)	58 (100)	18 (100)
СРТ, n (%)	-	7 (23%)	11 (20%)	3 (15%)

АКШ, n (%)	-	12 (34%)	12 (23%)	6 (30%)
------------	---	----------	----------	---------

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АКШ - аортокоронарное шунтирование, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ДКМП -дилатационная кардиомиопатия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВлж – фракция выброса левого желудочка, ФП - фибрилляция предсердий, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль.

Показатели нагрузочного тестирования здоровых добровольцев представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели нагрузочного тестирования у здоровых добровольцев и больных хронической сердечной недостаточностью на пике физической нагрузки

Показатель	Группа	Здоровые добровольцы	Больные ХСН		
			II ФК	III ФК	IV ФК
VO_{2peak} , мл/мин/кг, Me [LQ; UQ]		32 [16;51]	18,0 [13;27]	14,5* [10,5;18]	10,2*# [6,4;12]
V_E/VCO_2 , Me [LQ; UQ]		26 [36;21]	43*# [32;69]	58* [47;76]	78 [57;90]
Пиковая мощность нагрузки, Вт, Me [LQ; UQ]		170 [100;340]	70 [65;130]	55* [35;64]	40*# [30;60]
V_E , л/мин, Me [LQ; UQ]		77 [68;113]	57 [43;95]	42* [35;64]	32* [21;57]

Примечание: LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль, V_E - объем минутной вентиляции, VO_2 - объем поглощенного кислорода на 1 кг массы тела, V_E/VCO_2 - вентиляторный эквивалент по углекислому газу; * - достоверность различий показателей у больных ХСН II ФК и III ФК; III ФК и IV ФК, $p < 0,01$; # - достоверность различий показателей больных ХСН II ФК и IV ФК, $p < 0,01$.

Динамика содержания лактата крови больных ХСН и здоровых добровольцев на фоне ФН представлена на рис. 1. При интенсивности ФН, соответствующей 27 [25;30] % VO_{2max} , уровень лактата возрастал и на пике ФН его значение у ЗД составило 9,7 [9,1;11,7] ммоль/л, у больных ХСН II, III и IV ФК - 5,3 [4,6;6,1], 4,4 [3,9;4,9], 3,2 [2,9;3,5] ммоль/л, соответственно. Таким образом, при интенсивности ФН, соответствующей 27 [25;30] % VO_{2max} , было выявлено значительное увеличение содержание лактата крови, свидетельствующее об исчерпывании резервов организма по поглощению образующегося иона лактата: мышечными волокнами, печенью, миокардом. При этом регистрировали резкий (пороговый) перелом кривой, отражающей содержание лактата в крови. Далее содержание лактата крови увеличивалось постепенно (рис. 1).

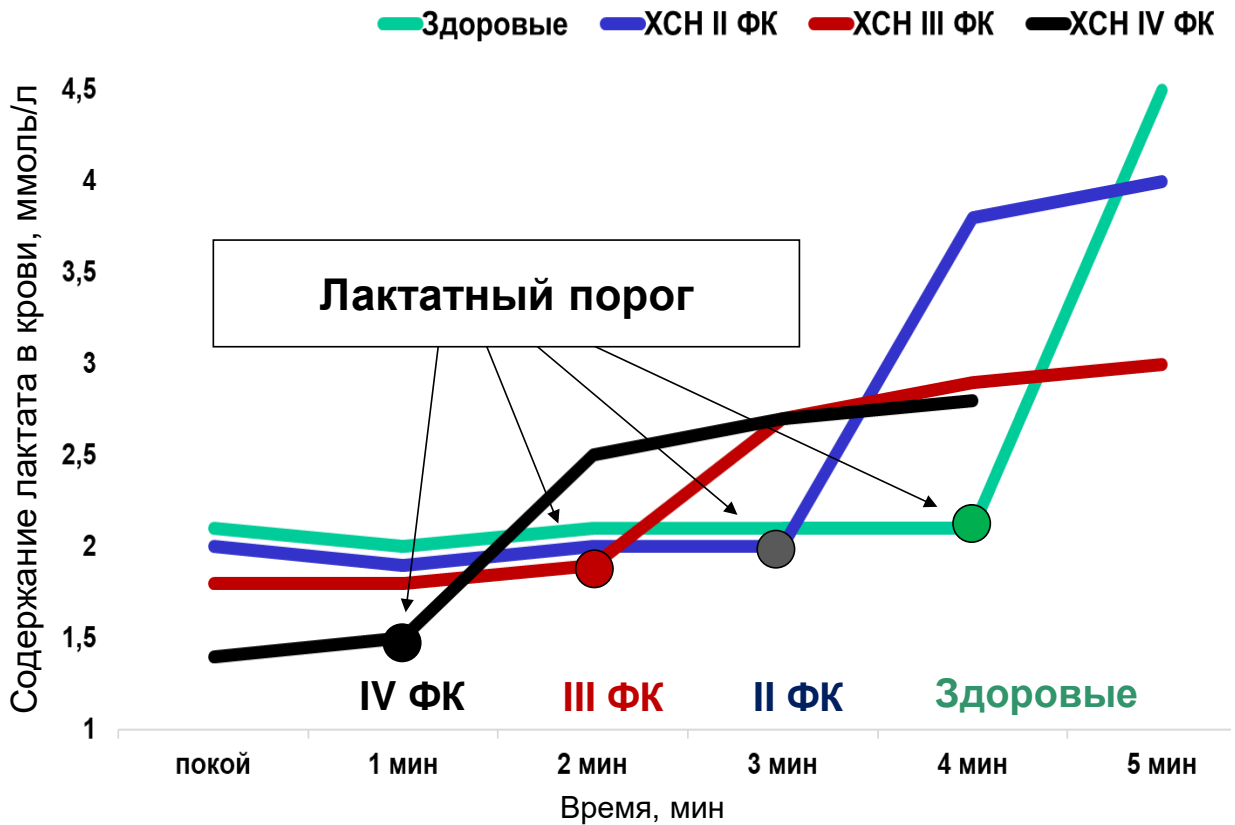
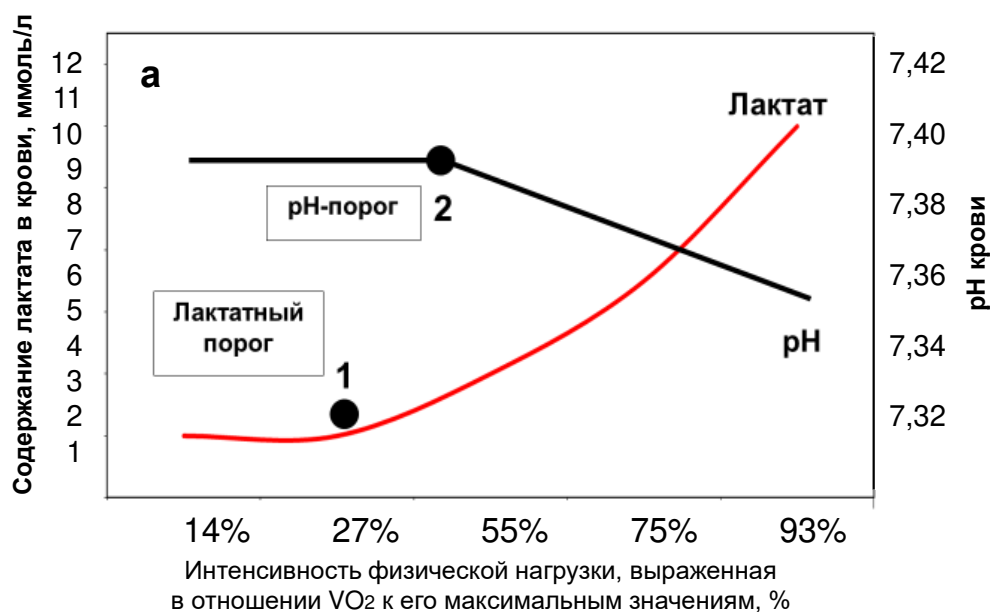


Рис. 1 - Динамика содержания лактата в венозной крови при физической нагрузке

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ось X - интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении VO_2 к его максимальным значениям, ось Y - содержание лактата в венозной крови в моль/л.

В состоянии покоя значение pH составило 7,38 [7,36;7,40]. В начале ФН pH крови значимо не менялось. Однако при ФН $\geq 45\%$ от VO_{2peak} выявили начало снижения pH; этот феномен регистрировался позже начала увеличения содержания лактата в крови (рис. 5, 6), что можно объяснить действием буферных систем организма, нейтрализующих избыток протонов водорода. Снижение pH свидетельствовало о развитии метаболического ацидоза.



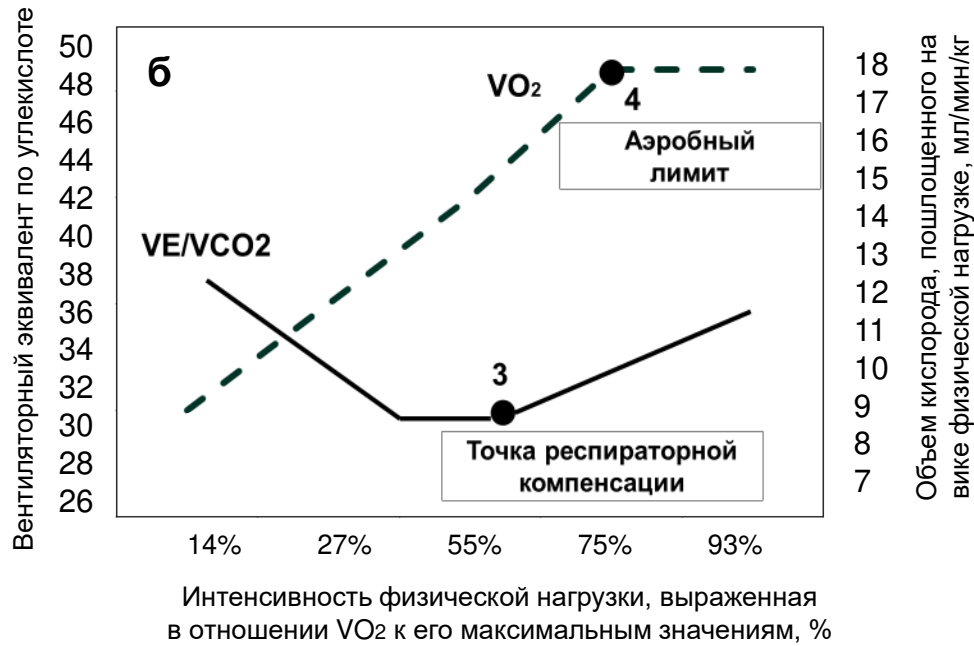


Рис. 2 - Типичная динамика содержания лактата и pH венозной крови, объема поглощаемого кислорода (VO_2), вентиляторного эквивалента по CO_2 (VE/VCO_2) при непрерывно возрастающей физической нагрузке

Примечание: а) Точка 1 соответствует началу резкого увеличения содержания лактата крови – лактатный порог; точка 2 соответствует началу снижения pH крови – pH-порог; б) точка 3 – соответствует началу повышения вентиляторного эквивалента по углекислоте (VE/VCO_2) - точка респираторной компенсации; точка 4 соответствует моменту ФН, когда аэробный метаболизм достиг кульминации и дополнительное увеличение образования энергии аэробным путем далее невозможно – аэробный лимит; ось X - интенсивность физической нагрузки, выраженная в процентном отношении VO_2 к его максимальным значениям.

Увеличение мощности ФН сопровождалось активацией энергообразования в мышечном волокне, в т.ч. интенсифицировался анаэробный гликолиз в цитоплазме МВ. Это приводило к повышению производства молочной кислоты и закономерному накоплению ионов лактата в мышечной ткани и в крови. Увеличение уровня лактата сопровождалось увеличением дыхательного обменного отношения, объема выделения CO_2 , объема минутной вентиляции легких.

Наряду с ионом лактата в мышечной ткани и в крови в эквивалентных количествах накапливались протоны водорода, что приводило падению pH. Снижение pH было ассоциировано с повышением чувствительности периферических хеморецепторов к гипоксии и повышением активности периферического хеморефлекса, что сопровождалось приростом объема минутной вентиляции легких, гипервентиляцией по CO_2 – на графике вентиляторного эквивалента по углекислоте регистрировали точку респираторной компенсации (ТРК).

VO_2 увеличивался линейно по мере возрастания мощности ФН до определенного момента. Далее, несмотря на увеличение мощности ФН, VO_{2peak} практически не изменялся (рис. 2). При интенсивности ФН >90% от VO_{2max} у здоровых добровольцев и у одного пациента с ХСН II ФК было зарегистрировано «плато» VO_2 : 1) свидетельство достижения

предела возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем по доставке O_2 , и предела возможностей митохондрий работающих мышц по утилизации O_2 ; 2) свидетельство того, что увеличение образования энергии аэробным путем далее невозможно, прирост мощности ФН с этого момента обеспечивался дополнительной интенсификацией анаэробного метаболизма.

Таким образом, у здоровых добровольцев и у больных ХСН II-IV ФК выделены 4 этапа истощения компенсаторно-приспособительных механизмов организма к ФН. Первый этап - увеличение содержания лактата крови - лактатный порог. Второй этап - снижение рН венозной крови - рН-порог порог. Третий - точка респираторной компенсации. Четвертый - кульминация аэробного метаболизма - аэробный лимит.

Использование предложенного метода определения этапов компенсации энергетических затрат при ФН помогает более гибко стратифицировать больных по переносимости физической нагрузки. В группе больных ХСН II ФК только 4% исследуемых достигли аэробного лимита, 78% больных достигли ТРК, 100% - рН-порога и лактатного порога. Из 60 больных ХСН III ФК никто не достиг аэробного лимита, 41% исследуемых достигли ТРК, 100% - достигли рН-порога и лактатного порога. Возможность достижения ТРК зависит от тяжести ХСН: ни один пациент с ХСН IV ФК при выполнении КРТ не достиг ТРК, тест с ФН прекращался в связи с развитием у больных выраженной одышки, слабости, утомляемости, усталости в ногах 17-18/20 по шкале Борга, но 100% достигли рН-порога и лактатного порога. Таким образом, при выполнении КРТ все больные ХСН достигают рН-порога и лактатного порога.

В ходе корреляционного анализа была выявлена значимая обратная связь: 1) между ФК ХСН и $VO_{2ЛП}$ и $VO_{2рН}$, $r_{ЛП} = -0,7$, $p < 0,01$; $r_{рН} = -0,5$, $p < 0,01$ (рис. 3); 2) между давностью ХСН и объемом кислорода, поглощенного на уровне ЛП и рН-П, $r_{ЛП} = -0,5$, $p < 0,05$; $r_{рН} = -0,5$, $p < 0,05$.

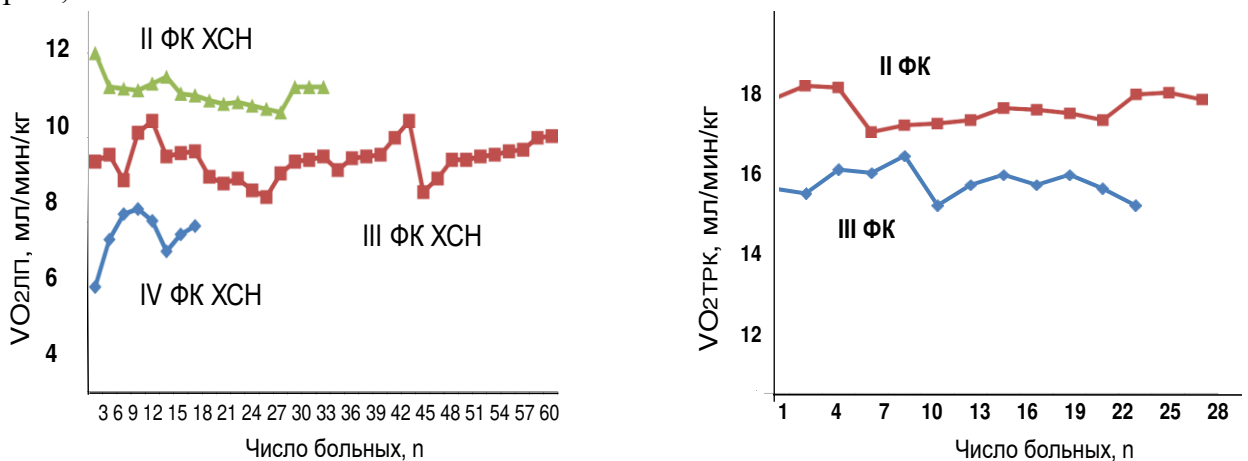


Рис. 3 - Диагностическая значимость этапов биологической адаптации к физической нагрузке у больных сердечной недостаточностью

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, $VO_{2ЛП}$ - объем кислорода, поглощенного при достижении лактатного порога, $VO_{2ТРК}$ - объем кислорода, поглощенного при достижении точки респираторной компенсации.

Показана диагностическая значимость оценки лактатного порога с целью определения выраженности ХСН. Достижение лактатного порога в 100% всеми больными

ХСН обуславливают выбор интенсивности тренировочных нагрузок на уровне лактатного порога в качестве физиологически оправданного для пациентов с ХСН.

Исследование активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса

Обследовано 115 больных ХСН II-IV ФК, возраст - 51 [28;63], ИМТ – 23[20;26], ФВлж – 36 [21;39] %. Причины развития сердечной недостаточности: ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия.

Исходные характеристики больных представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Исходные характеристики пациентов (фрагмент 2)

Показатель \ ФК ХСН	II ФК	III ФК	IV ФК
Число исследуемых, n, %	37 (29)	60 (57)	18 (14)
Мужчины, n (%)	37 (100)	47 (82)	14 (75)
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	50 [26;63]	49 [25;64]	52 [27;66]
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	23 [20;26]	25 [19;28]	24 [21;28]
ФВлж, %, Me [LQ; UQ]	36 [21;39]	32 [19;39]	30 [18;39]
ИБС, n (%)	25 (70)	30 (53)	11 (58)
ДКМП, n (%)	12 (30)	28 (47)	7 (42)
ФП, n (%)	4 (13)	6 (11)	2 (11)
АГ в анамнезе, n (%)	18 (47)	30 (53)	10 (54)
иАПФ/АРА, n (%)	37 (100)	58 (100)	18 (100)
β-адреноблокаторы, n (%)	37 (100)	58 (100)	18 (100)
АМКР, n (%)	33 (90)	51 (93)	16 (91)
Диуретики, n (%)	37 (100)	58 (100)	18 (100)
СРТ, n (%)	7 (23%)	11 (20%)	3 (15%)
АКШ, n (%)	12 (34%)	12 (23%)	6 (30%)

Примечание: Аббревиатуры те же, что и в таблице №3.

Результаты исследования активности эргорефлекса у больных сердечной недостаточностью различной степени выраженности представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты исследования активности эргорефлекса

Показатель \ ФК ХСН	II ФК	III ФК	IV ФК
(ΔДАД1- ΔДАД2), мм. рт. ст., Me [LQ; UQ]	12.5 [8;26]	18* [12;36]	27.0# [15;34]
(Δ V _{E1} - Δ V _{E2}), л/мин, Me [LQ; UQ]	4.1 [3,1;8]	9.3* [6,4;15]	11.7# [8.1;19]
(Δ \dot{V} CO ₂₁ -Δ \dot{V} CO ₂₂), мл/мин/кг, Me [LQ; UQ]	101.5 [68;250]	164.5* [115;303]	190.0# [171;389]

Примечание: ДАД - диастолическое артериальное давление, ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль, V_E - объем минутной вентиляции легких, VCO₂ – объем выделенного углекислого газа; *- достоверность различий между показателями II ФК и III ФК – p <0,05; #- достоверность различий между показателями III ФК и IV ФК – p <0,05.

Большая активность ЭРф выявлена у пациентов с большей выраженностью сердечной недостаточности (ФК ХСН: $r=0,57$, $p=0,005$), более низкой толерантностью к физической нагрузке (VO_{2peak} : $r=-0,67$, $p=0,01$) и с повышенным содержанием моноцитов крови ($r=0,63$, $p=0,01$) (рис. 4). Связи активности ЭРф с этиологией ХСН, полом, возрастом, ИМТ не установлено.

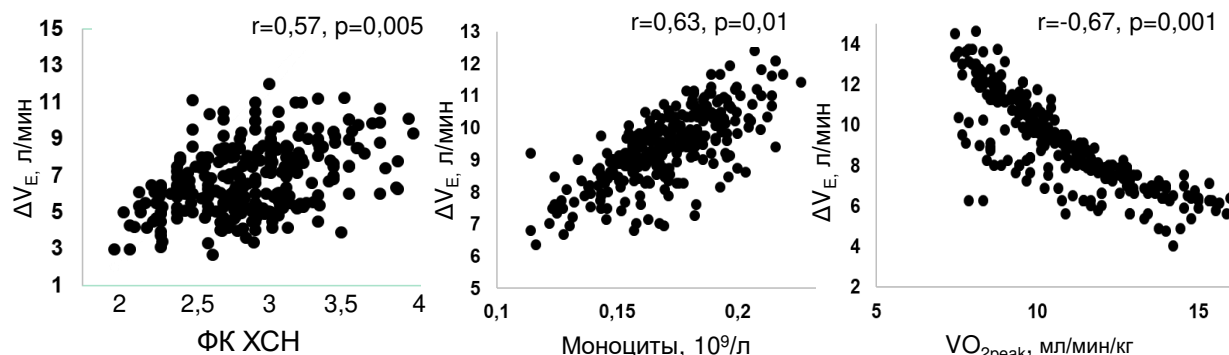


Рис. 4 - Связь активности эргорефлекса, выраженности хронической сердечной недостаточности, активности отдельных маркеров системного воспаления и толерантности к физической нагрузке

Примечание: ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ΔV_E – изменение активности эргорефлекса в ходе пробы с регионарной циркуляторной окклюзией, VO_{2peak} – объем кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки.

Таким образом, установлена связь активности эргорефлекса с выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности, что обуславливает выбор активности ЭРф в качестве дополнительного диагностического маркера выраженности сердечной недостаточности и терапевтической мишени при ХСН.

Результаты сравнительного анализа безопасности и эффективности аэробных тренировок

Обследовано 297 больных ХСН III ФК, возраст - 55 [37;63] лет, ИМТ – 22 [21;26] кг/м², ФВлж – 33 [19; 39] %.

Терапия больных в исследуемых группах существенно не различалась (табл. 7). Исходные характеристики исследуемых больных представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Исходные характеристики больных (фрагмент 3)

Показатель	Группа	ОГ	ГС	p
Число больных, n		237	60	
Мужчины, n (%)		176 (75)	36 (60)	=0,03
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]		55.00 [47; 60]	54.50 [43;60]	=0,99
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]		25.00 [21; 27]	24.80 [21; 26]	=0,56
ФВлж, %, Me [LQ; UQ]		25.00 [20;30.5]	26.00 [18;30]	=0,071
NT-proBNP, пг/мл, Me [LQ; UQ]		2835.00 [1235;4634]	2428.00 [1039; 4485]	=0,051

ИБС+АГ, n (%)	158 (67)	35 (58)	=0,312
ДКМП, n (%)	79 (33)	25 (42)	=0,12
АГ в анамнезе, n (%)	130 (55)	30 (50)	=0,307
ФП, n (%)	29 (12)	6 (10)	=0,04
иАПФ/АРА, n (%)	237 (100)	60 (100)	=0,25
β -адреноблокаторы, n (%)	237 (100)	60 (100)	=0,19
АМКР, n (%)	212 (90)	54 (91)	=0,61
Диуретики, n (%)	237 (100)	60 (100)	=0,37
СРТ, n (%)	52 (22)	9 (15)	=0,014
АКШ, n (%)	73 (30)	19 (28)	=0,10

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АКШ - аортокоронарное шунтирование, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ГС – группа сравнения, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОГ – основная группа, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП - фибрилляция предсердий, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль.

Из 297 больных, включенных в протокол, из исследования выбыли 23 человека: 13 больных (5%) – из ОГ, 10 (17%) – из ГС ($p=0,02$); причины: у 10 человек - нежелание продолжать тренировки, у 5 – трансплантация сердца, у 6 – госпитализация по причинам, не связанным с ХСН, у 2 – госпитализация, связанная с декомпенсацией ХСН на фоне ОРВИ. По причине отсутствия приверженности к рекомендациям 10 человек вышли из исследования: в ОГ - 3 человека, в ГС – 7. Таким образом, завершили исследование в ОГ – 224 (95%), в ГС – 50 (83%) пациентов.

Исходно исследуемые группы не отличались по возрасту, ИМТ, ФВлж.

При выполнении контрольного КРТ через 3 мес. больным ОГ вновь оценивали скорость ходьбы на уровне ЛП и режим тренировочной нагрузки пересчитывали. Увеличение скорости ходьбы на уровне ЛП после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 94% (210 человек) ОГ. В ГС через 3 мес. режим ФТ пересчитывали по 50% VO_{2peak} , увеличение скорости ходьбы на этом уровне после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 70% больных ГС (35 человек).

Динамика выраженности хронической сердечной недостаточности. После 9 месяцев персонализированных аэробных физических нагрузок выраженность ХСН уменьшилась до II ФК у 75% пациентов ОГ, у 44% больных – в ГС ($p=0,003$).

Динамика толерантности к физической нагрузке. Основные показатели этапов включения компенсаторных механизмов при ФН - $VO_{2ЛП}$ и толерантность к ФН - VO_{2peak} , в ОГ повысились в большей степени, чем в ГС (таб. 8): $VO_{2ЛП}$ повысилось на 24% и 15% ($p=0,01$), соответственно; и VO_{2peak} - на 45% и на 17%, соответственно ($p=0,005$). Таким образом, аэробные ФТ, рассчитанные с помощью определения ЛП, в большей степени способствовали увеличению ТФН и улучшению клинического состояния пациентов, чем тренировки, режим которых был рассчитан традиционным методом.

Динамика активности эргорефлекса. Исходно по результатам корреляционного анализа выявили статистически значимые прямые связи активности ЭРф (по ΔV_E) и VO_{2peak} ($r=-0,67$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и биологическими резервами адаптации к ФН ($VO_{2лп}$) ($r=-0,72$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и абсолютным количеством моноцитов периферической крови ($r=0,42$, $p=0,02$). Связи ЭРф с этиологией ХСН ($r=0,2$, $p=0,05$), полом ($r=0,18$, $p=0,06$), возрастом ($r=0,21$, $p=0,03$), ФВлж ($r=0,22$, $p=0,05$) не зарегистрировали, обнаружили слабую связь активности ЭРф с наличием ФП ($r=0,34$, $p=0,01$).

После проведения тренировок у больных ОГ зарегистрировали более выраженное, по сравнению с больными ГС, снижение активности ЭРф (рис. 5, табл. 8): по уровню ДАД - на 40%, по V_E - в ОГ на 53%, по VCO_2 - на 38%, а в ГС - на 21%, 23% и 15%, соответственно ($p_{ДАД} = 0,002$, $p_{V_E} = 0,001$, $p_{VCO_2} = 0,04$) (табл. 8).

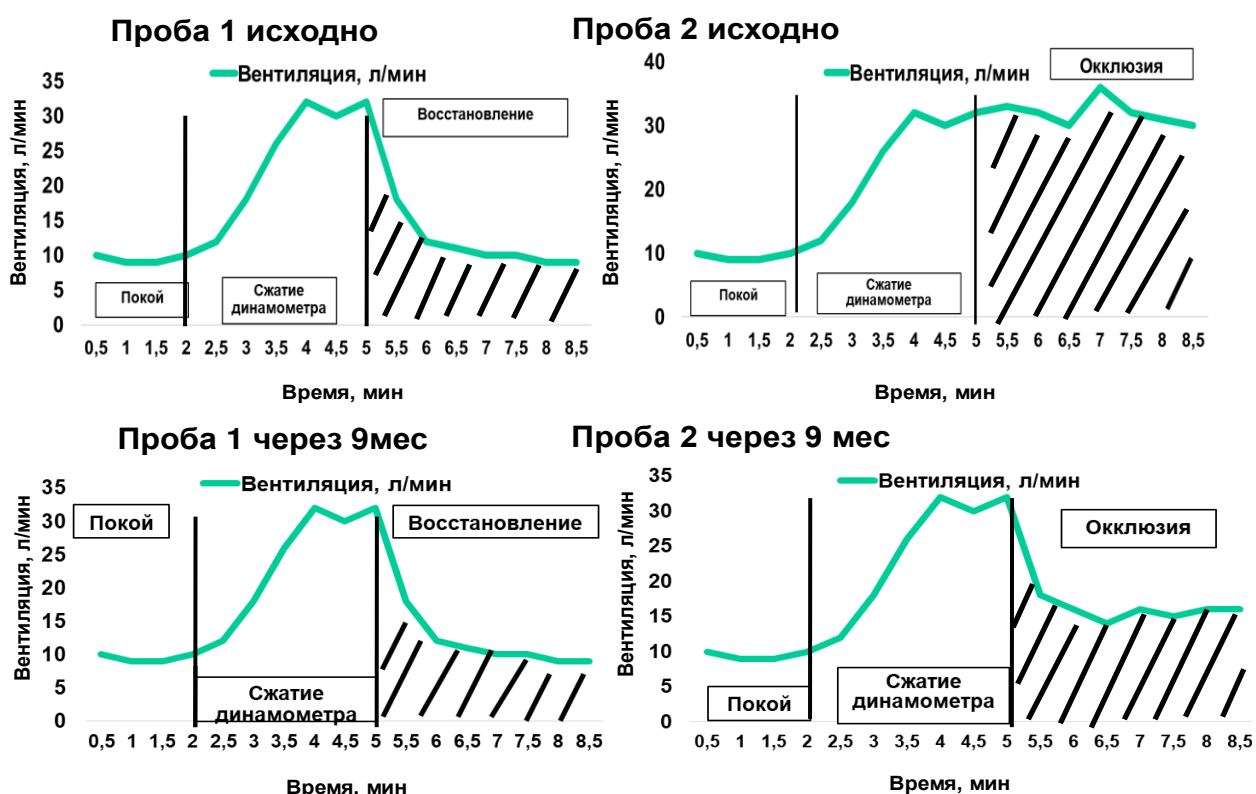


Рис. 5 - Исследование активности эргорефлекса на примере регистрации динамики минутной вентиляции легких у больного хронической сердечной недостаточностью III функционального класса до и после курса тренировок

После завершения периода ФТ, когда у части пациентов ФК ХСН снизился до II (NYHA), была выявлена прямая ассоциация величины ЭРф (по ΔV_E) с большей выраженностью ХСН ($r=-0,57$, $p=0,01$) и связи между снижением активности ЭРф (по ΔV_E), повышением показателей $VO_{2лп}$ ($r=-0,55$, $p=0,001$), VO_{2peak} ($r=0,49$, $p=0,001$), снижением содержания моноцитов крови ($r=0,63$, $p=0,01$).

Динамика активности отдельных маркеров системного воспаления. В основной группе в большей степени уменьшалась активность отдельных маркеров системного воспаления, чем в ГС (табл. 8).

Обобщенные данные по динамике выраженности ХСН, ТФН, активности ЭРф и системного воспаления представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Динамика исследованных показателей в группах с различным режимом физических тренировок

Показатель \ Группа	ОГ		ГС		p	
	исходно	9мес	исходно	9мес	рог- ГСисходно	рог- ГС9мес
VO _{2ЛП} , Ме [LQ; UQ]	8,4 [6,5;9,9]	10,3 [8,9;12,5]	8,5 [6,6;10,1]	9,5 [7,6;10,7]	p=0,07	p=0,001
VO _{2реак} , Ме [LQ; UQ]	14,4 [11,1;17,1]	18 [15,9;24,7]	13,8 [11,6;16,5]	Ме [LQ; UQ]	p=0,1	p=0,005
Активность эргорефлекса						
(ΔДАД1-ΔДАД2), мм.рт.ст, Ме [LQ; UQ]	18 [12;36]	18 [12;35]	10 [7;16]	16 [12;32]	p=0,053	p=0,02
(Δ V _{E1} - Δ V _{E2}), л/мин, Ме [LQ; UQ]	9 [6,3;15,7]	3,4 [2;6]	8,7 [6,5;15]	7,1 [5,4;14]	p=0,05	p=0,001
(ΔV̇CO ₂₁ -ΔV̇CO ₂₂), мл/мин/кг, Ме [LQ; UQ]	163 [99;313]	101 [75;178]	170[107;298]	143 [95;284]	p=0,2	p=0,04
Маркеры системного воспаления						
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [LQ; UQ]	8,31 [6,1;9,67]	6,35 [4,32;6,98]	8,15 [6,55;9,53]	8,25 [6,55;9,98]	p=0,066	p=0,01
Моноциты, 10 ⁹ /л, Ме [LQ; UQ]	0,81 [0,75;0,93]	0,64[0,58;0,76]	0,8 [0,75;0,92]	0,77 [0,73;0,87]	p=0,09	p=0,005

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, LQ – нижний квартиль, Ме – медиана, V_E - объем минутной вентиляции, VO_{2ЛП} - объем кислорода, поглощенного на уровне ЛП, VO_{2реак} - объем кислорода, поглощенного на пике ФН, VCO₂ - объем выделенной углекислоты, UQ – верхний квартиль, Δ – динамика исследуемых показателей.

В настоящем исследовании выявили обратную связь VO_{2ЛП} с активностью отдельных маркеров системного воспаления: Δ VO_{2ЛП} и Δ абсолютного количества моноцитов периферической крови (r=0,67, p=0,01), Δ VO_{2ЛП} и Δ лейкоцитов (r=0,63, p=0,04).

Выявленные в настоящем исследовании прямые связи активности ЭРф с выраженностью сердечной недостаточности, определяемой по ФК ХСН, с показателями активности отдельных маркеров системного воспаления; и обратные связи активности ЭРф с толерантностью к физической нагрузке (VO_{2реак}), свидетельствуют о тесных патогенетических взаимоотношениях гиперактивности ЭРф и выраженности клинических проявлений ХСН.

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда. 55 больным ОГ через 4-6 недель после начала тренировок была увеличена продолжительность ежедневной ходьбы с 60 мин. (ОГ_{60мин}) до 1,5-2 ч, эта подгруппа длительной ходьбы (ОГ_{90мин}) была выделена для дополнительного анализа (табл. 9).

Таблица 9 - Характеристики больных основной группы с режимом тренировок различной длительности

Признак	Основная группа		p ОГ _{60мин} и ОГ _{90мин}
	ОГ _{60мин}	ОГ _{90мин}	
Число больных, n	182	55	-
Мужчины, n (%)	133 (75)	52 (93)	=0,04
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	53.00 [42; 59]	56.00 [48; 63]	=0,05
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	24.00 [20; 27]	25.00 [20; 27]	=0,07
ФВлж, %, Me [LQ; UQ]	25.00 [20;30.5]	25.00 [20;30.5]	=0,05
NT-proBNP, пг/мл, Me [LQ; UQ]	26185.00 [1309;4060]	2877.00 [1467;4789]	=0,06
ИБС, n(%)	118 (65)	31 (57)	=0,04
ДКМП, n(%)	64 (35)	24 (43)	=0,04
АГ в анамнезе, n(%)	91 (50)	51 (93)	=0,02
ФП, n (%)	18 (10)	7 (12)	=0,08
иАПФ/АРА, n (%)	182(100)	55 (100)	=0,1
β-адреноблокаторы, n (%)	182(100)	55 (100)	=0,15

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АКШ - аортокоронарное шунтирование, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ГС – группа сравнения, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОГ_{60мин} – длительность ходьбы 60 мин, ОГ_{90мин} – длительность ходьбы более 90 минут, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП - фибрилляция предсердий, LQ – нижний квартиль, Me – медиана, UQ – верхний квартиль.

В подгруппе ОГ_{90мин} выявлено статистически значимое уменьшение КСОлж, КДОлж, размеров ЛП, а также более выраженное, чем в ГС и ОГ_{60мин}, увеличение ФВлж (рис. 6, 7).

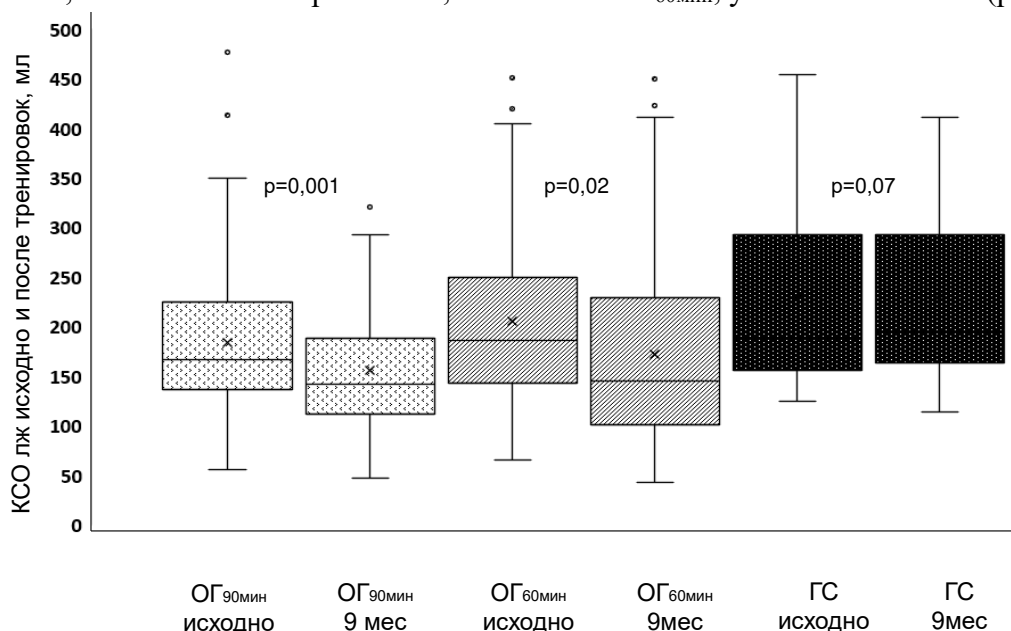


Рис. 6 - Динамика конечно-систолического объема левого желудочка в зависимости от длительности тренировок

Примечание: ГС – группа сравнения, КСОлж - конечно-систолический объем левого желудочка, ОГ_{60мин} – пациенты с длительностью ходьбы 60 минут, ОГ_{90мин} – пациенты с длительностью ходьбы более 90 минут; p – достоверность различий показателей внутри каждой группы исходно и после курса физических тренировок.

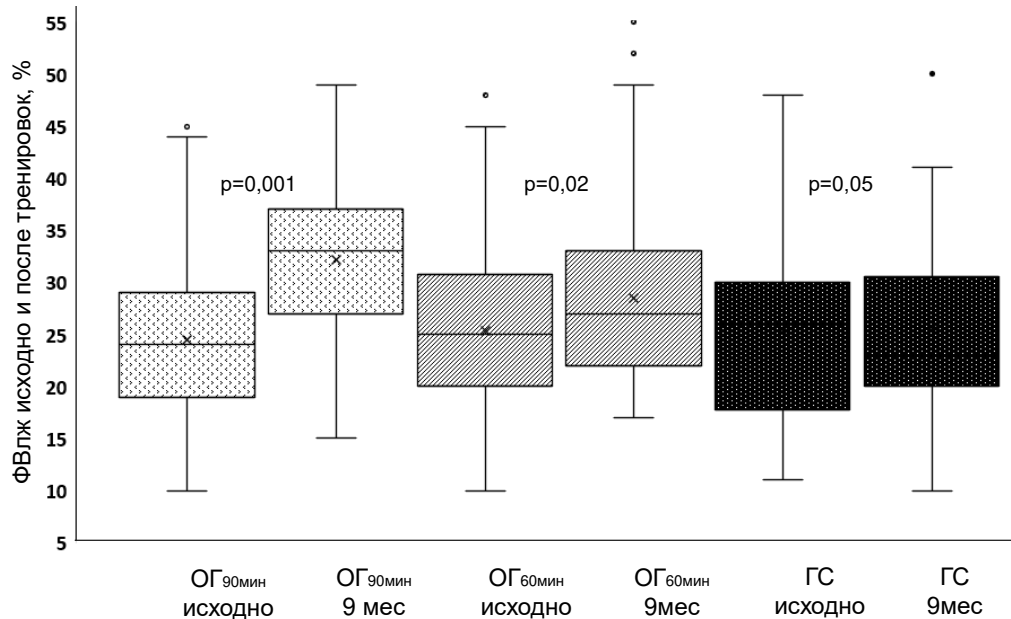


Рис. 7 - Динамика фракции выброса левого желудочка в зависимости от длительности тренировок

Примечание: ГС – группа сравнения, ОГ_{60мин} – пациенты с длительностью ходьбы 60 минут, ОГ_{90мин} – пациенты с длительностью ходьбы более 90 минут, ФВлж – фракция выброса левого желудочка; p – достоверность различий показателей внутри каждой группы исходно и после курса физических тренировок.

В ОГ_{90мин} у 73% больных ФВлж увеличилась более, чем на 10% от исходного уровня, p=0,02; у 23% - ФВлж увеличилась менее, чем на 10%; у 4% - ФВлж не изменилась или уменьшилась.

В ОГ_{60мин} у 48% больных ФВлж увеличилась более, чем на 10% от исходного уровня, p=0,018; у 31% - ФВлж увеличилась менее, чем на 10%; у 21% - ФВлж не изменилась или уменьшилась.

В ГС у 23% больных ФВлж увеличилась более, чем на 10% от исходного уровня, p=0,014; у 52% - ФВлж увеличилась менее, чем на 10%; у 25% - ФВлж не изменилась или уменьшилась.

Исследование динамики качества жизни. Результаты анкетирования по MLHFQ представлены в табл. 10. Разница между данными MLHFQ у пациентов основной и контрольной групп после курса тренировок была статистически значима (p < 0,01).

Таблица 10 - Динамика качества жизни

Показатель	ОГ		ГС		p	
	исходно	9мес	исходно	9мес	рог-ГСисходно	рог-ГС9мес
КЖ, баллы, Ме [LQ; UQ]	47 [25,5;59]	25 [14;37]	46 [25;60]	34 [19;48]	p=0,3	p=0,01

Примечание: КЖ – качество жизни, LQ – нижний квартиль, Ме – медиана, UQ – верхний квартиль.

Таким образом, персонифицированные аэробные тренировки у больных ХСН III ФК, рассчитанные на основании определения ЛП, уменьшают выраженность ХСН, повышают ТФН, уменьшают активность ЭРф и отдельных маркеров системного воспаления, способствуют развитию физиологической инверсии ремоделирования миокарда и улучшению качества жизни в большей степени, чем аэробные тренировки, рассчитанные на основании $60\% \text{VO}_{2\text{peak}}$.

Исследование образцов биопсии икроножной мышцы. Исходно в образцах биопсии икроножной мышцы больных ХСН было выявлено увеличение площади эндомизия, увеличения диаметра и дезорганизация МВ (рис. 8) по сравнению с аналогичными показателями здоровых добровольцев.

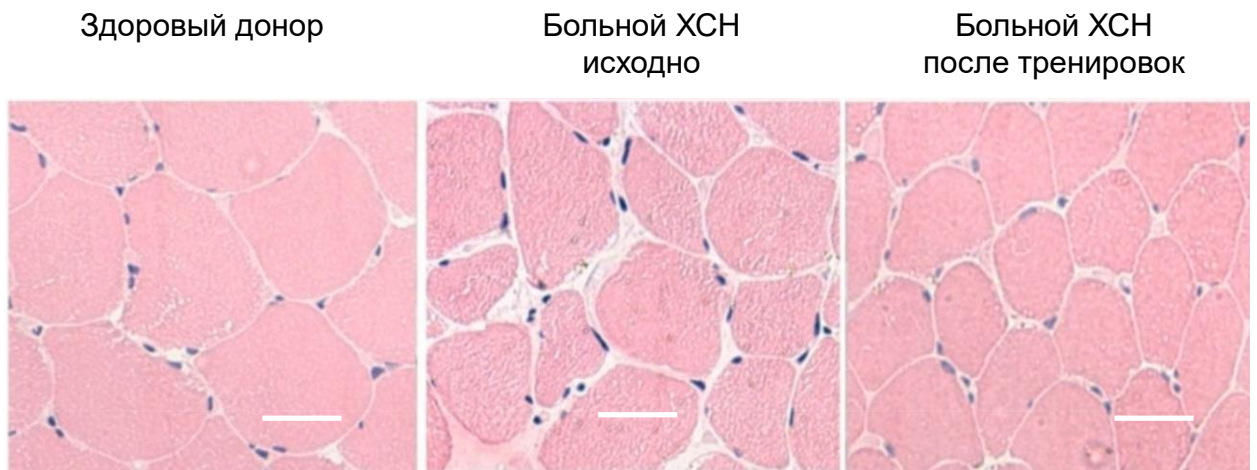


Рис. 8 - Образцы ткани икроножной мышцы здорового добровольца и больного хронической сердечной недостаточностью исходно и после курса аэробных физических тренировок

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Масштабная линейка соответствует 20 мкм.

Изменения площади эндомизия и диаметра мышечных волокон. Пример фрагмента изображения, подготовленного для анализа, приведен на рис. 9.

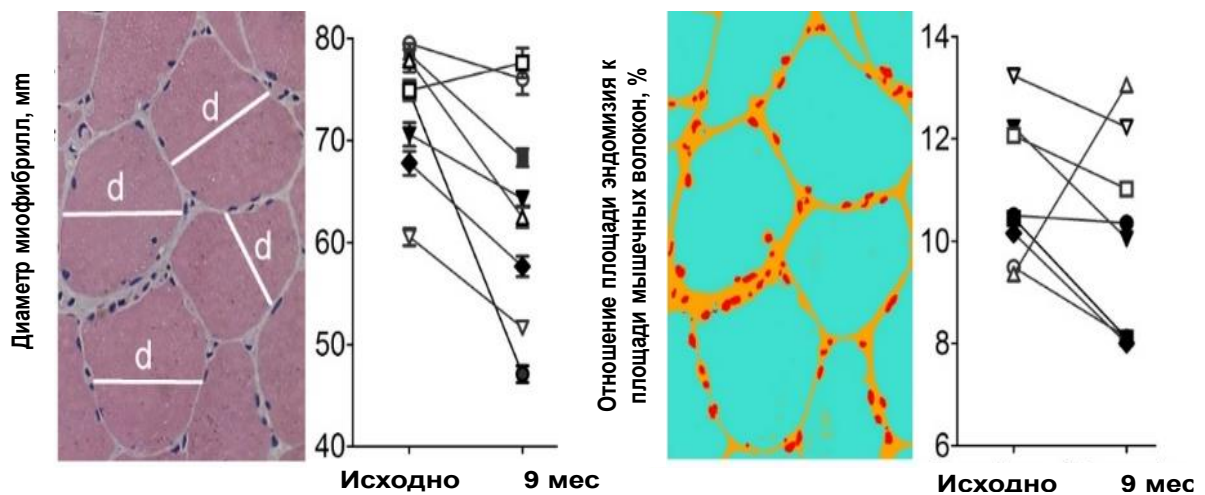


Рис. 9 - Диаметр мышечных волокон и площадь эндомизия скелетной мускулатуры исходно и после курса аэробных тренировок

Примечание: представлены индивидуальные данные по площади поперечного сечения эндомизия, проанализировано более 50 волокон для каждого образца биопсии поперечнополосатой мышечной ткани, $p=0,03$.

Гистологический анализ (рис. 9) показал значимое уменьшение диаметра МВ и площади эндомизия после курса ФТ у большинства больных ХСН III ФК (рис. 9). Зарегистрировано уменьшение диаметра мышечных волокон на 16,2 [8;27] % в среднем. Отношение площади эндомизия к площади мышечных волокон также снижалось у пациентов с ХСН с 12,3 [8,9;12,9] % исходно до 10,3 [8,3;11,6] % на фоне курса физической реабилитации, что указывает на снижение относительного объема соединительной ткани в скелетной мускулатуре пациентов в ответ на ФТ (рис. 10).

Таким образом, наряду с клиническим ответом, гистологический анализ выявил уменьшение диаметра мышечных волокон и толщины эндомизия после курса персонализированных аэробных тренировок, что указывает на стабилизацию системы механотрансдукции скелетной мускулатуры пациентов, восстановление структурно-функциональных характеристик мышечной ткани, что, возможно, свидетельствует о снижении прогрессирования миопатии сердечной недостаточности.

Исследование функциональности стволовых клеток скелетной мускулатуры здоровых доноров и пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Для оценки роли стволовых клеток скелетной мускулатуры в обеспечении терапевтического ответа на персонализированные физические тренировки, выполнено исследование функциональных свойств СКППМ пациентов с ХСН. Использована модель клеточной дифференцировки СКППМ *in vitro*. Как показано на рис. 10, СКППМ выделяли из образцов биопсии мышечной ткани полученных от здоровых доноров и пациентов с ХСН, и после интенсивной экспансии полученной клеточной культуры *in vitro* стимулировали миогенную дифференцировку полученной первичной клеточной культуры. Полученные результаты показали, что в стандартизированных условиях *in vitro* резидентные стволовые клетки скелетной мускулатуры пациентов с ХСН активно дифференцировались в миотрубки, демонстрируя сохранность регенеративного потенциала мышечной ткани при ХСН, аналогично клеткам здоровых добровольцев (рис. 10).



Рис. 10 - Стволовая клетка мышечной ткани пациентов с хронической сердечной недостаточностью *in vitro* сохраняет свои функциональные свойства, аналогично клеткам здоровых добровольцев

Примечание: Иммуноцитохимическое окрашивание культуры стволовых клеток на седьмой день после индукции миогенной дифференцировки: на 7-й день после стимуляции миотрубки окрашивали антителами к тяжелым цепям миозина (МуНС), распознающими тяжелую цепь миозина II (MF20; ядра окрашены DAPI). На нижней панели показаны увеличенные фрагменты дифференцированных миотрубок для визуализации поперечной исчерченности, что указывает на формирование зрелого мышечного волокна в ходе дифференцировки стволовых клеток, полученных и от ЗД, и от пациентов с ХСН. Масштабная линейка верхней панели соответствует 200 мкм. Масштабная линейка нижней панели соответствует 20 мкм.

В стандартизированных условиях *in vitro* резидентные стволовые клетки скелетной мускулатуры пациентов с ХСН активно дифференцировались в миотрубки, демонстрируя сохранность регенераторного потенциала мышечной ткани при ХСН. Таким образом, активация резидентной стволовой клетки скелетной мускулатуры у пациентов с ХСН возможна, и правильно подобранная программа персонализированных аэробных тренировок может способствовать активации регенераторного потенциала стволовых клеток скелетной мускулатуры.

Реакция транскриптома скелетных мышц на физическую нагрузку у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В ходе секвенирования идентифицировано 26 биологических сигнальных путей, значимо активированных или подавленных на фоне курса ФТ. Список генов, участвующих в активации/деактивации молекулярных сигнальных путей, важных для развития и функционирования скелетных мышц приведен в таблице 11.

Таблица 11 - Динамика экспрессии генов, связанных с развитием и функционированием поперечнополосатой скелетной мускулатуры ($p < 0,05$)

Название генов	Описание	Идентификационный код Ensembl ID	log2 FC	p value adjusted
Активация экспрессии				
CYR61	cellular communication network factor 1	ENSG00000142871	1,745	3,15E-05
RN7SL2	RNA component of signal recognition particle 7SL2	ENSG00000274012	1,592	5,27E-02
ND6	Mitochondrially encoded NADH: ubiquinone oxidoreductase core subunit 6	ENSG00000198695	1,340	5,56E-02
MT2A	Metallothionein 2A	ENSG00000125148	1,169	8,80E-02
MPST	Mercaptopyruvate sulfurtransferase	ENSG00000128309	1,147	8,80E-02
TUBA1C	Tubulin alpha 1c	ENSG00000167553	1,124	8,31E-02
BCYRN1	Brain cytoplasmic RNA 1	ENSG00000236824	1,109	6,56E-02
TAPBP	TAP binding protein	ENSG00000231925	1,065	9,98E-02
PLEC	plectin	ENSG00000178209	1,064	1,60E-02
CRLF1	Cytokine receptor like factor 1	ENSG00000006016	1,053	8,42E-02
IER5	Immediate early response 5	ENSG00000162783	1,038	8,80E-02
KLHL40	Kelch like family member 40	ENSG00000157119	1,034	9,96E-02
APH1A	Aph-1 homolog A, gamma-secretase subunit	ENSG00000117362	1,008	5,67E-02
RYR1	ryanodine receptor 1	ENSG00000196218	0,960	1,97E-02
RERE	Arginine-glutamic acid dipeptide repeats	ENSG00000142599	0,955	8,80E-02
PSMD3	Proteasome 26S subunit, non-ATPase 3	ENSG00000108344	0,924	9,96E-02

HSP90AB1	Heat shock protein 90 alpha family class B member 1	ENSG00000096384	0,905	5,67E-02
FLNC	Filamin C	ENSG00000128591	0,873	8,42E-02
SYNPO2L	Synaptopodin 2 like	ENSG00000166317	0,867	5,67E-02
NACA	Nascent polypeptide associated complex subunit alpha	ENSG00000196531	0,857	8,80E-02
HSPB7	Heat shock protein family B (small) member 7	ENSG00000173641	0,812	8,80E-02
SLC2A4	Solute carrier family 2 member 4	ENSG00000181856	0,809	8,42E-02
NDUFS3	NADH: ubiquinone oxidoreductase core subunit S3	ENSG00000213619	0,778	9,96E-02
GSN	Gelsolin	ENSG00000148180	0,769	9,96E-02
Подавление экспрессии				
LYRM7	LYR motif containing 7	ENSG00000186687	-1,173	9,98E-02
SLC25A4	Solute carrier family 25 member 4	ENSG00000151729	-0,939	5,67E-02
CAVIN4	Caveolae associated protein 4	ENSG00000170681	-0,909	8,80E-02
SELENOW	Selenoprotein W	ENSG00000178980	-0,756	9,72E-02

Выявлена значимая активация генов, участвующих в росте и регенерации мышц, миогенной дифференцировке, регуляции постнатального роста и регенерации скелетных мышц (MEF2, MyoD, HSP90, IER5, NACA).

На фоне аэробных тренировок выявлена повышенная регуляция саркомерных генов и генов сигнального пути регуляции обмена кальция (MYH7, ACTA1, TNNT1, TNNI3, TNNI1, MYL9, MYOM2, MYOM1, RYR1), что обуславливает улучшение сокращения и расслабления МВ.

Отмечена выраженная активация экспрессии генов, ответственных за структурную целостность МВ, компоненты актин-интегринового цитоскелета (ACTB, ACTG1, GSC, LIMS2), генов, ассоциированных с Z-дисксом (FLNC, PLEC, KLHL40, SYNPO2L, HSPB7), и сигнальных генов, вовлеченных в механодетекцию и механотрансдукцию (CYR61), что отражает улучшение обменных процессов в МВ больных ХСН на фоне аэробных тренировок.

Обнаружена повышенная экспрессия генов, опосредующих ацидификацию внутриклеточных органелл эукариот, необходимых для генерации протонного градиента в синаптических пузырьках (ATP6V1B2, ATP6V1F, ATP6V0A1, ATP6AP1, ATP6V0D1) и относящихся к сигнальному пути, регулируемому гидролизом АТФ, связанный с протонным транспортом. Данный эффект, возможно, обуславливает нейтрализацию чрезмерной ацидификации мышечного волокна путем удаления избытка протонов водорода – одного из основных стимуляторов ЭРф (А.С. Scott, 2003).

Обнаружено повышение экспрессии генов, ответственных за поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+/K^+ через плазматическую мембрану (ATP1A1, ATP1A2), и генов, участвующих в инсулинзависимом транспорте глюкозы (GLUT4) и функционировании митохондрий (SLC25A4, NDUFS3, LYRM7, ND6), что обеспечивает улучшение метаболизма и биоэнергетического потенциала мышечной клетки.

По результатам настоящей работы показана эффективность аэробных тренировок в отношении стимуляции пути, способствующего инактивации митоген-активированных протеинкиназ. Инактивация MAPK-пути, индуцированная тренировками, может способствовать предупреждению истощения скелетной мускулатуры у пациентов с ХСН за счет восстановления регенераторного потенциала СКППМ.

Таким образом, результатами настоящего исследования продемонстрирована большая безопасность и эффективность персонализированных аэробных тренировок с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога и составляющей 25-30 % от $\text{VO}_{2\text{peak}}$, в отношении уменьшения выраженности хронической сердечной недостаточности, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни, снижения активности эргорефлекса и системного воспаления, инициации инверсии ремоделирования миокарда, улучшения структурно-функциональных характеристик поперечнополосатой мышечной ткани, чем тренировок с интенсивностью 60 % $\text{VO}_{2\text{peak}}$.

Выводы:

1. Объем кислорода, поглощенного на уровне лактатного порога, составляет 25-30% $\text{VO}_{2\text{peak}}$, тесно связан с выраженностью и длительностью хронической сердечной недостаточности у больных сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.
2. Выявлены тесные патогенетические взаимоотношения гиперактивности эргорефлекса, тяжести клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, снижения толерантности к физической нагрузке, повышения активности отдельных маркеров системного воспаления, в связи с чем активность эргорефлекса может служить дополнительным неинвазивным маркером выраженности сердечной недостаточности и маркером эффективности программ физической реабилитации.
3. У больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса аэробные тренировки, рассчитанные на основании определения лактатного порога – на уровне 25-30% от $\text{VO}_{2\text{peak}}$, способствуют уменьшению функционального класса хронической сердечной недостаточности, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению активности эргорефлекса и отдельных маркеров системного воспаления, улучшению качества жизни в большей степени, чем тренировки с интенсивностью на уровне 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$.
4. Выполнение тренировочной ходьбы продолжительностью более 90 минут в сутки, режим которой рассчитан на основании определения лактатного порога, ассоциировано с активацией физиологической инверсии ремоделирования миокарда в большей степени, чем аэробные тренировки, рассчитанные на основании определения 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$.
5. Стволовая клетка мышечной ткани пациентов с хронической сердечной недостаточностью сохраняет регенераторный потенциал, что позволяет считать сателлитные клетки скелетной мускулатуры потенциальной мишенью для терапевтического воздействия.

6. Персонализированные аэробные тренировки у больных хронической сердечной недостаточностью способствуют стимуляции молекулярных путей и генов, ответственных за структуру и функцию поперечнополосатой мышечной ткани.

Практические рекомендации

1. При расчете режима длительных аэробных тренировок больным хронической сердечной недостаточностью с целью предупреждения развития мышечного утомления, оптимизации интенсивности и длительности физической нагрузки рекомендовано ориентироваться на определение лактатного порога, что соответствует 25-30% VO_{2peak} .
2. Оценку активности эргорефлекса целесообразно использовать в качестве дополнительного неинвазивного маркера выраженности хронической сердечной недостаточности.
3. Изменение активности эргорефлекса рекомендуется применять с целью динамической оценки эффективности физической реабилитации.
4. Для больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса интенсивность ежедневных физических тренировок должна составлять 25-30% VO_{2peak} при продолжительности не менее 60 минут.
5. С целью инициации инверсии ремоделирования миокарда больным хронической сердечной недостаточностью рекомендовано выполнение ежедневных аэробных тренировок с интенсивностью 25-30% VO_{2peak} , продолжительностью не менее 90 минут, длительностью не менее 6 месяцев.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выполненное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы индивидуализации выбора метода физической реабилитации, повышения мотивации и приверженности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отношении физических тренировок. Дальнейшее продолжение работы возможно в целях изучения уже представленных в данном исследовании биологических резервов адаптации к физическим нагрузкам у больных хронической сердечной недостаточностью с иным фенотипом, к примеру, имеющих сохраненную фракцию выброса левого желудочка, сопутствующие факторы риска гиподинамической миопатии - ожирение или более старший возраст и др.; и для разработки научно-обоснованных методов расчета режима силовых упражнений, высокоинтенсивных интервальных тренировок и тренировок дыхательной мускулатуры. Кроме того, заслуживают внимания вопросы изучения дополнительной модуляции всего спектра вегетативного дисбаланса в рамках персонализированного подхода к физическим тренировкам у больных сердечной недостаточностью.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Вариабельность сердечного ритма и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости / Вандер М.А., Галенко В.Л., Жабина Е.С., Михайлов Е.Н., Лелявина Т.А., Лясникова Е.А., Павловская А.В., Ситникова М.Ю., Трукшина М.А. // Российский кардиологический журнал. - 2022. - Т. 27. - № S6. - С. 75.

2. Способ инициации физиологического обратного ремоделирования миокарда путем индивидуализированного подбора режима интенсивности аэробных тренировок больным хронической сердечной недостаточностью / Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л., Борцова М.А. // Патент на изобретение 2743810 С1, 26.02.2021. Заявка № 2020124241 от 14.07.2020.
3. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости / Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., Трукшина М.А., Галенко В.Л., Ким И.М., Лелявина Т.А., Абрамов М.Л., Любимцева Т.А., Ситникова М.Ю., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. // Российский кардиологический журнал. – 2021. - 26(1). – С. 17-28.
4. Несоответствие в динамике пикового поглощения кислорода и фракции выброса левого желудочка у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне кардиомодулирующей терапии и аэробных физических тренировок / Дзедоева А.Ю., Галенко В.Л., Лелявина Т.А. // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26. - № S7. - С. 5-6.
5. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в российской федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века / Лясникова Е.А., Федотов П.А., Трукшина М.А., Галенко В.Л., Прокопова Л.В., Симоненко М.А., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю. // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26. - № 9. - С. 88-96.
6. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью / Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л., Лопатин Ю.М., Гарганеева А.А., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Голухова Е.З., Козиолова Н.А., Панов А.В., Лелявина Т.А., Драпкина О.М., Мареев В.Ю. // Кардиология. - 2021. - Т. 61. - № 4. - С. 73-78.
7. Биологические резервы адаптации к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью множественной этиологии, включая ишемическую болезнь сердца, и возможности их увеличения / Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л., Борцова М.А., Дзедоева А.Ю. // Свидетельство о регистрации базы данных 2020621793, 05.10.2020. Заявка № 2020621673 от 28.09.2020.
8. Влияние аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела / Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Юкина Г.Ю., Борцова М.А., Дмитриева Р.Д. // Российский кардиологический журнал – 2020. - Т.25. - № 6. - С. 112 – 116.
9. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Иванова О.А., Игнатъева Е.В., Лелявина Т.А., Галенко В.Л., Комарова М.Ю., Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Костарева А.А., Сергушичев А.А., Дмитриева Р.И. // Российский кардиологический журнал. – 2020. - 25(10). – С. 32-41.
10. Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям / Беграмбекова Ю.Л., А.Ю.

- Ефремушкина, Я.А. Кожедуб, Е.А. Смирнова, Ю.В. Тереховская, Е.В. Адонина, И.В. Петчина, В.Ю. Маленкова, А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий, Т.А. Лелявина, А.А. Куулар, Н.Н. Хромов-Борисов, Н.А. Каранадзе // Кардиология. – 2020. – Т.60. - № 4. - С.18-23.
11. Биоэнергетический гомеостаз больных хронической сердечной недостаточностью. улучшение функции митохондрий — терапевтическая цель в лечении сердечной недостаточности / Лелявина Т.А., Галенко В.Л., Борцова М.А., Комарова М.Ю., Костарева А.А., Дмитриева Р.И., Ситникова М.Ю. // Трансляционная медицина, под редакцией академика РАН Шляхто Е.В. – 2020. - С. 281-301.
 12. Position paper. The role of iron deficiency in patients with chronic heart failure and current corrective approaches Mareev V.Yu., Gilyarevskiy S.R., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Gendlin G.E., Glezer M.G., Kobalava Zh.D., Lelyavina T.A., Orlova Ya.A., Fomin I.V., Shaposhnik I.I. Кардиология. - 2020. - Т. 60. - № 1. - С. 99-106.
 13. Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке / Борцова М.А., Демченко Е.А., Баутин А.Е., Федотов П.А., Ганенко О.С., Лелявина Т.А., Симоненко М.А., Корнева Л.О., Федорова М.А., Ситникова М.Ю. // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26. № 5. С. 526-542.
 14. Физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью в условиях эпидемии COVID-19. Методическое пособие // Трушкина М.А, Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю. // Публикация на сайте РКО. - 2020. - ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ COVID-19 (scardio.ru)
 15. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения / Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., Трушкина М.А., Галенко В.Л., Ким И.М., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Абрамов М.Л., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25. - № 7. - С. 57-65.
 16. The effects of aerobic physical training on muscle tissue in heart failure patients with normal body mass / Galenko V., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Y. // European Journal of Heart Failure. – 2020. - 22(S1). – P. 415 (60).
 17. Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса / Борцова М.А., Демченко Е.А., Федотов П.А., Ганенко О.С., Лелявина Т.А., Галенко В.Л., Замесов С.Г., Бабич О.А., Ситникова М.Ю. // CardioСоматика. - 2019; 10 (3): 6–12.
 18. Применение кардиореспираторного теста у больных хронической сердечной недостаточностью. Глава / Лелявина Т.А. // Руководство по аритмологии. Учебное пособие под редакцией Е.В. Шляхто, А.Ш. Ревившвили, Д.С. Лебедева – СПб. – 2019. – 580 с.- С. 94-98.
 19. Clinical response to personalized exercise therapy in heart failure patients with reduced ejection fraction is accompanied by skeletal muscle histological alterations / Lelyavina T.A.,

- Galenko V.L., Ivanova O.A., Komarova M.Yu., Ignateva E.V., Bortsova M.A., Khromova N.V., Sitnikova M.Yu., Kostareva A.A., Dmitrieva R.I., Sergushichev A., Yukina G.Y. // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2019. - Т. 20. - № 21. - С. 5514.
20. **Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование “ФОРМА”)** / Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Козлов П. С., Борцова М. А., Демченко Е. А., Ганенко О. С., Головкин А. С., Костарева А. А., Дмитриева Р. И. // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. - 24 (10). - С. 58-65.
21. Exercise training in heart failure patients: involvement level, motivation, barriers, and beliefs / Begrambekova J.L., Efremushkina A.A., Kojedub J.A., Smirnova E.A., Terekhovskaya Y.V., Adonina E.V., Petchina I.V., Malenkova V.Y., Fendrikova A.V., Skibitsky V.V., Lelyavina T.A., Kuular I.A., Khromov-Borisov N.N. // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – 21. - S1. – P. 90-91.
22. 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., Galenko V. L., Ivanova O. A., Tikanova P. A., Khromova N. V., Golovkin A. S., Bortsova M. A., Sergushichev A., Sitnikova M. Yu., and Kostareva A. A. // *Hindawi Stem Cells International*. - 2019. - Article ID 5690345, 11 pages.
23. **Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости** / Вандер М. А., Лясникова Е. А., Ким И. М., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. - 24(7). – С. 99–102.
24. Transcriptome sequencing revealed the upregulation of pathways that control regeneration and calcium handling in skeletal muscles of heart failure patients undergoing exercise rehabilitation program / Ivanova O., Ignatieva E., Lelyavina T., Galenko V., Kiselev A., Sitnikova M., Kostareva A., Dmitrieva R., Sergushichev A. // *European Journal of Heart Failure* – 2019. – 1(5). - 592. – P. 578.
25. Aerobic exercise, designed with individualized method based on lactate threshold definition, initiate reverse myocardial remodeling in heart failure patients / Lelyavina T., Sitnikova M., Galenko V., Bortsova M., Kozlov P. // *European Journal of Heart Failure* – 2019. – 1(5). – P. 89.
26. Predictors of reverse myocardial remodeling in heart failure patients undergoing aerobic exercise, designed with individualized method based on lactate threshold definition / Lelyavina T., Sitnikova M., Galenko V., Bortsova M., Kozlov P. // *European Journal of Heart Failure* – 2019. – 1(5). – P. 592.
27. Выбор метода физической реабилитации стабильных больных СНФВ / Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Борцова М.А., Ситникова М.Ю. // *Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов*. – 2019 г. - С. 650.
28. Влияние персонифицированной физической реабилитации на молекулярные механизмы регуляции роста мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Лелявина Т.А., Галенко В.Л., Ситникова М.Ю., Козлов П.С., Борцова М.А., Головкин А.С., Костарева А.А., Дмитриева Р.И. // *Стендовый доклад и тезисы в сборнике тезисов Конгресса с международным участием "Сердечная недостаточность 2019."* – С. 53.

29. Динамика физической работоспособности и качества жизни у пациентов после трансплантации сердца / Симоненко М.А., Березина А.В., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Первунина Т.М., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. - № 1 - С. 32-38.
- 30. Предикторы ответа на физические тренировки у больных СНиНФ / Галенко В. Л., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю. // Кардиология. – 2018. – Т.58. – С. 22-29.**
- 31. Влияние хронической сердечной недостаточности на метаболизм скелетных мышц и резидентных стволовых клеток мышечной ткани / Комарова М.Ю., Иванова О.А., Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Дмитриева Р.И. // Трансляционная медицина. - 2018. - Т. 5. - № S3. - С. 285-289.**
32. Принципы расчета режима физической реабилитации у больных хронической сердечной недостаточностью / Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л., Козлов П.С., Борцова М.А. // Радиационная медицина, экология и реабилитология. – 2018. - № 1 (6). - С. 35-42.
33. Современные принципы диагностики и лечения сердечной недостаточности / Ситникова М., Федотов П., Лясникова Е., Трукшина М., Лелявина Т., Борцова М., Прокопова Л., Баутин А., Малев Э., Бабенко А., Иванов С. // Учебное пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей. - 2018. - Издание 8-е, дополненное и переработанное - Издательство «Инфора», Тир. 650 экз. – СПб. - 100 С.
34. Efficiency and safety of physical rehabilitation in patients with chronic heart failure III-IV class NYHA candidates for heart transplantation / Bortsova M.A., Sitnikova M.Y., Lelyavina T.A., Galenko V.L. // European Journal of Heart Failure – 2018 - p. 86.
35. Predictors of efficiency of long aerobic training for reverse myocardial remodeling in heart failure patients / Lelyavina T.A., Galenko V.L., M. Y. Sitnikova, Kozlov P.S. // European Journal of Heart Failure – 2018 - p. 263.
36. Non-response predictors to physical rehabilitation in heart failure patients / Galenko V. L., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Y. // European Journal of Heart Failure – 2018 - p. 582.
37. Physical rehabilitation efficiency in heart failure patients / Lelyavina T.A., Galenko V.L., Sitnikova M.Y. // European Journal of Heart Failure – 2018 - p. 583.
- 38. Способ подбора режима интенсивности аэробных тренировок в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью / Лелявина Т.А., Галенко В.Л. //Патент на изобретение RU 2623068 С, 21.06.2017. Заявка № 2016117844 от 04.05.2016.**
39. Aerobic training in heart failure patients with optimal heart failure therapy – a prospective randomized study / Lelyavina T., Sitnikova M., Galenko V., Bortsova M. // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2017 – Vol. 6(02) – P. 59-67.
- 40. Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью / Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Козлов П. С., Борцова М. А. // Кардиология. Медицинский алфавит. – 2017 - Т.1, №.13. - С.16-20.**
41. Исследование влияния хронической сердечной недостаточности на функциональные характеристики скелетной мускулатуры и резидентных стволовых клеток мышечной ткани / Комарова М.Ю., Иванова О.А., Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Дмитриева Р.И. // Гены и Клетки. - 2017. - Т. 12. - № 3. - С. 125-129.

42. **Метаболические нарушения скелетной мускулатуры и резидентных стволовых клеток мышечной ткани при хронической сердечной недостаточности / Комарова М.Ю., Иванова О.А., Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Дмитриева Р.И. // Сборник «Неделя науки СПбПУ материалы научной конференции с международным участием. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций». - 2017. - С. 375-377.**
43. Predictors of non-response to physical rehabilitation in patients with chronic heart failure / Galenko V.L., Lelyavina T.A. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. - 19(S1). - P. 423.
44. Analysis of physical rehabilitation efficiency in patients with chronic heart failure / Galenko V.L., Lelyavina T.A. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. - 19(S1). - P. 493.
45. Analysis of physical rehabilitation efficiency in patients with chronic heart failure / Galenko V.L., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Y. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. - 103 (S.5). - p. 493.
46. The effects of long-term aerobic training designed with individualized method based on lactate threshold definition / Lelyavina T.A., Galenko V.L., Sitnikova M.Y. // *European Journal of Heart Failure*. - 2017. – 19 (S1). - p. 313,
47. Analysis of physical rehabilitation efficiency in patients with chronic heart failure / Galenko V. L., Lelyavina T.A. // *European Journal of Heart Failure*. - 2017. - 19(S1). - p. 493.
48. Reverse myocardial remodeling caused by long aerobic training in heart failure patients / Lelyavina T.A., Galenko V.L., M. Y. Sitnikova, Kozlov P.S., Bortzova M.A. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. - 103(S.5). - p. 67.
49. The effects of long-term aerobic training designed with individualized method based on lactate threshold definition / Lelyavina T.A., Galenko V.L., M. Y. Sitnikova, Kozlov P.S. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. - 103(S.5). - p. 313.
50. Predictors of non-response to physical rehabilitation in patients with chronic heart failure / Galenko V.L., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Y. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. - 103(S.5). - p. 423.
51. **Способ определения биологических резервов адаптации организма к физической нагрузке / Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю. // Патент на изобретение RU 2574901 С1, 10.02.2016. Заявка № 2014139641/15 от 30.09.2014.**
52. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных больных / Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. // *Журнал сердечная недостаточность*. - 2016. - Т. 7. - № 2. - С. 76.
53. Exercise training heart failure rehabilitation program in federal almazov medical research centre in russia / Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Shlyakhto E.V., Galenko V.L. // *European Journal of Heart Failure Supplements*. - 2016. - Т. 18. - № S1. - С. 114.
54. Effects of aerobic interval training on quality of life and on exercise capacity in patients with heart failure and CRT / Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Galenko V.L. // *European Journal of Heart Failure Supplements*. - 2016. - Т. 18. - № S1. - С. 406.
55. Predictors of post-rehabilitation exercise capacity in heart failure patients / Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Galenko V.L. // *European Journal of Heart Failure Supplements*. - 2016. - Т. 18. - № S1. - С. 407.
56. Место нерутинных биомаркеров СНнФВ в оценке одногодичной выживаемости: куда ведет дорога от "доступного прогноза"? / Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю., Дорофейков

- В.В., Лелявина Т.А., Кашуба С.М. // Журнал сердечная недостаточность. - 2016. - Т. 17. - № 2 (95). - С. 82-90.
57. **Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больны ХСН: от организации менеджмента и оптимизации программы физической реабилитации к уточнению доступных для исследования факторов риска / Ситникова М.Ю., Борцова М.А., Галенко В.Л., Иванов С.Г., Кашуба С.М., Лелявина Т.А., Лясникова Е.А., Прокопова Л.В., Титова И.Э., Трукшина М.А., Федотов П.А., Юрченко А.В. // Трансляционная медицина. - 2015. - № 5. - С. 62-72.**
58. **Резидентные стволовые клетки мышечной ткани / Дмитриева Р.И., Тиканова П.О., Лелявина Т.А., Костарева А.А. // Трансляционная медицина. Санкт-Петербург, 2015. С. 82-88.**
59. Metabolic pathways are altered in skeletal muscle satellite cells in heart failure / Galenko V.L., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Y., Bortsova M.A., Dmitrieva R.I. // European Journal of Heart Failure. – 2015. - 17 (S.1). - P. 253.
60. Мультифакториальный анализ эффективности физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью / Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Борцова М.А., Урина С.В. // Кардиология. Медицинский алфавит. – 2015. - № 4 (245). - С. 25-30.
61. New physical rehabilitation program in heart failure patients / Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu. // Germany. - Scholars' Press (2015-02-20) - ISBN-13: 978-3-639-51373-8. - 80.
62. Comparative study of changes in venous pH during exercise in untrained healthy volunteers and patients with chronic heart failure / Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Shlyakhto E.V. // European Journal of Heart Failure Supplements. - 2015. - Т. 17. - № S1. - С. 47.
63. Comparative analysis of the impact strength and aerobic training on the biological reserves of adaptation to physical exercise in healthy people / Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Shlyakhto E.V. // European Journal of Heart Failure Supplements. 2015. Т. 17. № S1. С. 224-225.
64. Стратегии терапии ангинозного синдрома у больных сердечной недостаточностью с некоронарогенным поражением миокарда: применение триметазида / Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Галенко В. Л. // Российский кардиологический журнал. — 2015. - №11. - С.61-65.
65. **Клеточные модели для исследования in vitro влияния сердечно-сосудистых заболеваний на регенеративный потенциал и функциональные свойства резидентных клеток-предшественников мышечной ткани / Тиканова П.О., Борцова М., Лелявина Т.А., Дмитриева Р.И. // Трансляционная медицина. — 2015. - Прил. 2. - С. 92-93.**
66. New Approaches to Marking Stages of Incremental Physical Work by Example of Cardiopulmonary Exercise Testing / Lelyavina T., Sitnikova M., Beresina A., Kozlenok A., Shlyakhto E. // Journal of US-China Medical Science. – 2014. – Vol. 11. - No. 1 (Serial No. 93). – P.9-13.
67. Diagnostic and Prognostic Value of Lactate Threshold and pH - Threshold Determination During Cardiopulmonary Testing in Patients with Chronic Heart Failure / Lelyavina T., Sitnikova M. and Shlyakhto E. // British Journal of Medicine and Medical Research. – 2014. – Vol. 5(3) – P. 289-296.
68. Эффективность индивидуализированного подбора режима физической реабилитации у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса /

- Леявина Т.А., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. // Кардиология. Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 14. - №. 2 - С. 32-35.
69. Значение и корректность термина «анаэробный порог». Пороговые изменения компенсаторно-приспособительных реакций организма при возрастающей физической нагрузке / Леявина Т.А., Ситникова М.Ю., Березина А.В., Семенова Е.С., Шляхто Е.В. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 11 (115) – С. 19-24.
70. Мозговой натрийуретический пептид в кардиологии и кардиохирургии / Дорофейков В.В., Ситникова М.Ю., Леявина Т.А., Паскарь Н.С., Сухова И.В., Федотов П.А., Иванов В.И., Кунина О.И., Шабанова Г.Р. // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1. - № 3. - С. 49-56.
71. Efficiency of 9-component heart failure rehabilitation program on exercise capacity and 3-year survival of heart failure patients / Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu, Shlyakhto E.V. // Heart Failure Congress. – 2013. - European Journal of Heart Failure. –15. - P. 152.
72. Is the anaerobic threshold a correct definition? Four stages of incremental exercise / Lelyavina T., Sitnikova M., Shlyakhto E., Beresina A., Semenova E. // Heart Failure Congress. – 2013. - European Journal of Heart Failure. –15. - P. 206.
73. Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов органов и систем, участвующих в транспорте и утилизации кислорода, на фоне непрерывно возрастающей физической нагрузки / Леявина Т.А., Ситникова М.Ю., Березина А.В., Семенова Е.С., Шляхто Е.В. // Вестник Российской академии естественных наук. – 2012. - №. 16. (202-2) – С. 181-188.