

На правах рукописи

ГАЛЕНКО

Виктория Леонидовна

**ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК
РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

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

Научный руководитель:

Ситникова Мария Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

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

Арутюнов Григорий Павлович - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, директор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «08» декабря 2025 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, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, адрес сайта: www.almazovcentre.ru).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

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



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хронической сердечной недостаточности (ХСН) свойственно развитие генерализованной миопатии с вовлечением в патологический процесс миокарда и скелетных мышц (Coats A. J. et al, 1994), при этом именно дисфункция скелетной мускулатуры вносит решающий вклад в ухудшение переносимости физических нагрузок (ФН) (Piepoli M. et al, 1996). Многие больные сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса (СНнФВ) имеют низкий уровень повседневной физической активности, обусловленный не только симптомами ХСН и привычным образом жизни, но и, нередко, рекомендациями лечащего врача по ограничению ФН (Арутюнов Г. П. и др., 2017, Беграббекова Ю. Л., 2022); а гиподинамия вносит дополнительный вклад в прогрессирование дисфункции скелетной мускулатуры. ФН способствуют обратному ремоделированию скелетных мышц и миокарда, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции, улучшают пиковое поглощение кислорода, повышают выносливость и качество жизни больных (O'Connor C. M. et al, 2009, Bjarnason-Wehrens B. et al, 2020, Piepoli M. et al, 2004).

Физические тренировки (ФТ) являются основой программ физической реабилитации (ФР). Но, несмотря на наличие достоверной доказательной базы и разделов по назначению ФН в клинических рекомендациях по ведению больных ХСН (Мареев В. Ю. и др., 2017, Агеев Ф.Т. и др., 2024), регулярные ФТ до сих пор не вошли в повседневную практику ведения этой категории пациентов, что обусловлено, в основном, недостатком у практикующих врачей информации о безопасности и методиках ФР пациентов с СНнФВ. В мировой практике у больных СНнФВ применяются непрерывные аэробные ФТ умеренной интенсивности, соответствующие 40-60% VO_{2peak} , определенного в ходе кардиореспираторного теста (КРТ) (Арутюнов Г. П. и др., 2017, Агеев Ф. Т. и др., 2024.). Однако, многие пациенты, имеющие высокий функциональный класс ХСН, не способны достигнуть субмаксимального физического усилия, что обуславливает потребность в поиске иных показателей КРТ при расчете для них интенсивности тренирующей ФН. Лактатный порог (ЛП) – ранний этап развития субмаксимального усилия во время проведения КРТ (Wasserman K. et al, 1986), которого способно достигнуть большинство даже наиболее тяжелых больных ХСН. В диссертационной работе Леявиной Т.А. было предложено назначение больным СНнФВ ФН с интенсивностью на уровне и ниже ЛП, что не сопровождается утомлением и позволяет пациенту тренироваться более длительно (Леявина Т.А., 2022).

Большой интерес для изучения представляют механизмы и течение инверсии ремоделирования миокарда и скелетных мышц в ходе ФР, ответ различных показателей тяжести ХСН на проводимые ФТ и выявление возможных предикторов положительной динамики у пациентов различных фенотипических подгрупп. В исследованной литературе эти аспекты практически не представлены, вместе с тем, дифференцированный отбор больных для того или иного вида ФТ является необходимым условием персонализированного подхода к когорте больных СНнФВ, имеющих даже сегодня неблагоприятный прогноз.

Цель исследования

Изучить динамику показателей клинико-функционального статуса больных хронической сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка в ходе физических тренировок разной интенсивности, выявить типы ответа на проводимые физические тренировки и факторы, определяющие их результативность.

Задачи исследования

1. Сравнить частоту наступления комбинированной конечной точки (выполненная трансплантация сердца или смерть от прогрессирования сердечной недостаточности) в

- течение 12 месяцев, выявить ее предикторы, оценить динамику основных показателей клинического статуса, доз петлевых диуретиков и структурно-функционального состояния миокарда у больных сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка II и III функционального класса, получающих оптимальную болезнь-модифицирующую терапию в сочетании с разными режимами тренировочной ходьбы, и у пациентов, не получающих тренирующие нагрузки;
2. У больных сердечной недостаточностью II и III функционального класса оценить динамику избранных параметров метаболизма скелетных мышечных волокон после участия в программе физических тренировок;
 3. Выявить динамику активности отдельных показателей вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка в ходе физических тренировок разной интенсивности и ассоциацию их исходного уровня с достижением в течение 6 месяцев комбинированной конечной точки (проведение трансплантации сердца или госпитализация или смерть от прогрессирования сердечной недостаточности);
 4. Оценить встречаемость различных типов ответа больных сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка на физические тренировки разной интенсивности;
 5. Определить возможные предикторы позитивного и негативного ответа на проводимые аэробные физические тренировки.

Научная новизна

1. Впервые установлено позитивное влияние аэробных тренировок с интенсивностью на уровне лактатного порога ($25-30\% \text{VO}_{2\text{peak}}$) на дозовые уровни диуретической терапии;
2. Продемонстрировано, что режим физических тренировок, подобранный на основании лактатного порога, способствует повышению активности ферментов аэробного пути метаболизма и маркеров функции эндотелия капилляров мышечных волокон, а также снижению активности гликолитических ферментов скелетных мышц;
3. Через 6 месяцев тренирующей ходьбы низкой ($25-30\% \text{VO}_{2\text{peak}}$) и умеренной интенсивности ($40-60\% \text{VO}_{2\text{peak}}$) у больных сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса было выявлено увеличение активности отдельных параметров парасимпатического звена вегетативной регуляции сердечной деятельности, при этом к 12 месяцам тренировок сохранялась тенденция к их дальнейшему росту;
4. Определены основные предикторы положительного и недостаточного ответа на различные режимы физических тренировок.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. По итогам проведенного исследования в соавторстве с сотрудниками Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России обоснован и запатентован алгоритм выбора тренирующей физической нагрузки больных хронической сердечной недостаточностью, получен патент на изобретение «Способ подбора режима интенсивности аэробных тренировок в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью» № 2623068 С1, от 21.06.2017г. Т.А. Лелявина, В.Л. Галенко.
2. Результаты, полученные в ходе данной работы, легли в основу создания метода определения биологических резервов адаптации к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью и возможностей их увеличения, получено свидетельство о регистрации базы данных № 2020621793 С1 от 05.10.2020г. Т.А. Лелявина, М.Ю. Ситникова, В.Л. Галенко, М.А. Борцова, А.Ю. Дзедоева.

3. На основании результатов проведенного исследования разработан и запатентован метод физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных сердечной недостаточностью, получен патент на изобретение «Способ инициации физиологического обратного ремоделирования миокарда путем индивидуализированного подбора режима интенсивности аэробных тренировок больным хронической сердечной недостаточностью» №2743810, от 26.02.2021г. Т.А. Лелявина, М.Ю. Ситникова, В.Л. Галенко, М.А. Борцова.

Методология и методы исследования

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Участие больных сердечной недостаточностью II и III функционального класса в течение 12 месяцев в программах персонифицированных физических тренировок по сравнению с изолированной болезнью-модифицирующей терапией обладает преимуществом в снижении частоты наступления комбинированной конечной точки, уменьшении основных проявлений сердечной недостаточности, улучшении качества жизни, переносимости нагрузок и пикового поглощения кислорода;
2. Аэробные физические тренировки низкой интенсивности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка способствуют улучшению кровоснабжения и метаболизма скелетных мышц, что проявляется в увеличении активности щелочной фосфатазы и сукцинатдегидрогеназы, а также в снижении активности лактатдегидрогеназы скелетных мышц;
3. Оба исследованных режима тренировочной ходьбы способствуют модификации у больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка оцениваемых параметров вегетативной регуляции деятельности сердца с отчетливым пиком активности двух показателей парасимпатического звена к 6 месяцам с сохранением тенденции к их незначительному росту к 12 месяцам тренировок в сравнении с исходным уровнем;
4. С частотой достижения комбинированной конечной точки в течение 6 месяцев взаимосвязаны стадия сердечной недостаточности (по классификации Стражеско - Василенко) и исходное значение низкочастотного компонента спектральной мощности в течение суток (24 LF), отражающие выраженность ремоделирования миокарда и активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, тогда как с частотой наступления неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев ассоциированы участие в программе физической реабилитации, длительность анамнеза сердечной недостаточности, исходный уровень систолического артериального давления и дыхательного эквивалента по углекислоте;
5. Инверсия ремоделирования левого желудочка и положительная динамика пикового поглощения кислорода положительно ассоциированы с исходно более высокими уровнями систолического артериального давления, толерантности к нагрузкам и ее динамикой на фоне тренировочной ходьбы; большая длительность клиники сердечной недостаточности и большая исходная степень ремоделирования левого желудочка негативно взаимосвязаны с динамикой фракции выброса и объемов левого желудочка в ответ на физические тренировки;
6. Основными предикторами комплексного положительного ответа на физические тренировки являются интенсивность нагрузки, подобранная на основании лактатного

порога, более высокие исходные значения пикового поглощения кислорода, систолического артериального давления и скорости клубочковой фильтрации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов данной научной работы определяется достаточным объемом выборки включенных пациентов, использованием современных методов обследования и статистической обработки данных, а также статистической значимостью полученных результатов.

Работа неоднократно занимала призовые места в рамках конкурсов молодых ученых на различных конгрессах: Диплом победителя I степени в секции «Сердечная недостаточность» на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения-2018» (Санкт-Петербург, 2018г.); Диплом победителя II степени был получен в Финале Конкурса молодых ученых в рамках Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 2018г.); Диплом победителя III степени был получен на Конгрессе Алмазовского молодежного медицинского форума АММФ-2019 в Финале Конкурса молодых ученых (Санкт-Петербург, 2019г.); в Финале конкурса молодых ученых на английском языке (Young scientist's award (in English)/Конкурс молодых ученых на английском языке) был получен Диплом победителя I степени в рамках Форума молодых кардиологов «От противоречий к инновациям в современной кардиологии» (в онлайн формате, 3-4 июня 2021г.).

Результаты, полученные в ходе данной работы, были доложены в качестве устных и стендовых докладов на российских и зарубежных конгрессах: Втором Международном конгрессе по острой сердечной недостаточности (Севилья, Испания, 2015г.); Ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов (г. Санкт-Петербург, 2015-2016г.г.); на Третьем Международном конгрессе по сердечной недостаточности (Флоренция, Италия, 2016г.); в рамках Ежегодной Школы сердечной недостаточности (г. Санкт-Петербург, в 2017г. и 2018г.); в рамках Четвертого Международного конгресса по острой сердечной недостаточности (Париж, Франция, 2017г.); на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2017-2019г.г., в 2020г. в Финале конкурса молодых ученых (Казань) и в 2021-2023г.г.; на Национальном конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности с международным участием (Москва), в 2017г. и 2018г. в рамках Финала конкурса молодых ученых и в 2019-2023г.г.; на Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018г., 2019г. и 2021г.); на Пятом Международном конгрессе по сердечной недостаточности (Вена, Австрия, 2018г.); в рамках Форума молодых кардиологов в 2018-2023г.г.; на Всероссийской конференции с международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» (Астрахань, 2019г.); в рамках Алмазовского молодежного медицинского форума (Санкт-Петербург, 2020г.); на Конгрессе Европейской ассоциации по сердечной недостаточности (Барселона, Испания, 2020г.); в рамках Европейского конгресса кардиологов (Берлин, Германия, 2020г.); в рамках III, IV, V и VI Инновационного Петербургского медицинского форума (Санкт-Петербург, 2020-2023г.г.); в рамках Европейского конгресса кардиологов в онлайн формате (2021г.); на Конгрессе Европейской ассоциации по сердечной недостаточности в онлайн формате (Флоренция, Италия, 2021г.); в рамках Юбилейного X Форума молодых кардиологов (Кемерово, 2023г.); на Российском Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023г.); на Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2023» (Москва, 2023г.); в рамках Российского Национального конгресса кардиологов (Санкт-Петербург, 2024г.); на Юбилейном XXV Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2024»; в рамках XII форума молодых кардиологов (гибридный формат, г. Самара, 2025г.).

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии.

Публикации

По теме диссертации имеет: 49 печатных работ, из них 7 статей в изданиях из перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; 3 зарубежные статьи; 34 тезиса в отечественных и зарубежных сборниках трудов научных конференций; в соавторстве получены 3 патента на изобретение. Кроме того, 1 статья подана в печать в журнал, входящий в перечень ВАК.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс Консультативно-диагностического центра, а также в учебный процесс кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Ограничения исследования

Ограничениями данной работы являются малый объем выборки (120 испытуемых), невысокая доля женщин, включенных в протокол (23%), ограниченный возрастной диапазон (18-65 лет), а также небольшое число испытуемых с ожирением (12% испытуемых имели ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Личный вклад автора

Автором был разработан дизайн научной работы; создана оригинальная база данных и предложен дизайн ее обсчета с целью решения поставленных задач; выполнены сбор, систематизация и анализ полученных данных; сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор осуществлял амбулаторное наблюдение пациентов, принимал непосредственное участие в выполнении кардиореспираторного тестирования и определении интенсивности тренирующей нагрузки испытуемых. Автор выполнял подготовку биоптатов мышц голени к дальнейшему исследованию, принимал участие в проведении гистоэнзимологического исследования и осуществлял фотосъемку.

Личное участие автора подтверждено заключением комиссии по проверке первичных материалов научно-исследовательской работы от 07.06.2022 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, обсуждения и выводов. Работа включает 33 таблицы и 21 рисунок. Список литературы состоит из 281 источника (72 отечественных и 209 иностранных источников).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа представляет собой проспективное исследование, проведенное в течение 2015-2021 гг. в НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В исследование было включено 120 амбулаторных пациентов в стабильной фазе СНнФВ, находившихся под наблюдением кардиолога-специалиста по ХСН. Перед включением в исследование все участники подписали информированное согласие. Пациенты, которым выполнялась биопсия икроножной мышцы, подписали отдельную форму согласия.

Критериями включения являлись: возраст 18 - 65 лет; ФВлж $<35\%$ (по Simpson); II и III ФК ХСН (по NYHA); стабильная фаза ХСН и эволютический статус ≥ 2 недель до включения; оптимальная медикаментозная и при наличии показаний - электрофизиологическая терапия; оптимальная/максимально возможная реваскуляризация миокарда; максимальная

коррекция обратимых факторов риска прогрессирования ХСН, в том числе компенсация сопутствующей патологии, на момент включения в исследование; способность выполнить КРТ; сформированная приверженность к терапии; класс по UNOS не выше 2 (для пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации сердца); наблюдение кардиолога-специалиста по ХСН ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Критериями не включения являлись: инфаркт миокарда (ИМ) и/или реваскуляризация миокарда (ангиопластика со стентированием коронарных артерий или без него (РТСА+/-стентирование) или аортокоронарное шунтирование (АКШ)), перенесенные в течение последних 3 мес.; эпизод тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) или тромбоза глубоких вен голени, перенесенные в течение последних 3 мес.; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенное в течение последних 6 мес.; имплантация устройств для ресинхронизации (СРТ) или для модуляции сердечной сократимости (МСС), выполненные в течение последних 6 мес.; выраженные когнитивные нарушения; декомпенсация любых хронических заболеваний на момент включения в исследование; желудочковые нарушения ритма высоких градаций без имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД); уровень гемоглобина крови у женщин < 120 г/л и у мужчин < 130 г/л; инотропная поддержка или внутривенная диуретическая терапия на момент включения в исследование; предполагаемые показания к кардиохирургическим вмешательствам кроме трансплантации сердца (ТС).

После скрининга пациентов рандомизировали в соотношении 4:1 в 2 группы с различающимся режимом ФТ. Пациенты, которые удовлетворяли критериям включения, были настроены на наблюдение, но не согласились на участие в программах ФТ, были включены в группу контроля без проведения ФТ. Так были сформированы **3 группы наблюдения:**

1. Глп – основная группа, пациенты которой получали оптимальную болезнь-модифицирующую терапию СНнФВ и ФТ, уровень интенсивности которых был рассчитан на основании достижения лактатного порога в ходе КРТ (n=80);
2. Гст – группа контроля, пациенты которой получали оптимальную болезнь-модифицирующую терапию СНнФВ и ФТ согласно стандартам, уровень интенсивности которых был определен как 40-60% от уровня VO_{2peak} (n=20);
3. Г₀ – группа контроля, пациенты которой получали только оптимальную болезнь-модифицирующую терапию СНнФВ (n=20).

Для определения типов и возможных предикторов ответа на ФТ объединили данные участников Глп и Гст (n=100), данную группу далее будем называть группой физических тренировок (ГфТ); а также ввели **критерии эффективности физических тренировок:** по ФВлж (%) - увеличение на $\geq 5\%$ от исходного уровня (достигли 66% участников ГфТ); по VO_{2peak} (мл/мин/кг) – прирост на $\geq 10\%$ от исходного значения (достигли 56% участников ГфТ); по КЖ (баллы) - уменьшение выраженности симптомов на ≥ 10 баллов от исходного уровня (достигли 65% участников ГфТ); ТФН (баллы) - увеличение ТФН на ≥ 5 баллов от исходного значения (достигли 69% участников ГфТ); ФК ХСН - переход в меньший функциональный класс по NYHA (достигли 75% участников ГфТ).

Методы обследования

Всем пациентам перед включением было проведено комплексное обследование.

Клиническое обследование испытуемых включало оценку жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование (взвешивание, измерение артериального давления (АД) в положении сидя и на 4-й мин. ортостаза, оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС), подсчет частоты дыхательных движений (ЧДД), аускультацию сердца и легких, оценку наличия и степени выраженности периферических отеков).

Клинический анализ крови (на гематологическом анализаторе Cell Dyn Ruby) и **биохимическое исследование** (на анализаторе Abbott Architect 8000) были выполнены при включении в протокол.

Количественную оценку N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) венозной крови выполняли исходно и через 12 мес. на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany).

Электрокардиограмму регистрировали при включении с помощью электрокардиографа «ИНКАРТ» (Россия), в покое; были проанализированы стандартные показатели (характер ритма, ЧСС, амплитуда и длительность основных зубцов и комплексов, наличие нарушений проведения).

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли по стандартному протоколу с использованием аппаратуры Vivid S 7 (GE, США) при включении, через 6 и 12 мес. Определяли фракцию выброса левого желудочка по алгоритму Simpson (ФВлж, %), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры и объемы левого желудочка (КДРлж, КСРлж, мм; КДОлж, КСОлж, мл), диаметр левого предсердия, степень митральной и трикуспидальной недостаточности, величину расчетного систолического давления в легочной артерии (рЛА, мм рт ст).

Суточное мониторирование электрокардиограммы и анализ variability сердечного ритма (ВСР) выполняли с помощью комплекса «Кардиотехника» («ИНКАРТ», Россия) в течение 24 часов до начала тренировок, через 6 и 12 мес. **Анализ ВСР** проводили 37-ми пациентам Гфт со стойким синусовым ритмом в 4 временных интервалах: в течение суток, в течение дня, в течение ночи и за 5 мин. перед сном.

Качество жизни (КЖ) и толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) оценивали с помощью Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ) и Опросника для определения физической активности (составлен на основе материалов International Physical Activity Study), соответственно, исходно, через 3, 6 и 12 мес.

КРТ выполняли с использованием аппаратуры Oxycon Pro (Jaeger, Германия) исходно, через 3, 6, 12 мес. Методом breath-by-breath оценивали следующие стандартные показатели: пиковое поглощение кислорода, минутную вентиляцию, дыхательный резерв, наступление точки респираторной компенсации. Нагрузку выполняли на тредмиле модели GE Medical Systems Information Technologies с использованием ramp-протокола непрерывно возрастающей нагрузки на фоне постоянной регистрации уровня АД и ЭКГ в 12 отведениях; увеличение нагрузки проводилось каждые 30 секунд путем увеличения скорости ходьбы на 0,5 км/час и увеличения наклона дорожки на 10 градусов. **Для оценки уровня лактата, рН и бикарбоната венозной крови** применяли газоанализатор i-STAT (Abbott, USA), картриджи CG4. Наступление лактатного порога (ЛП) фиксировали в момент начала увеличения содержания лактата в венозной крови. Забор крови осуществляли однократно в покое, а во время ФН - каждую минуту. О наступлении ЛП свидетельствовало достижение дыхательного газообменного отношения (RER), равного 1,0 (Леявина Т. А., Галенко В. Л., 2017). **Использовали стандартные критерии прекращения КРТ:** достижение RER, равного 1,0 или субмаксимальной ЧСС или плато VO_{2peak} ; возникновение лимитирующих симптомов (8 и более баллов по шкале Борга) или желудочковых нарушений ритма высоких градаций или ишемических изменений электрокардиограммы.

Биопсия мышц голени была выполнена хирургом в асептических условиях 13 испытуемым Глп исходно и 8-ми из них повторно через 3-6 мес. У пациентов забирали мышечный лоскут размером 2×2 см, который врач-исследователь рассекал с формированием двух меньших фрагментов размером 1×1 см. Каждый из полученных фрагментов помещали в емкость с жидким азотом и транспортировали в патоморфологическую лабораторию ФГБОУ «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» для последующего **гистоэнзимологического исследования**, которое включало определение в представленных биоптатах активности ферментов аэробного

(сукцинатдегидрогеназы - СДГ) и анаэробного (лактатдегидрогеназы - ЛДГ) путей метаболизма, а также оценку активности щелочной фосфатазы (ЩФ), которая является маркером состояния эндотелия микроциркуляторного русла. Резку и постановку гистохимических реакций проводили одновременно для всего материала после завершения набора биопсий с целью стандартизации полученных данных. Активность вышеперечисленных ферментов оценивали методом спектроцитометрии плаг-методом при окуляре $\times 7$, объективе $\times 40$, площади зонда 0,785 мкм с использованием спектроцитометра (ЛОМО, Россия) при длине волны 575 нм для ЩФ и 545 нм для ЛДГ и СДГ исходно и после ФТ. Результаты спектроцитометрического анализа выражали в относительных единицах оптической плотности (D). Фотосъемку проводили при помощи светового микроскопа и камеры Axio Observer.Z1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Йена, Германия) с использованием программного обеспечения ZEN Pro/desk с конечным увеличением 100.

Режимы тренирующей физической нагрузки: 1. *пациентам Глп* была рекомендована дозированная ходьба со скоростью, равной 90–95% от скорости на уровне ЛП, рекомендованная длительность каждого занятия составляла 1 час, периодичность тренировок – не менее 5 раз в неделю; 2. *пациентам в Гст* была рекомендована дозированная ходьба 3-5 раз в неделю со скоростью на уровне 40-60% от VO_{2peak} , согласно стандартам ФТ. Для контроля соблюдения выбранной скорости ходьбы было рекомендовано поддержание пульса во время тренировки на уровне достижения ЛП (Глп) или 40-60% от VO_{2peak} (Гст). Длительность тренировочного процесса до контроля составила 12 недель. После проведения КРТ с оценкой достижения нового уровня ЛП (Глп) или VO_{2peak} (Гст) скорость ходьбы корректировали. В течение первых 2 недель пациенты обеих групп тренировались на тредмиле в условиях кабинета кардиолога-специалиста по ХСН и были обучены принципам самоконтроля с ведением дневника. Между регулярными визитами к врачу-исследователю были выполнены телефонные контакты с интервалами 1 раз в месяц для оценки состояния пациентов и контроля приверженности к терапии и тренировкам. Дневник и приверженность пациентов к рекомендациям по терапии и тренировочному процессу на каждом визите оценивал врач-исследователь (кардиолог-специалист по ХСН).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета программ "IBM SPSS Statistics 23" и "STASTICA 10". Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. Количественные показатели проверяли на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения; медианы и 25% и 75% квартилей - в случае ненормального распределения; минимума и максимума значений. С помощью критерия Вилкоксона (2 временные точки) и критерия Фридмана (3 и более временные точки) оценивали динамику показателей с распределением, отличным от нормального. Для анализа количественных повторных показателей с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ для зависимых выборок ANOVA Repeated. Для анализа различий в группах показателей с распределением, отличным от нормального, применяли методы Манна-Уитни и Краскела- Уолиса, а для показателей с нормальным распределением - t-критерий для независимых выборок и критерий ANOVA. Анализ выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплан-Майера. Для сравнительного анализа отдельных факторов, которые потенциально могли повлиять на выживаемость и эффективность тренировок, использовали лог-ранг тест. Вероятность наступления комбинированной конечной точки (ККТ) в течение 6 и 12 мес наблюдения оценивали методом бинарной логистической регрессии. Оценку прогностического качества показателей и моделей проводили при помощи ROC-анализа. Уровнем статистической значимости полученных результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные клинические характеристики участников исследования

В таблице 1 представлены основные исходные характеристики участников исследования.

Таблица 1 - Основные характеристики участников исследования

Показатель \ Группа	Г _{лп} , n=80	Г _{ст} , n=20	Г _о , n=20	p
Общие данные				
Пол (женщины), n (%)	15 (18%)	7 (35%)	5 (25%)	0,23
Возраст, лет, M±m	52,6 ± 8,3	52,7 ± 8,7	50,9 ± 10,2	0,71
ИМТ, кг/м ² , M±m	27 ± 4,6	28,5 ± 6	29 ± 9,1	0,30
Длительность наблюдения, мес, Me [Q1; Q3]	12 [6,5; 12]	9,5 [6,5; 12]	11,5 [9; 12]	0,14
Давность клиники ХСН, лет, M±m	2 [1; 5]	3 [1; 6]	3 [2; 5]	0,53
ЛОТС _{исх.} , n (%)	10 (13%)	1 (5%)	3 (15%)	0,59
Исходная и сопутствующая патология				
АГ, n (%)	45 (57%)	15 (75%)	10 (50%)	0,23
ИБС, n (%)	38 (48 %)	8 (40%)	8 (40 %)	0,63
ПИКС, n (%) *	35 (92%)	8 (100%)	8 (100%)	0,58
КАГ (многососудистое поражение), n (%) *	14 (37%)	4 (50%)	3 (38%)	0,6
РТСА и стентирование коронарных артерий, n (%) *	21 (55%)	7 (88%)	5 (63%)	0,46
АКШ, n (%) *	9 (24%)	5 (63%)	3 (38%)	0,30
ДКМП после лучевой и химиотерапии, n (%)	3 (4%)	0 (0%)	1 (5%)	0,64
ДКМП, n (%)	10 (13%)	5 (25%)	4 (20%)	0,54
Постмиокардитический кардиосклероз, n (%)	27 (35%)	7 (35%)	7 (35%)	0,56
Реконструктивные операции клапанов сердца, n (%)	7 (9%)	3 (15%)	3 (15%)	0,60
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (16%)	5 (25%)	3 (15%)	0,63
ХОБЛ, n (%)	19 (24%)	6 (30%)	4 (20%)	0,76
Постоянная форма ФП	15 (19%)	3 (15%)	5 (25%)	0,72
Данные объективного осмотра				
ФК ХСН, Me [Q1; Q3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,56
АД _{сист.} , мм рт ст, Me [Q1; Q3]	110 [100; 120]	120 [100; 130]	110 [100; 126]	0,10
АД _{диаст.} , мм рт ст, Me [Q1; Q3]	70 [70; 80]	70 [65; 80]	70 [70; 75]	0,32
ЧСС, уд. /мин., Me [Q1; Q3]	72 [65; 80]	80 [65; 84]	70 [65; 80]	0,26
Данные инструментальных обследований				
VO _{2peak} , мл/кг/мин, Me [Q1; Q3]	15,7 [12; 18]	14,3 [11,7; 17,5]	12,9 [11,6; 15,9]	0,16
ФВлж (Симпсон), %, Me [Q1; Q3]	25 [20; 30]	27 [24; 32]	26 [22; 30]	0,36
КДОлж, мл, Me [Q1; Q3]	235 [210; 293]	259 [210; 271]	229 [188; 272]	0,51
КСОлж, мл, Me [Q1; Q3]	185 [151; 231]	177 (149; 209)	172 [133; 199]	0,45
КДРлж, мм, Me [Q1; Q3]	69 [65; 73]	70 [66; 73]	66 [63; 75]	0,54
КСРлж, мм, Me [Q1; Q3]	59 [54; 65]	60 [57; 64]	60 [52; 65]	0,91
рЛА, мм рт ст, Me [Q1; Q3]	44 [33; 61]	43 [37; 55]	41 [35; 61]	0,95
Лабораторные данные				
Эритроциты, 10 ¹² /л, Me [Q1; Q3]	4,9 [4,5; 5,3]	4,7 [4,5; 5]	4,9 [4,5; 5,1]	0,67

Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	143 (133; 155)	139 (125; 149)	143 (137; 152)	0,28
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	93 [79; 110]	88 [69; 112]	99 [82; 107]	0,66
СКФ, мл/мин, Ме [Q1; Q3]	74 [63; 91]	80 [58; 96]	72 [64; 80]	0,74
Калий, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,6 [4,2; 5]	4,6 [4,3; 4,9]	4,7 [4,3; 5,1]	0,65
Натрий, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	140 [138; 142]	139 [138; 144]	140 [138; 145]	0,88
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	2010 [975; 4820]	2052 [669; 2406]	2567 [1443; 2796]	0,59
Мочевая кислота мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	476 [346; 530]	504 [390; 520]	430 [390; 580]	0,88

Примечание: данные представлены: n – абсолютное число больных, % – процент, который данное число больных составляет от общей численности группы; Ме, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили; Г_{лп} – основная группа ФТ; Г_{ст} – группа контроля (ФТ по стандарту); Г₀ – группа контроля (без ФТ); ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛОТС_{исх} – пациенты, находившиеся в листе ожидания трансплантации сердца на момент включения в исследование; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; * – процент представлен относительно общего числа больных с ИБС; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; КАГ – коронарная ангиография; РТСА – чрескожная ангиопластика коронарных артерий; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФП – фибрилляция предсердий; ФК ХСН – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA; АД_{сис} и АД_{диаст} – офисное систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; ЧСС – частота сердечных сокращений; VO_{2peak} – пиковое поглощение кислорода; МДВ – максимально должные величины; ФВлж – фракция выброса левого желудочка (по Симпсон); КДОлж и КСОлж – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка; КДРлж и КСРлж – конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка; рЛА – расчетное давление в легочной артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по MDRD; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида в крови; p – достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов.

Большинство пациентов в исследовании было отнесено к II Б стадии по классификации Стражеско-Василенко. Все пациенты на момент включения в исследование получали стандартную болезнь-модифицирующую терапию СНнФВ в оптимальных или максимально переносимых дозах (Мареев В. Ю. и др., 2017); один испытуемый в связи с синдромом малого сердечного выброса не получал бета-адреноблокаторы (β -АБ); 98% пациентов получали различные схемы диуретической терапии, основу которой составляли петлевые диуретики (торасемид), также назначались ацетазоламид или гидрохлортиазид; 23% участников имели имплантируемые устройства (ПЭКС, ИКД, СРТ-Д). Исходно 12% испытуемых были в ЛОТС.

Таким образом, по исследованным показателям различий между участниками 3-х групп выявлено не было.

Сравнительный анализ выживаемости и причин выбывания испытуемых из исследования

Смерть или плановая ТС была достигнута у 11 пациентов в Г_{лп}, у 5-ти из Г_{ст} и у 7-ми в Г₀ (с учетом поправки Бонферрони, $r_{лп,0}=0,07$, $r_{лп,ст}=0,96$, $r_{ст,0}=1,0$, соответственно). Потребность во включении в ЛОТС за 12 мес. наблюдения была наименьшей у пациентов Г_{лп} – 3% ($r_{лп,0}=0,014$, $r_{лп,ст}=0,053$, $r_{ст,0}=1,0$, соответственно). В связи с улучшением структурно-функциональных показателей миокарда и/или клинического статуса (ФК ХСН, VO_{2peak}) из ЛОТС были выведены 22% участников протокола. Госпитализации по причине декомпенсации ХСН были зарегистрированы только в Г₀; потребность в стационарном лечении по иным причинам среди участников 3 групп достоверно не различалась ($r_{лп,0}=0,009$, $r_{лп,ст}=1,0$ и $r_{ст,0}=0,16$, соответственно).

Таким образом, оба режима ФТ ассоциировались с меньшей частотой госпитализаций по поводу ХСН и включения в ЛОТС.

Анализ частоты наступления комбинированной конечной точки и определяющих ее факторов

За 12 мес комбинированной конечной точки (ККТ), включавшей сумму исходов (наступление смерти от прогрессирования ХСН или выполнение плановой ТС), достигли 17,9% пациентов (n=17): 11% в Глп, 20% в Гст и 40% в Г₀ (p=0,18, р_{лп,0}=0,0066, соответственно); назначение ФТ (Г_{фт}) ассоциировалось с меньшей частотой достижения ККТ (p_{фт,0} = 0,0037). Для оценки вероятности достижения ККТ (P_ККТ) был проведен пошаговый регрессионный анализ (рис.1) и **была получена формула:**

$$P_{\text{ККТ}} = \frac{1}{1 + e^{-(3,701 - 2,393 \times \text{ФТ} + 0,243 \times \text{ДК ХСН} - 0,071 \times \text{АД}_{\text{сис1}} + 0,079 \times \text{VE}/\text{VCO}_2)}} \quad (1)$$

где P_ККТ – вероятность наступления комбинированной конечной точки;

e = 2,72 – экспонента;

ФТ - наличие физических упражнений (p= 0,003);

ДК ХСН – длительность клиники сердечной недостаточности (p=0,022);

АД_{сис1} – исходный уровень офисного систолического артериального давления, измеренного сидя (p=0,011);

VE/VCO₂ - дыхательный эквивалент по углекислоте, исходное значение (0,039).

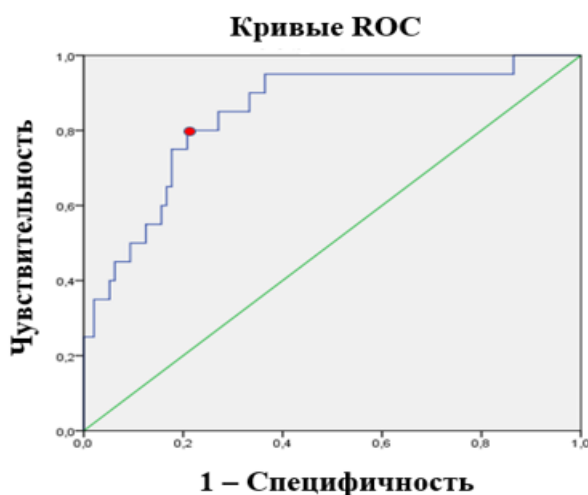


Рисунок 1 - ROC-кривая для модели неблагоприятного исхода

Примечание: Красным цветом отмечена оптимальная точка отсечения.

Таким образом, назначение ФТ было ассоциировано с меньшей частотой достижения ККТ у больных СНнФВ, а полученная модель позволяет оценить вероятность наступления неблагоприятного исхода у пациента на основании данных, полученных на первоначальном этапе обследования.

Динамика основных исследуемых показателей в трех группах наблюдения

Оба исследованных режима ФТ (Глп и Гст) на протяжении всего периода наблюдения способствовали росту VO_{2peak} и ФВлж, уменьшению КДОлж и КСОлж; улучшению ТФН и КЖ; переходу в меньший ФК ХСН. Тогда как у испытуемых Г₀ на фоне изолированной медикаментозной терапии не было выявлено улучшения большинства из исследованных параметров, даже было отмечено снижение ФВлж и VO_{2peak}. При этом ФТ на уровне ЛП по влиянию на динамику и выраженность прироста VO_{2peak} и ФВлж, уменьшение КДОлж превосходили ФТ умеренной интенсивности, а стойкое снижение дозы торасемида было ассоциировано только с ФТ низкой интенсивности. Данные в виде Δ% от исходного уровня

VO_{2peak}, ФВлж, КДОлж, КСОлж, КЖ и ТФН представлены в таблице 2, в виде абсолютного значения – на рисунках 2 и 3.

Таблица 2 - Анализ динамики основных исследованных показателей в трех группах

Параметр \ Группа	Глп, N=69	Гст, N=15	Г0, N=12	p
ΔVO_{2peak}, % медиана [Q1; Q3]				
3 месяца	13,3 [0,9;24,8]	-7,64 [-17,7;10,8]	5,32 [-16,7;21,7]	p=0,042 рлп,0=0,95 рлп,ст=0,041 р0,ст=0,89
6 месяцев	12,3 [2,7;33,1]	-7,4 [-13,4;13,1]	4,3 [-7,4;17,0]	p=0,017 рлп,0=0,28 рлп,ст=0,032 р0,ст=1,0
12 месяцев	12,3 [-3,3;28,6]	1,1 [-11,8;28,9]	-6,0 [-22,2;8,3]	p=0,09
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес	p=0,0003	p=0,16	p=0,29	-
ΔФВлж, %, Ме [Q1; Q3]				
6 месяцев	22,2 [5,2;36,3]	9,7 [-4,7;25,5]	-3,1 [-11,5;9,1]	p=0,0065 рлп,0=0,0063 рлп,ст=0,55 р0,ст=0,56
12 месяцев	24,2 [3,4;39,3]	8,0 [-3,1;68,0]	4,0 [-35,3;33,3]	p=0,15
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес	p=0,0008	p=0,34	p=0,68	-
ΔКДОлж, %, Ме [Q1; Q3]				
6 месяцев	-8,1 [-23,7;3,2]	-8,4 [-24,3;2,4]	0,0 [-7,3;6,6]	p=0,11
12 месяцев	-6,7 [-26,6;10,8]	-8,9 [-19,9;4,5]	-2,1 [-7,3;26,8]	p=0,57
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес	p=0,30	p=0,31	p=0,75	-
ΔКСОлж, %, Ме [Q1; Q3]				
6 месяцев	-13,3 [-35,2;4,7]	-11,6 [-39,4;0,5]	0,0 [-7,3;16,7]	p=0,023 рлп,0=0,022 рлп,ст=1,0 р0,ст=0,11
12 месяцев	-15,3 [-37,6;9,2]	-7,9 [-28,6;9,7]	8,2 [0,0;26,7]	p=0,18
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес	p=0,053	p=0,31	p=0,75	-
ΔКачество жизни, %, Ме [Q1; Q3]				
3 месяца	-28,6 [-54,0;-10,8]	-20,9 [-44,4;-6,5]	-0,4 [-6,7;8,7]	p=0,0028 рлп,0=0,0018 рлп,ст=1,0 р0,ст=0,11
6 месяцев	-42,3 [-63,3;-17,6]	-13,0 [-40,0;-17,5]	19,6 [4,5; 30,0]	p<0,0001 рлп,0<0,0001 рлп,ст=0,0501 р0,ст=0,33
12 месяцев	- 52,3 [-78,1;-26,1]	-24,3 [-44,4;-17,4]	20,9 [-9,8;34,9]	p=0,0009 рлп,0=0,001 рлп,ст=0,03 р0,ст=0,404
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес	p=0,056	p=0,76	p=0,049	-
ΔТолерантность к физической нагрузке, %, Ме [Q1; Q3]				

3 месяца	50,0 [23,5;100,0]	70,6 [31,2;128,6]	29,2 [6,25; 50,0]	p=0,09
6 месяцев	78,9 [18,2;123,5]	11,5 [0,0;125,0]	-12,5 [-25,0;16,73]	p<0,0001 p _{лп,0} <0,0001 p _{лп,ст} =0,69 p _{0,ст} =0,09
12 месяцев	88,9 [34,8;162,5]	52,9 [-4,5;142,9]	-31,8 [-46,7;125,0]	p=0,0001 p _{лп,0} <0,0001 p _{лп,ст} =1,0 p _{0,ст} =0,043
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес	p=0,13	p=0,72	p=0,059	-

Примечание: Данные представлены как $\Delta\%$ от исходного значения в каждой точке в виде медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили. Г_{лп} – основная группа ФТ; Г_{ст} – группа контроля по стандартам ФТ; Г₀ – группа контроля без ФТ. VO_{2peak} – пиковое поглощение кислорода; ФВлж – фракция выброса левого желудочка; КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка.

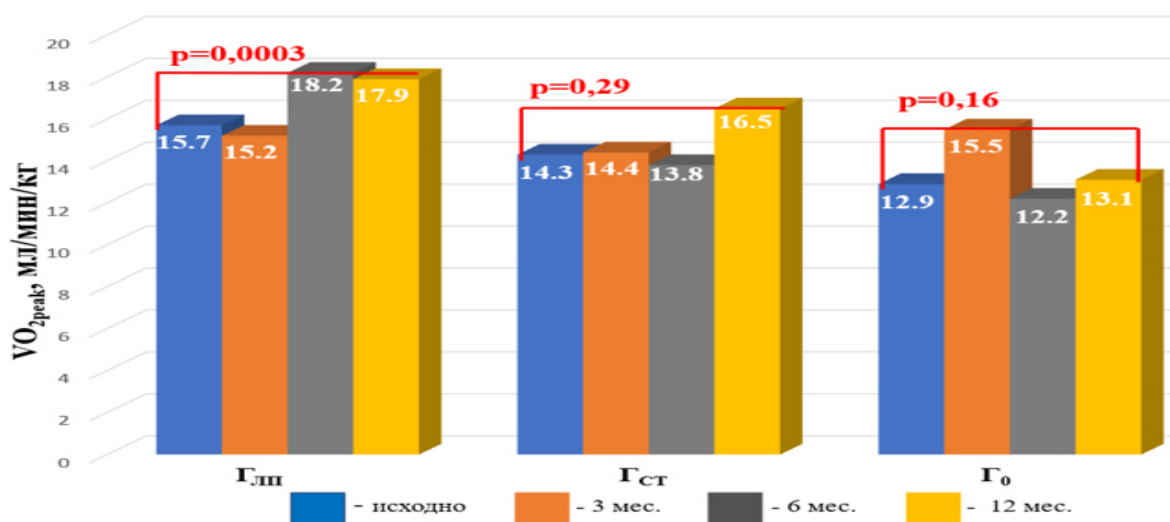


Рисунок 2 - Динамика пикового поглощения кислорода в трех группах в течение 12 месяцев

Примечание: Г_{лп} – основная группа ФТ; Г_{ст} – группа контроля, ФТ согласно стандарту; Г₀ – группа контроля, без ФТ; p – достоверность различия при оценке динамики показателя внутри каждой группы.

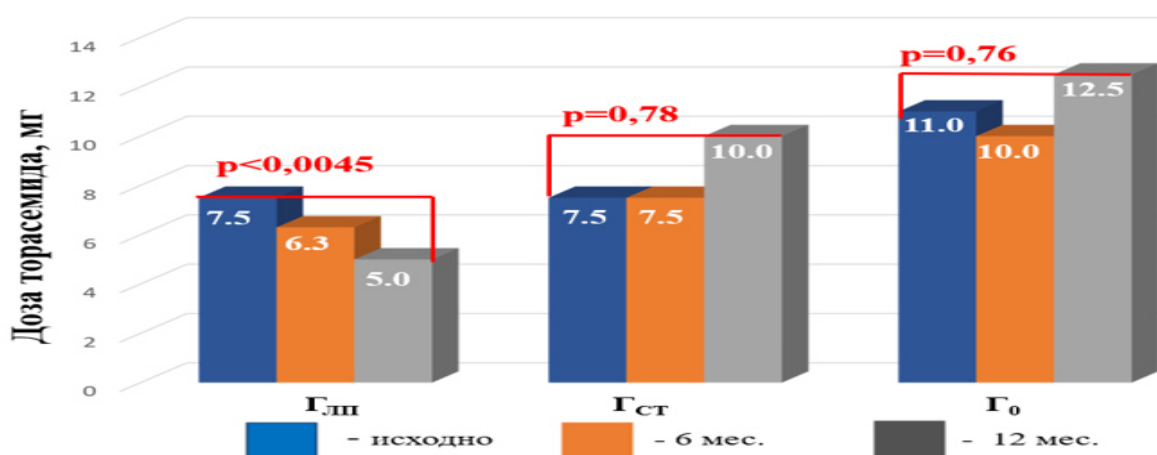


Рисунок 3 - Динамика дозы торасемида у пациентов трех групп в течение 12 месяцев

Примечание: Г_{лп} – основная группа ФТ; Г_{ст} – группа контроля, ФТ назначались согласно стандарту; Г₀ – группа контроля, без ФТ; p – достоверность различия при оценке динамики показателя внутри каждой группы.

Анализ стандартной болезнь-модифицирующей терапии больных 3-х групп исходно и в динамике не выявил достоверных различий.

В ГЛП и ГСТ на фоне ФТ было выявлено уменьшение ФК ХСН по NYHA ($p < 0,0001$ и $p = 0,0007$, соответственно). К 6-ти мес. в ГЛП и ГСТ значительно уменьшилась доля пациентов, имевших III ФК; на уровне I ФК явления ХСН были компенсированы у 28% участников ГЛП, в ГСТ - у 17% пациентов, в Г₀ никто не достиг I ФК. Через 12 мес. у 48% пациентов в ГЛП, достигших этой точки, клиника ХСН была на уровне I ФК, в ГСТ I ФК достиг 21% участников, в Г₀ ни у одного из испытуемых не был зафиксирован I ФК ХСН.

Таким образом, ФТ были ассоциированы с улучшением основных показателей клинического статуса, параметров ЭхоКГ и КРТ, а их отсутствие было взаимосвязано с незначительной негативной динамикой VO_{2peak} и ФВлж. При этом ФТ на уровне ЛП превосходили ФТ умеренной интенсивности в отношении влияния на динамику VO_{2peak} , ФВлж, КДОлж, а стойкое снижение дозы торасемида было ассоциировано только с ФТ на уровне ЛП.

Анализ данных гистоэнзимологического исследования

Биопсия мышц голени проводилась только пациентам из ГЛП исходно ($n=13$) и через 3-6 мес ФТ ($n=8$). На фоне ФТ было выявлено значимое увеличение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) как в окислительных, так и в гликолитических мышечных волокнах (МВ) ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно). Активность ферментов гликолиза (лактатдегидрогеназы) снизилась преимущественно в окислительных МВ ($p=0,033$). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) существенно возросла на фоне ФТ ($p=0,045$) (табл. 3).

Таблица 3. Динамика активности ферментов скелетного мышечного волокна на фоне персонифицированных тренировок

Параметр \ Группа	Исходно	Через 6 мес.	p
ЩФ эндотелия капилляров, D, медиана [Q1; Q3]	0,31 [0,17; 0,55]	0,44 [0,26; 0,71]	$p=0,045$
ЛДГ гликолитических МВ, D, медиана [Q1; Q3]	0,213 [0,98; 0,370]	0,161 [0,74; 0,218]	$p=0,1$
ЛДГ окислительных МВ, D, медиана [Q1; Q3]	0,081 [0,034; 0,161]	0,074 [0,018; 0,109]	$p=0,033$
СДГ гликолитических МВ, D, медиана [Q1; Q3]	0,111 [0,75; 0,133]	0,178 [0,93; 0,198]	$p=0,03$
СДГ окислительных МВ, D, медиана [Q1; Q3]	0,256 [0,113; 0,325]	0,328 [0,203; 0,464]	$p=0,02$
Примечание: Данные представлены как медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили; ЛДГ – лактат-дегидрогеназа; МВ – мышечные волокна; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; D – единица оптической плотности;			

Таким образом, полученные данные указывают на усиление аэробного метаболизма и снижение активности гликолиза в скелетных МВ, а повышение активности ЩФ косвенно отражает улучшение функционального статуса эндотелия капилляров скелетных мышц на фоне ФТ.

Анализ вариабельности сердечного ритма

Анализ ВРС был выполнен 37-ми пациентам Г_{ФТ} ($n=100$) со стойким синусовым ритмом, 76% мужчины, средний возраст которых составил $52,4 \pm 7,4$ лет, ИМТ $26,5 \pm 2,95$ кг, ФВлж 25 [19; 29]%, VO_{2peak} 16,2 [12,7; 17,9] мл/кг/мин, с 3 ФК ХСН; у 51% была АГ, у 49% - ИБС; 32% и 14% участников получали амиодарон и ивабрадин, соответственно, ни один из них не получал дигоксин; 14% испытуемых имели различные имплантированные устройства (ПЭКС, СРТ-Д, ИКД). Параметры ВСР оценивали исходно, через 6 и 12 мес. ФТ (табл.4, рис. 4).

Таблица 4 - Вариабельность ритма сердца до начала физических тренировок

Показатель	Значение
В течение суток	
SDNN, мсек, Ме [Q1; Q3]	111 [89; 133]
pNN50, %, Ме [Q1; Q3]	2 [1; 5]
RMSSD, мсек, Ме [Q1; Q3]	23 [16; 28]
VLF, мсек, Ме [Q1; Q3]	1504 [1004; 2406]

LF, мсек, Ме [Q1; Q3]	282 [176; 591]
HF, мсек, Ме [Q1; Q3]	106 [49; 194]
В течение дня	
SDNN, мсек, Ме [Q1; Q3]	89 [74; 114]
pNN50, %, Ме [Q1; Q3]	1 [0; 2]
RMSSD, мсек, Ме [Q1; Q3]	19 [14; 23]
VLF, мсек, Ме [Q1; Q3]	1145 [778; 2108]
LF, мсек, Ме [Q1; Q3]	184 [102; 475]
HF, мсек, Ме [Q1; Q3]	65 [38; 106]
В течение ночи	
SDNN, мсек, Ме [Q1; Q3]	79 [63; 97]
pNN50, %, Ме [Q1; Q3]	3 [0; 10]
RMSSD, мсек, Ме [Q1; Q3]	24 [16; 36]
VLF, мсек, Ме [Q1; Q3]	2235 [1631; 3048]
LF, мсек, Ме [Q1; Q3]	523 [267; 902]
HF, мсек, Ме [Q1; Q3]	153 [55; 299]
За 5 минут перед сном	
SDNN, мсек, Ме [Q1; Q3]	34 [23; 48]
pNN50, %, Ме [Q1; Q3]	1 [0; 3]
RMSSD, мсек, Ме [Q1; Q3]	19 [13; 24]
VLF, мсек, Ме [Q1; Q3]	752 [353; 1269]
LF, мсек, Ме [Q1; Q3]	191 [53; 362]
HF, мсек, Ме [Q1; Q3]	66 [35; 126]
Примечание: данные представлены: Ме, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили; SDNN – стандартное отклонение всего массива кардиоинтервалов; pNN50, % – процент интервалов NN, различающихся более, чем на 50 мсек, от общего числа пар интервалов NN; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; HF – высокочастотный компонент спектральной мощности; LF – низкочастотный компонент спектральной мощности; VLF – очень низкочастотный компонент спектральной мощности.	

В течение 12 мес. значение SDNN оставалось стабильным во всех исследованных интервалах с небольшой тенденцией к увеличению с превышением порогового уровня 50 мсек. VLF в течение ночи статистически недостоверно снизился к 6 мес: $\Delta = -19\%$ ($p=0,079$); тенденция к снижению VLF сохранялась к 12 мес. с $\Delta = -2,4\%$, ($p=0,661$). Наиболее значимое увеличение было выявлено для pNN50 и RMSSD за 5 мин. перед сном к 6 мес.: Δ pNN50 = 100% ($p=0,025$), Δ RMSSD = 59%, $p=0,031$. К 12 мес. сохранялся незначимый рост RMSSD и pNN50 за 5 мин перед сном: Δ RMSSD = 58% ($p=0,067$), Δ pNN50 = 25% ($p=0,112$). Кроме того, к 12 мес. уровень pNN50 в течение ночи увеличился на 37% ($p=0,089$) (рис. 4).



Рисунок 4 - Динамика показателей, отражающих парасимпатическую активность, за 5 минут перед сном в течение 12 месяцев

Примечание: pNN50 – значение процента интервалов NN, различающихся более, чем на 50 мсек, исходно, через 6 и 12 месяцев; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар

интервалов NN исходно, через 6 и 12 месяцев; p - достоверность различия при оценке динамики показателя внутри группы.

Значимой динамики остальных параметров ВСП получено не было.

Таким образом, ФТ были ассоциированы с восстановлением и поддержанием баланса вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Ассоциация вариабельности ритма сердца с частотой наступления комбинированной конечной точки

В группе анализа ВСП (n=37) к 6 мес. наблюдения ККТ (трансплантация сердца или госпитализация или смерть от прогрессирования ХСН) достигли 5 испытуемых (14%). Предварительный ROC-анализ отдельно по каждому из показателей, выбранных на роль предикторов, позволил выявить наиболее качественные из них: стадия ХСН - площадь под ROC-кривой 0,817(0,681;0,952), 24LF - площадь под ROC-кривой 0,879 (0,744;1,0). По результатам регрессионного анализа была построена прогностическая модель (рис. 5) и получена **формула для вычисления вероятности наступления ККТ**:

$$\text{ККТ} = 1 / (1 + 2,72^{-(0,016 \cdot 24\text{LF} + 2,54 \cdot \text{Стадия ХСН})}), \quad (2)$$

где ККТ – комбинированная конечная точка;

24LF – низкочастотный компонент спектральной мощности, в течение суток (p=0,016);

стадия ХСН – стадия сердечной недостаточности по классификации Стражеско-Василенко (p=0,052).

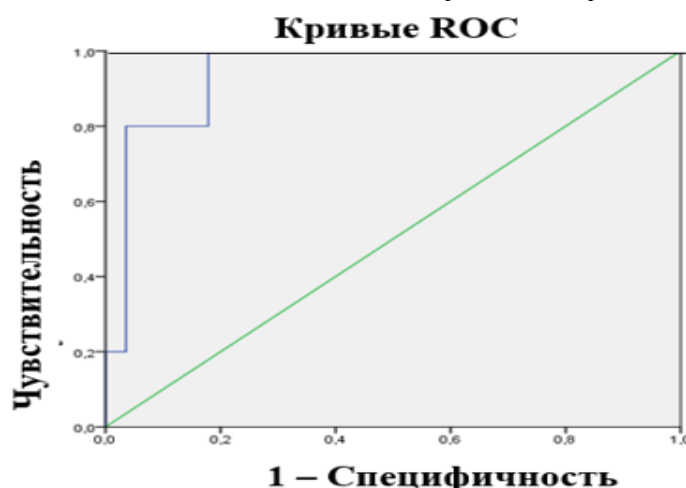


Рисунок 5 - ROC-кривая для модели неблагоприятного исхода

Группа пациентов, достигших ККТ, была малочисленной (n=5), поэтому для построения прогностической модели применялся дискриминантный анализ с включением стадии ХСН (p=0,0018) и 24LF (p=0,055). Если при подставлении данных пациента в это уравнение $D > 0$, то он достигнет ККТ, при $D < 0$ ККТ не будет им достигнута (рис. 6). Данная модель также имеет точность – 93,9%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 96,4%. Полученная дискриминантная функция выражается уравнением:

$$D = 4,0704 \cdot \text{стадия_ХСН} - 0,0015 \cdot 24\text{LF} - 11,9491, \quad (3)$$

где D - дискриминантная функция;

стадия ХСН – стадия сердечной недостаточности по классификации Стражеско-Василенко;

24LF – низкочастотный компонент спектральной мощности, в течение суток.

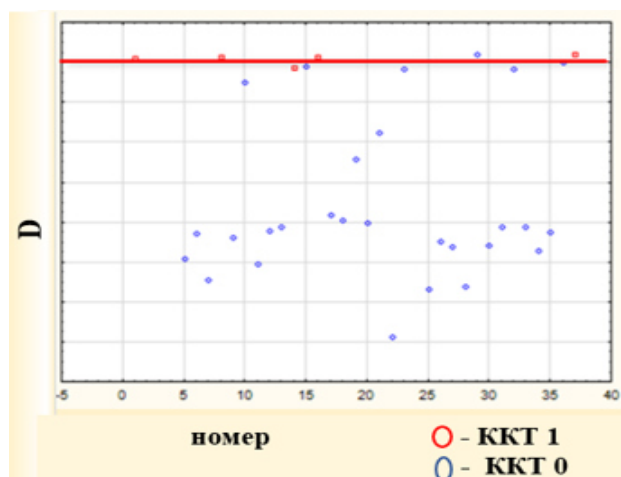


Рисунок 6 - Диаграмма рассеяния результатов дискриминантной функции

Примечание: D - дискриминантная функция; ККТ 1 – пациенты, достигшие комбинированной конечной точки; ККТ 0 – пациенты, у которых комбинированная конечная точка не зарегистрирована.

Таким образом, модель, включающая стадию ХСН и 24 LF, отражает влияние ремоделирования сердца и нарушения его вегетативной регуляции на прогноз больных СНнФВ и позволяет определить вероятность достижения ККТ на основании показателей, определение которых доступно в большинстве медицинских учреждений.

Выявление типов и предикторов ответа на физические тренировки

Для анализа типов ответа на ФТ были использованы данные $\Gamma_{\text{ФТ}}$ ($n=93$) в точке 6 мес. По динамике ФК ХСН ($n=93$) испытуемые распределились так: Р - 47 человек, СР - 23, НР - 23, П - 0. По ФВлж ($n=89$) соотношение было следующим: Р - 41 человек, СР - 18, НР - 14 и П - 16. По динамике $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ($n=71$) соотношение типов ответов было следующим: Р - 30 человек, СР - 10, НР - 16 и П - 15. По КЖ ($n=82$) участники распределились так: Р - 41 человек, СР - 15, НР - 23 и П - 12. В отношении динамики ТФН ($n=82$) пациенты распределились так: Р - 28 человек, СР - 29, НР - 15 и П - 10 (рис.7 и 8).

А: по ФК 75% участников ответили на ФР

Б: по ФВлж 66% участников ответили на ФР

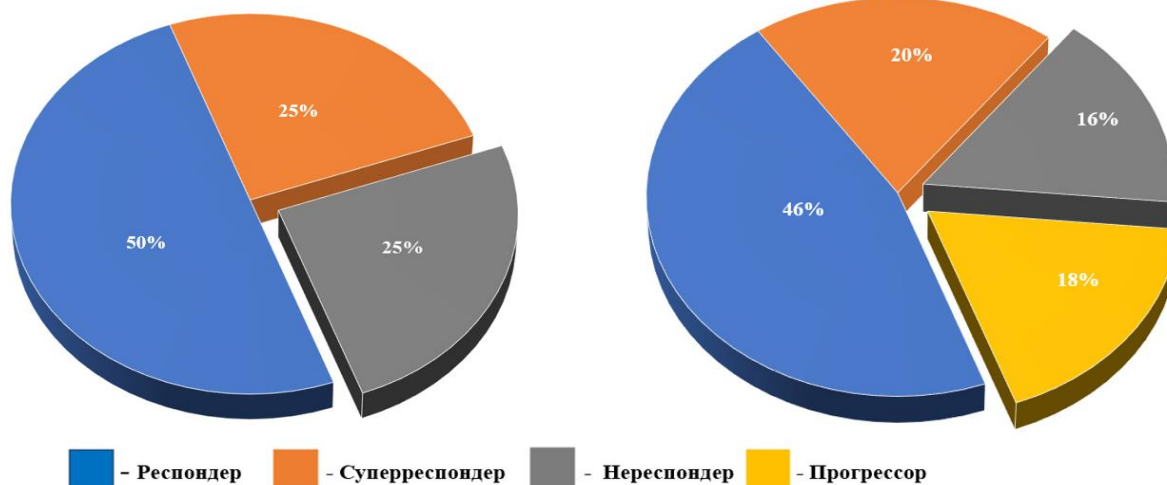


Рисунок 7 - Соотношение типов ответа по динамике функционального класса сердечной недостаточности (А) и фракции выброса левого желудочка (Б) через 6 месяцев тренировок

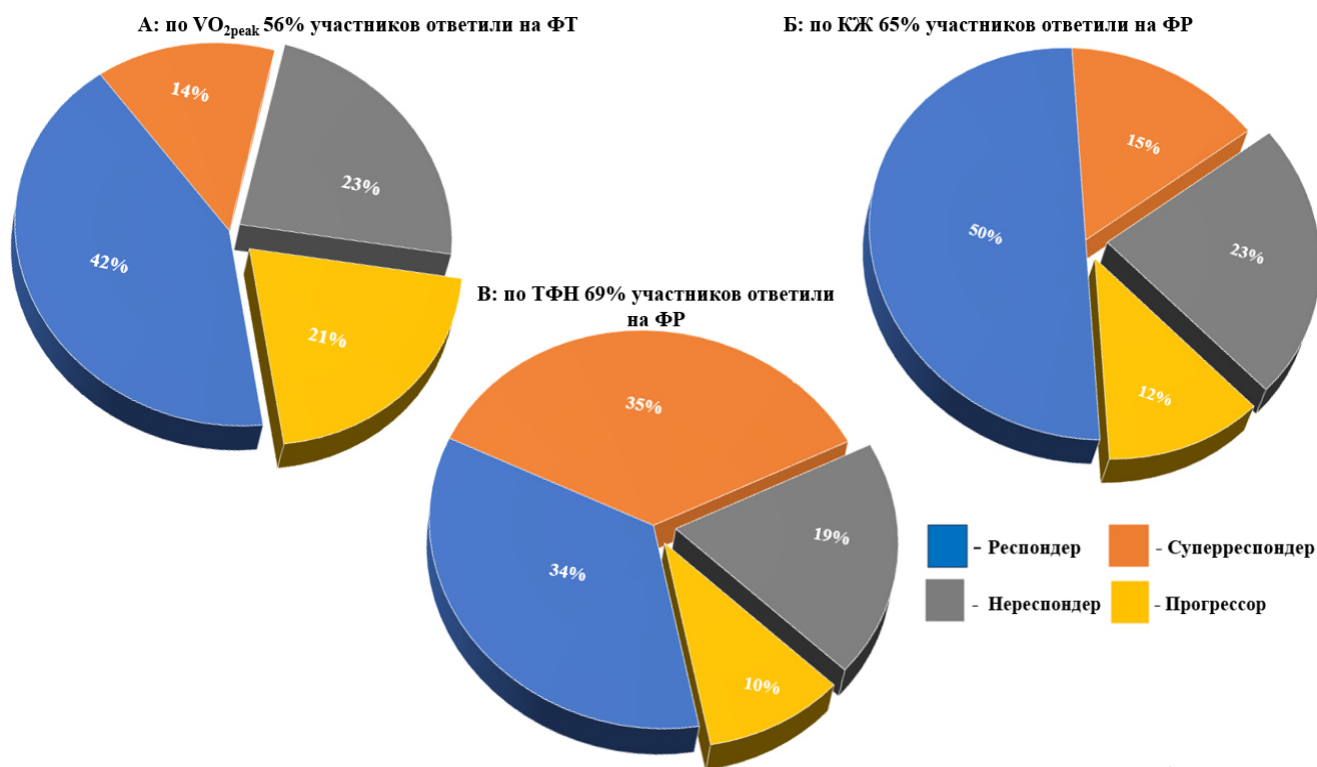


Рисунок 8 - Соотношение типов ответа по динамике пикового поглощения кислорода (А), качества жизни (Б) и переносимости нагрузок (В) через 6 месяцев тренировок

Таким образом, по каждому из исследованных показателей на ФТ ответили более 55% пациентов.

Для поиска возможных предикторов ответа на ФТ через 6 мес. были построены 2 регрессионные логистические модели с использованием данных 68 пациентов, из которых 58,8% ($n = 40$) ответили на ФТ по ≥ 4 критериям, что мы рассматривали как максимально полный ответ на ФТ. На первом этапе (Модель 1) было исследовано влияние на успех 2-х показателей: режим тренировок (РТ_{ЛП} – на уровне ЛП или РТ_{СТ} - по уровню VO_{2peak}) и VO_{2peak} (рис. 8, А). Данная модель при пороге классификации $p=0,5$ имеет точность – 64,7%, чувствительность – 85,0%, специфичность – 35,7%. Предиктор РТ, а именно РТ_{ЛП} независимо связан с успехом. **Формула для вычисления вероятности наступления успеха (В1) имеет вид:**

$$B1 = 1 / (1 + 2,72^{-(-2,584 + 1,451 \times \text{РТЛП} + 0,114 \times \text{VO}_{2\text{peak}1})}), \quad (4)$$

В1 - вероятность наступления успеха;

РТ_{ЛП} – физические тренировки с интенсивностью на уровне ЛП ($p=0,033$);

VO_{2peak} 1 – пиковое поглощение кислорода, исходный уровень ($p=0,078$).

Модель 1 обладает невысокой точностью в 64,7%; был проведен анализ на большем количестве предикторов (Модель 2) у 48 пациентов, имевших полные данные, из них успеха достигли 62,5% (рис. 9). Модель 2 при пороге классификации $p=0,05$ имеет точность – 81,3%, чувствительность – 90,0%, специфичность – 66,7%. **Формула для вычисления вероятности наступления успеха (В2) имеет следующий вид:**

$$B2 = 1 / (1 + 2,72^{-(-20,447 + 0,088 \times \text{Адсис.1} + 3,312 \times \text{РТЛП} + 0,082 \times \text{СКФМДРД})}), \quad (5)$$

где В2 - вероятность наступления успеха;

АД_{сис.1} - исходный уровень офисного систолического артериального давления,

измеренного сидя ($p=0,008$),

РТ_{ЛП} – физические тренировки с интенсивностью на уровне ЛП ($p=0,009$),

СКФ по MDRD – скорость клубочковой фильтрации (по MDRD), исходный уровень ($p=0,006$).

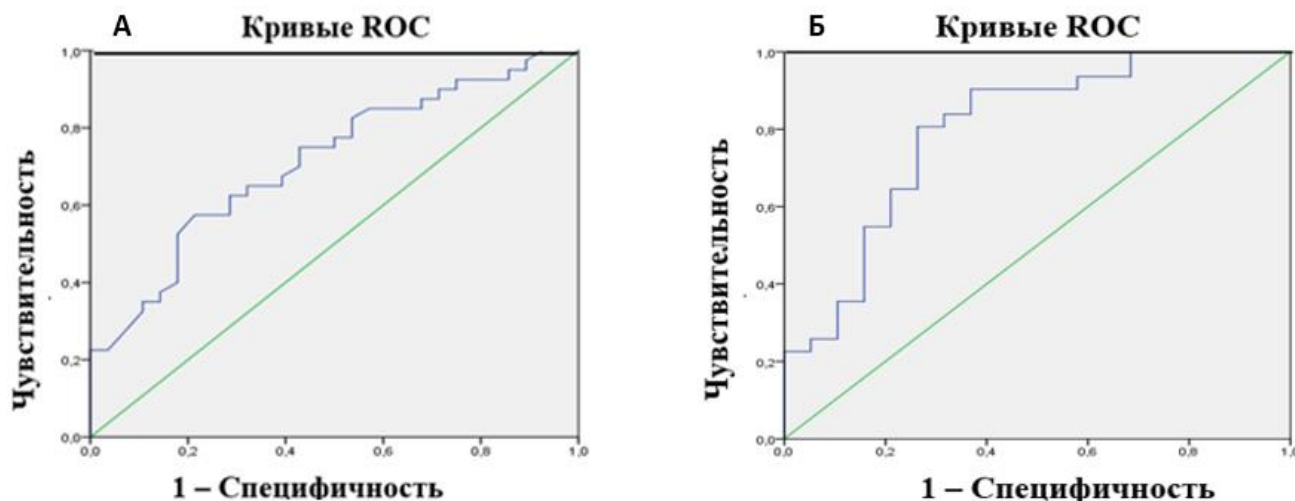


Рисунок 9. ROC-кривая Модели 1 (А) и Модели 2 (Б)

Модель 2 также является значимой ($p=0,002$), но ее прогностическое качество и точность оценки ответа на проводимые ФТ выше, чем у Модели 1. Кроме того, Модель 2 включает доступные в любом учреждении параметры статуса пациента (АД_{сист}, СКФ, РТ), тогда как Модель 1 требует проведения КРТ.

Таким образом, исходные уровни VO_{2peak} , АД_{сист}, и СКФ, а также ФТ на уровне ЛП независимо связаны с успехом. Для оценки предполагаемой результативности ФТ Модель 1 будет более востребована в специализированных центрах, а Модель 2 может применяться в учреждениях любого уровня оснащенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что аэробные физические тренировки у больных с клинически выраженной СНнФВ, в стабильной фазе, получающих оптимальную терапию, ассоциированы со снижением частоты наступления неблагоприятного исхода, с улучшением основных параметров их клинического статуса, показателей ЭхоКГ и КРТ; была выявлена взаимосвязь ФТ с улучшением кровоснабжения и метаболизма скелетных мышц, а также с восстановлением и поддержанием баланса вегетативной регуляции сердечной деятельности. Физические тренировки с интенсивностью на уровне ЛП по переносимости были сопоставимы с тренировками умеренной интенсивности (40-60% от VO_{2peak}), при этом по влиянию на динамику VO_{2peak} , основные показатели клинического статуса и развитие обратного ремоделирования миокарда превосходили их, а стойкое снижение дозы торасемида было ассоциировано только с тренировками на уровне ЛП.

Наступление неблагоприятного исхода у пациентов было ассоциировано с маркерами тяжести сердечной недостаточности (длительностью анамнеза, исходными уровнями систолического артериального давления и дыхательного эквивалента по углекислоте), выраженностью ремоделирования миокарда (стадией сердечной недостаточности), а также с одним из параметров автономной регуляции сердечной деятельности (24LF - низкочастотным компонентом спектральной мощности, в течение суток).

В ходе проведенного анализа были описаны типы и предикторы ответа на физические тренировки, что позволит обеспечить более индивидуализированный подход к выбору режима физических тренировок у больных СНнФВ.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка <35%, II-III функционального класса, независимо от выбранной интенсивности тренировочной ходьбы, имели более низкую частоту наступления комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев наблюдения по сравнению с пациентами, получавшими только оптимальную болезнь-модифицирующую терапию;
2. Положительная динамика показателей клинического статуса участников исследования была тесно взаимосвязана с интенсивностью тренировочной ходьбы, при этом только физические тренировки низкой интенсивности были достоверно взаимосвязаны со снижением дозы петлевых диуретиков;
3. По данным гистологического исследования биоптатов икроножной мышцы на фоне физических тренировок низкой интенсивности уменьшалась активность анаэробного пути метаболизма в пользу окислительных процессов и улучшения кровоснабжения мышечной ткани;
4. Оба исследованных режима тренировок у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка способствовали восстановлению и поддержанию вариабельности ритма сердца, повышая активность отдельных показателей активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (RMSSD и pNN50 за 5 минут перед сном);
5. Вне зависимости от режима тренировок предикторами инверсии ремоделирования левого желудочка были меньшая длительность клиники сердечной недостаточности, исходно менее выраженная дилатация левого желудочка и более высокий уровень систолического артериального давления; предикторами улучшения клинического статуса больных были более высокие исходные уровни физической активности, систолического артериального давления и фракции выброса левого желудочка;
6. Независимыми предикторами лучшего ответа на тренировки по четырем и более из изученных маркеров статуса пациентов с сердечной недостаточностью (функциональный класс, качество жизни, фракция выброса левого желудочка, пиковое поглощение кислорода, толерантность к физическим нагрузкам) были режим тренировок низкой интенсивности, более высокие исходные уровни пикового поглощения кислорода, систолического артериального давления и скорости клубочковой фильтрации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сердечной недостаточностью II-III функционального класса с целью инициации и удержания процесса обратного ремоделирования миокарда, увеличения пикового поглощения кислорода и уменьшения потребности в диуретиках предпочтительно назначение дозированной ходьбы с интенсивностью на уровне лактатного порога;
2. С целью оценки вероятности достижения неблагоприятного события больным сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка менее 35% в течение 12 месяцев была разработана прогностическая шкала на основании длительности клиники хронической сердечной недостаточности, исходного уровня систолического артериального давления и дыхательного эквивалента по углекислоте, а для определения вероятности достижения неблагоприятного исхода в течение 6 месяцев может быть рекомендована шкала на основании стадии сердечной недостаточности (по классификации Стражеско-Василенко) и низкочастотного компонента спектральной мощности;
3. Всем больным со стабильной фазой сердечной недостаточности II-III функционального класса на фоне фракции выброса левого желудочка менее 35% для снижения частоты

госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок, а также с целью повышения активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы показано выполнение дозированной ходьбы низкой и умеренной интенсивности;

4. Для оценки результативности физических тренировок с целью выбора оптимального тренировочного режима для пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса в медицинских учреждениях первичного звена разработана прогностическая шкала, включающая исходные уровни систолического артериального давления, скорости клубочковой фильтрации и режим тренировок; для специализированных кардиологических центров предпочтителен выбор в пользу шкалы, включающей пиковое поглощение кислорода и режим тренировок.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные требуют дальнейшего изучения в крупных многоцентровых проспективных рандомизированных исследованиях, в течение большего периода времени, с увеличением числа участников женского пола, испытываемых с ожирением, а также включением пациентов старше 65 лет.

Кроме того, интерес, представляет изучение влияния физических тренировок низкой интенсивности на инверсию ремоделирования миокарда, показатели клинического статуса, наступление неблагоприятных исходов и потребность в диуретиках у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

СПИСОК РАБОТ ОСНОВНЫХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Lelyavina, T. A. The effects of individualized physical rehabilitation program / T. A. Lelyavina, M. Yu. Sitnikova, V. L. Galenko // International Journal of Engineering Research and Science. – 2016. – Vol. 2, № 9. – P. 1-7.
2. Aerobic training in heart failure patients with optimal heart failure therapy – a prospective Randomized study / T.A. Lelyavina, M.Yu. Sitnikova, V.L. Galenko [et al.] // World journal of pharmaceutical research. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 59-67.
3. Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью / Т. А. Лелявина, М. Ю. Ситникова, В. Л. Галенко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 13, № 310. – С. 16-20.
4. Галенко, В. Л. Предикторы ответа на физические тренировки у больных ХСНнФВ / В. Л. Галенко, Т.А. Лелявина, М. Ю. Ситникова // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 4. – С.22-28.
5. Skeletal Muscle Resident Progenitor Cells Coexpress Mesenchymal and Myogenic Markers and Are Not Affected by Chronic Heart Failure-Induced Dysregulations [Электронный ресурс] / R. I. Dmitrieva, T. A. Lelyavina, M.Y. Komarova [et al.] // Stem Cells Int. – 2019. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719048/>.
6. Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование “ФОРМА”) / Т.А. Лелявина, М. Ю. Ситникова, В.Л. Галенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 58-65.
7. Влияние аэробных физических тренировок на состояние мышечной ткани у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и нормальной массой тела / В. Л. Галенко, Т. А. Лелявина, М. Ю. Ситникова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 112 – 116.