

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Мария Юрьевна Ситникова
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Хроническая сердечная недостаточность как медико-социальная проблема современного мира.....	15
1.2 Патогенетические аспекты развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.....	17
1.2.1 «Мышечная гипотеза» прогрессирования сердечной недостаточности.....	17
1.2.2 Ремоделирование миокарда как основа развития и прогрессирования сердечной недостаточности.....	19
1.2.3 Скелетная мышечная ткань: морфология и метаболизм в норме.....	23
1.2.4 Миопатия скелетных мышц при сердечной недостаточности.....	25
1.3 Вариабельность сердечного ритма: подходы к оценке, основные показатели и их физиологическое значение.....	28
1.4 Изменения вариабельности сердечного ритма при сердечной недостаточности и их связь с иными предикторами неблагоприятного прогноза	32
1.5 Возможности коррекции нарушений вариабельности ритма сердца и генерализованной миопатии при сердечной недостаточности.....	36
1.6 Применение физических тренировок при сердечной недостаточности.....	39
1.6.1 Применение дыхательных тренировок при сердечной недостаточности.....	41
1.6.2 Применение силовых тренировок при сердечной недостаточности.....	43
1.6.3 Применение аэробных тренировок при сердечной недостаточности.....	45
1.6.4 Роль кардиореспираторного тестирования в определении интенсивности тренирующей нагрузки и оценке прогноза при сердечной недостаточности.....	48
1.6.5 Предикторы ответа на физические тренировки у больных с сердечной недостаточностью.....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Дизайн исследования.....	55
2.2 Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования.....	59
2.3 Проведение биопсии и исследование биоптатов мышц голени.....	62

2.4 Расчет интенсивности физической нагрузки.....	63
2.5 Статистическая обработка данных.....	64
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Клинические характеристики участников исследования.....	66
3.2 Сравнительный анализ выживаемости и причин выбывания испытуемых из исследования.....	69
3.3 Анализ частоты наступления комбинированной конечной точки в трех группах за 12 месяцев.....	72
3.4 Оценка факторов, влияющих на частоту наступления комбинированной конечной точки.....	74
3.5 Сравнительный анализ динамики структурно-функциональных показателей миокарда в ходе исследования.....	77
3.6 Сравнительный анализ динамики показателей кардиореспираторного тестирования в ходе исследования.....	84
3.7 Сравнительный анализ динамики качества жизни и толерантности к нагрузкам.....	89
3.8 Сравнительный анализ динамики функционального класса сердечной недостаточности.....	91
3.9 Сравнительный анализ динамики болезнь-модифицирующей терапии сердечной недостаточности.....	93
3.10 Сравнительный анализ динамики доз петлевых диуретиков.....	94
3.11 Анализ переносимости разных режимов физических тренировок.....	95
3.12 Анализ данных гистоэнзимологического исследования биоптатов мышц голени.....	97
3.13 Анализ вариабельности сердечного ритма и динамики его показателей...	100
3.14 Влияние вариабельности ритма сердца на частоту наступления комбинированной конечной точки.....	104
3.15 Выявление типов ответа на персонализированные аэробные тренировки по каждому из исследованных параметров.....	109

3.16 Выявление предикторов ответа на персонифицированные аэробные тренировки.....	111
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	
4.1 Выживаемость больных сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса и определяющие ее факторы.....	118
4.2 Влияние аэробных физических тренировок на структурно- функциональные показатели миокарда.....	122
4.3 Влияние аэробных физических тренировок на основные показатели функционального статуса участников исследования.....	125
4.4 Базовая медикаментозная терапия и динамика доз петлевых диуретиков у участников исследования.....	128
4.5 Влияние аэробных физических тренировок на структурно- функциональные показатели скелетных мышц.....	130
4.6 Вариабельность ритма сердца: возможности восстановления утраченного баланса автономной регуляции сердечной деятельности на фоне аэробных физических тренировок.....	132
4.7 Вариабельность ритма сердца: прогностическая значимость отдельных параметров при сердечной недостаточности.....	136
4.8 Оценка типов ответа на проводимые аэробные физические тренировки и их вероятных предикторов.....	138
ВЫВОДЫ	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, требующую пристального внимания и внедрения новых методов лечения и профилактики. Актуальность изучаемой темы обусловлена широкой распространенностью сердечной недостаточности с неуклонным ростом заболеваемости, неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью даже при существующих современных методах лечения [4, 49, 50, 58, 138, 249].

При ХСН нарушается способность сердца обеспечивать органы и ткани кислородом и нутриентами, что приводит к гиперактивации нейрогуморальных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатоадреналовой (САС), системы натрийуретических пептидов (НУП) и способствует задержке жидкости, избыточной вазоконстрикции [274, 275] и преобладанию катаболизма над анаболизмом [73, 274, 275]. Недостаточное кровоснабжение скелетной мускулатуры обусловливает гибель мышечных волокон (МВ), замещение их фиброзной тканью [93], снижение мышечной массы [76, 243] и, как следствие, нарушение функции скелетных мышц с развитием генерализованной миопатии [51, 56, 251, 261], что усугубляет клинику сердечной недостаточности (снижение переносимости нагрузок, одышка, тахикардия) [247, 251, 274, 275]. Именно нарушение периферического кровообращения и дисфункция скелетной мускулатуры ведут к ухудшению переносимости физических нагрузок [6, 51, 52, 108, 243, 251, 274, 275]. Изменения скелетных мышц играют главную роль не только в ограничении функциональной способности пациентов с ХСН, но и в гиперактивации симпатоадреналовой системы [52, 108, 251, 274, 275].

Многие больные сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка (СНиФВ) имеют низкий уровень повседневной физической активности [6, 12, 51, 243, 251, 274, 275], обусловленный симптомами

заболевания, привычным образом жизни и, нередко, рекомендациями лечащего врача по ограничению физических нагрузок (ФН) [6, 12, 51, 31, 64]; гиподинамия вносит дополнительный вклад в прогрессирование ремоделирования скелетных мышц [51, 76, 92, 198, 258, 276]. Физические тренировки (ФТ) у больных ХСН способствуют обратному ремоделированию скелетных мышц [17, 212, 246] и улучшению в них обменных процессов [17, 215, 246]; повышают пиковое поглощение кислорода ($VO_{2\text{peak}}$), переносимость ФН и качество жизни [17-19, 21, 109, 124-129, 135, 136, 143-146, 152, 154-156, 158, 160, 162, 163, 174, 175, 187, 193, 278]; а по отдельным данным – способствуют обратному ремоделированию миокарда [28, 34, 61, 151, 153, 197].

ФТ являются основой программ физической реабилитации (ФР) [6, 51]. Но, несмотря на высокий уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций [51, 67, 68], регулярные ФТ до сих пор не вошли в повседневную практику ведения данной категории пациентов, что обусловлено, в основном, недостатком у практикующих врачей информации о безопасности и методиках ФР пациентов с СНиФВ [6, 51]. В мировой практике у больных СНиФВ применяются непрерывные аэробные ФТ умеренной интенсивности, что соответствует 40-60% $VO_{2\text{peak}}$, определенного при выполнении кардиореспираторного теста (КРТ) [51, 67, 68, 139-142]. Однако, многие пациенты, имеющие высокий функциональный класс (ФК) ХСН, не способны достигнуть субмаксимального уровня физической нагрузки, что обуславливает потребность в поиске иных показателей КРТ при расчете для них интенсивности тренирующей ФН [17, 34, 38, 41-43]. Лактатный порог (ЛП) – ранний этап развития субмаксимального усилия во время проведения КРТ, которого способно достигнуть большинство даже наиболее тяжелых больных ХСН [34, 41-43, 52]. Выполнение ФТ с интенсивностью на уровне и ниже ЛП не сопровождается утомлением, что позволяет пациенту тренироваться более длительно [34, 41-43, 52].

Большой интерес для изучения представляют механизмы и течение инверсии ремоделирования миокарда и скелетных мышц в ходе ФР, ответ различных показателей тяжести ХСН на проводимые аэробные тренировки и выявление

возможных предикторов положительной динамики у пациентов различных фенотипических подгрупп. В исследованной литературе эти аспекты практически не представлены, вместе с тем, дифференцированный отбор пациентов для того или иного вида ФТ является необходимым условием персонализированного подхода к этой группе кардиологических больных, имеющих и 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% $VO_{2\text{peak}}$) 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% $VO_{2\text{peak}}$) и умеренной интенсивности (40-60% $VO_{2\text{peak}}$) 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. Дзебоева.
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 болезнь-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 сукцинат дегидрогеназы, 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: был получен 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 стеновых 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 наджелудочных 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.

Структура и объем 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Хроническая сердечная недостаточность: медико-социальная проблема

ХСН является финалом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением частоты госпитализаций, а также рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [16, 66, 168].

Основными причинами развития сердечной недостаточности в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ) – в 95,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 69,7% случаев, сахарный диабет (СД) – в 15% случаев. К более редким причинам ХСН относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – в 13% случаев, фибрилляция предсердий (ФП), постоянная и пароксизмальная - в 12,8%. ИБС является причиной СНиФВ в двух третях случаев, часто сочетаясь с СД и АГ [29, 50, 65, 67, 68].

За последние десятилетия достигнуты значимые успехи в лечении пациентов с ХСН: на принципах доказательной медицины были разработаны подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, увеличился охват терапией основными лекарственными средствами, а также изменились тактические подходы к лечению ХСН, например, произошло формирование специализированных и мультидисциплинарных команд лечения данного синдрома, что впервые позволило врачам управлять течением заболевания. Все эти факторы привели к улучшению выживаемости данной популяции пациентов. С другой стороны, достижения в лечении большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и СД увеличили число больных ХСН за счет улучшения прогноза основной патологии [8, 16, 50, 65, 66, 72]. Таким образом, внедрение эффективных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов, но также определило стремительный рост распространенности ХСН в развитых странах мира [49, 58].

В мире насчитывается более 37,7 млн человек [280], страдающих сердечной недостаточностью, по другим данным их численность составляет 64,3 млн и

продолжает неуклонно возрастать [138, 164, 165]. По различным оценкам в странах Европы и США 0,4-2,5% взрослого населения имеет диагноз ХСН [280]; согласно пересмотру данных от 2023 г. эти цифры возросли до 0,9-4,4% [164]. По данным выборочных эпидемиологических Российских исследований распространенность ХСН в общей популяции составила до 7-10%, в том числе клинически выраженная – до 4,5%; в возрастной группе 20-29 лет она составила 0,3%, тогда как у лиц старше 90 лет – до 70% [4, 29, 66]. В 2015г абсолютное число больных ХСН в Российской Федерации достигло 14,9 млн. [44]. Согласно исследованию ЭПОХА-ХСН, проведенному с 2002 по 2017гг, распространенность ХСН в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации увеличилась на 22%, с 6,1 до 8,8% к 2014г., преимущественно за счет пациентов с III-IV функциональным классом (ФК). Схожая ситуация складывается и в зарубежных странах, например, в США по данным анализа двух когорт (1970–1974 и 1990–1994 гг.) за 20 лет заболеваемость ХСН увеличилась на 14%, риски смертности снизились на 33% [66].

Несмотря на улучшение выживаемости больных ХСН, смертность в данной группе пациентов по-прежнему сохраняется на высоком уровне, а темпы ее снижения недостаточны [16]. Сохранение неблагоприятного прогноза и высокой смертности среди больных ХСН в нашей стране может быть обусловлено низкими дозами основных лекарственных средств, недостаточной приверженностью больных к медикаментозной терапии ХСН и мерам по коррекции образа жизни и физической активности [29, 50, 46, 65-68, 72]. В Российской Федерации средняя годовая смертность от прогрессирования сердечной недостаточности среди больных с I-IV ФК составляет 6%, а наличие клинически выраженной ХСН повышает этот показатель до 12%. Например, в выборке Европейской части Российской Федерации медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I-II ФК составила 8,4 года, а пациентов с ХСН III – IV ФК – 3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе пациентов с ХСН любого ФК [65, 66]. Согласно европейским эпидемиологическим исследованиям смертность в данной популяции больных в течение 1 года также остается высокой - до 26-29% [78], по

данным более поздних метаанализов выживаемость в этой группе в течение 1 года составляет 87%, а через 10 лет в живых останется только 35% [138, 249].

Увеличение возраста пациентов с ХСН и встречаемости у них коморбидных состояний, способных вызвать очередное ухудшение и/или усугубить течение сердечной недостаточности, определяет высокую частоту обращений за медицинской помощью, а потребность в высоко технологичных методах лечения отводит данной когорте больных место в группе “супер-потребителей” для системы здравоохранения [4, 49, 58].

Все вышеперечисленные факторы определяют ХСН как медико-социальную проблему мирового масштаба. Сохраняющаяся на фоне несомненного прорыва в сфере медикаментозной терапии и организации ведения высокая смертность в данной популяции больных может указывать на недостаточно полную нейрогуморальную блокаду даже на фоне оптимальной болезнь-модифицирующей терапии ХСН, что требует комплексного подхода в лечении данного синдрома и поиска методов воздействия на иные звенья патогенеза. Одним из таких подходов является ФР, обладающая многоплановым влиянием на организм, в том числе способствующая восстановлению и поддержанию баланса вегетативной регуляции сердечной деятельности и вариабельности сердечного ритма (ВСР) путем снижения активности эргорефлекса (ЭРФ).

1.2 Патогенетические аспекты развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности

1.2.1 «Мышечная гипотеза» прогрессирования сердечной недостаточности

ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые

связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме [29].

Определенное время в мире господствовала кардиоцентрическая модель сердечной недостаточности, нарушение морфологии и функции скелетных мышц при этом игнорировали, фокусируясь только на изменениях миокарда [56]. Действительно, было четко показано, что пусковым механизмом развития ХСН, приводящим к ее появлению и прогрессированию, является повреждение миокарда. Повреждающие факторы вызывают нарушение сокращения и/или расслабления миокарда, что приводит к снижению сердечного выброса (СВ) и его неспособности обеспечивать энергетические потребности организма [29, 274, 275].

При СНиФВ нарушение функции сердца индуцирует активацию вазоконстрикторных систем (РААС и САС) для поддержания артериального давления (АД) на уровне, как можно более близком к нормальному. В свою очередь, гормональный дисбаланс запускает каскад ремоделирования ССС - нейрогуморальная теория ХСН [68, 149, 275]. Однако, это полностью не объясняет весь сложный симптомокомплекс данного синдрома [56].

В 1994г. была сформулирована «мышечная гипотеза» сердечной недостаточности, которая объяснила значимость хронической гипоксии скелетных мышц в развитии и прогрессировании ХСН. Данная гипотеза предполагает, что низкая переносимость нагрузок у пациентов с ХСН в большей степени связана с развитием миопатии скелетных мышц в виде атрофии МВ, увеличения доли волокон II типа (гликолитических) и снижения окислительной способности [56, 251, 261]. В 1996г. «мышечная гипотеза» была дополнена данными о вкладе хронической активации ЭРФ в прогрессирование нейрогуморального дисбаланса, нарушения гемодинамики, изменения легочной вентиляции, снижение ВСР и, как следствие, формирование неадекватного ответа на ФН при ХСН [108]. ЭРФ реализуется посредством активации афферентных нервных окончаний в интерстиции скелетных мышц в ответ на механическое растяжение (механорефлекс) и накопление метаболитов (метаборефлекс), в особенности лактата и ионов водорода [34, 52, 75, 100, 108, 261].

Роль повреждения скелетной мышцы в хронической активации ЭРФ и снижении поглощения кислорода ($VO_{2\text{peak}}$) была также подтверждена на примере пациентов с митохондриальной миопатией [207, 261]. Скелетная миопатия посредством активации ЭРФ усиливает дисбаланс автономной нервной системы в пользу адренергического звена, что приводит к прогрессированию вазоконстрикции, снижению ВСР [108], ухудшению прогноза [119, 276], дальнейшему повреждению и фиброзированию миокарда [7, 203, 208] с развитием генерализованной миопатии сердечной недостаточности, включающей миопатию скелетных мышц и миопатию миокарда [29, 251, 275].

Таким образом, патологические изменения скелетных мышц являются одним из центральных звеньев патогенеза ХСН, а возможность коррекции данного состояния представляет большой интерес и требует дальнейшей разработки.

1.2.2 Ремоделирование миокарда как основа развития и прогрессирования сердечной недостаточности

Ремоделирование миокарда носит комплексный характер, начиная от геномных, молекулярных, клеточных и тканевых изменений, которые клинически проявляются изменением формы, размеров и функции сердца в ответ на повреждение [29, 104].

Процесс изменения структуры и функции миокарда, обеспечивая в начале адаптацию сердца к изменившимся условиям - физиологическое (адаптивное) ремоделирование, в дальнейшем вызывает хронический нейрогуморальный дисбаланс с задержкой натрия и воды, периферической вазоконстрикцией, ростом пред- и постнагрузки на сердце, пролиферацией фибробластов, диспропорциональным накоплением коллагена II и III типов в экстрацеллюлярном матриксе с развитием миокардиального фиброза [7, 203, 208]. Все эти факторы приводят к прогрессирующей функциональной неполноценности миокарда - патологическому (дезадаптивному) ремоделированию [29, 67, 68, 104].

Фиброгенез при ХСН обусловлен комплексом адаптивных механизмов и носит системный характер. Утрата нормальной структуры экстрацеллюлярного матрикса способствует дальнейшему ремоделированию миокарда, увеличивает его жесткость, приводя к систолической и/или диастолической дисфункции, нарушает атриовентрикулярное проведение, способствуя развитию нарушений ритма сердца, что ухудшает качество жизни и прогноз [7, 74, 208]. К настоящему времени получены данные, указывающие на наличие гендерных особенностей ремоделирования миокарда при ХСН [26, 241]. Так, например, у женщин чаще встречаются концентрическое ремоделирование, диастолическая дисфункция и супернормальная ФВлж, которая является одним из факторов неблагоприятного прогноза; тогда как мужчинам в большей степени свойственно эксцентрическое ремоделирование и нарушение систолической функции [26, 241].

В развитии и прогрессировании ремоделирования миокарда выделяют следующие механизмы:

- 1. Гемодинамическая перегрузка** (кардиоциркуляторная или механическая модель ХСН, увеличение пред- и/или постнагрузки) приводит к реактивной (компенсаторной) гипертрофии кардиомиоцитов, увеличение толщины и повышению напряжения стенок левого желудочка (ЛЖ), тоногенной дилатации ЛЖ и компенсаторной тахикардии [24, 39, 56, 104, 236], гемодинамический компонент реализуется как непосредственно за счет механического повреждения, так и через рефлекторные и гуморальные звенья (РААС и САС) и способствует усилиению выработки натрийуретических пептидов (НУП) [24, 39];
- 2. Нейрогуморальная активация** (нейрогормональная модель ХСН) развивается в ответ на снижение сердечного выброса (СВ) и затрагивает активность РААС, САС, калликреин-кининовой системы, семейства НУП, эндотелиальных факторов [39, 104, 204, 256]. **Активация РААС** опосредуется через юкстагломеруллярный аппарат (ЮГА) почек, тесно взаимосвязана с активностью САС [14, 24, 60]. Хроническая активация РААС приводит к ряду повреждающих систему кровообращения эффектов:

вазоконстрикторному (спазм периферических и коронарных сосудов, повышение их проницаемости), пролиферативному (активация миокардиальных фибробластов, увеличение синтеза коллагена), провоспалительному, прямому кардитоксическому и в целом – к развитию склеротических изменений тканей и сосудов. Усиление продукции альдостерона стимулирует синтез коллагена фибробластами с развитием фиброза, гипертрофии и электрической неоднородности миокарда, а также может играть роль в апоптозе кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс (гипокалиемия, гипомагниемия, гипернатриемия), что приводит к проаритмогенному эффекту [39, 104, 279]. Хроническая **гиперактивация САС** способствует развитию и прогрессированию ХСН [32, 39, 108, 261]. Свою патогенетическую активность САС осуществляет через рефлекторное (кардиальный симпатический афферентный рефлекс - cardiac sympathetic afferent reflex, CSAR) и гормональное звенья (брadiкинин, аденоzin и активные формы кислорода). Повышение концентрации в плазме крови брадикинина, аденоzина и активных форм кислорода в ответ на ишемию и гипоксию миокада увеличивает симпатическую активность [39]. Все эффекты САС реализуются посредством норадреналина и адреналина через взаимодействие с адренергическими рецепторами: положительный инотропный и хронотропный эффекты, вазоконстрикция, ишемия [204]. Кардиотоксичность реализуется через некроз и апоптоз кардиомиоцитов на фоне гиперактивации β -адренорецепторов. Через β -адренорецепторы юкстагломерулярных клеток почки САС способствует активации РААС и выработке ренина. **Система НУП** является антагонистом для РААС и САС, обеспечивая кардио-, ангио- и нефропротективный эффекты. По мере развития ХСН концентрации НУП в плазме крови увеличиваются для компенсации задержки натрия и объемной перегрузки, что отражает тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз. Важно, что для ХСН характерен высокий общий уровень НУП с дефицитом их биологически активных форм, которые подвергаются быстрой деградации мембранный эндопептидазой

неприлизином [24]. Соответственно, увеличение содержания биологически активных форм НУП является одной из терапевтических целей у больных ХСН, которую успешно реализуют ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ);

3. **Эндотелиальная дисфункция** при ХСН связана с дисбалансом эндотелиальных факторов релаксации и эндотелиальных факторов констрикции. Эндотелиальная дисфункция микроциркуляторного русла является одним из основополагающих механизмов прогрессирования ХСН; она развивается на фоне гиперактивности САС посредством вазоконстрикции (повышение сократимости гладкомышечных клеток сосудов), повышения выработки эндотелина-1, дефицита брадикинина, снижения активности NO-синтазы и уровня оксида азота, угнетения фибринолиза и высвобождения продуктов перекисного окисления липидов, которые способны вызвать повреждение митохондрий, снижение оксидативной способности и ускоренное наступление апоптоза миоцитов, атрофию МВ и, таким образом, дальнейшее прогрессирование генерализованной миопатии [104, 274, 275];
4. **Метаболическая миопатия** при сердечной недостаточности обусловлена рядом факторов: уменьшением образования, транспорта и утилизации энергии [77]; активацией гликолиза с накоплением лактата и возвратом к энергетическим субстратам фетального периода [200, 255]; преобладающим над транспортом глюкозы поступлением в кардиомиоциты лактата за счет нарушения экспрессии мембранных транспортных белков [200]; уменьшением числа, плотности, размера и структурной целостности митохондрий (МХ) [178]; нарушением транспорта и депонирования кальция в саркоплазматическом ретикулуме [77]. Данный комплекс нарушений приводит к дезорганизации миофиламентов и цитоскелета кардиомиоцитов, снижению их сократительной способности [178]. Описанные внутриклеточные изменения взаимосвязаны с такими показателями тяжести

ХСН, как плазменный уровень норадреналина, ФВлж и конечно-диастолическое давление в ЛЖ [191].

Все вышеперечисленные факторы лежат в основе снижения контракtilьной способности миокарда и являются ключевыми патофизиологическими звеньями развития и прогрессирования сердечной недостаточности [68, 178, 274].

Этапы развития сердечно-сосудистого континуума, отражающие неуклонное прогрессирование ремоделирования ССС от момента появления факторов риска (АГ, ФП) до развития осложнений (инфаркт миокарда, ХСН), нашли практическое применение в виде классификации ХСН по стадиям [67, 68]. У большинства больных при естественном течении сердечной недостаточности ФВлж неуклонно снижается, отражая естественный процесс ремоделирования миокарда [178]. На фоне оптимальной болезнь-модифицирующей терапии, наоборот, возможно увеличение или даже полное восстановление ФВлж, что наряду с уменьшением клинических проявлений, является целью терапии данной когорты [67, 68, 141, 159].

Таким образом, ремоделирование миокарда в настоящее время рассматривается как сложный, многофакторный процесс и важный аспект прогрессирования сердечной недостаточности, а его инверсия предстает как терапевтическая цель при СНиФВ любой этиологии [68, 104].

1.2.3 Скелетная мышечная ткань: морфология и метаболизм в норме

Скелетная мышца – это гетерогенная ткань, состоящая из разных типов волокон, которые характеризуются различной скоростью сокращения и типом метаболизма [13, 14, 277]. Соотношение разных типов волокон в мышцах млекопитающих предопределено генетически [107, 167]. Мышцы взрослых млекопитающих содержат 4 типа МВ: тип I, II a, IIb, II x [238]. У человека встречается смешанный вариант II b/ x [13, 14, 107, 167]. При этом скорость мышечного сокращения зависит от особенностей энергетического метаболизма [11, 13, 14, 274].

Тип I – красные, медленные, тонические, аэробные (оксидативные) МВ, устойчивые к утомлению, с небольшой силой сокращения, окислительные [13]. Характеризуются малым диаметром, относительно тонкими миофибриллами, высокой активностью окислительных ферментов (например, сукцинатдегидрогеназы - СДГ) и низкой активностью гликолитических ферментов; преобладанием аэробных процессов [11], высоким содержанием миоглобина, крупных митохондрий (МХ) с многочисленными кристами, которые занимают около 15% объема [14, 281]. Данный тип МВ зависит преимущественно от аэробных процессов, поэтому устойчив к утомлению и слабости [161, 215, 277]. Он преобладает в тонических (постуральных) мышцах, отвечающих за поддержание положения тела или его частей в пространстве. Тонические мышцы работают в течение длительного периода времени, они нуждаются в соответствии потребления и выработки энергии. Это можно охарактеризовать, как «pay as you go» (плати соответственно потреблению или во время потребления) [161, 215].

Тип II b (b/x) – белые, быстрые, тетанические, анаэробные (гликолитические) МВ, легко утомляющиеся, с большой силой сокращения, гликолитические [13]. Характеризуются большим диаметром, крупными и сильными миофибриллами, высокой активностью гликолитических ферментом (например, лактатдегидрогеназы - ЛДГ) и низкой активностью окислительных ферментов [11], преобладанием анаэробных процессов, относительно низким содержанием митохондрий (более мелких, с менее развитыми кристами и занимающих около 7% объема), липидов и миоглобина, значительным количеством миоглобина [161, 215, 274, 277, 281]. Высокое содержание МВ типа II b (b/x) свойственно для локомоторных мышц, обеспечивающих перемещение тела или его частей в пространстве. Быстро сокращающиеся мышцы требуют много энергии в короткий промежуток времени, что можно описать, как «twitch now, pay later» (трать сейчас, плати потом) [161, 215]. МВ этого типа быстро сокращаются и развиваются большую силу, но неустойчивы к утомляемости и развитию слабости за счет преобладания анаэробного метаболизма [206, 243].

Тип II а – промежуточные, быстрые, устойчивые к утомлению МВ, с большой силой, окислительно-гликолитические [14].

У пациентов с сердечной недостаточностью изменения скелетных мышц (снижение плотности капилляров, эндотелиальная дисфункция, снижение числа и плотности митохондрий) лимитируют утилизацию кислорода во время ФН [246]. К снижению перфузии скелетных мышц приводят два основных фактора: нарушение капилляризации (соотношения капилляров и мышечных волокон) и / или ненормальный вазодилататорный ответ [246].

Функция скелетных мышц зависит от баланса их перфузии и мышечной массы, соотношения типов МВ, их энергетического метаболизма. Однако, энергетический метаболизм все же играет решающую роль в обеспечении функционирования мышц [206, 243].

Таким образом, изменение одного или более из этих факторов может нарушить функцию скелетных мышц, запуская каскад ремоделирования мышечной ткани.

1.2.4 Миопатия скелетных мышц при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность характеризуется снижением способности пациента выполнять любые нагрузки и быстро наступающей мышечной слабостью. Причиной мышечной слабости в большей степени являются стойкая вазоконстрикция и эндотелиальная дисфункция, обусловливающие структурные и функциональные повреждения скелетных мышц [76, 171, 206, 212, 243, 246, 281].

Работа мышц характеризуется силой (способность развивать максимальное усилие) и выносливостью (способность поддерживать усилие неопределенно долго). Снижение одного или этих обоих показателей приводит к нарушению работы мышц и мышечной слабости [247]. При сердечной недостаточности происходит снижение массы и поперечной исчерченности скелетных мышц, что играет важную роль в снижении переносимости физических нагрузок и развитии клиники ХСН [185]. Снижение выносливости периферических мышц является

решающим фактором, лимитирующим ТФН у пациентов с сердечной недостаточностью [92, 198, 258].

Изменения морфологии, метаболизма и функции скелетных мышц при ХСН включают увеличение содержания и активности мышечных волокон II типа, мышечную атрофию, снижение васкуляризации мышц и снижение их выносливости [246, 76, 171, 206, 212, 243, 2019; 261; 56]. Одним из ключевых факторов нарушения васкуляризации скелетных мышц и отличительным признаком ХСН является стойкая вазоконстрикция в покое. Она обусловлена гиперактивацией САС и РААС, избыточным уровнем эндотелина и резистентностью сосудов к вазодилатирующему влиянию [274, 275]. Для миопатии скелетных мышц в рамках сердечной недостаточности также характерно нарушение капилляризации, что подразумевает снижение плотности капилляров по соотношению к числу МВ [246].

У ряда пациентов с ХСН был выявлен эндомизиальный фиброз скелетных мышц [93]. В биоптатах четырехглавой мышцы бедра больных ХСН выявлялось снижение активности фосфатаз, избыточная деградация белков лизосомальными ферментами (преобладание катаболических процессов) [73]. Для скелетных мышц в условиях сердечной недостаточности более характерно снижение утилизации кислорода, чем сатурации гемоглобина и доставки кислорода [213]. Вследствие этого происходит снижение активности окислительных (СДГ) и нарастание активности гликолитических ферментов (ЛДГ) [243]. В ряде исследований у пациентов с сердечной недостаточностью было выявлено уменьшение объема и плотности МХ по сравнению с контрольной группой [76]. Для данного заболевания свойственно преобладание анаэробного пути метаболизма, снижение уровня макроэргических фосфатных соединений (АТФ) в покое [206, 212, 243].

Среди возможных причин, лежащих в основе изменения структуры и функции скелетных мышц при ХСН, выделяют следующие: гипоксия, оксидативный стресс и гиподинамия. Многие экспериментальные работы (ХСН, индуцированная у животных) показали, что гипоксия действительно может приводить к повреждению скелетных мышц. Например, у крыс гипоксия

приводила к снижению функционирования капилляров и увеличению их плотности [123, 176]. Также очевидно гипоксия может вызывать переключение типов мышечных волокон от типа I на тип II. В эксперименте подобные изменения были получены только у молодых крыс, но не у взрослых животных [123].

Хроническая гиподинамия, как и гипоксия, может способствовать снижению устойчивости к оксидативному стрессу [51, 76, 92, 198, 258, 276]. Кроме того, гиподинамия приводит к мышечной слабости за счет снижения активности моторных нейронов [76], переходу от медленного типа I (с высокой выносливостью) к быстрому типу II (быстро утомляемых) мышечных волокон [76, 258]. Сходные изменения выявляются у детренированных лиц и у людей старшего возраста [76, 258].

Важным аспектом ремоделирования скелетных мышц при ХСН является снижение их способности к регенерации, что связывают с изменениями стволовых клеток (СК) мышечной ткани. Большинство опубликованных работ содержат доказательства, подтверждающие мнение о том, что СК скелетных мышц больных сердечной недостаточностью плохо поддерживают рост мышц в связи с ингибированием активации и пролиферации сателлитных клеток [279], более низкой плотностью капиллярной сети в мышцах [171], устойчивой активацией основных путей деградации белков - протеосомного и лизосомально-аутофагического [198]. Однако, в диссертационном исследовании Т.А. Лелявиной [34], фрагмент которого выполнен совместно с сотрудниками Института молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было показано, что в стандартизованных условиях *in vitro* СК скелетных мышц, полученные от пациентов с ХСН, не теряют регенераторного потенциала и сохраняют способность к дифференцировке [244], что свидетельствует о возможности физиологически значимой активации СК при стабилизации микроокружения *in vivo*. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с сердечной недостаточностью [5]. Ключевым наблюдением данного исследования является вызванная ФТ стимуляция пути,

способствующего инактивации митоген-активированных протеинкиназ (МАРК-киназ), которые играют критическую роль в ремоделировании мышечной ткани в ответ на повышенную нагрузку или патологические нарушения [5].

Таким образом, миопатия скелетных мышц занимает значительное место в прогрессировании синдрома сердечной недостаточности и представляет собой терапевтическую цель в комплексном лечении данной популяции пациентов. В данном аспекте точкой приложения для назначения физических тренировок являются СК поперечнополосатых мышц, сохраняющие способность к дифференцировке и регенерации.

1.3 Вариабельность сердечного ритма: подходы к оценке, основные показатели и их физиологическое значение

Вариабельность ритма сердца (ВСР) характеризует выраженность колебаний ЧСС по отношению к ее среднему уровню. У здорового человека вне физической и эмоциональной нагрузки всегда присутствует легкая нерегулярность (вариабельность) синусового ритма [33]. Стойкая утрата этой физиологической нерегулярности (риgidность) или изменение отдельных показателей ВСР говорят о нарушении вегетативной регуляции сердечной деятельности и прогностически неблагоприятны [15, 36, 70, 108, 113, 154, 169, 225, 242].

В настоящее время регуляция ритма сердца рассматривается как многоуровневый процесс, который обеспечивает адаптацию организма к запросам внешней среды согласно теории Г. Селье, 1961г. [2, 36, 45, 70]. На основании положений биологической кибернетики Баевским Р.М. и соавторами была сформулирована двухконтурная модель регуляции синоатриального узла (СА-узла), включающая 2 уровня (контура) управления: автономный (СА-узел, парасимпатический отдел ВНС, легкие и дыхательный центр) и центральный (кора головного мозга, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, симпатический отдел ВНС). Деятельность автономного уровня регуляции ассоциирована с

волнами дыхательной аритмии (длительность 5-7 секунд), центрального с недыхательной аритмии с более длительными периодами [2].

Метод оценки ВСР основан на измерении интервалов между желудочковыми комплексами (зубцы R, R-R-интервалы) электрокардиограммы (ЭКГ) [2, 169, 170], некоторые специалисты предлагают измерять интервалы между предсердными зубцами P [3]. Анализ ВСР проводится с использованием различных аппаратно-программных комплексов и систем (компьютерный электрокардиограф, комплекс суточного мониторирования ЭКГ и т. д.) и включает **3 этапа [2]:**

1. Измерение длительности R-R-интервалов с формированием динамических рядов кардиоинтервалов (кардиоинтервалограмма, ритмограмма);
2. Анализ кардиоинтервалограмм;
3. Интерпретация результатов анализа ВСР.

Принято выделять следующие **типы анализ вариабельности ритма сердца:** анализ временной области (статистический анализ ритмограммы), спектральный анализ (анализ в частотной области), геометрический и нелинейный анализ [1, 2, 70, 170].

Временной анализ ВСР основан на статистическом анализе колебаний длительности RR-интервалов (NN-интервалов) между синусовыми комплексами с вычислением коэффициентов [2, 170]. Спектральные методы позволяют оценить вклад периодических составляющих в динамику ЧСС и применяются для анализа коротких записей от 2 до 10 мин. [1]. Геометрический метод (вариационная пульсометрия) изучает распределение кардиоинтервалов как случайных величин, развитие данного метода связано с необходимостью изучения ВСР при суточном мониторировании ЭКГ (СМ-ЭКГ). Методы нелинейной динамики в настоящее время представляют в большей степени исследовательский интерес [2].

Основные показатели вариабельности сердечного ритма и их физиологическое значение представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Перечень стандартных показателей вариабельности ритма сердца

Показатель	Полное наименование	Физиологическое значение
ЧСС, уд/мин	частота сердечных сокращений	интегральный показатель регуляции ССС
Параметры статистического анализа		
SDNN, мсек	стандартное отклонение всего массива кардиоинтервалов	интегральный показатель вегетативной регуляции системы кровообращения
SDANN, мс	стандартное отклонение величин усреднённых интервалов NN, полученных за все 5-минутные сегменты за исследуемый период	суммарный эффект вегетативной регуляции ССС
SDNN index, мсек	среднее значение стандартных отклонений массива 5-минутных участков	суммарный эффект вегетативной регуляции ССС
pNN50, %	процент интервалов NN, различающихся более, чем на 50 мс, от общего числа пар интервалов NN	показатель повышения тонуса парасимпатического звена по отношению к симпатическому
RMSSD, мсек	квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN	отражает активность парасимпатического отдела ВНС
Параметры спектрального анализа		
HF, мсек	высокочастотный компонент спектральной мощности	отражает активность парасимпатического отдела ВНС
LF, мсек	низкочастотный компонент спектральной мощности	маркер активности симпатического отдела ВНС
VLF, мсек	очень низкочастотный компонент спектральной мощности	маркер активности симпатического отдела ВНС, энергодефицита
<p>Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, измеряемая как число ударов сердца за одну минуту; ССС – сердечно-сосудистая система; ВНС – вегетативная нервная система. Адаптировано из Баевский Р.М., 2001г. [2]</p>		

Важно упомянуть, что к настоящему времени не определены единые референсные значения для перечисленных выше параметров, а среди представленных публикаций велик разброс предложенных значений нормы. Рассмотрим границы нормы и патологии отдельных параметров вариабельности ритма сердца по данным разных источников. Например, временные показатели ритмограммы для здоровых индивидов следующие: SDNN 141 ± 38 мсек, SDNN index 54 ± 15 мсек, RMSSD 27 ± 12 мсек, pNN50 $9 \pm 7\%$ [170, 235]. Согласно Фремингемскому эпидемиологическому исследованию за 1996 г., включившему

2501 участника без признаков патологии сердечно-сосудистой системы, представлены такие данные: SDNN 91 ± 29 мс, RMSSD 33 ± 17 мс, 100% pNN50 93 ± 98 мс [265]. В европейских стандартах по вариабельности ритма сердца приведены следующие границы нормы для спектральных параметров (запись в течение 5 мин., лежа на спине): LF — 1170 ± 416 мсек, HF — 975 ± 203 мс, LF/HF — 1,5–2,0 [170]. Кроме того, все перечисленные величины зависят от длительности записи ритмограммы, времени суток и условий, в которых она проводилась: состояние покоя, восстановление после стресса или ФН [2, 54, 170]. Поэтому крайне важно сопоставлять данные, полученные при одинаковых условиях, за один и тот же период времени, в одни и те же часы суток [2, 170]. Лучше всего для решения этой задачи подходят длительные записи: суточное и многосуточное мониторирование ЭКГ [2, 20, 53, 55, 169], поскольку параметры ВСР, полученные на основании длительных записей, представляются более стабильными и могут быть применены для оценки влияния медикаментозной терапии [1, 38, 170]. В связи с этим нами для оценки параметров ВСР было применено СМ-ЭКГ.

ВСР имеет гендерные различия и возрастную динамику [3, 20, 25, 36, 45, 266]. Например, симпатический компонент регуляции ВСР более выражен у мужчин, а у женщин преобладает парасимпатическая активность [27, 222]; по мере увеличения возраста наблюдается последовательное снижение временных и частотных показателей ВСР [20, 36], а гендерные различия при этом постепенно стираются [241, 266].

Таким образом, анализ ВСР представляет собой важный инструмент для оценки баланса вегетативной регуляции системы кровообращения, а изучение отклонений параметров ритмограммы, возможности их коррекции и прогностическая значимость представляют большой интерес.

1.4 Изменения вариабельности сердечного ритма при сердечной недостаточности и их связь с иными предикторами неблагоприятного прогноза

Изменение отдельных параметров ВСР или даже полная утрата его физиологической нерегулярности отражают повышение активности ЭРФ и дисфункцию автономной нервной системы как важных составляющих в прогрессировании сердечной недостаточности, для которой характерно преобладание симпатического отдела ВНС над парасимпатическим [15, 32, 36, 85, 90, 108, 149, 202, 204, 205, 237, 268].

Изучение ВСР показывает его снижение у больных с ХСН по сравнению со здоровым контингентом и больными гипертонической болезнью [36], что особенно хорошо прослеживается при анализе СМ-ЭКГ [53, 169]. Например, высокочастотный компонент (HF) в большей степени зависит от парасимпатических влияний, снижение его дыхательной составляющей ниже 2-3% позволяет предполагать преобладание тонуса симпатического отдела ВНС, характерное для ХСН. В подобной ситуации значимо снижаются также показатели RMSSD и pNN50, что косвенно свидетельствует о снижении парасимпатической активности [2, 36, 170, 235].

R. Kleiger et al. [113] впервые на большой выборке пациентов показали прогностическую значимость изменения показателей ВСР в отношении летальности у больных с патологией системы кровообращения. Авторами анализировались данные СМ-ЭКГ 808 больных, полученные на 11 ± 3 сутки инфаркта миокарда (ИМ); оценивали временные параметры анализа ВСР, при этом период наблюдения составил в среднем 31 мес. Пациенты с SDNN менее 50 мсек имели относительный риск смертности в 5,3 раза выше, чем пациенты с более высокими показателями ВСР и SDNN более 100 мс. Кроме того, была проанализирована связь показателей ВСР с другими факторами. SDNN коррелировала со средним RR-интервалом ($r = 0,52$), ФВлж ($r = 0,25$), возрастом пациентов ($r = 0,19$). Используя многофакторный пошаговый анализ

выживаемости, авторами была доказана независимость SDNN от иных рассматриваемых факторов: ФВлж, принадлежности к III–IV ФК ХСН, наличия желудочковых нарушений ритма (ЖНР). Даже в группе пациентов с ФВлж $<30\%$ снижение ВСР почти удваивало риск наступления смерти. Таким образом, SDNN <50 мсек обладало наибольшей значимостью в прогнозировании общей смертности после ИМ.

Г.Н. Арболишвили с коллегами [15] оценили прогностическую значимость различных параметров ВСР и клинического статуса при СНиФВ II-IVФК. По мере увеличения тяжести СНиФВ от II к IV ФК снижались практически все параметры ВСР; нарастала выраженность синусовой тахикардии, которая имела своеобразную «монотонность» с минимальными колебаниями в течение суток, что косвенно указывает на преобладание симпатических влияний на миокард. С наступлением смерти от всех причин были связаны: принадлежность к III и IV ФК ХСН ($p = 0,003$), снижение ФВлж $< 30\%$ ($p = 0,03$); из показателей ВСР: ЧСС более 80 уд./мин. ($p = 0,01$), SDNN < 90 мсек ($p = 0,0003$), LF $< 5,1$ мсек² ($p = 0,004$), VLF $< 6,35$ мсек² ($p = 0,04$). Важно отметить, что уже при снижении SDNN <110 мсек выживаемость пациентов начинает ухудшаться. Однако, при проведении многофакторного анализа из всего массива клинических данных и параметров ВСР независимыми предикторами смерти были III и IV ФК ХСН и SDNN < 90 мсек, $p = 0,001$ и $p = 0,002$, соответственно. И, наоборот, по данным Bilchick с соавт. [225] увеличение SDNN каждые 10 мсек приводит к 20% снижению риска смерти при ХСН ($p = 0,0001$).

Низкочастотная (LF) и «очень» низкочастотная составляющие спектра (VLF) отражают активность симпатического отдела ВНС, в частности, сосудодвигательного центра. Однако, амплитуда VLF имеет более сложную природу, она тесно связана с психоэмоциональным состоянием, что отражает процессы регуляции на уровне высших вегетативных центров. Также изменения амплитуды VLF характерны для восстановительного периода у здоровых лиц и энергодефицитных состояний [54], к которым относится в том числе и сердечная недостаточность.

La Rovere и соавт. [242] на выборке из 202 пациентов с ДКМП, приведшей к развитию СНиФВ II ФК, ФВлж $24\pm7\%$, оценили прогностическую значимость временных и частотных параметров ВСР, используя короткие записи ЭКГ с контролем дыхания и данные СМ-ЭКГ. При проведении многофакторного анализа независимыми предикторами внезапной сердечной смерти (ВСС) были LF на коротких записях ЭКГ ≤ 13 мсек² и конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРлж). При валидации данной модели на 245 пациентах СНиФВ с развитием ВСС были независимо связаны: LF на коротких записях ЭКГ ≤ 11 мсек² и ЧСС более 83 уд/мин при суточном мониторировании ЭКГ.

Более того, по данным ряда исследований [85, 90] изменение параметров ВСР может выявляться задолго до клинической манифестации ХСН. N. Patel с соавт. [85] обследовали 1401 пациента старшего возраста, медиана наблюдения составила 10,5 лет; у 260 участников развилась сердечная недостаточность, на момент включения для них были характерны более высокое значение VLF ($p=0,037$), снижение pNN50 ($p=0,009$), предсердные и желудочковые эктопии ($p=0,009$). Кроме того, из показателей ВСР с развитием ХСН ассоциировалась ЧСС в покое, в группе ХСН она составила 66.9 ± 12.7 ($p <0.001$). Мужской пол, возраст, более высокие уровни креатинина и глюкозы крови натощак, наличие повышенного артериального давления также были связаны с развитием ХСН ($p <0.001$).

P. Ponikovski et al. [115] изучали связь различных клинико-лабораторных и инструментальных показателей с частотой наступления смерти при СНиФВ. В протокол были включены 102 амбулаторных пациента II–IV ФК, преимущественно мужчины ($n=90$) с ишемической кардиомиопатией, ФВлж 26%, средний возраст — 58 лет, $VO_{2\text{peak}}$ 16,9 мл/кг/мин. В течение года умерло 19 испытуемых (19%). По данным многофакторного анализа основными предикторами смерти были: ФК по NYHA ($p = 0,003$), $VO_{2\text{peak}}$ ($p = 0,01$), ФВлж ($p = 0,02$), желудочковая тахикардия при СМ-ЭКГ ($p = 0,05$), а также SDNN ($p = 0,004$), SDANN ($p = 0,003$) и LF ($p = 0,003$). При этом комбинация SDNN <100 мс и $VO_{2\text{peak}} <14$ мл/мин/кг позволила выделить 18 участников с наивысшим риском смерти [115].

J. Nolan с соавт. [226], обследовав 433 пациентов с ХСН II-III ФК, ФВлж 42 ± 17%, пришли к следующему заключению: кардиоторакальный индекс, КДРлж, ЖНР и уровень калия в крови были достоверно связаны с ВСС, тогда как уровень натрия, креатинина и SDNN — со смертностью от прогрессирования ХСН.

Отклонение параметров ВСР от нормы, особенно SDNN и RMSSD, дополнительно усиливается при декомпенсации ХСН и снижается по мере стабилизации состояния пациентов и коррекции медикаментозной терапии. При этом прослеживается четкая связь снижения вариабельности ритма сердца после эпизода ухудшения клинического статуса [99, 228]. В основе этого лежит усугубление нейрогормонального дисбаланса при нарастании явлений сердечной недостаточности.

В крупных рандомизированных исследованиях (РКИ) у пациентов с остро декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) оценивалась связь различных показателей клинического статуса с неблагоприятным исходом. Отдельно анализ ВСР не проводился, но в модели многофакторного анализа была включена ЧСС, которая является интегральным показателем автономной регуляции системы кровообращения. Так, в субанализе исследования PROTECT [263] у пациентов (n=2033), госпитализированных с ОДСН и легким или умеренным нарушением функции почек, оценили 7-ми дневный риск наступления комбинированной конечной точки (ККТ, n=294), а именно смерти, декомпенсации и/или регоспитализации по поводу ухудшения симптомов ХСН. Наибольшей прогностической значимостью обладал уровень мочевины крови, который наряду с функцией почек отражает общий белковый обмен в организме и нейрогормональную активацию, его удвоение увеличивало риск развития ККТ в 1,76 раза, $p < 0,0001$. Кроме того, с неблагоприятным исходом были ассоциированы повышение ЧСС и частоты дыхательных движений (ЧДД) на 5 единиц, снижение АД_{сист} на 10 мм рт ст, наличие СД и предшествующих госпитализаций, снижение уровня альбумина и повышения уровня холестерина крови. Схожие результаты были получены у пациентов с ОДСН в исследованиях VERITAS, где оценивали

риск наступления неблагоприятного исхода в течение 60-ти дней [133] и ASCEND-HF [130].

Таким образом, отклонения ВСР отражают глубинные процессы, лежащие в основе развития симптомокомплекса ХСН, и тесно связаны с другими маркерами неблагоприятного прогноза. Проведение анализа ВСР с использованием СМ-ЭКГ и ЭКГ доступно в настоящее время в большинстве медицинских учреждений, что позволяет применять данный метод в клинических и научных целях. Большой интерес представляет изучение его прогностической значимости у больных-«суперпотребителей» медицинских технологий сегодня, получающих всю оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию ХСН, а также участвующих в программах ФТ.

1.5 Возможности коррекции нарушений вариабельности ритма сердца и генерализованной миопатии при сердечной недостаточности

Подходы к лечению пациентов с СНиФВ в настоящее время четко определены и включают [29, 67, 68, 74, 140, 141, 159]:

1. Медикаментозную терапию с достижением оптимальных или максимально переносимых доз препаратов, оказывающих влияние на прогноз жизни (квадротерапия): бета-адреноблокаторы (β -блокаторы), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/ АРНИ/ антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (iSGLT2 / глифлозины);
2. Немедикаментозную терапию (ограничение потребления соли и жидкости, коррекция образа жизни, контроль массы тела и тд);
3. Высокотехнологичные методы лечения (имплантация кардиовертер-дефибриллятора (ИКД), устройств для ресинхронизирующей терапии (СРТ), модуляции сердечной сократимости (МСС), нейромодуляция и тд);
4. Физическую реабилитацию (ФР).

В настоящее время получена большая доказательная база о влиянии современной медикаментозной терапии на снижение смертности от ССЗ и общей смертности, частоты госпитализаций, улучшения качества жизни, снижение числа жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и уменьшения выраженности ремоделирования миокарда [67, 68, 74, 134, 141, 159, 208, 260].

Однако, медикаментозная терапия и общепризнанные высокотехнологичные методы лечения в большей степени способствуют коррекции структурно-функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики, в меньшей степени оказывая влияние на скелетные мышцы и вариабельность сердечного ритма.

Методы, направленные на восстановление баланса ВНС и нормализацию ВСР при сердечной недостаточности, включают [32, 170, 202]:

1. Медикаментозную терапию;
2. Хирургические вмешательства (симпатэктомия);
3. Нейромодуляцию с применением имплантируемых устройств (стимуляция спинного мозга, вагуса или барорефлекса);
4. Физическую реабилитацию

Сердечная недостаточность характеризуется дисбалансом вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса ее симпатического звена. Плазменная концентрация норадреналина повышается с нарастанием тяжести ХСН и достигает максимальных уровней при IV ФК, ухудшая прогноз больных [89, 202, 204, 218, 219]. Препараты базовой терапии ХСН способны как напрямую через симпатическую иннервацию мышц, так и косвенно влиять на автономную регуляцию сердечной деятельности, незначительно снижая уровни норадреналина и ангиотензина II типа плазмы [122, 202], замедляя процессы ремоделирования миокарда посредством антифибротического эффекта [7, 23, 134, 208]. Однако, только оптимизация медикаментозной терапии не всегда позволяет достичь адекватной коррекции автономного дисбаланса [99, 154, 228].

Возможности применения хирургических вмешательств и имплантации устройств для нейромодуляции при ХСН активно изучаются, начиная с 80-х годов

прошлого века, однако, к настоящему времени они не вошли в рутинную практику [210]. Например, стимуляция спинного мозга при СНиФВ изучалась в протоколе Defeat-HF (Determining the feasibility of spinal cord neuromodulation for the treatment of chronic heart failure). Было включено 70 пациентов с III - IV ФК ХСН, средний возраст 61 год, ФВлж $29\pm5\%$, среди участников 79% были мужского пола, период наблюдения составил 12 мес. Значимого увеличения уровня $VO_{2\text{peak}}$ и снижения уровня NT-proBNP в группе терапии не было выявлено [116].

К настоящему времени стимуляция блуждающего нерва при СНиФВ является наиболее изученной и успешной методикой нейромодуляции; ее результативность и побочные эффекты изучались в ряде исследований: CARDIO-FIT, INOVATE-HF, ANTHEM-HF [112, 157, 269]. Так, в протоколе CARDIO-FIT было отмечено увеличение ФВлж с 22% до 29% и уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ (КДОлж) к 6 мес терапии, что сохранялось на протяжении 12 мес наблюдения [112].

ФТ при стабильной сердечной недостаточности оказывают благотворное влияние на автономную регуляцию сердечной деятельности, снижают уровень циркулирующих катехоламинов, способствуют восстановлению автономной регуляции кровообращения [109, 111, 131, 150, 152, 162, 202, 209, 216, 228, 237]. Рядом работ было показано, что добавление резистивных упражнений к аэробным повышает результативность ФТ в отношении параметров ВСР: снижение LF и ЧСС, повышение HF и RMSSD [237].

Таким образом, физические тренировки являются перспективным направлением в улучшении функциональных возможностей пациентов [17, 34, 109, 131, 136, 142, 143, 155, 216, 259, 270], уменьшении частоты госпитализаций и улучшении прогноза [136, 228], нормализации баланса ВНС [109, 131, 150, 202, 216, 228, 237]. При этом важным аспектом в лечении пациентов с ХСН остается применение персонифицированного подхода,ключающего все вышеперечисленные компоненты (оптимальную медикаментозную терапию, высокотехнологичные методы, ФТ) с учетом особенностей больного на каждой стадии болезни.

1.6 Применение физических тренировок при сердечной недостаточности

Согласно Всемирной организации здравоохранения кардиореабилитация – это комплекс мероприятий, воздействующих на причину, лежащую в основе заболевания, а также направленных на обеспечение наилучших из возможных физических и социальных условий для пациента так, чтобы он мог сохранить или вернуть себе, в случае утраты, наиболее приемлемое из возможных место в жизни общества [6]. Кардиореабилитация представляет собой мультидисциплинарное вмешательство, улучшающее физическое и психическое состояние индивидуума. Основу программ кардиореабилитации составляют физические тренировки [6, 51, 68].

До конца 1980-х годов пациентам с ХСН физические тренировки не назначались. Ранние стратегии ведения данной группы больных подразумевали ограничение физической активности вплоть до строгого постельного режима, не учитывая при этом тяжесть ремоделирования миокарда и выраженность симптомов ХСН. Одни из первых в мире сообщения о проведении ФТ у больных ХСН ишемической этиологии были представлены российскими учеными А. А. Липченко и Ю. Л. Фомин и относятся к 1987г. [35]. А. J. Coats с соавт. [131] было проведено одно из первых рандомизированных одно центровых исследований, показавших эффективность и безопасность применения ФТ при СНиФВ ишемической этиологии. В России принципы поэтапной кардиореабилитации после ИМ были заложены профессором Д. М. Ароновым, этот подход применяется сегодня в виде 4 последовательных этапов. Важно отметить, что заключительный (амбулаторный) этап физической реабилитации должен продолжаться пожизненно по аналогии с базовой терапией ХСН [6].

В настоящее время положительные эффекты и обоснованность назначения физических тренировок стабильным больным ХСН признаны международным медицинским сообществом [29, 51, 67, 68, 141, 142], а всех пациентов с клинически стабильной ХСН рекомендуется включать в структурированные программы комплексной реабилитации с целью уменьшения симптомов заболевания,

повышения физической работоспособности, улучшения функциональных возможностей, качества жизни, психологического и социального функционирования [68].

По современным представлениям *подбор оптимального режима ФТ включает (модель FITT)* [6, 51, 2019; 142]:

1. Вид ФН
2. Интенсивность ФН
3. Продолжительность ФТ
4. Частоту ФТ

Принято выделять следующие виды ФН [6, 29, 51]:

1. Аэробные (циклические) нагрузки
2. Анаэробные (ациклические, силовые) нагрузки
3. Тренировки дыхательной мускулатуры

Продолжительность тренировки представляет собой совокупное количество времени, затраченное на выполнение ФН; в него могут входить непрерывные занятия или занятия с перерывами (интервалами). Чаще всего продолжительность ФТ составляет 20-40 мин., она постепенно возрастает по мере повышения переносимости нагрузки и адаптации к ней от 15 мин. на начальном этапе до 45-60 мин. [68]. Для ФТ с перерывами устанавливается также продолжительность интервалов упражнения/отдых [6, 29, 51, 67, 68]. В соответствии с общепринятыми рекомендациями суммарная продолжительность ФТ должна составлять ≥ 150 мин./нед. или $\geq 2,5$ часов/нед. [6].

Частоту тренировок принято выражать в количестве занятий в неделю, обычно от 2 до 7 занятий в неделю [6, 29, 51, 67, 68].

Под режимом ФТ также понимают применение различного оборудования: беговая дорожка, велотренажер, тренажеры дыхательных мышц [6, 29, 51, 67, 68]. С учетом последних данных сюда могут быть отнесены устройства для телемедицинских технологий, например, смарт-часы, планшеты, различные мобильные приложения [135, 158].

Назначение физических тренировок должно соответствовать **двум обязательным критериям** [6, 29, 51, 67, 68, 142]:

1. эффективность;
2. безопасность.

Данные задачи реализуются следующими подходами:

1. выбор правильного режима тренировок (вида, интенсивности, продолжительности ФТ);
2. выбор подходящего реципиента для тренировок (оценка противопоказаний к ФР, а также предсуществующего уровня активности и предикторов ответа на ФТ).

Таким образом, ФТ представляют собой лечебное вмешательство, при назначении которого пациент должен получить четкие рекомендации по его выполнению (режим) и которое необходимо продолжать пожизненно по аналогии с базовой терапией ХСН. При этом подходить к выбору режима ФР стоит, учитывая особенности пациента на каждом этапе лечения.

1.6.1 Применение дыхательных тренировок при сердечной недостаточности

Миопатия дыхательной мускулатуры (ДМ) является частью генерализованной миопатии сердечной недостаточности; она вносит отдельный вклад в активацию метаборефлекса [166, 234, 267], развитие одышки и снижение переносимости нагрузок [31, 57, 184 -186, 189, 234, 267]. Рестриктивный тип биомеханики дыхания, неэффективность вентиляции и увеличение вентиляции мертвого пространства, недостаточное кровооснабжение дыхательных мышц, атрофия МВ, оксидативный стресс, характерные для ХСН, лежат в основе перенапряжения дыхательной мускулатуры [57, 120, 232, 234, 267]. Изменения диафрагмы при ХСН лишь отчасти схожи с таковыми в скелетной мускулатуре: атрофия волокон I типа, при интактности волокон II типа диафрагмы [76], однако, по данным других исследований и метаанализов было выявлено увеличение содержания волокон I типа со снижением содержания волокон II типа, усиление

окислительных процессов [118, 267]. Принято считать, что у пациентов с ХСН в большей степени страдают сила и выносливость именно мышц вдоха [57, 232, 234, 267], что проявляется в виде понижения уровня максимального инспираторного давления (PI_{max}) $< 70\%$ от должных величин с учетом пола и возраста [232, 234]. Тяжесть миопатии ДМ и снижения PI_{max} коррелируют с выраженностью одышки и снижения ТФН у больных ХСН [57, 105, 118, 189, 234].

Учитывая все вышесказанное дыхательные мышцы представляют собой цель для терапевтического воздействия. Перспективным направлением в лечении миопатии ДМ представляется стимуляция диафрагмальных нервов с применением имплантируемых устройств [121, 180, 181, 210, 252]. Так, исследование Ishii K с соавт. [121] состояло из экспериментального и клинического этапа с участием 14 пациентов с СНиФВ; в результате стимуляции диафрагмы отмечалось снижение давления в легочной артерии, левом и правом предсердиях, увеличение СВ. В протоколе Epiphrenic II Pilot trial 24 пациентам с СНиФВ к ранее имплантированному СРТ или ИКД был добавлен дополнительный электрод для левосторонней диафрагмальной стимуляции, результатом которой стало увеличение ФВлж и VO_{2peak} , а также переход в меньший ФК ХСН по NYHA; осложнений зарегистрировано не было [181]. В пилотном проекте VisONE Heart Failure Study у 15 мужчин с СНиФВ имплантация устройства для синхронизированной билатеральной стимуляции диафрагмы способствовала уменьшению конечно-диастолического объема левого желудочка (КДОлж) с 136 [123, 170] до 98 [89, 106] мл ($p = 0.05$), улучшению КЖ, при этом ФВлж достоверно не изменилась [252].

Положительные эффекты изолированного применения тренировок дыхательной мускулатуры у больных СНиФВ к настоящему времени хорошо изучены в ряде клинических исследований [57, 62, 183].

По данным ряда работ может быть полезна оптимизация режима тренировок при помощи добавления к аэробным тренировкам тренировок ДМ и/или силовых [31, 105]. Например, в протоколе ARISTOS-HF пациенты группы трехкомпонентного тренинга (аэробные + силовые + дыхательные ФТ)

продемонстрировали тенденцию к более выраженному увеличению $VO_{2\text{peak}}$ [105, 189]. Важной находкой российских специалистов у пациентов с ХСН II-III ФК, $\Phi\text{Влж} \leq 49\%$ [31] была тенденция к увеличению $VO_{2\text{peak}}$ уже на этапе тренировок ДМ.

Согласно российским рекомендациям от 2017г. [51], тренировки дыхательной мускулатуры показаны пациентам с ХСН I-IV ФК по NYHA. Клинические рекомендации Минздрава РФ от 2020 и 2024гг. [67, 68] рассматривают дыхательные упражнения с применением тренажеров и без них для инициации ФР больным ХСН IV ФК по NYHA (УУР В, УДД 1), а также рекомендуется назначение дыхательных упражнений с использованием тренажеров и без них в сочетании с аэробными тренировками умеренной интенсивности (УУР В, УДД 1) [67, 68].

Таким образом, борьба с миопатией ДМ представляет собой перспективное направление в лечении ХСН. Применение устройств для диафрагмальной стимуляции требует дальнейшего изучения, тогда как тренировки эффективность и безопасность ДМ хорошо изучена, что позволяет применять их как самостоятельно, так и в качестве компонента комплексных программ ФР больных ХСН.

1.6.2 Применение силовых тренировок при сердечной недостаточности

К настоящему времени продемонстрирована польза как изолированного применения силовых упражнений, так и добавления их к комплексным программам ФТ в виде повышения переносимости нагрузок (ТФН) и качества жизни (КЖ), роста мышечной силы, увеличения $VO_{2\text{peak}}$, улучшения показателей ВСР [96, 105, 125, 132, 145, 163, 189, 201, 217, 223, 237]; схожие результаты были получены у больных пожилого возраста с СНсФВ, однако, ожидаемого уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции и жесткости артериальной стенки при этом не было выявлено [124]. В исследовании PRIME-HF [223] 19 стабильных больных с СНиФВ II-III ФК по NYHA, средний возраст которых составил 72.8 ± 8.4 лет, были рандомизированы в 2 группы для 1й фазы: PRIME (силовые упражнения

с малым весом и большим числом повторов) и СОМВО (назначался комплекс ФТ, включавший аэробные ФТ умеренной интенсивности, длительностью до 20 мин. и силовые упражнения); во время 2й фазы испытуемые обеих групп получали комплекс ФТ СОМВО. Тренировочный процесс не сопровождался значимыми нежелательными событиями. Через 8 нед. участники обеих групп продемонстрировали увеличение мышечной силы, однако, достоверное увеличение $VO_{2\text{peak}}$ на 2.4 мл/мин/кг ($p < 0,05$) было выявлено только в группе PRIME. Таким образом, силовые тренировки с малым весом и большим числом повторов обладали высокой эффективностью и безопасностью у больных СНиФВ пожилого возраста.

В отдельных исследованиях силовые ФН составляли основу тренировок больных ХСН. Например, в работе Meyer K. [201] сформулированы **условия безопасного применения силовых упражнений у стабильных больных ХСН:**

1. начальный уровень нагрузки минимальный;
2. включены малые группы мышц;
3. время нагрузки небольшое;
4. небольшое количество повторов;
5. соотношение продолжительности нагрузки/отдыха должно быть примерно 1:2.

do Nascimento DM и соавт. [96, 163] сравнили эффективность различных режимов силовых тренировок у больных СНиФВ II-III ФК по NYHA, стабильного течения, средний возраст которых составил 60 ± 7 лет, ФВлж $29 \pm 8.5\%$. Функциональные тренировки (оригинальный протокол) представляли собой сессии, включавшие 10-12 различных упражнений с вовлечением крупных групп мышц и нескольких суставов, попеременно для верхних и нижних конечностей, работу с гантелями и собственным весом. В обеих группах ФТ (оригинальный / стандартный протокол) были получены схожие результаты в отношении увеличения $VO_{2\text{peak}}$, повышения КЖ и ТФН [163].

Согласно российским рекомендациям 2017г. [51] силовые нагрузки показаны больным ХСН I-II ФК по NYHA 2-3 раза в неделю дополнительно к программе аэробных тренировок. Обновленные российские рекомендации по сердечной

недостаточности от 2024 гг. [68] предлагают пациентам с клинически стабильной ХСН при их способности и готовности рассмотреть включение в программу ФР силовых тренировок низкой / умеренной интенсивности для предотвращения потери мышечной массы, увеличения и / или поддержания мышечной массы, увеличения физической работоспособности (УУР В, УДД 1) [68]. Важно отметить, что силовые тренировки назначаются дополнительно к хорошо переносимым аэробным ФТ [68].

Таким образом, применение силовых упражнений представляется эффективным методом улучшения функционального статуса больных ХСН в составе комплексных программ физической реабилитации.

1.6.3 Применение аэробных тренировок при сердечной недостаточности

Представление о возможности и целесообразности применения ФН у пациентов с сердечной недостаточностью прошло трансформацию от полного неприятия до высокого уровня доказанности и признания мирового медицинского сообщества [29, 51, 67, 68, 141, 142]. Первые работы в этой области открыли путь в новую эру применения ФТ при ХСН, начиная с ряда небольших одно центровых исследований [109, 131, 216, 221], к последующим РКИ, например, HF-ACTION [136], большим метаанализам [84, 145, 155] и к применению телемедицинских технологий [135, 158].

Группой исследователей «ExTra-MATCH Collaborative Group» [155] были проанализированы данные 9 РКИ (801 пациент с СНиФВ), посвященных применению контролируемых аэробных ФТ (ходьба, плавание, езда на велосипеде) на уровне 50-80% от $VO_{2\text{peak}}$ у больных СНиФВ, стабильного течения; в 2х протоколах аэробные нагрузки были дополнены силовыми, а именно калистеникой [217] и упражнениями для мышц верхних и нижних конечностей [125]. Данный метаанализ позволил сделать вывод о выраженном снижении общей смертности в группе ФТ [155].

Многоцентровой, рандомизированный протокол HF-ACTION (2003-2007гг.) включил 2331 пациента с СНиФВ ($\text{ФВлж} \leq 35\%$), II-IV ФК по NYHA, в стабильной фазе, получавших оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию ХСН (95% участников получали терапию β -блокаторами, 45% был имплантирован ИКД или двухкамерный водитель ритма); они были рандомизированы в отношении 1:1 в группы стандартного наблюдения (контроль) и контролируемых аэробных тренировок. Участники группы контроля также были информированы о пользе ФТ в виде печатных рекомендаций. Контролируемые аэробные тренировки на уровне 60-70% от резерва ЧСС, 3 раза/нед. хорошо переносились пациентами и не сопровождались достоверным увеличением неблагоприятных событий в сравнении с группой контроля; только у 1 испытуемого был зарегистрирован шок ИКД. Назначение аэробных ФТ уже через 3 мес. способствовало улучшению ТФН, КЖ, увеличению $\text{VO}_{2\text{peak}}$, а также переходу в меньший ФК по NYHA. В группе ФТ было выявлено снижение частоты наступления первичной комбинированной конечной точки (ККТ) – смерти и госпитализации по всем причинам; а снижение частоты наступления вторичной ККТ – сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине ХСН, сравнимо с крупными исследованиями медикаментозной терапии того периода [26, 136].

В метаанализ CROS-HF [145] вошли данные 25 РКИ (начиная с 1999г.), суммарно от 4481 пациента с ХСН, включенного в различные программы ФР, получавших оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию; 52% больных относились к протоколу HF-ACTION, преобладали пациенты с СНиФВ ($\text{ФВлж} < 40\%$). Достаточно неоднородны были тренировочные программы: длительность отдельных сессий (30-105 мин.), частота тренировок (2-7/нед.), продолжительность наблюдения (от 6 мес. до 10 лет); основу тренировочных программ составляли аэробные ФН, в 40% исследований были добавлены силовые упражнения. Также различались протоколы обследований, например, для оценки КЖ были использованы различные опросники (Канзасский - KCCQ, Миннесотский - MLWHF), в 18 исследованиях проводилось КРТ. Данный метаанализ

подтверждает ранее полученные выводы об улучшении ТФН, КЖ, $VO_{2\text{peak}}$ у участников программ ФР и хорошей переносимости ФТ, однако, существенного влияния на выживаемость и частоту госпитализаций получено не было.

Как было сказано выше, программы ФР существенно могут существенно варьировать по виду тренировочных упражнений (плавание, езда на велосипеде, ходьба и т. д.). Однако, для повышения приверженности к ФТ необходимо, чтобы выбранный вид ФН был максимально комфортен и доступен для пациента. Одним из наиболее доступных и естественных видов ФН является ходьба.

Лечебная дозированная ходьба – это форма физической реабилитации, которая способствует адаптации организма к возрастающей физической нагрузке, восстановлению паттерна ходьбы и применяется при патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем, а также опорно-двигательного аппарата. Движения при ходьбе носят циклический характер и обеспечивают смену режимов напряжения и расслабления, включая в работу 45% мышц тела. Данный вид ФН может быть рекомендован людям всех возрастов, имеющим различную физическую подготовку и состояние здоровья [17, 34, 47, 71]. Примечательно, что несмотря на хорошую переносимость ходьбы в многоцентровом РКИ WATCHFUL у пациентов с СНиФВ II-III ФК, не было выявлено улучшения ФВлж, КЖ, дистанции ТШХ, а также снижения уровня NT-proBNP после ФТ [193].

По данным ряда небольших исследований [197, 240, 248] и метаанализов [172, 173, 199] высокоинтенсивные интервальные тренировки [ВИИТ] превосходят ФТ умеренной интенсивности во влиянии на развитие обратного ремоделирования миокарда, увеличение $VO_{2\text{peak}}$, повышение ТФН и улучшение ВСР (уровень НF и ЧСС покоя) у больных СНиФВ. Однако, взгляды на применение ВИИТ при ХСН в настоящее время неоднозначны. Так, например, результаты многоцентрового исследования SMARTEX-HF [148, 245], небольших протоколов [135], а также нескольких крупных метаанализов [84, 128, 182, 192] не подтвердили данное преимущество для больных СНиФВ равно, как и для пациентов с СНсФВ [211].

По современным представлениям рекомендуется всех пациентов с клинически стабильной ХСН при отсутствии противопоказаний включать в

программу аэробных физических тренировок умеренной интенсивности для улучшения функционального статуса, уменьшения симптоматики, повышения физической работоспособности, улучшения качества жизни и снижения частоты госпитализаций (УУР А, УДД 1) [68]; при этом пациентам с клинически стабильной ХСН, низким риском осложнений и хорошей переносимостью нагрузок при их возможностях и желании можно рекомендовать проведение ВИИТ (УУР А, УДД 1) [68].

Таким образом, непрерывные аэробные ФТ умеренной интенсивности обладают наибольшей доказательной базой в отношении безопасности и результативности у больных СНиФВ, в связи с чем они составляют основу тренировочных программ и рекомендованы всем стабильным больным ХСН [51, 67, 68]. Лечебная ходьба является наиболее доступным для каждого человека видом аэробной ФН, а персонализированный подход в подборе интенсивности тренировки способен обеспечить ее эффективность и безопасность.

1.6.4 Роль кардиореспираторного тестирования в определении интенсивности тренирующей нагрузки и оценке прогноза при сердечной недостаточности

Выбор интенсивности тренирующей нагрузки может осуществляться следующими способами [6, 51, 67, 68]:

1. Эмпирический способ
2. Тест с 6-минутной ходьбой
3. ЧСС_{peak} - 60-85%
4. Резерв ЧСС (ЧСС_{peak} – ЧСС_{покоя}) – 50-80%
5. Резерв VO₂ (VO_{2peak} – VO_{2покоя}) в ходе КРТ – 50-80%

Определение интенсивности ФН в метаболических эквивалентах (МЕТ) [6,51]:

1. Низкая интенсивность <3,0 МЕТ
2. Средняя интенсивность 3,0–6,0 МЕТ

3. Высокая интенсивность > 6,0 МЕТ

Лечебную ходьбу дозируют путем изменения скорости передвижения (темпа и длины шагов), времени, затрачиваемого на выполнение задания, длины дистанции, рельефа местности [47, 71]. Для пациентов с ССЗ выделяют *следующие скорости дозированной ходьбы* [47]:

1. Медленная – 60 - 70 шагов/мин.
2. Средняя – 70 - 80 шагов/мин.
3. Быстрая – 80 - 90 шагов/мин.

Подбор интенсивности ФН может быть осуществлен любым из перечисленных способов в зависимости от их доступности в лечебном учреждении [6, 51]. Однако, кардиореспираторный или кардиопульмональный нагрузочный тест, эргоспирометрия (КРТ) обладает рядом неоспоримых преимуществ для оценки переносимости ФН, определения интенсивности тренирующей нагрузки, а также оценки прогноза больных сердечной недостаточностью [10].

КРТ – методика, обеспечивающая комплексную оценку поглощения, доставки и утилизации кислорода в организме как в покое, так и во время выполнения физической нагрузки [10, 102, 233].

В ходе проведения КРТ регистрируются следующие показатели: объем поглощаемого кислорода (VO_2), объем пикового поглощения кислорода ($VO_{2\text{peak}}$), объем выделяемого углекислого газа (VCO_2), объем минутной вентиляции (V_E), дыхательное газообменное соотношение (RER), которое показывает скорость выделение углекислого газа (CO_2) относительно скорости поглощения кислорода (O_2), вентиляторный эквивалент по CO_2 (V_E/VCO_2), вентиляторный резерв (BR), частота сердечных сокращений (HR), точка респираторной компенсации (RCP), парциальное давление CO_2 в конце выдоха ($P_{et}CO_2$), ЧСС и др. [10, 81, 95, 102, 233].

Возможность индивидуума выполнять ФН обусловлена способностью систем кровообращения, дыхания и системы крови обеспечивать работающие ткани кислородом и удалять из них углекислый газ, что реализуется через внешнее (легочная вентиляция, диффузационная способность легких) и внутреннее (газообмен в тканях между капиллярной кровью и работающей мышцей) дыхание, а также

циркуляцию крови [10, 102]. В норме в ответ на нагрузку возрастают СВ (ударный объем (УО) × ЧСС) и V_E , таким образом, альвеолярная вентиляция и перфузия легких уравновешивают друг друга (вентиляционно-перфузионное соотношение). При ХСН вентиляционно-перфузионное равновесие нарушено в связи с недостаточным приростом СВ в ответ на ФН, повышенным давлением в сосудах легких, недостаточной альвеолярной диффузией, снижением ВСР [102, 108]. Связующим звеном между изменениями периферических тканей, отклонениями в параметрах центральной гемодинамики и неадекватной реакцией на ФН при ХСН является эргорефлекс [34, 52, 75, 102, 108, 205, 261].

Таким образом, потребности организма в доставке O_2 и удалении CO_2 удовлетворяются за счет увеличения минутной вентиляции (V_E), ЧДД и ЧСС, соответственно, возрастают дыхательные (вентиляторные) эквиваленты (V_E/VCO_2 , V_E/VO_2), развивается гипервентиляция [9, 102, 108, 179, 205, 233].

$VO_{2\text{peak}}$ зависит от величины СВ, уровень его тесно связан с переносимостью нагрузок и выживаемостью при ХСН [95, 97, 98, 114, 115, 214, 276]. Так, в работе S.D. Anker с соавт. [276] в течение 18 месяцев погибли 51% участников, имевших $VO_{2\text{peak}} < 14$ мл/мин/кг, а сочетание сниженного уровня $VO_{2\text{peak}}$ и сердечной кахексии повысило этот показатель до 93% за тот же период. Прогностическая значимость снижения $VO_{2\text{peak}} < 14$ мл/мин/кг подтверждается данными и других исследований [115]. Безусловно, такая высокая смертность была обусловлена ограниченными возможностями медикаментозной терапии того временного отрезка. В классификации ХСН Вебера от 1982г. [214], IV ФК характеризуется самым низким $VO_{2\text{peak}}$ (< 10 мл/мин/кг), что связано с наихудшим прогнозом [117]. По данным субанализа исследования HF-ACTION пол оказывал значимое влияние на пороговый уровень $VO_{2\text{peak}}$, определяющий прогноз при ХСН. Одногодичная смертность, равная 10%, среди мужчин наблюдалась при снижении $VO_{2\text{peak}}$ до 10,9 мл/мин/кг, тогда как у женщин пороговый уровень $VO_{2\text{peak}}$ был ниже и составил 5,3 мл/мин/кг [271].

V_E/VCO_2 продемонстрировал аналогичную $VO_{2\text{peak}}$, а по некоторым данным даже большую значимость в прогнозировании смертности при ХСН [114, 117].

Данный показатель не зависит от вида ФН и не требует максимального физического усилия при выполнении КРТ [272, 220]. Уровень V_E/VCO_2 в норме составляет <30 без поправок на пол и возраст [102, 117, 272]. Уровень $V_E/VCO_2 > 34-36$ по различным данным является пограничным значением, позволяющим разделить благоприятный и неблагоприятный прогноз при сердечной недостаточности [9, 179, 272]. Arena R. et al. [117] предложили вентиляторную классификацию ХСН по аналогии с I-IV ФК по NYHA, где I ФК соответствует $V_E/VCO_2 \leq 29$, тогда как при IV ФК - $V_E/VCO_2 \geq 45$. Важно отметить, что и все иные характеристики участников подгруппы IV ФК были значимо хуже, например, $VO_{2\text{peak}}$ составляло $10,9 \pm 3,5$ мл/мин/кг, ФК ХСН - $2,8 \pm 0,77$, ФВлж – $27,8 \pm 13,7\%$. При многофакторном анализе V_E/VCO_2 обладал наивысшей прогностической значимостью. С развитием неблагоприятных исходов (смерти, ТС и имплантации левожелудочкового обхода) также были связаны ФВлж и ФК ХСН; тогда как возраст, этиология ХСН и уровень $VO_{2\text{peak}}$ не повышали прогностическую значимость модели и были удалены из нее. Наилучшим балансом значимости и чувствительности в прогнозировании неблагоприятного исхода обладал уровень V_E/VCO_2 равный 36.

В настоящее время во всем мире [30, 194] показанием для ТС являются уровни $VO_{2\text{peak}} \leq 12$ мл/мин/кг и $V_E/VCO_2 \geq 35$. Однако, при невозможности назначения β -блокаторов необходимо рассмотреть вопрос о ТС уже при $VO_{2\text{peak}} \leq 14$ мл/мин/кг [23, 30, 194]. При этом сочетание снижения $VO_{2\text{peak}} < 10$ мл/кг/мин и увеличения $V_E/VCO_2 > 40$ определяет наихудший прогноз [9, 117].

В свете возможностей современной медикаментозной терапии ХСН взгляд на пороговые уровни традиционных прогностических факторов меняется. Так, R. Garcia Brás с соавт. [98] на выборке из 487 пациентов с СНиФВ, которым выполнялось КРТ в период 2009-2014гг. (группа А) и в период 2015-2018гг. (группа Б), оценили частоту наступления неблагоприятных событий (смерть от ССЗ или выполнение ТС) и прогностическую значимость $VO_{2\text{peak}}$ и V_E/VCO_2 . В течение 36 мес наблюдения в группе А конечной точки достигли 19,4% испытуемых, а группе Б – 7,4%. $VO_{2\text{peak}}$ и V_E/VCO_2 в обеих группах по-прежнему оставались сильнейшими независимыми предикторами смертности. Однако, изменилась значимость их

пороговых уровней в группе В, таковыми стали для $VO_{2\text{peak}} \leq 10$ мл/кг/мин, а для $V_E/VCO_2 > 40$.

Еще одним важным параметром, определяемым при проведении КРТ, является анаэробный порог (АП). В мировой практике определение АП применяется для подбора интенсивности тренирующей ФН [86, 102]. АП наиболее часто достигается на уровне 45-65% $VO_{2\text{peak}}$ у здоровых нетренированных субъектов, но может быть значительно ниже при ХСН [9, 10, 102]. Важно отметить, что хотя понятия анаэробный, вентиляторный (ВП) и лактатный порог (ЛП) часто применяются в качестве заменяющих друг друга, они не тождественны [34, 102]. Впервые термин «анаэробный порог» ввели К. Вассерман с соавт. в 1986г. [88], предложив способ разделения ФН на этапы. Однако, биохимические процессы, происходящие в организме на этапе наступления «анаэробного порога», не до конца ясны; нет четкого определения, какую именно фазу физического усилия можно называть АП.

В диссертационной работе Т.А. Лелявиной [34] у здоровых индивидуумов и больных ХСН были выделены 4 этапа биологических компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на возрастающую ФН: лактатный порог (ЛП), рН-порог, точка респираторной компенсации (TPK), аэробный лимит. Наступлению этих этапов соответствуют резкие изменения содержания в крови лактата и рН крови, объемов O_2 и CO_2 во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, V_E/VCO_2 , что свидетельствует об интенсификации анаэробного обмена в ответ на возрастающую ФН. Важно отметить, что далеко не все больные с клинически выраженной сердечной недостаточностью в ходе проведения КРТ были способны достичь поздних компенсаторных этапов физического усилия. Так, только 41% больных ХСН III ФК достигли ТРК, ни один больной ХСН IV ФК не достиг ТРК и аэробного лимита, тогда как все больные ХСН достигали рН-порога и ЛП. Поэтому в нашем исследовании, основываясь на результатах Т.А. Лелявиной [34], для расчета интенсивности аэробных ФН больным ХСН была выбрана величина поглощения кислорода (VO_2) на уровне ЛП, что соответствует 25-30% от $VO_{2\text{peak}}$. Выполнение ФН с интенсивностью на уровне ЛП в меньшей степени вызывает

мышечное утомление, способствует увеличению длительности физической тренировки, повышая приверженность к рекомендованному режиму ФТ.

Таким образом, в свете современных возможностей терапии ХСН важным аспектом является оценка прогностической ценности показателей КРТ и их возможных новых пороговых уровней, а также изучение их значимости в качестве предикторов ответа на проводимые ФТ, что и стало целью данного исследования.

1.6.5 Предикторы ответа на физические тренировки у больных с сердечной недостаточностью

В литературе крайне ограничена информация о типах и предикторах ответа на ФТ при ХСН [21, 38, 64, 101, 177, 188]. Исследования, которые целенаправленно были запланированы для оценки предикторов ответа на ФР, не найдены; работы, посвященные выделению типов ответа на ФР единичны [80, 91, 188]. Лишь в отдельных исследованиях, сделанных на небольших выборках пациентов, и в субанализах РКИ рассматривалось влияние исходного статуса пациентов на результат ФТ [101, 156, 172, 173, 177, 188, 221].

К. Meyer с соавт. [221] показали отсутствие четкой связи между центральной гемодинамикой (ФВлж) и функциональным статусом пациентов с СНиФВ до начала тренировок; также ими не было выявлено влияния исходного значения ФВлж на динамику $VO_{2\text{peak}}$ после ФР. Однако, авторами было отмечено, что чем ниже был исходный уровень $VO_{2\text{peak}}$, тем более значимо он увеличился после ФТ.

Ряд субанализов посвящен протоколу HF-ACTION в поиске факторов, оказывающих влияние на результат ФТ. R.J. Mentz et al [101] оценили влияние хронической обструктивной болезни (ХОБЛ) на результат ФТ. При этом ХОБЛ, как и ХСН, представляет собой состояние, сопровождающееся симпатикотонией и снижением ВСР [53], вполне ожидаемо влияние бронхобструкции и хронического воспаления в трахеобронхиальном дереве на результативность ФР. Как и предполагалось, испытуемые, имевшие ХОБЛ, были старше, более коморбидны, исходно хуже переносили ФН, отличались худшим прогнозом. Однако, негативный

вклад ХОБЛ в ответ на ФР не был подтвержден. По данным Y. Soejima с соавт. [156] на наступление ККТ (смерти от всех причин) оказывали влияние следующие характеристики исходного статуса испытуемых: назначение бета-блокаторов, уровень пульсового давления, гемоглобина, отклонения ЭКГ, ИМТ и указания на перенесенный инсульт. Согласно Р.А. McCullough и соавт. [177] снижение СКФ менее 30 мл/мин было ассоциировано с более низким уровнем $VO_{2\text{peak}}$ (<14 мл/мин/кг), старшим возрастом (> 75 лет), наличием СД тип 2 и ХСН III-IV ФК по NYHA.

При сравнении эффективности аэробных ФТ различной интенсивности в ряде метаанализов было отмечено более выраженное увеличение ТФН [173] и $VO_{2\text{peak}}$ [172] на фоне ВИИТ у пациентов с более низким ИМТ.

Однако, вопрос о выделении типов ответа на ФН, прогностической значимости вышеописанных факторов в отношении эффективности ФТ остается открытым и представляет собой одно из направлений данной работы. Выявление предикторов ответа на ФТ позволит выделить «идеального реципиента» для каждого режима ФР, а, значит, повысит их результативность и безопасность, а также улучшит приверженность пациентов к назначенным ФН.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Работа представляет собой проспективное исследование, проведенное в течение 2015-2021 гг. в НИО сердечной недостаточности «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

В исследование было включено 120 амбулаторных пациентов с СНиФВ в стабильном состоянии, находившихся под наблюдением кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности. Перед включением в исследование все участники подписали информированное согласие, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Пациенты, которым выполнялась биопсия икроножной мышцы, подписали отдельную форму согласия, одобренную Этическим комитетом. Все испытуемые прошли обучение в госпитальной и/или амбулаторной школе «Жизнь с сердечной недостаточностью» и по показаниям были осмотрены: психологом – для исключения когнитивных нарушений; эндокринологом – для уточнения наличия СД, патологии щитовидной железы и пульмонологом – для оценки патологии органов дыхания и коррекции терапии.

Критериями включения являлись:

1. возраст 18 - 65 лет;
2. ФВлж <35% (по Simpson);
3. II и III ФК ХСН (по NYHA);
4. стабильная фаза ХСН и эуволемический статус ≥ 2 недель до включения;
5. оптимальная медикаментозная и при наличии показаний – электрофизиологическая терапия;
6. оптимальная / максимально возможная реваскуляризация миокарда;
7. максимальная коррекция обратимых факторов риска прогрессирования ХСН, в том числе компенсация сопутствующей патологии, на момент включения в исследование;

8. способность выполнить КРТ;
9. сформированная приверженность к терапии;
10. класс по UNOS не выше 2-го (для пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации сердца);
11. наблюдение кардиолога-специалиста по ХСН ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Критериями невключения являлись:

1. 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.;
2. эпизод тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) или тромбоза глубоких вен голеней, перенесенные в течение последних 3 мес.;
3. острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенное в течение последних 6 мес.;
4. имплантация устройств для ресинхронизации (СРТ) или для модуляции сердечной сократимости (МСС), выполненные в течение последних 6 мес.;
5. выраженные когнитивные нарушения;
6. декомпенсация любых хронических заболеваний на момент включения в исследование;
7. желудочковые нарушения ритма высоких градаций у больных без имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД);
8. уровень гемоглобина крови у женщин <120 г/л и у мужчин <130 г/л;
9. инотропная поддержка или внутривенная диуретическая терапия на момент включения в исследование;
10. 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 дальнейшее наблюдение кардиолога-специалиста по ХСН, но не согласились на участие в программе ФР, были включены в группу контроля без проведения ФТ. Так были сформированы **3 группы наблюдения:**

1. Г_{лп} – основная группа, пациенты которой получали оптимальную болезнь-модифицирующую терапию СНиФВ и ФТ, уровень интенсивности которых был рассчитан на основании достижения лактатного порога в ходе КРТ (n=80);
2. Г_{ст} – группа контроля, пациенты которой получали оптимальную болезнь-модифицирующую терапию СНиФВ и ФТ согласно стандартам [68, 139], 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 СНиФВ (n=20).

Для определения типов и возможных предикторов ответа на ФТ объединили данные участников Г_{лп} и Г_{ст} (n=100), данную группу далее будем называть группой физических тренировок (Г_{ФТ}); а также ввели критерии эффективности ФТ, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Критерии эффективности физических тренировок

Показатель	Критерий эффективности	Достигли (%)
ФВлж, %	Увеличение $\geq 5\%$ от исходного уровня	66
VO _{2peak} , мл/мин/кг	Увеличение $\geq 10\%$ от исходного уровня	56
КЖ, баллы	Уменьшение выраженности симптомов ≥ 10 баллов от исходного значения	65
ТФН, баллы	Увеличение ТФН ≥ 5 баллов от исходного значения	69
ФК ХСН	Переход в меньший функциональный класс	75

Примечание. ФВлж – фракция выброса левого желудочка (по Симпсон); VO_{2peak} – пиковое поглощение кислорода; КЖ – качество жизни; ТФН – толерантность к физическим нагрузкам; ФК ХСН - функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA.

Блок-схема дизайна исследования приведена на рисунке 1.

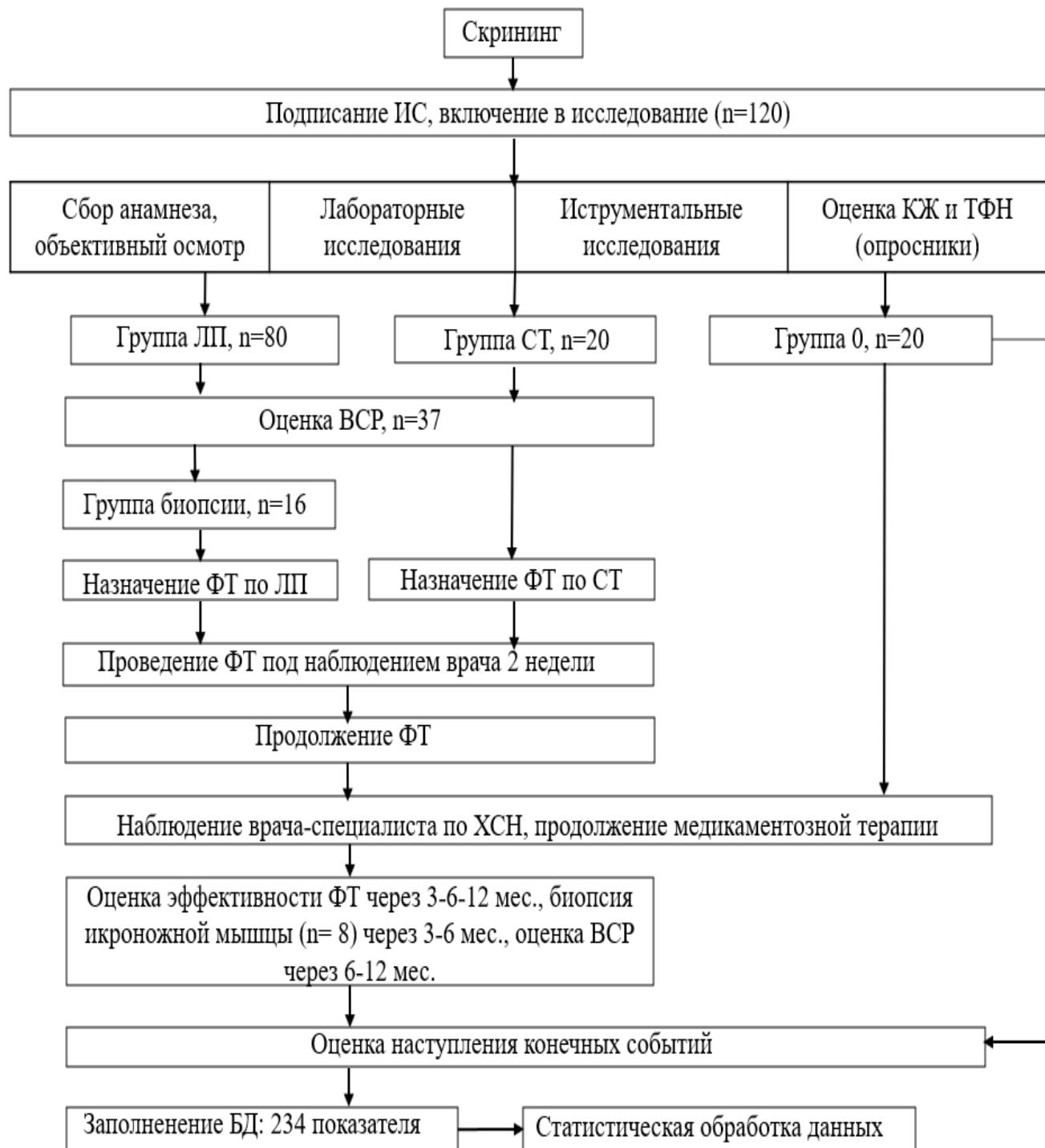


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание: ИС – информированное согласие; КЖ – качество жизни; ТФН – толерантность к физической нагрузке; Группа ЛП – группа тренировок по лактатному порогу; Группа СТ - группа тренировок по стандартам; Группа 0 – группа, где физические тренировки не проводились; ФТ – физические тренировки; ЛП – лактатный порог; СТ – стандарты назначения физических тренировок; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БД – база данных; ВСР – вариабельность синусового ритма.

2.2 Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования

Перед включением в исследование всем пациентам были выполнены сбор данных анамнеза, физикальное обследование, оценка лабораторных и инструментальных данных, оценка КЖ и ТФН.

При сборе анамнеза обращали внимание на наличие и длительность АГ, ИБС; перенесенных ранее ИМ, ОНМК и ТЭЛА; наличие нарушений ритма сердца, СД, патологии органов дыхания и щитовидной железы, когнитивных нарушений, снижения функции почек; выполнение коронарографии (КАГ), реваскуляризации миокарда (РТСА, АКШ) и иных кардиохирургических операций; наличие имплантированных устройств (ИКД, СРТ, МСС).

Физикальное обследование испытуемых включало взвешивание, измерение АД в положении сидя и на 4-й минуте ортостаза, оценку ЧСС, подсчет ЧДД, аускультацию сердца и легких, оценку наличия и степени выраженности периферических отеков.

Функциональный класс ХСН определяли с использованием классификации по NYHA на основании жалоб пациента на одышку и ее выраженность в повседневной жизни и при выполнении физических нагрузок различной интенсивности. *Стадию ХСН* определяли с учетом жалоб и данных обследования с использованием функционально-морфологической классификации Стражеско-Василенко, отражающей степень прогрессирования заболевания сердца, в которой выделяют 4 стадии: I, II А, II Б и III [29, 67]. Большинство пациентов в исследовании было отнесено к II Б стадии.

Клинический анализ крови (с оценкой содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов венозной крови; на гематологическом анализаторе Cell Dyn Ruby) и *биохимическое исследование* (с количественным определением содержания креатинина и расчетом СКФ по формуле MDRD, уровней калия, натрия, АСТ, АЛТ, общего билирубина, общего белка, альбумина, глюкозы и мочевой кислоты в венозной крови; на анализаторе Abbott Architect 8000) были выполнены при включении в протокол.

Количественную оценку уровня NT-proBNP венозной крови проводили исходно и через 12 мес. на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) с использованием совместимых картриджей.

ЭКГ регистрировали при включении в исследование с помощью электрокардиографа ИНКАРТ (Россия), в покое, анализировали стандартные показатели (характер ритма, ЧСС, амплитуду 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 и через 6, 12 мес. Во избежание вендорной и межоператорской вариабельности исследования в динамике проводили на одном и том же аппарате одним специалистом отделения функциональной диагностики (Ким Ириной Маратовной) ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России, за что автор выражает ей искреннюю благодарность. 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 (ЛП, мм), величину расчетного систолического давления в легочной артерии (рЛА, мм рт ст), степень митральной и трикуспидальной недостаточности (МН, ТН).

СМ-ЭКГ и анализ ВСР выполняли специалисты отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с помощью комплекса «Кардиотехника» («ИНКАРТ», Россия) в течение 24 часов до начала тренировок, через 6 и 12 мес. наблюдения. **Анализ ВСР** проводили 37-ми пациентам ГФТ со стойким синусовым ритмом, включая статистический анализ ритмограммы и спектральный анализ (в частотной области) с оценкой следующих показателей: SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF, VLF. Полученные данные были разделены на 4 временных интервала: в течение суток, в течение дня, в течение ночи и за 5 мин перед сном. Автор выражает искреннюю благодарность старшему научному сотруднику НИЛ электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Ивановой Татьяне Эдуардовне за помощь в анализе параметров

ВСР.

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

KPT выполняли с использованием аппаратуры Oxycon Pro (Jaeger, Германия) исходно, далее через 3, 6, 12 мес. наблюдения. Во избежание вендорной и межоператорской вариабельности исследования в динамике проводили на одном и том же аппарате одним специалистом отделения функциональной диагностики, ведущим научным сотрудником НИО сердечной недостаточности (к. м. н. Лелявиной Татьяной Александровной) ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России, за что автор выражает ей глубочайшую признательность. Методом breath-by-breath оценивали следующие стандартные показатели: пиковое поглощение кислорода, минутную вентиляцию, дыхательный резерв, наступление точки респираторной компенсации. Нагрузку выполняли на трэдмиле модели GE Medical Systems Information Technologies с использованием ramp-протокола непрерывно возрастающей нагрузки на фоне постоянной регистрации уровня артериального давления 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. Все пациенты были мотивированы на выполнение нагрузки максимально возможной мощности. Для оценки уровня лактата, pH 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. Зabor крови осуществляли однократно в покое, а во время ФН - каждую минуту. О наступлении ЛП свидетельствовало достижение дыхательного газообменного отношения (RER), равного 1,0, что может быть применено в рутинной практике [43]. **Использовали стандартные критерии прекращения KPT:** достижение RER, равного 1,0 или субмаксимальной ЧСС или плато $VO_{2\text{peak}}$; возникновение лимитирующих

симптомов (8 и более баллов по шкале Борга) или желудочковых нарушений ритма высоких градаций или ишемических изменений ЭКГ [29, 68, 142].

2.3 Проведение биопсии и исследование биоптатов мышц голени

Биопсия мышц голени была выполнена 13 испытуемым ГЛП, 8 из них данную процедуру выполняли повторно через 3-6 мес. ФТ. Забор биоптатов мышц голени выполнял Головин Иван Николаевич, хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, в асептических условиях и при отсутствии стандартных противопоказаний к хирургическому вмешательству, за что автор выражает ему свою искреннюю благодарность. Для гистоэнзимологического исследования забирали мышечный лоскут размером 2×2 см, который далее рассекали с формированием двух меньших фрагментов размером 1×1 см. Каждый лоскут после предварительного помещения на подложку из фрагмента куриной печени и двух слоев плотной бумаги помещали в емкость с жидким азотом и транспортировали в патоморфологическую лабораторию ФГБОУ «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова»).

Гистоэнзимологическое исследование включало определение в представленных биоптатах активности ферментов аэробного (СДГ) и анаэробного (ЛДГ) путей метаболизма; состояние эндотелия микроциркуляторного русла скелетных мышц оценивали с помощью определения активности в тканях щелочной фосфатазы (ЩФ). Для проведения гистоэнзимологического исследования постановку гистохимических реакций проводили одновременно для всего материала после завершения набора биопсий с целью стандартизации полученных данных. ЩФ выявляли методом азотосочетания по Берстону с прочным синим RR; ЛДГ и СДГ выявляли тетразолиевым методом Ллойда. Активность вышеперечисленных ферментов оценивали методом спектроцифотометрии плаг-методом при окуляре $\times 7$, объективе $\times 40$, площади зонда 0,785 мкм с использованием спектроцифотометра (ЛОМО, Россия) при длине волны 575 нм для ЩФ и 545 нм для ЛДГ и СДГ до и после физических тренировок. Результаты спектроцифотометрического анализа выражали в

относительных единицах оптической плотности (D). За помощь в выполнении данного фрагмента работы автор выражает свою благодарность Юкиной Галине Юрьевне (к.б.н., доценту, заведующей лабораторией патоморфологии ФГБОУ «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова»). 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.

2.4 Расчет интенсивности физической нагрузки

Пациентам Г_{лп} и Г_{ст} назначали ФТ в виде дозированной ходьбы, интенсивность которой была подобрана на основании разных принципов.

Режимы физических тренировок:

1. Участникам Г_{лп} была рекомендована дозированная ходьба со скоростью, равной 90–95% от скорости, достигнутой на уровне лактатного порога в ходе КРТ [34]. Для контроля соблюдения выбранной скорости ходьбы было рекомендовано поддержание пульса во время тренировки на уровне достижения ЛП. Рекомендованная длительность каждого занятия составляла 1 час, периодичность тренировок – не менее 5 раз в неделю. Длительность тренировочного процесса до контроля составила 12 недель. После проведения КРТ с оценкой достижения нового уровня ЛП скорость ходьбы корректировали.
2. Пациентам группы Г_{ст} была рекомендована дозированная ходьба 3-5 раз в неделю со скоростью, зарегистрированной на уровне 40-60% от VO_{2peak}, согласно стандартам ФР [29, 67, 68, 139-142]. Для контроля соблюдения выбранной скорости ходьбы было рекомендовано поддержание пульса на уровне достижения 40-60% от VO_{2peak} во время тренировки.

В течение первых 2 недель пациенты обеих групп тренировались на тредмиле в условиях кабинета кардиолога-специалиста по ХСН. За это время пациенты были обучены принципам самоконтроля, включавшим оценку

самочувствия до начала ФТ (АД, частота пульса), измерение пульса в течение минуты на высоте нагрузки и в конце тренировки. Разница между пульсом в покое и при ФН >20 уд/ мин свидетельствовала об избыточности физического усилия. Все больные вели дневник самоконтроля, куда вносили данные об уровне АД, частоте пульса, весе, а также отметку о выполнении тренировочной ходьбы и ее переносимости. Дневник и приверженность пациентов к рекомендациям по терапии и тренировочному процессу на каждом визите оценивал врач-исследователь. Между очными визитами к врачу-исследователю были выполнены телефонные контакты с интервалами 1 раз в месяц. Ход исследования представлен в таблице 3.

Таблица 3 - Ход исследования

Визит	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Срок от начала включения	0	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Оценка критериев включения/ невключения	+	-	-	-
Подписание информированного согласия	+	-	-	-
Сбор анамнеза болезни/жизни, оценка текущей терапии	+	+	+	+
Сбор данных о госпитализациях и их причинах за 6 мес.	+	+	+	+
Объективный осмотр, оценка функционального статуса	+	+	+	+
Кардиореспираторное тестирование	+	+	+	+
Эхокардиография	+		+	+
Оценка КЖ и ТФН	+	+	+	+
Биопсия икроножной мышцы	+		+	
	(n=13)	-	(n=8)	-
Оценка ВСР при СМ-ЭКГ	+	-	+	+
Примечание: КЖ – качество жизни; ТФН – толерантность к физической нагрузке, ВСР – вариабельность синусового ритма; СМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы.				

2.5 Статистическая обработка данных

Всего в базу данных было включено 234 показателя (анамнестические, клинико-лабораторные, инструментальные данные, медикаментозная терапия, включая дозы).

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 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 $p < 0,05$.

Выражаем искреннюю благодарность за помощь в проведении статистического анализа массива данных старшему научному сотруднику кафедры «Клинической фармакологии и доказательной медицины» ФГБУ «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Беляковой Людмиле Анатольевне.

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1 Клинические характеристики участников исследования

В исследование было включено 120 пациентов с СНиФВ (ФВлж <35%) в стабильной фазе заболевания на протяжении не менее 2 недель, II и III ФК по NYHA.

Среди участников исследования преобладали мужчины (n=93, 78%), имевшие в анамнезе АГ (n=73, 50%), ИБС и/или перенесенный ИМ (n=54, 45%), что не противоречит мировым данным об этиологии ХСН. Всем пациентам по показаниям была выполнена оптимальная реваскуляризация миокарда (не менее чем за 3 месяца до включения в исследование). Перенесенный >1 года до включения в исследование миокардит как причина развития СНиФВ был документирован у 41 испытуемого (34%). Все исследуемые группы были сопоставимы по исходным характеристикам их участников: возрасту, ИМТ, соотношению полов испытуемых, структуре фоновой и сопутствующей патологии, проводимой терапии. Данные представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 - Основные клинические характеристики участников исследования

Показатель	Группа	Гпп, n=80	Гст, n=20	Г ₀ , 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

Продолжение таблицы 4				
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
Аортокоронарное шунтирование, 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
СД 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
МДВ, %, Me [Q1; Q3]	55 [45; 67]	58 [48; 69]	51 [39; 62]	0,61
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, Me [Q1; Q3]	143 (133; 155)	139 (125; 149)	143 (137; 152)	0,28
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	93 [79; 110]	88 [69; 112]	99 [82; 107]	0,66
СКФ, мл/мин, Me [Q1; Q3]	74 [63; 91]	80 [58; 96]	72 [64; 80]	0,74
Калий, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,6 [4,2; 5]	4,6 [4,3; 4,9]	4,7 [4,3; 5,1]	0,65
Натрий, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	140 [138; 142]	139 [138; 144]	140 [138; 145]	0,88
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2010 [975; 4820]	2052 [669; 2406]	2567 [1443; 2796]	0,59
Мочевая кислота мкмоль/л, Me [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; Me, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили; Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно 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; * - ПИКС, КАГ, РТСА и АКШ – 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_{сист} и АД_{диаст} – офисное систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; VO_{2peak} – пиковое поглощение кислорода; МДВ – максимально возможные величины; ФВлж – фракция выброса левого желудочка (по Симпсон); КДОлж и КСОлж – конечно-диастолический 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-проБНР - N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида в крови; р - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов.

Все пациенты на момент включения в исследование получали стандартную болезнь-модифицирующую терапию СНнФВ в оптимальных или максимально переносимых дозах [29, 139, 140]. Лишь у одного испытуемого любые попытки назначения минимальных доз (1/16 от целевой дозы) бета-адреноблокаторов (β-АБ), приводили к возникновению пресинкопальных эпизодов в связи с малым сердечным выбросом (ударный объем ЛЖ составлял 36 мл).

Таблица 5 - Медикаментозная и электрофизиологическая терапия участников исследования

Показатель \ Группа	Глп, n=80	Гст, n=20	Г ₀ , n=20	р
Медикаментозная терапия				
β-блокаторы, n (%)	79 (99%)	20 (100%)	20 (100%)	0,60
иАПФ, n (%)	52 (65%)	14 (70%)	12 (60%)	0,64
АРА, n (%)	28 (35%)	6 (30%)	8 (40%)	0,58
АМКР, n (%)	78 (99%)	18 (98%)	19 (99%)	0,60
Торасемид, n (%)	77 (98%)	20 (100%)	20 (100%)	0,60

Продолжение таблицы 5				
Гидрохлортиазид, n (%)	5 (6%)	4 (20%)	4 (20%)	0,8
Ацетазоламид, n (%)	12 (15%)	5 (25%)	4 (20%)	0,58
Дигоксин, n (%)	12 (15%)	2 (10%)	3 (15%)	0,56
Амиодарон, n (%)	27 (34%)	8 (40%)	7 (35%)	0,89
Ивабрадин, n (%)	9 (11%)	1 (5%)	1 (5%)	0,52
Имплантированные устройства				
ПЭКС, n (%)	3 (3,8%)	1 (5%)	0 (0%)	0,64
ИКД, n (%)	12 (15%)	2 (10%)	3 (15%)	0,83
СРТ-Д, n (%)	6 (8)	0 (0%)	2 (10%)	0,39
Примечание: данные представлены: n - абсолютное число больных, % - процент, который данное число больных составляет от общей численности группы (%); Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г0 – группа контроля (без ФТ); β-блокаторы – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина 2 типа; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д – устройство для ресинхронизирующей терапии; р - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов. Значение р> 0,05 при сравнении всех показателей между группами.				

Таким образом, по исследованным показателям различий между участниками трех групп выявлено не было.

3.2 Сравнительный анализ выживаемости и причин выбывания

испытуемых из исследования

В Глп были зарегистрированы 2 случая внезапной сердечной смерти (ВСС) и 2 летальных исхода по причине прогрессирования ХСН, 7 плановых трансплантаций сердца (ТС), 1 летальный исход в связи с желудочно-кишечным кровотечением на фоне ранее не диагностированной онкопатологии. При исключении пациента с онкопатологией выживаемость в основной группе составила 86%. Средний период наблюдения составил 12 мес, полностью завершил исследование 51 пациент, что составило 64% от всей группы. Плановые операции (имплантация СРТ, МСС) были выполнены 15% участников Глп. В Гст за весь период наблюдения была выполнена 1 плановая ТС сердца, выявлен 1 случай ВСС, 1 летальный исход по причине острой коронарной недостаточности и 2 летальных

исхода, связанных с прогрессированием ХСН; выживаемость составила 75%. Период наблюдения в среднем составил 9,5 месяцев, 7 пациентов (35% участников Г_{ст}) прошли протокол исследования полностью. В Г₀ было выполнено 4 плановых ТС, зарегистрированы 3 смерти, обусловленные прогрессированием сердечной недостаточности; выживаемость составила 65%. Средний период наблюдения составил 11,5 мес, исследование полностью завершили 10 участников (50% испытуемых); 2 пациентам Г₀ в плановом порядке были имплантированы СРТ, что стало для них причиной досрочного завершения участия в программе.

Смерть или плановая ТС была достигнута у 11 пациентов в Глп, у 5 пациентов из Г_{ст} и у 7 в Г₀ (с учетом поправки Бонферрони $p_{лп,0}=0,07$, $p_{лп,ст}=0,96$, $p_{ст,0}=1,0$, соответственно). Данные анализа причин выбывания участников из протокола приведены в таблице 6.

Таблица 6 - Анализ причин выбывания участников из исследования

Параметр	Группа	Глп, n=80	Гст, n=20	Г ₀ , n=20	p
Период наблюдения, мес., Me [Q1; Q3]		12 [6,5; 12]	9,5 [6,5; 12]	11,5 [9; 12]	0,1041
Завершили исследование, n (%)		51 (64 %)	7 (35 %)	10 (50 %)	0,054
Смерть или ТС, n, (%)		11 (14%)	5 (25%)	7 (35%)	$p_{лп,0}=0,07$ $p_{лп,ст}=0,9$ $p_{ст,0}=1,0$
Смерть от ХСН, n, (%)		2 (3%)	2 (11%)	3 (16%)	0,09
Отказ продолжить наблюдение, n, (%)		10 (13%)	0 (0%)	3 (15%)	0,96
Операции, n, (%)		12 (15%)	0 (0%)	2 (10%)	0,85

Примечания: данные представлены: n - абсолютное число больных, % - процент, который данное число больных составляет от общей численности группы (%); Me, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили; Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г₀ – группа контроля (без ФТ); ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТС – трансплантация сердца; ФТ – физические тренировки; p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов.

На момент включения в протокол 12% испытуемых были в активном листе ожидания трансплантации сердца (ЛОТС), по данному параметру различий между 3-мя группами получено не было ($p_{лп,ст,0}=0,59$). Потребность во включении в ЛОТС за 12 мес. наблюдения значимо различалась в 3-х группах ($p=0,007$):

наименьшей она была у пациентов Г_{ЛП} - 3% (р_{ЛП,0}=0,014), тогда как между Г_{ЛП} и Г_{СТ} достоверных различий выявлено не было (р_{ЛП, СТ}=0,053). В связи с улучшением структурно-функциональных показателей миокарда и/или клинического статуса (ФК ХСН, VO_{2peak}) из ЛОТС были выведены 22% участников протокола. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Движение пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации сердца, за 12 месяцев

Параметр \ Группа	Г _{ЛП} , n=80	Г _{СТ} , n=20	Г ₀ , n=20	p
ЛОТС _{исх.} , n (%)	10 (13%)	1 (5%)	3 (15%)	0,59
ЛОТС _{вкл.} , n (%)	2 (3%)	3 (15%)	4 (20%)	p=0,007 р _{ЛП, СТ} =0,053 р _{ЛП,0} =0,014 р _{СТ,0} =1,0
ЛОТС _{сумм.} , n (%)	12 (15%)	4 (20%)	7 (35%)	0,14
ЛОТС _{искл.} , n (%) * Выполнена ТС, n (%) *	3 (25%) 7 (58%)	1 (25%) 1 (25%)	1 (14%) 4 (57%)	1,0 0,64
Погибли, n (%) *	2 (17%)	2 (50%)	1 (14%)	0,41

Примечание: данные представлены: n - абсолютное число больных, % - процент, который данное число больных составляет от общей численности группы (%). Г_{ЛП} – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г_{СТ} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г₀ – группа контроля (без ФТ); ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца; ЛОТС _{исх.} – пациенты, находившиеся в листе ожидания трансплантации сердца на момент включения в протокол; ЛОТС _{вкл.} – пациенты, включенные в лист ожидания трансплантации сердца после начала исследования; ЛОТС _{сумм.} – число пациентов в группе, находившихся в листе ожидания пересадки сердца за весь период наблюдения (ЛОТС _{исх.} + ЛОТС _{вкл.}); ЛОТС _{искл.} – пациенты, исключенные из листа ожидания трансплантации сердца по причине улучшения состояния за период наблюдения; * - процент исключенных из листа ожидания пациентов, а также погибших и перенесших пересадку сердца считала от числа пациентов в ЛОТС (ЛОТС _{сумм.}) p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов.

Госпитализации по причине декомпенсации ХСН были зарегистрированы только в Г₀; потребность в стационарном лечении по иным причинам (обострение сопутствующей патологии, например ХОБЛ) среди участников 3 групп достоверно не различалась.

Причины госпитализаций участников исследования за время наблюдения представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Причины госпитализаций испытуемых за 12 месяцев

Параметр \ Группа	Группа	Глп, n=69	Гст, n=15	p
Число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН за 12 мес. Ме [Q1; Q3]				
Госпитализации	0 [0; 0]	0,0 [0; 0]	1 [0; 1,5]	p=0,0001 рлп,0=0,009 рлп, ст=1,0 р0, ст=0,16
Число госпитализаций по иным причинам за 12 мес., Ме [Q1; Q3]				
Госпитализации	2 [0; 4]	2 [0; 4]	0 [0; 3]	0,60
Примечание: данные представлены: n - абсолютное число больных, % - процент, который данное число больных составляет от общей численности группы (%); Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г ₀ – группа контроля (без ФТ); p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов.				

Таким образом, оба режима ФТ ассоциировались с меньшей частотой госпитализаций по поводу ХСН и включения в ЛОТС. Значимых различий по выживаемости, частоте выполнения ТС и госпитализаций по иным причинам между участниками 3-х групп не было получено.

3.3 Анализ частоты наступления комбинированной конечной точки в трех группах за 12 месяцев

Большой интерес представляет выявление новых факторов, обладающих прогностической значимостью у больных ХСН, а также изучение путей их коррекции. Для данной цели нами была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ), включавшая сумму исходов за 12 мес.: наступление смерти от прогрессирования ХСН или выполнение плановой ТС.

Данные частоты наступления ККТ представлены отдельно для каждой из 3 групп в таблице 9, а также суммарно для обеих групп ФТ (общая популяция Г_{ФТ}) против Г₀ в таблице 10.

Таблица 9 - Частота наступления комбинированной конечной в трех группах за 12 месяцев наблюдения

Параметр	Группа	Г _{ЛП} , n=69	Г _{Ст} , n=15	Г ₀ , n=12	p
Частота наступления ККТ в течение 12 мес., n (%)		9 (11,3)	4 (20)	8 (40)	p=0,18 р _{ЛП,0} =0,0066
Примечание: данные представлены: n - абсолютное число больных, % - процент, который данное число больных составляет от общей численности группы. Г _{ЛП} – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г _{Ст} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г ₀ – группа контроля (без ФТ); ККТ – комбинированная конечная точка; p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов.					

По частоте наступления ККТ значимое различие было получено только для Г_{ЛП} и Г₀ (p=0,0066 с учетом поправки Бонферонни), между остальными группами различия выявлено не было (p=0,18). Значимое различие в частоте наступления ККТ сохраняется и между Г_{ФТ} (n=84) и Г₀ (n=12). В Г₀ наступление смерти от прогрессирования ХСН или плановая ТС были документированы у 40% участников; тогда как назначение ФТ ассоциировалось с меньшей частотой достижения ККТ (р_{ФТ,0} = 0,0037). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнение частоты наступления комбинированной конечной точки в объединенной группе физических тренировок и группе контроля

Параметр	Группа	Г _{ФТ} , n=84	Г ₀ , n=12	p
Частота наступления ККТ в течение 12 мес., n (%)		13 (13%)	8 (40%)	0,0037
Примечание: данные представлены: n - абсолютное число больных, % - процент, который данное число больных составляет от общей численности группы (%); Г _{ФТ} – суммарно обе группы ФТ; Г ₀ – группа контроля, без ФТ; ККТ - комбинированная конечная точка; p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов.				

Таким образом, оба режима ФТ были ассоциированы с меньшей частотой достижения ККТ у больных СНиФВ.

3.4 Оценка факторов, влияющих на частоту наступления комбинированной конечной точки

Целью дальнейшей работы было выявить предикторы достижения пациентом ККТ к 12 мес. Так как интересующий нас исход (наступление ККТ), описывался бинарной переменной, то для поиска предикторов, значимо влияющих на него, и оценки вероятности достижения ККТ была использована модель бинарной логистической регрессии. При этом вероятность благоприятного исхода (недостижения ККТ) пациента определялась по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}, \quad (1)$$

где P – оценка значения истинной вероятности неблагоприятного исхода (ККТ) пациента;
 $e = 2,72$ – экспонента;

z – уравнение логистической регрессии.

Для нахождения выражения для z решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n, \quad (2)$$

где b_0 – константа;

b_1, b_2, b_n – коэффициенты логистической регрессии;

X_1, X_2, X_n – значение независимых переменных.

Полученную вероятность P можно использовать для оценки наступления ККТ у пациента с определенным сочетанием предикторов и для отнесения его к конкретной итоговой группе. Прогностическую оценку полученной модели логистической регрессии и определение оптимальной точки отсечения проводили при помощи ROC-анализа, также для модели вычисляли чувствительность и специфичность. Для оценки вероятности достижения неблагоприятного исхода (наступления ККТ) в течение 1 года на основании данных первоначального

обследования были использованы показатели 95 пациентов, имеющих полные данные. При этом ККТ достигли 17 (17,9%) пациентов.

В качестве предикторов в анализ были включены следующие показатели исходного статуса пациентов: возраст, пол, длительность клиники ХСН (ДК ХСН); уровни офисного систолического АД, измеренного сидя ($АД_{сист.1}$), ФВлж, СКФ, гемоглобина, мочевой кислоты и NT-proBNP; наличие СД 2 типа; значения $VO_{2\text{peak}}$ и V_E/VCO_2 ; ФК и стадию ХСН по Стражеско-Василенко; наличие или отсутствие ФТ. Пошаговый регрессионный анализ (метод с включением) завершился на 4 шаге, ХИ-квадрат для предикторов равен 30,63 при 4 степенях свободы, $p < 0,0001$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением ККТ. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2 = 45,2\%$. На первом шаге (как наиболее значимая) была включена переменная V_E/VCO_2 , на втором – ФТ, на третьем – исходное АД_{сист}, на четвертом – ДК ХСН. Все выбранные показатели значимо связаны с достижением ККТ и приведены в таблице 11.

Таблица 11 - Результат оценки взаимосвязи между наступлением комбинированной конечной точки и исследованными параметрами

Переменные в уравнении	Оценка параметра B	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат Вальда	p	Отношение шансов Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
Наличие ФТ	-2,393	0,792	9,133	0,003	0,091	0,019	0,431
ДК ХСН	0,243	0,106	5,263	0,022	1,275	1,036	1,570
$АД_{сист.1}$	-0,071	0,028	6,412	0,011	0,932	0,882	0,984
V_E/VCO_2	0,079	0,038	4,249	0,039	1,082	1,004	1,167
Константа	3,701	3,644	1,031	0,310	40,485		

Продолжение таблицы 11

Примечание: ФТ – физические тренировки независимо от выбранного режима; ДК ХСН – длительность клиники хронической сердечной недостаточности; $АД_{сист.1}$ – исходный уровень офисного систолического артериального давления, измеренного сидя; V_E/VCO_2 - дыхательный эквивалент по углекислоте; Стд.ошибка – стандартная ошибка, p - достигнутый уровень значимости.

Как видно из таблицы 11, все показатели были значимо связаны с наступлением ККТ, при этом отсутствие ФТ вне зависимости от выбранного режима ($p=0,003$), большая длительность клиники ХСН ($p=0,022$) и более высокий

исходный уровень V_E/VCO_2 ($p=0,039$), а также более низкий исходный уровень AD_{sist1} ($p=0,011$) ассоциированы с неблагоприятным исходом. Так, повышение V_E/VCO_2 всего на 1 пункт (при прочих равных показателях) увеличивает риск достижения ККТ на 8,2%. Полученная формула для оценки вероятности ККТ (P_{KKT}) имеет следующий вид:

$$P_{KKT} = \frac{1}{1+e^{-(3,701-2,393 \times FT + 0,243 \times DK_XCH - 0,071 \times AD_{sist1} + 0,079 \times VE/VCO_2)}}, \quad (3)$$

где P_{KKT} – вероятность наступления комбинированной конечной точки;

$e = 2,72$ – экспонента;

ФТ - наличие физических упражнений;

ДК ХСН – длительность клиники сердечной недостаточности;

AD_{sist1} – исходный уровень офисного систолического артериального давления, измеренного сидя;

VE/VCO_2 - дыхательный эквивалент по углекислоте.

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности неблагоприятного исхода у пациента. Полученная модель обладает высокой точностью - 83,2%, высокой специфичностью – 93,6% и низкой чувствительностью (при стандартном пороге отсечения, равном 0,5) – 35,3%, которую можно повысить путем определения оптимальной точки отсечения. Прогностическую оценку полученной модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа. Данные ROC-анализа представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты ROC-анализа

AUC	ДИ 95%	Оптимальная точка отсечения	Чувствительность	Специфичность
0,845	(0,750-0,941)	0,213	80,0%	79,2%.

Примечание: AUC - площадь под характеристической кривой; ДИ – доверительный интервал для характеристической кривой.

При стандартной точке отсечения (равной 0,5) в модели достигалась низкая чувствительность 35,3% при высокой специфичности 93,6%. С помощью ROC-кривой была определена оптимальная точка отсечения, равная 0,213, при которой

достигается чувствительность модели 80,0%, специфичность 79,2%. Площадь под ROC-кривой для модели составила 0,845 (0,750-0,941). Качество распознавания модели, определяемое по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,8 до 0,9 считается «очень хорошим» [63]. Данные представлены на рисунке 2.

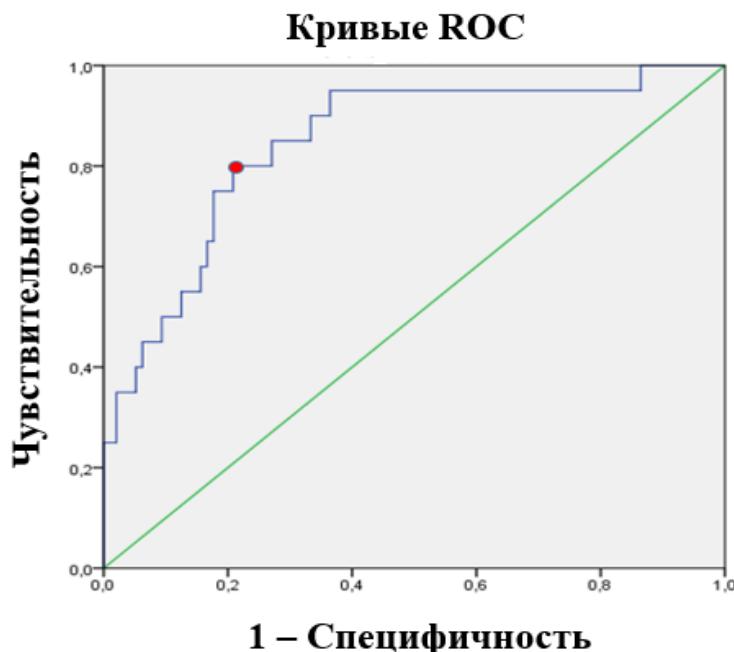


Рисунок 2 - ROC-кривая для модели неблагоприятного исхода.

Примечание: Красным цветом отмечена оптимальная точка отсечения.

Таким образом, данная модель позволяет вероятность наступления неблагоприятного исхода у пациента на основании данных, полученных на первоначальном этапе обследования.

3.5 Сравнительный анализ динамики структурно-функциональных показателей миокарда в ходе исследования

В Глп выявленная положительная динамика большинства исследованных структурно-функциональных показателей миокарда сохранялась в течение всего периода наблюдения: увеличение ФВлж ($p<0,0001$), уменьшение КДОлж ($p=0,022$), и КСОлж ($p=0,004$), уменьшение выраженности относительной митральной недостаточности (МН) и снижение расчетного давления в легочной артерии (рЛА)

($p=0,0002$ и $p=0,022$, соответственно). Диаметр ЛП, КДРлж и КСРлж уменьшились в ходе тренировок статистически незначимо. В $\Gamma_{ст}$ достоверно уменьшился только диаметр ЛП ($p=0,045$), динамика остальных параметров ЭхоКГ имела незначимую положительную направленность. Пациенты Γ_0 преимущественно продемонстрировали незначимую отрицательную динамику исследованных показателей ЭхоКГ, отмечалось увеличение рЛА (эпизоды ТЭЛА за период наблюдения не были зарегистрированы), выраженность МН и ТН не изменилась. Данные представлены в таблице 13 и на рисунках 3-5.

Таблица 13 - Динамика структурно-функциональных показателей миокарда в трех группах

Параметр \ Группа	Глп, n=69	Гст, n=15	Γ_0 , n =12	p
ФВлж, %, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	25 [20; 30]	27 [24; 32]	26 [22; 30]	0,36
6 мес.				$p=0,0098$ $p_{лп,0}=0,008$ $p_{лп, ст}=1,0$ $p_{0, ст}=0,07$
	30 [25; 39]	31 [29; 33]	26 [22; 27]	
12 мес.				$p=0,022$ $p_{лп,0}=0,018$ $p_{лп, ст}=1,0$ $p_{0, ст}=0,16$
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	$p <0,0001$	$p=0,24$	$p=0,56$	-
КДОлж, мл, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	235 [207;291]	259 [210;271]	229 [188;272]	0,53
6 мес.	220 [170;265]	216 [159;272]	209 [190;274]	0,94
12 мес.	217 [161;269]	231 [165;243]	268 [127;306]	0,86
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	$p=0,022$	$p=0,12$	$p=0,84$	-
КСОлж, мл, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	184 [151;229]	177 [149;209]	172 [133;199]	0,46
6 мес.	146 [114;188]	150 [106;190]	163 [133;216]	0,51
12 мес.	145 [94;208]	162 [111;190]	209 [105;243]	0,36
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	$p=0,004$	$p=0,17$	$p=0,68$	-
КДРлж, мм, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	69 [65; 73]	70 [66; 73]	66 [63; 75]	0,54

Продолжение таблицы 13				
6 мес.	64 [60; 72]	68 [63; 71]	65 [60; 73]	0,81
12 мес.	67 [61; 72]	66 [60; 74]	75 [60; 80]	0,44
Продолжение таблицы 13				
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,34	p=0,44	p=0,74	-
КСРлж, мм, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	59 [54; 65]	61 [57; 64]	60 [52; 65]	0,44
6 мес.	57 [50; 63]	58 [52; 63]	58 [51; 63]	0,91
12 мес.	56 [50; 61]	57 [49; 64]	65 [56; 72]	0,63
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,61	p=0,20	p=0,62	-
Диаметр ЛП, мм, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	52 [47; 55]	52 [48; 55]	53 [48; 58]	0,55
6 мес.	48 [44; 53]	51 [45; 55]	54 [51; 60]	p=0,039 рлп,0=0,04 рлп, ст=0,96 р0, ст=0,73
12 мес.	49 [43; 57]	50 [45; 56]	56 [48; 75]	p=0,31
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,21	p=0,045	p=0,96	-
Митральная недостаточность, степень, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	2 [1;2]	2 [1;2]	2 [1;2]	0,59
6 мес.	1 [1;2]	1,5 [1;2]	2 [1;2]	0,39
12 мес.	1 [1;2]	1,5 [1;2]	2 [1;2]	1,0
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,0002	p=0,65	p=0,64	-
Трикуспидальная недостаточность, степень, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,95
6 мес.	1 [0;1]	1 [0;1,5]	1,5 [1; 2]	p=0,009 рлп,0=0,01 рлп, ст=1,0 рст,0=0,17
12 мес.	1 [0; 2]	1 [0;1]	1 [1; 2]	0,24
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,11	p=0,17	p=0,53	-
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	43 [31; 60]	43 [37; 55]	41 [35; 61]	0,93
6 мес.	40 [30; 53]	44 [35; 49]	45 [39; 54]	0,53
12 мес.	37 [32; 53]	37 [32; 50]	49 [35; 55]	0,68
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,022	p=0,10	p=0,07	-
Примечание: данные представлены как Me, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили. Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г0 – группа				

контроля (без ФТ) ; 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; ЛП – левое предсердие; р - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и оценки динамики показателя внутри группы.

Только в ГЛП отмечалась достоверная положительная динамика в виде увеличения ФВлж в течение 12 мес ($p<0,0001$), тогда как значимого улучшения ФВлж у пациентов Г_{СТ} выявлено не было ($p=0,24$), а в Г₀ отмечалось незначимое снижение ФВлж с 26 до 23% ($p=0,56$) к 12-ти мес наблюдения (рис. 3).

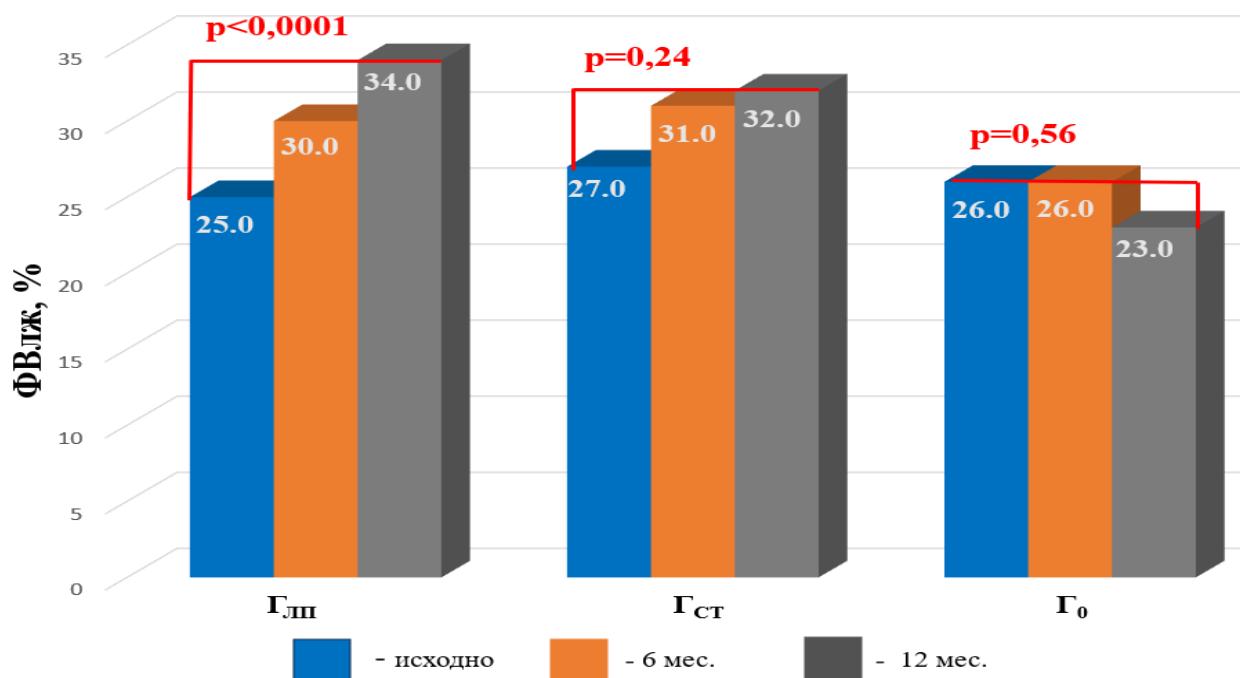


Рисунок 3 - Динамика фракции выброса левого желудочка в трех группах в течение 12 месяцев

Примечание: ФВлж – фракция выброса левого желудочка; ГЛП – основная группа (ФТ на уровне ЛП); ГСТ – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г₀ – группа контроля (без ФТ); р - достоверность различия при оценке динамики показателя внутри каждой группы пациентов.

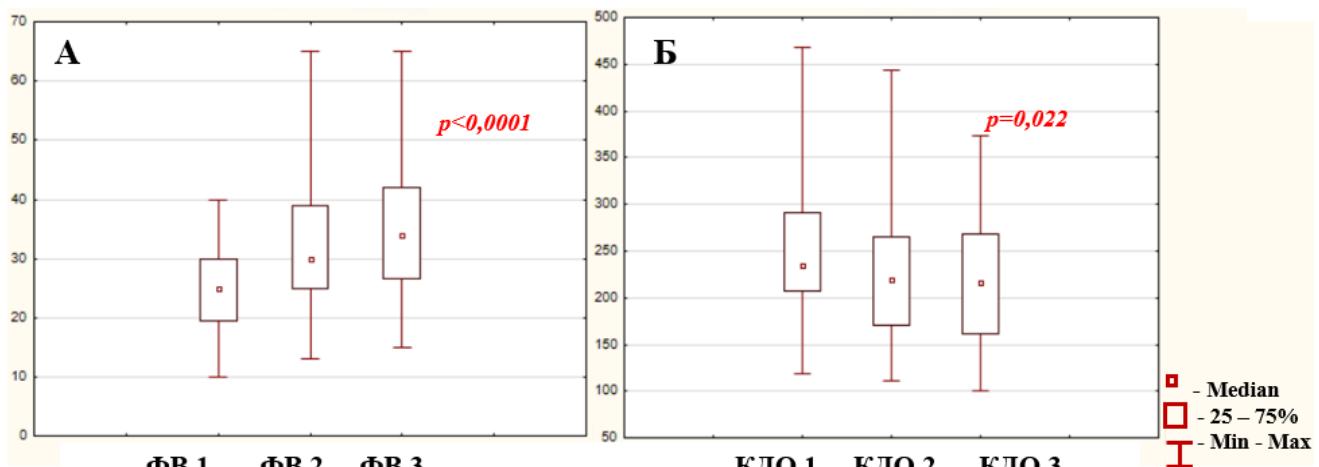


Рисунок 4 - Динамика фракции выброса левого желудочка (А) и конечно-диастолического объема (Б) в основной группе в течение 12 месяцев

Примечание: ФВ 1, 2, 3 – значение фракции выброса левого желудочка исходно, через 6 и 12 мес., соответственно; КДО 1, 2, 3 - значение конечно-диастолического объема левого желудочка исходно, через 6 и 12 мес., соответственно; р - достоверность различия между тремя исследованными точками.

Только в Глп было выявлено значимое снижение рЛА к 12-му мес тренировок. Данные представлены на рисунке 5.

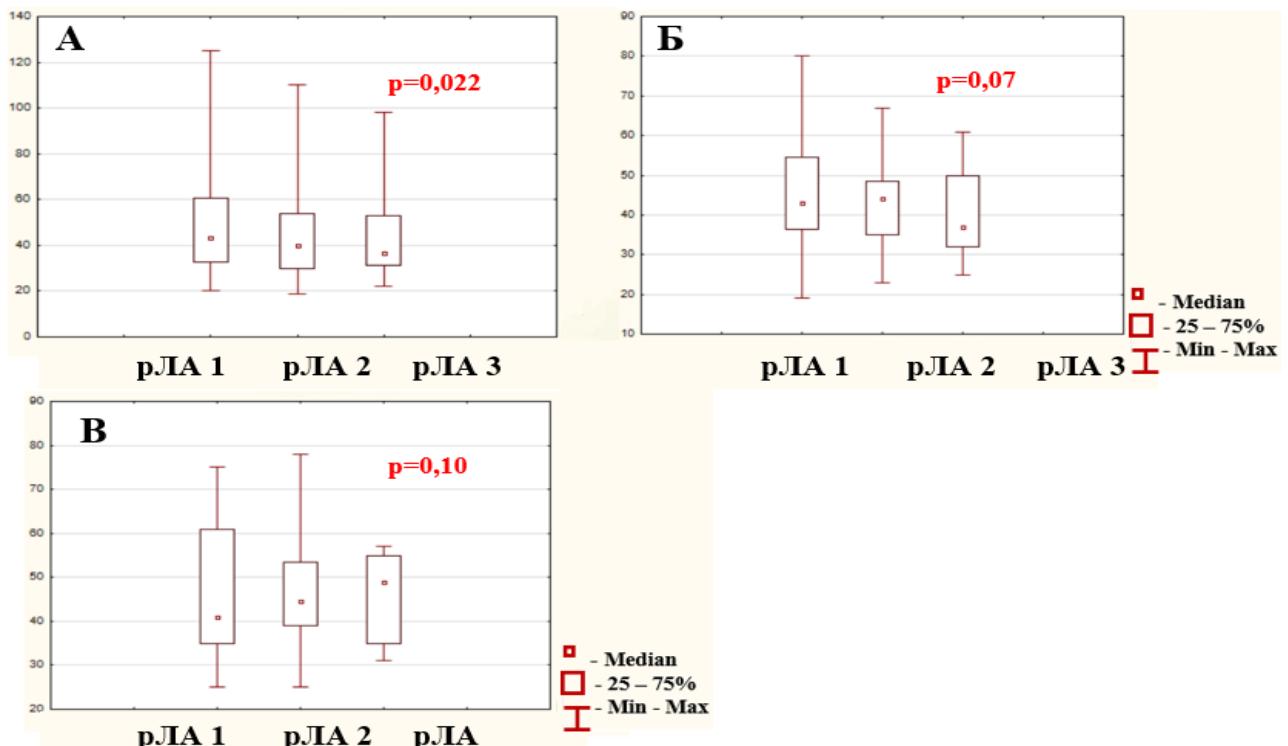


Рисунок 5 - Динамика давления в легочной артерии в трех группах в течение 12 месяцев (А, Б и В, соответственно)

Примечание: А – Глп (ФТ на уровне ЛП), Б – Гст (ФТ согласно стандарту), В – Г₀ (без ФТ); рЛА 1, 2, 3 – уровень давления в легочной артерии исходно, через 6 и 12 мес., соответственно; р - достоверность различия при оценке динамики показателя в каждой из групп.

Кроме того, для ряда показателей ЭхоКГ, наиболее значимых с точки зрения прогноза и ответа на ФТ, был проведен анализ динамики в виде $\Delta\%$ от исходного в каждой точке (3, 6 и 12 мес.), также подтвердивший ранее полученные нами данные. А именно, относительно исходной величины было выявлено увеличение ФВлж на 24% (р=0,0008), уменьшение КСОлж на 15,3% (р=0,053) и КДОлж - на 6,7% (р=0,30) к 12-ти мес. наблюдения. Данные анализа динамики основных структурно-функциональных параметров миокарда в виде $\Delta\%$ представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Сравнительный анализ динамики основных структурно-функциональных показателей миокарда в трех группах в виде $\Delta\%$

Параметр \ Группа	Глп, n=69	Гст, n=15	Г ₀ , n=12	р
$\Delta\text{ФВлж, } \%, \text{Ме [Q1; Q3]}$				
6 мес.	22,2 [5,2;36,3]	9,7 [-4,7;25,5]	-3,1 [-11,5;9,1]	p=0,0065 р _{лп,0} =0,006 3 р _{лп, ст} =0,55 р _{0, ст} =0,56
12 мес.	24,2 [3,4;39,3]	8,0 [-3,1;68,0]	4,0 [-35,3;33,3]	0,15
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,0008	p=0,34	p=0,68	-
$\Delta\text{КДОлж, } \%, \text{Ме [Q1; Q3]}$				
6 мес.	-8,1 [-23,7;3,2]	-8,4 [-24,3;2,4]	0,0 [-7,3;6,6]	0,11
12 мес.	-6,7 [-26,6;10,8]	-8,9 [-19,9;4,5]	-2,1 [-7,3;26,8]	0,57
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,30	p=0,31	p=0,75	-
$\Delta\text{КСОлж, } \%, \text{Ме [Q1; Q3]}$				
6 мес.	-13,3 [-35,2;4,7]	-11,6 [-39,4;0,5]	0,0 [-7,3;16,7]	p=0,023 р _{лп,0} =0,022 р _{лп, ст} =1,0 р _{0, ст} =0,11
12 месяцев	-15,3 [-37,6;9,2]	-7,9 [-28,6;9,7]	8,2 [0,0;26,7]	0,18

Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,053	p=0,31	p=0,75	-
Примечание: данные представлены как $\Delta\%$ от исходного значения в каждой точке в виде медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили. $\Gamma_{ЛП}$ – основная группа (ФТ на уровне ЛП); $\Gamma_{СТ}$ – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Γ_0 – группа контроля (без ФТ); ФВлж – фракция выброса левого желудочка; КДОлж и КСОлж – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка, соответственно.				

Важно отметить, что в исследовании преобладали пациенты с ФВлж менее 30%, что отражает тяжесть исходного ремоделирования ЛЖ. Увеличение исходно сниженной ФВлж до 40-50% трактуется как «улучшенная» ФВлж и может расцениваться как инверсия ремоделирования; достижение ФВлж значения 50% и более может отражать реверсию (полный регресс) ремоделирования. Для более детального сравнения выраженности влияния разных режимов ФТ на процессы ремоделирования ЛЖ было проанализировано достижение участниками исследования ФВлж $\geq 40\%$ и $\geq 50\%$. К 12-му мес. ФТ 31% участников в $\Gamma_{ЛП}$ достигли ФВлж $\geq 40\%$, а в $\Gamma_{СТ}$ этого значения ФВлж смогли достичь 23% пациентов ($p<0,0001$ и $p=0,24$, соответственно); ФВлж = 50% и выше достигали только пациенты $\Gamma_{ЛП}$ ($p<0,0001$). Данные анализа динамики достижения участниками трех групп ФВлж $\geq 40\%$ и $\geq 50\%$ приведены в таблице 15.

Таблица 15 - Процент достижения пациентами трех групп фракции выброса левого желудочка $\geq 40\%$ и 50% в течение 12 месяцев наблюдения

Критерий	$\Gamma_{ЛП}$, n=69	$\Gamma_{СТ}$, n=15	Γ_0 , n=12	p
Достигли ФВлж $\geq 40\%$				
через 6 мес.				
n, %	20 (25%)	1 (6%)	0 (0%)	0,024
через 12 мес.				
n, %	15 (31%)	3 (23%)	0 (0%)	0,21
Динамика показателя внутри каждой группы в течение 12 мес.	p<0,0001	p=0,24	p=0,56	-
Достигли ФВлж $\geq 50\%$				
через 6 мес.				
n, %	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,39
через 12 мес.				

n, %	5 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0,32
Динамика показателя внутри каждой группы в течение 12 мес.	p<0,0001	p=0,24	p=0,88	-
Примечание: Данные представлены как n- абсолютное число больных (%). Г _{ЛП} – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г _{ст} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г ₀ – группа контроля (без ФТ). ФВлж – фракция выброса левого желудочка.				

Таким образом, стойкая инверсия и реверсия ремоделирования ЛЖ (по ФВлж) была ассоциирована только с низкоинтенсивными ФТ (Г_{ЛП}), ФТ умеренной интенсивности не были взаимосвязаны со значимой динамикой структурно-функционального состояния ЛЖ, при этом отсутствие ФТ было ассоциировано с незначительным прогрессированием ремоделирования ЛЖ в виде снижения ФВлж, увеличения КДОлж и КСОлж, несмотря на оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию СНнФВ.

3.6 Сравнительный анализ динамики показателей кардиореспираторного тестирования в ходе исследования

В Г_{ЛП} к 12 мес. наблюдения VO_{2peak} увеличилось 12,3% с момента начала ФТ с 15,7 до 17,9 мл/мин/кг а (p=0,0003), также возрос и его процент от максимально возможной величины (МДВ, %). Кроме того, ЧСС на высоте нагрузки (ЧСС_{peak}) незначимо снизилась (p=0,960), кислородный пульс (O₂/HR) возрос с 10,5 до 12,9 мл/мин (p=0,0003), что отражает более физиологичный ответ системы кровообращения на ФН. BR значительно снизился с 60 до 56% (p=0,028), также незначительно возросла V_E, p=0,09, выраженная положительная динамика была отмечена для парциального давления углекислого газа в конце выдоха (Pet CO₂) (p=0,028) и V_E/VCO₂ (p=0,082). В Г_{ст} значимой динамики не было выявлено. У пациентов Г₀ было отмечено значимое увеличение ЧСС_{peak} со 101 до 123 уд/мин, что может указывать на менее физиологичный ответ ССС на нагрузку, остальные показатели достоверно не поменялись. Данные динамики основных параметров КРТ у испытуемых трех групп на протяжении 12 мес. наблюдения представлены в таблице 16, на рисунке 6.

Таблица 16 - Динамика основных показателей кардиореспираторного теста в трех группах на протяжении 12 месяцев

Параметр \ Группа	Глп, n=69	Гст, n=15	Г0, n=12	p
VO_{2peak}, мл/кг/мин, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	15,7 [12,0; 18,7]	14,3 [11,7; 17,5]	12,9 [11,6; 15,9]	0,12
3 мес.	15,2 [13,4;17,6]	14,4 [11,8;16,8]	15,5 [9,9;16,7]	0,56
6 мес.	18,2 [14,4; 21,4]	13,8 [11,8; 17,3]	12,2 [11,2; 14,7]	p=0,0003 рлп,0=0,002 рлп,ст=0,022 р0,ст=1,0
12 мес.	17,9 [15,1; 22,9]	16,5 [12,3;17,7]	13,1 [11,8;15,6]	p=0,007 рлп,0=0,011 рлп,ст=0,24 р0,ст=0,68
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,0003	p=0,29	p=0,16	-
ΔVO_{2peak}, % медиана [Q1; Q3]				
3 мес.	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 мес.	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 мес.	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	-
МДВ, %, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	55 [45; 67]	58 [48; 69]	51 [39; 62]	0,46
3 мес.	61 [47; 74]	54 [47; 63]	48 [40; 58]	p=0,04 рлп,0=0,0503 рлп,ст=0,73 р0,ст=0,84
6 мес.	68 [53; 79]	56 [49; 64]	48 [41; 63]	P=0,041 рлп,0=0,059 рлп,ст=0,52 р0,ст=1,0
12 мес.	64 [53; 81]	64 [44; 84]	55 [44; 84]	0,64

Продолжение таблицы 16				
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,0004	p=0,43	p=0,25	-
VE, мл/мин, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	44 [37; 58]	51 [34; 62]	41 [33; 51]	0,201
3 мес.	47 [41,0; 61,0)	50 [44; 60]	44 [32; 51]	0,407
6 мес.	52 [42; 64]	53 [47; 61]	39 [29; 52]	0,09
12 мес.	51 [44; 69]	49 [43; 61]	38 [37; 52]	0,278
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,09	p=0,96	p=0,71	-
BR, %, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	60 [54; 69]	58 [49; 68]	67 [57; 70]	0,38
3 мес.	57 [51; 65]	53 [47; 65]	65 [59; 67]	0,14
6 мес.	58 [46; 65]	53 [49; 59]	62 [54; 66]	0,20
12 мес.	56 [41; 62]	56 [55; 67]	62 [52; 64]	0,11
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,0079	p=0,89	p=0,71	-
Динамика Pet CO₂, мм рт ст, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	4,29 [3,84; 5,21]	4,3 [3,9; 4,72]	4,46 [3,44; 4,73]	0,458
3 мес.	4,55 [4; 5,09]	4,13 [3,59; 5,39]	4,44 [2,84; 5,34]	0,693
6 мес.	4,84 [4,13; 5,52]	4,23 [3,86; 4,38]	4,13 [3,82; 4,69]	0,066
12 мес.	4,83 [4,06; 5,61]	4,4 [3,9; 4,63]	4,4 [3,79; 5,0]	0,224
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,028	p=0,715	p=0,228	-
Динамика VE/VCO₂, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	34 [28,4; 37,9]	34,4 [32; 37,4]	34,2 [30,9; 42,05]	0,588
3 мес.	32 [29,3; 37,1]	35,5 [29,5; 41,9]	34 [28,9; 44,6]	0,354
6 мес.	30,2 [27,4; 35,3]	34 [29,5; 40,2]	35,4 [31,8; 42,8]	0,125
12 мес.	30,8 [27,2; 4,6]	36 [34,2; 43,3]	34,6 [28,9; 41]	0,078
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,082	p=0,371	p=0,424	-
ЧСС_{peak}, ударов/мин, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	115 [100; 129]	118 [96; 126]	101 [83; 113]	0,082
3 мес.	117 [98; 128]	99 [78; 114]	110 [85; 130]	0,152
6 мес.	112 [99; 127]	98 [89; 108]	110 [96; 120]	0,191
12 мес.	113 [98; 123]	121 [85; 141]	123 [107; 130]	0,547

Продолжение таблицы 16				
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,960	p=0,715	p=0,056	-
O₂/HR, мл/мин, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	10,5 [8,4; 13,5]	10,1 [7,3; 11,1]	12,5 [9; 16,4]	0,273
3 мес.	11,1 [8,6; 14,5]	9,7 [7,7; 10,6]	10,8 [8,7; 13,3]	0,301
6 мес.	12,8 [9,3; 17,8]	9,9 [8,3; 12]	12,3 [9; 14,6]	0,078
12 мес.	12,9 [10,7; 16,9]	6,6 [5,7; 17,1]	11,6 [9; 14]	0,11
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,0003	p=0,617	p=0,248	-
Примечание: данные представлены как Ме, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили . Г _{ЛП} – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г _{ст} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г ₀ – группа контроля (без ФТ); VO _{2peak} – значение пикового поглощения кислорода; ΔVO _{2peak} , % - динамика пикового поглощения кислорода в виде +/- Δ% от исходного значения в каждой точке; МДВ – процент пикового поглощения кислорода от максимально возможной величины; VE – минутная вентиляция; BR – дыхательный резерв; Pet CO ₂ – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха; VE/VCO ₂ – вентиляторный эквивалент по углекислоте; ЧСС _{peak} – частота сердечных сокращений во время нагрузки; O ₂ /HR – кислородный пульс; p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 мес.				

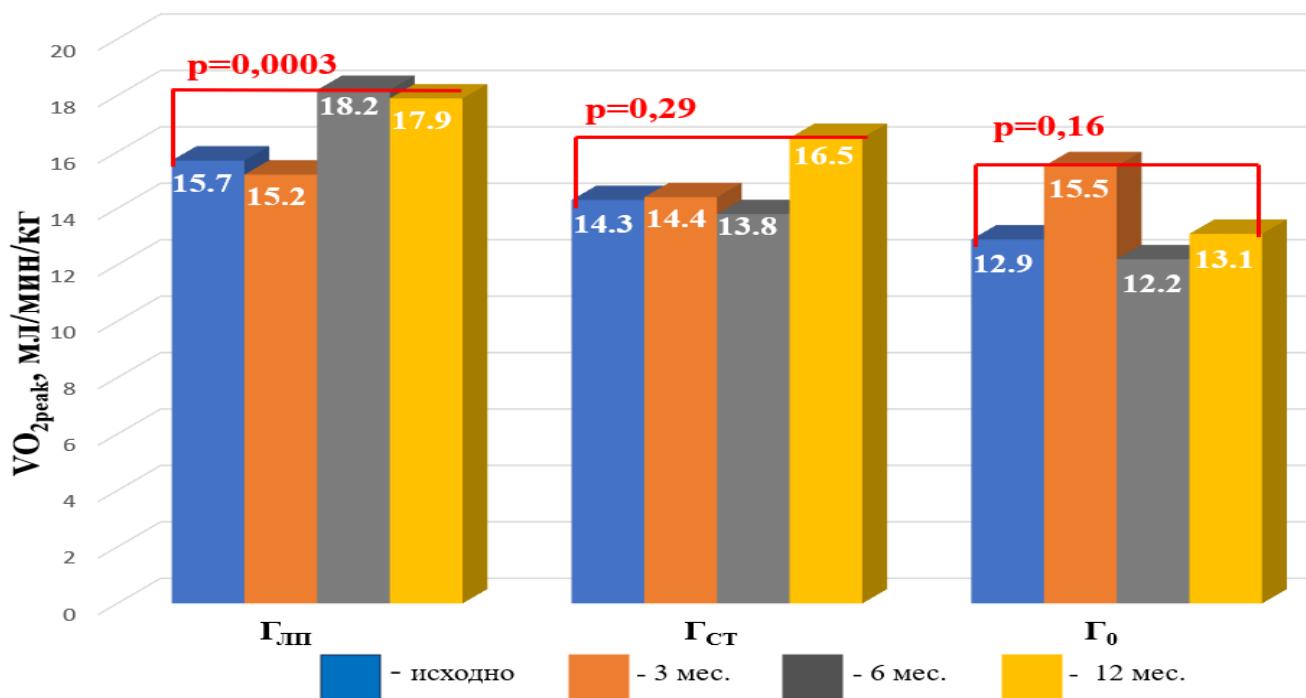


Рисунок 6 - Динамика пикового поглощения кислорода в трех группах в течение 12 месяцев

Примечание: $VO_{2\text{peak}}$ – значение пикового поглощения кислорода, мл/мин/кг; Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Γ_0 – группа контроля (без ФТ); p - достоверность различия при оценке динамики показателя в каждой группе.

$VO_{2\text{peak}}$ и V_E/VCO_2 являются независимыми прогностическими факторами у больных ХСН. Уровень $VO_{2\text{peak}} \leq 12$ мл/мин/кг и $V_E/VCO_2 \geq 34$ указывают на неблагоприятный прогноз. При сочетании у пациента подобных результатов КРТ с терминальным ремоделированием миокарда (ФВлж <30%), сохранением выраженной клиники ХСН (III ФК по NYHA) должно быть обсуждено его направление в ЛО ТС. Мы оценили изменение доли пациентов, имевших неблагоприятный прогноз по вышеописанным показателям, на фоне разных режимов ФТ и без нее. Доля участников, $VO_{2\text{peak}}$ которых было <12,0 мл/мин/кг, достоверно не изменилась ни в одной из групп. Доля пациентов, имевших $V_E/VCO_2 > 34$, значительно снизилась только в Глп ($p=0,027$), что отражает улучшение прогноза в данной популяции. Данные представлены в таблице 17, на рисунке 7.

Таблица 17 - Доля пациентов, имевших уровни пикового поглощения кислорода < 12,0 мл/мин/кг и дыхательного эквивалента по углекислоте > 34, в трех исследованных группах

Параметр	Группа	Глп, n=69	Гст, n=12	Γ_0 , n=15	p
Доля пациентов, имевших $VO_{2\text{peak}} < 12,0$ мл/мин/кг					
Исходно, n, %		19 (24)	6 (30)	6 (30)	0,762
6 мес., n, %		9 (15)	6 (50)	5 (39)	$p_{\text{лп,0}}=0,0192$ $p_{\text{лп,ст}}=0,162$ $p_{0, \text{ст}}=0,70$ (*)
12 мес., n, %		6 (13)	2 (29)	2 (17)	0,546
Динамика p внутри группы за 12 мес		$p=0,724$	$p=0,480$	$p=0,480$	-
Доля пациентов, имевших $V_E/VCO_2 > 34$					
Исходно, n, %		38 (49)	11 (55)	10 (50)	0,902
6 мес., n, %		21 (34)	5 (50)	8 (62)	0,158
12 мес., n, %		14 (31)	4 (80)	7 (58)	0,0503
Динамика p внутри группы за 12 мес.		$p=0,027$	$p=0,480$	$p=1,0$	-
Примечание: Данные представлены как n- абсолютное число больных (%). Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Γ_0 – группа контроля (без ФТ); $VO_{2\text{peak}}$ – пиковое поглощения кислорода; * - данные приведены с учетом поправки Бонферрони; V_E/VCO_2 –					

вентиляторный эквивалент по углекислоте; p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 мес.

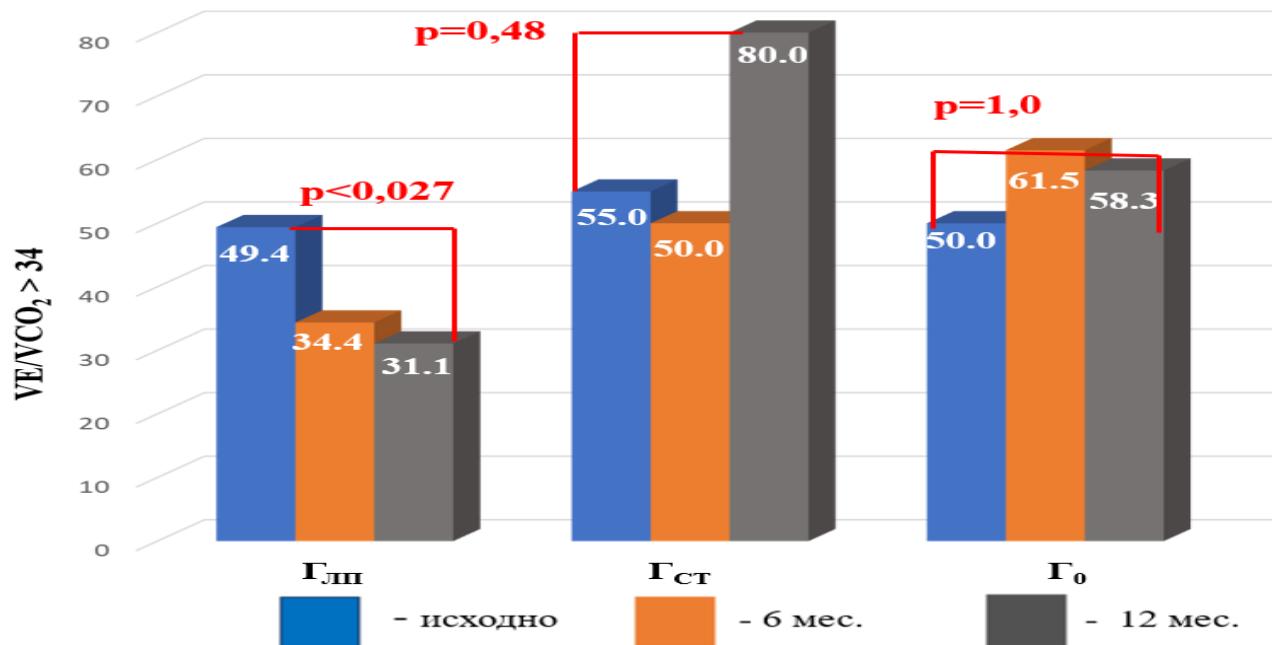


Рисунок 7 - Доля пациентов, имевших уровень дыхательного эквивалента по углекислоте > 34 , в трех исследованных группах

Примечание: VE/VCO_2 – вентиляторный эквивалент по углекислоте; ГЛП – основная группа (ФТ на уровне ЛП); ГСТ – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г0 – группа контроля (без ФТ); p – достоверность различия при оценке динамики показателя внутри каждой группы.

Таким образом, только ФТ на уровне ЛП были ассоциированы со значимым улучшением основных показателей КРТ, что указывает на формирование более физиологичного ответа легочной и сердечно-сосудистой систем на ФН, а также улучшение прогноза к 12-му месяцу ФТ.

3.7 Сравнительный анализ динамики качества жизни и толерантности к нагрузкам

У испытуемых ГЛП на фоне ФТ низкой интенсивности отмечалась стойкая положительная динамика КЖ и ТФН ($p < 0,0001$ и $p = 0,0006$, соответственно); Δ КЖ составила -52% ($p = 0,056$), а Δ ТФН $+88,9\%$ ($p = 0,13$), что отражает значимый регресс симптомов и увеличение переносимости ФН. В ГСТ была выявлена

разнонаправленная динамика КЖ: выраженное улучшение КЖ через 3 мес. ФТ, к 6-ти мес. сменилось его снижением до исходного уровня, а к 12 мес. снова было зарегистрировано улучшение ($p=0,117$), Δ КЖ составила $-24,3\%$ ($p=0,76$). ТФН в $\Gamma_{\text{ст}}$ существенно не изменилась ($p=0,24$), Δ ТФН была равна $+52,9\%$ ($p=0,72$), что косвенно отражает стабильное течение ХСН в $\Gamma_{\text{ст}}$ (табл. 22). Участники Γ_0 продемонстрировали ухудшение КЖ и ТФН ($p=0,042$ и $p=0,09$, соответственно); Δ КЖ и Δ ТФН также изменились негативно на $+20,98\%$ ($p=0,049$) и на $-31,8\%$ ($p=0,042$), соответственно, что косвенно может указывать на прогрессирование ХСН у участников Γ_0 . Данные представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Динамика качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам участников трех групп

Параметр \ Группа	Глп, n=69	Гст, n=15	Γ_0 , n =12	p
Качество жизни, баллы, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	49 [30; 61]	39 [23; 45]	44 [41; 50]	0,5
3 мес.	30 [14; 46]	22 [12;43]	46 [35; 52]	0,01
6 мес.	26 [13; 42]	38 [12; 60]	48 [42; 56]	$p=0,002$ $p_{\text{лп},0}=0,0014$ $p_{\text{лп},\text{ст}}=0,64$ $p_{0,\text{ст}}=0,36$
12 мес.	19 [10; 35]	27 [19; 37]	58 [37; 63]	$p=0,007$ $p_{\text{лп},0}=0,0052$ $p_{\text{лп},\text{ст}}=1,0$ $p_{0,\text{ст}}=0,17$
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	$p <0,0001$	$p=0,117$	$p=0,042$	-
Δ Качество жизни, %, Me [Q1; Q3]				
3 мес.	-28,6 [-54,0; -10,8]	-20,9 [-44,4; -6,5]	-0,4 [-6,7; 8,7]	$p=0,0028$ $p_{\text{лп},0}=0,0018$ $p_{\text{лп},\text{ст}}=1,0$ $p_{0,\text{ст}}=0,11$
6 мес.	-42,3 [-63,3; -17,6]	-13,0 [-40,0; -17,5]	19,6 [4,5; 30,0]	$p <0,0001$ $p_{\text{лп},0} <0,0001$ $p_{\text{лп},\text{ст}}=0,0501$ $p_{0,\text{ст}}=0,33$
12 мес.	- 52,3 [-78,1; -26,1]	-24,3 [-44,4; -17,4]	20,9 [-9,8; 34,9]	$p=0,0009$ $p_{\text{лп},0}=0,001$ $p_{\text{лп},\text{ст}}=0,03$ $p_{0,\text{ст}}=0,404$
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	$p=0,056$	$p=0,76$	$p=0,049$	-
Толерантность к физической нагрузке, баллы, медиана [Q1; Q3]				

Продолжение таблицы 18				
Исходно	14 [7; 20]	17 [9; 24]	12 [10;17]	0,5
3 мес.	24 [16; 28]	21 [16; 28]	16 [12;19]	p=0,049 р _{ЛП,0} =0,048 р _{ЛП,СТ} =1,0 р _{0,СТ} =0,17
6 мес.	20 [16; 28]	22 [14; 29]	12 [9;15]	p<0,0001 р _{ЛП,0} <0,0001 р _{ЛП,СТ} =1,0 р _{0,СТ} =0,0001
12 мес.	25 [19; 34]	21 [15; 26]	9 [8;11]	p<0,0001 р _{ЛП,0} <0,0001 р _{ЛП,СТ} =0,46 р _{0,СТ} =0,032
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p=0,0006	p=0,24	p=0,09	-
Δ Тolerантность к физической нагрузке, %, Me [Q1; Q3]				
3 мес.	50,0 [23,5; 100]	70,6 [31,2; 128,6]	29,2 [6,3; 50]	0,09
6 мес.	78,9 [18,2; 123,5]	11,5 [0; 125]	-12,5 [-25; 16,7]	p<0,0001 р _{ЛП,0} <0,0001 р _{ЛП,СТ} =0,69 р _{0,СТ} =0,09
12 мес.	88,9 [34,8; 162,5]	52,9 [-4,5; 142,9]	-31,8 [-46,7; 125]	p=0,0001 р _{ЛП,0} <0,0001 р _{ЛП,СТ} =1,0 р _{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 Me, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили. Г _{ЛП} – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г _{СТ} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г ₀ – группа контроля (без ФТ); Δ% - динамика показателя в виде +/- Δ% от исходного значения в каждой точке; р - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 месяцев.				

Таким образом, только ФТ на уровне ЛП были связаны с улучшением КЖ и ТФН, что косвенно указывает на снижение темпов прогрессирования ХСН.

3.8 Сравнительный анализ динамики функционального класса сердечной недостаточности

В Г_{ЛП} и Г_{СТ} на фоне аэробных ФТ был выявлен выраженный регресс клинических проявлений сердечной недостаточности в виде уменьшения ФК ХСН

по NYHA ($p <0,0001$ и $p=0,0007$), соответственно. К 6-ти мес. в $\Gamma_{ЛП}$ и $\Gamma_{СТ}$ значимо уменьшилась доля пациентов, имевших III ФК; на уровне I ФК явления ХСН были компенсированы у 28% участников $\Gamma_{ЛП}$, в $\Gamma_{СТ}$ - у 17% пациентов, в Γ_0 никто не достиг I ФК. Через 12 мес. наблюдения почти у половины пациентов $\Gamma_{ЛП}$ (48%), достигших этой точки, клиника ХСН была компенсирована на уровне I ФК, в $\Gamma_{СТ}$ I ФК достиг 21% участников, в Γ_0 ни у одного из испытуемых не было зафиксировано компенсации ХСН на уровне I ФК. Данные представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 - Динамика функционального класса сердечной недостаточности в трех исследованных группах

Параметр \ Группа	$\Gamma_{ЛП}$, $n=69$	$\Gamma_{СТ}$, $n=15$	Γ_0 , $n=12$	p
ФК ХСН, медиана [Q1; Q3]				
Исходно	3 [2;3]	3 [2;3]	3 [2;3]	0,56
6 мес.	2 [1;3]	2 [1;3]	3 [2;3]	0,03
12 мес.	2 [1;3]	2 [1;3]	3 [2;3]	0,03
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	$p<0,0001$	$p=0,0007$	$p=0,11$	-
Примечание: данные представлены как $Мe$, $Q1$ и $Q3$ – медиана, первый и третий квартили. $\Gamma_{ЛП}$ – основная группа (ФТ на уровне ЛП); $\Gamma_{СТ}$ – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Γ_0 – группа контроля (без ФТ); ФК ХСН – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA; p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 мес.				

Таблица 20 - Динамика соотношения пациентов в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности в трех группах

Параметр \ Группа	$\Gamma_{ЛП}$, $n=69$	$\Gamma_{СТ}$, $n=15$	Γ_0 , $n=12$	p
ФК ХСН исходно				
II ФК, n , %	16 (20%)	4 (20%)	3 (15%)	0,56
III ФК, n , %	64 (80%)	16 (80%)	17 (85%)	
ФК ХСН через 6 мес.				
I ФК, n , %	21 (28%)	3 (17%)	0 (0%)	$p <0,001$ $p_{ЛП,0}<0,001$ $p_{ЛП,СТ}=1,0$ $p_{0,СТ}=0,0007$
II ФК, n , %	43 (58%)	13 (72%)	3 (16%)	
III ФК, n , %	10 (14%)	2 (11%)	16 (84%)	
ФК ХСН через 12 мес.				
I ФК, n , %	25 (48%)	3 (21%)	0 (0%)	$p=0,0002$

II ФК, n, %	20 (39%)	9 (64%)	1 (13%)	р _{ЛП,0} <0,001 р _{ЛП,СТ} =1,0 р _{0,СТ} =0,0007
III ФК, n, %	7 (14%)	2 (14%)	7 (88%)	
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p <0,0001	p=0,0007	p=0,11	-
Достижение I ФК ХСН через 6 мес.				
I ФК, n, %	21 (28%)	3 (17%)	0 (0%)	0,02
Достижение I ФК ХСН через 12 мес.				
I ФК, n, %	25 (48%)	3 (21%)	0 (0%)	0,01
Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	p <0,0001	p=0,0007	p=0,11	-
<p>Примечание: Данные представлены как n- абсолютное число больных (%). Г_{ЛП} – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г_{СТ} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г₀ – группа контроля (без ФТ); ФК ХСН – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 мес.</p>				

Таким образом, оба режима ФТ были ассоциированы с выраженным регрессом клинических явлений ХСН.

3.9 Сравнительный анализ динамики болезнь-модифицирующей терапии сердечной недостаточности

Достоверных различий в медикаментозной терапии участников 3-х групп на момент включения в исследование и в динамике выявлено не было. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Динамика доз препаратов болезнь-модифицирующей терапии сердечной недостаточности трех группах

Параметр	Группа	Г _{ЛП} , n=69	Г _{СТ} , n=15	Г ₀ , n=12	p
β-блокаторы, %, исходно, Мe [Q1; Q3]	56,3 [37,5; 100]	62,5 [37,5;100]	56,3 [25; 100]	0,89	
β -блокаторы, %, 6 мес., Мe [Q1; Q3]	62,5 [50; 100]	62,5 [31,3; 100]	56,3 [37,5;100]	0,93	
β -блокаторы, %, 12 мес., Мe [Q1; Q3]	75 [62,5;100]	75 [50; 100]	56,3 [37,5; 100]	0,76	
Динамика показателя внутри группы за 12 мес.	p=0,56	p=0,78	p=0,43	-	
иРААС, %, исходно, Мe [Q1; Q3]	43,8 [25; 75]	37,5 [18,8; 75]	50 [25; 87,5]	0,21	

Продолжение таблицы 21				
иРААС, %, 6 мес., Me [Q1; Q3]	50 [25; 75]	37,5 [25; 75]	50 [25; 87,5]	0,29
иРААС, %, 12 мес., Me [Q1; Q3]	50 [25; 100]	50 [25; 87,5]	68,8 [25; 100]	0,81
Динамика показателя внутри группы за 12 мес.	p=0,19	p=0,48	p=0,18	-
Примечание: Данные представлены как n - абсолютное число больных (%). Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Гст – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г ₀ – группа контроля (без ФТ); β-блокаторы, % - доза бета-адреноблокаторов в виде процента от рекомендованной; иРААС, % - доза ингибиторов системы РАСС (иАФП и АРА) в виде процента от рекомендованной; p - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 мес.				

Таким образом, допустимо исключить существенное влияние фоновой терапии на динамику оцениваемых нами показателей ЭхоКГ, КРТ, параметров анализа ВСР, ФК ХСН, качества жизни и переносимости нагрузок за описанный период времени.

3.10 Сравнительный анализ динамики доз петлевых диуретиков

Анализ диуретической терапии показал значимое уменьшение дозы торасемида только в Глп (p=0,0045); в Г₀ динамика дозы торасемида была разнонаправленной со снижением к 6-ти месяцам и нарастанием к 12-ти мес наблюдения (p=0,76); для пациентов из Гст было отмечено незначительное увеличение дозы торасемида с 7,5 до 10 мг (p=0,78). Данные представлены в таблице 22 и на рисунке 8.

Таблица 22 - Динамика дозы торасемида у пациентов трех групп

Параметр \ Группа	Глп, n=69	Гст, n=15	Г ₀ , n=12	p
Исходно	7,5 [5; 12,5]	7,5 [3,8; 15]	11 [8,8; 15]	1,0
6 мес.	6,3 [5; 10]	7,5 [5; 15]	10 [5; 15]	p=0,043 р _{лп,0} =0,043 р _{лп,ст} =1,0 р _{0,ст} =0,68
12 мес.	5 [2,5; 10]	10 [5; 17,5]	12,5 [10; 20]	p=0,009 р _{лп,0} =0,016 р _{лп,ст} =0,26

Динамика показателя внутри каждой группы за 12 мес.	$p=0,0045$	$p=0,78$	$p=0,76$	$p_{0,CT}=0,75$
Примечание: Данные представлены как медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили. Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г _{ст} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г ₀ – группа контроля (без ФТ); р - достоверность различия при сравнении показателей между всеми исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 мес.				

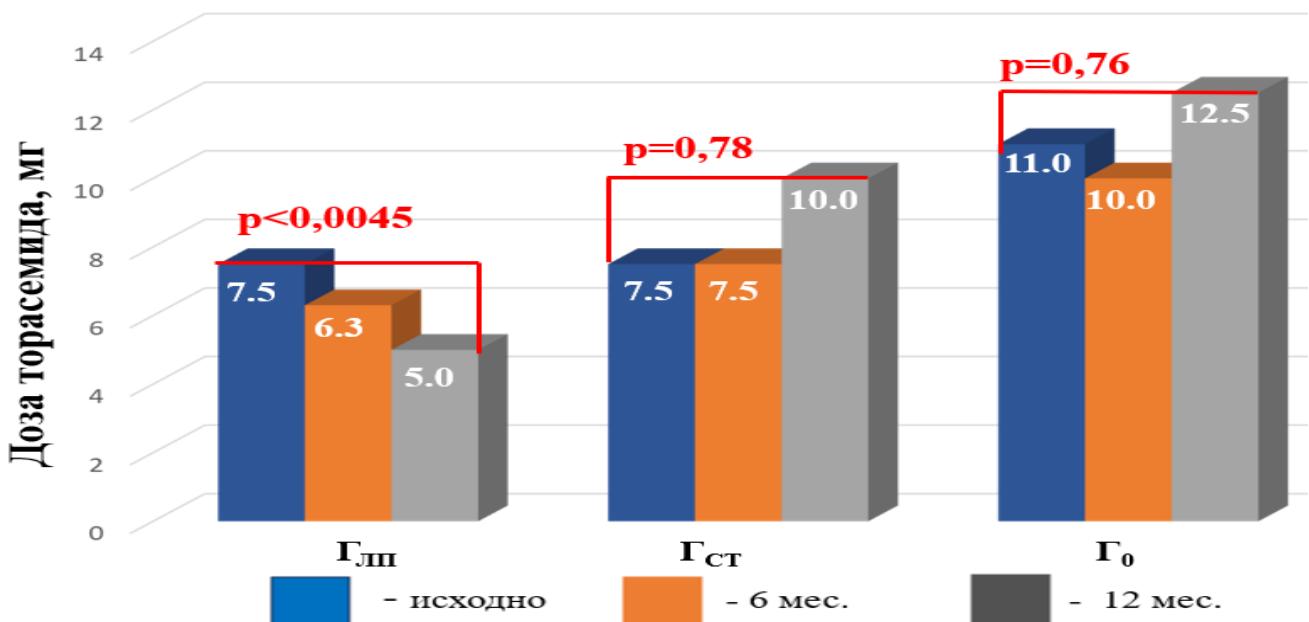


Рисунок 8 - Динамика дозы торасемида у испытуемых в течение 12 месяцев

Примечание: данные представлены как Ме, Q1 и Q3 – медиана, первый и третий квартили; Глп – основная группа (ФТ на уровне ЛП); Г_{ст} – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Г₀ – группа контроля (без ФТ); р - достоверность различия при оценке динамики показателя внутри каждой группы.

Таким образом, только у пациентов, которым были назначены ФТ низкой интенсивности, было выявлено достоверное снижение дозы торасемида, что косвенно указывает на уменьшение выраженности ХСН и соответствует выше описанным данным (улучшение КЖ, ТФН и уменьшение ФК ХСН по NYHA).

3.11 Анализ переносимости разных режимов физических тренировок

Все пациенты Г_{лп} и Г_{ст} вели дневники самоконтроля и переносимости ФТ, которые оценивались на каждом визите. Между визитами к врачу-исследователю 1

раз в мес. проводились телефонные контакты с пациентами. Оба исследованных режима ФТ не сопровождались гемодинамически значимыми аритмиями, шоками ИКД, приступами стенокардии, а также синкопальными и пресинкопальными эпизодами во время тренировки и в течение 12 часов после. Лимитирующие продолжение ФН симптомы чаще регистрировались в $\Gamma_{ст}$: утомляемость в 60% случаев ($p=0,018$), общая слабость – 40% ($p=0,0080$ и слабость мышц голеней – 50% ($p <0,0001$). Полностью завершили протокол 64% участников $\Gamma_{лп}$, тогда как в $\Gamma_{ст}$ этот показатель был ниже ($p=0,054$). Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Переносимость разных режимов физических тренировок участниками исследования

Характеристика	Группа	$\Gamma_{лп}$, $n=80$	$\Gamma_{ст}$, $n=20$	p
Утомляемость, n , %		25 (31%)	12 (60%)	0,018
Общая слабость, n , %		10 (13%)	8 (40%)	0,008
Головокружение, n , %		5 (6%)	3 (15%)	0,196
Стенокардия, n , %		-	-	-
Слабость мышц голеней, n , %		7 (9%)	10 (50%)	<0,0001
Синкопальные эпизоды, n , %		-	-	-
Пароксизмы ФП, n , %		-	-	-
Пароксизмы ЖТ, n , %		-	-	-
Срабатывание ИКД, n , %		-	-	-
Полностью завершили протокол, n (%)		51 (64 %)	7 (35 %)	0,054
Отказ продолжить наблюдение, n , (%)		10 (13%)	0 (0%)	0,96

Примечание: Данные представлены как n - абсолютное число больных (%). $\Gamma_{лп}$ – основная группа (ФТ на уровне ЛП); $\Gamma_{ст}$ – группа контроля (ФТ согласно стандарту); Γ_0 – группа контроля (без ФТ); ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; p - достоверность различия при сравнении показателей между исследованными группами пациентов и внутри группы в течение 12 мес.

Таким образом, ФТ низкой интенсивности ($\Gamma_{лп}$) по развитию жизнеугрожающих состояний и ангинозных приступов были сопоставимы с тренировками умеренной интенсивности ($\Gamma_{ст}$), а переносимость и приверженность к ФТ была выше у пациентов, тренировавшихся с интенсивностью на уровне ЛП.

3.12 Анализ данных гистоэнзимологического исследования биоптатов мышц голени

Биопсия мышц голени проводилась только пациентам из Глп (ФТ низкой интенсивности), мужчинам, исходно ($n=13$) и через 3-6 мес. ФТ ($n=8$).

При анализе ферментативной активности скелетных мышц через 6 мес. аэробных ФТ низкой интенсивности было выявлено значимое увеличение активности СДГ как в окислительных, так и в гликолитических МВ ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно). Активность ферментов гликолиза (ЛДГ) снизилась преимущественно в окислительных МВ ($p=0,033$), что в совокупности со значимым увеличением активности СДГ может отражать усиление аэробного метаболизма и снижение активности гликолиза в МВ. Данные представлены на рисунках 9-12 и в таблице 24.

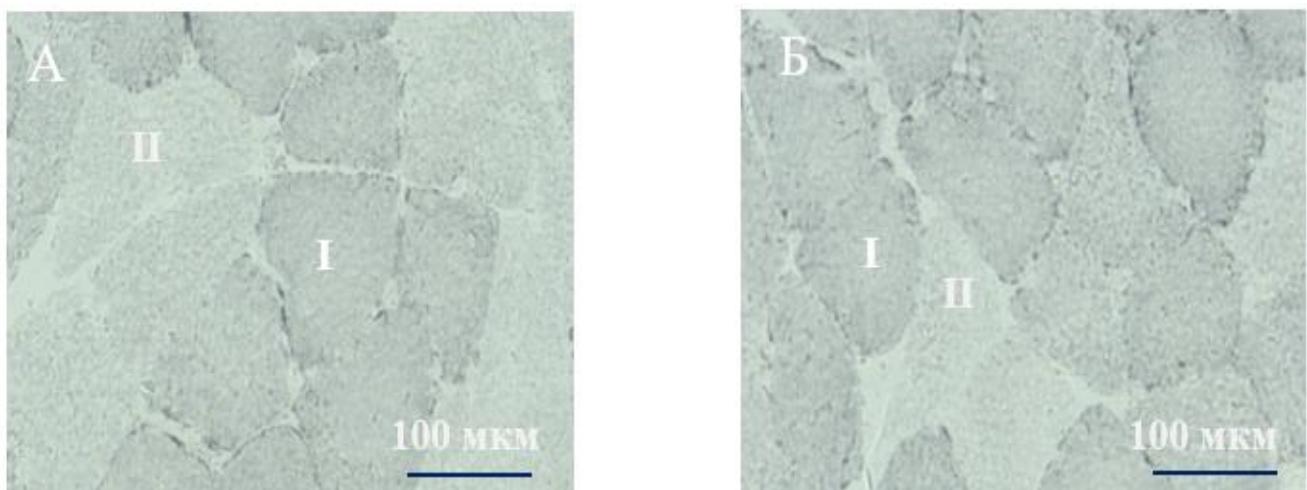


Рисунок 9 - Увеличение активности сукцинатдегидрогеназы после персонализированных аэробных тренировок (пациент С)

Примечание: I – первый тип волокон, преобладают оксидативные процессы, высокое содержание СДГ; II – второй тип волокон, преобладает гликолиз, высокое содержание ЛДГ. А и Б – до и после тренировок, соответственно.

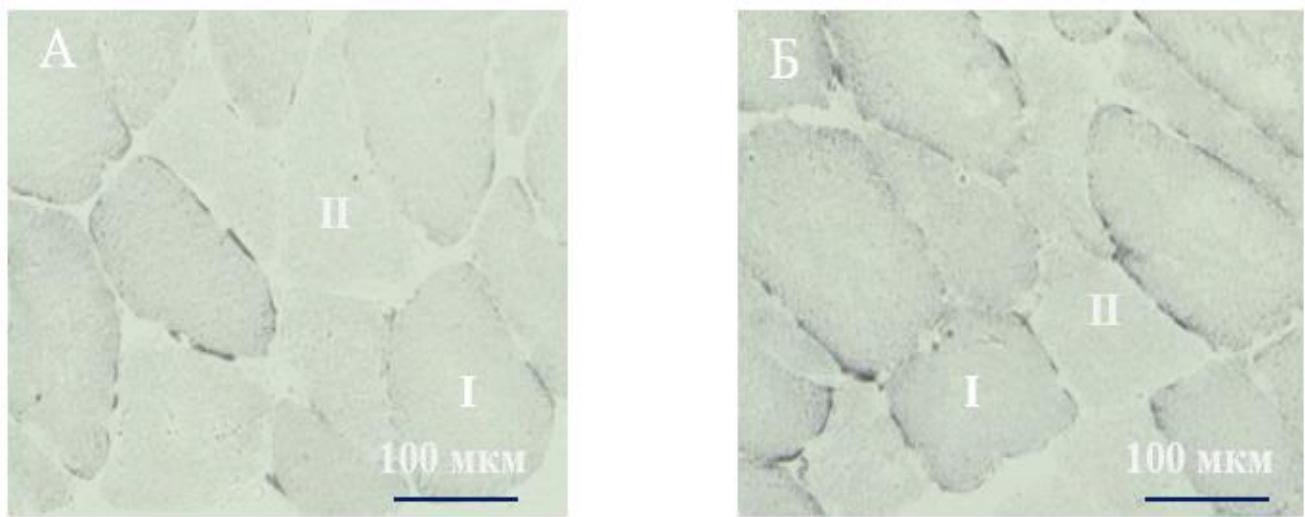


Рисунок 10 - Увеличение активности сукцинатдегидрогеназы после персонализированных аэробных тренировок (пациент В)

Примечание: I – первый тип волокон, преобладают оксидативные процессы, высокое содержание СДГ; II – второй тип волокон, преобладает гликолиз, высокое содержание ЛДГ. А и Б – до и после тренировок, соответственно.

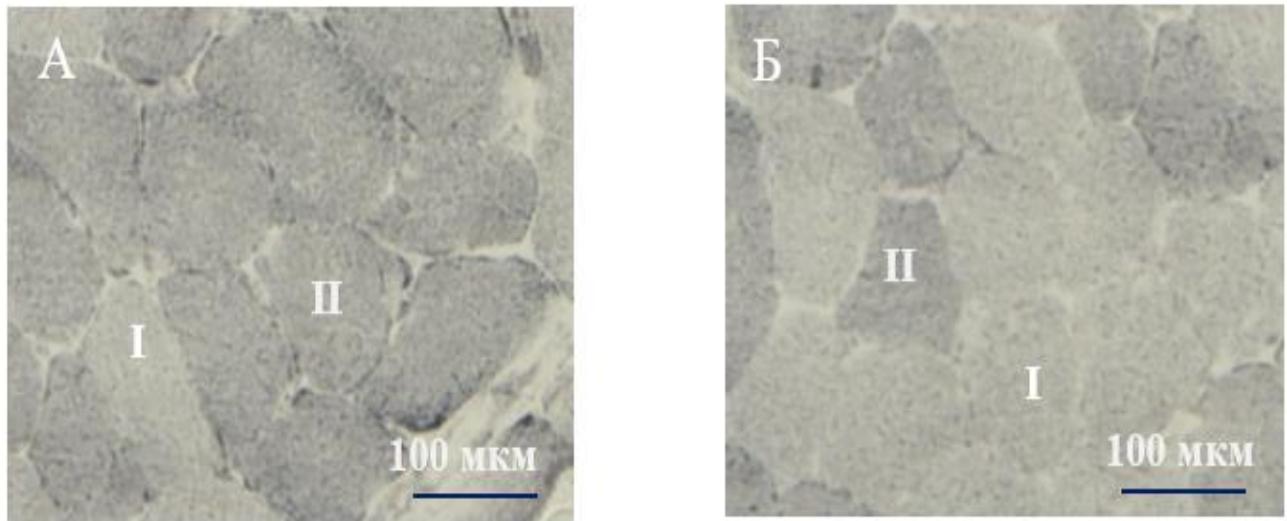


Рисунок 11 - Снижение активности лактатдегидрогеназы после персонализированных аэробных тренировок (пациент Б)

Примечание: I – первый тип волокон, преобладают оксидативные процессы, высокое содержание СДГ; II – второй тип волокон, преобладает гликолиз, высокое содержание ЛДГ. А и Б – до и после тренировок, соответственно.

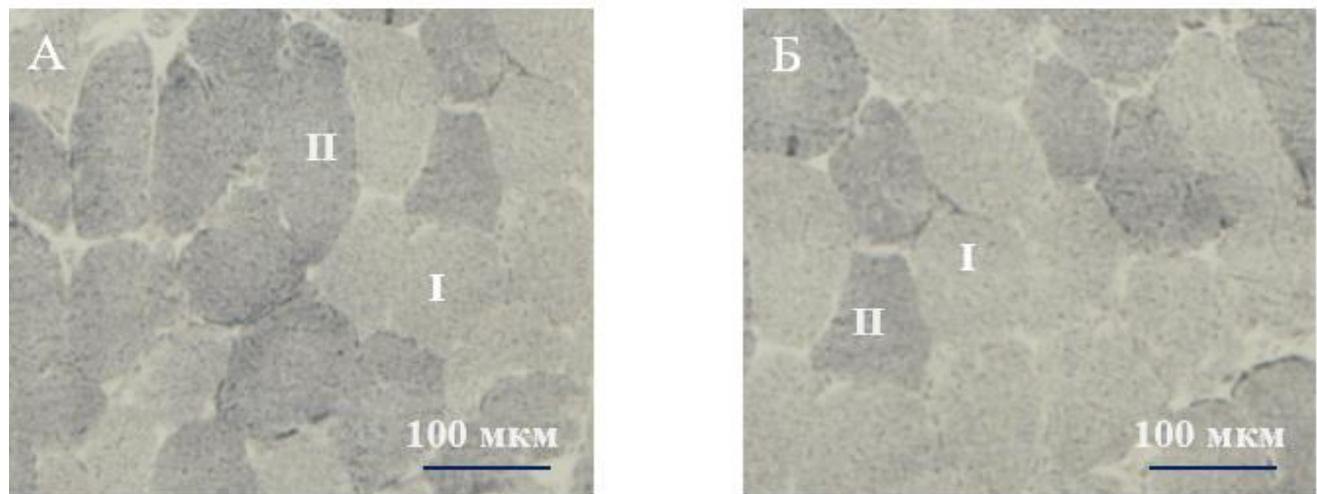


Рисунок 12 - Снижение активности лактатдегидрогеназы после персонализированных аэробных тренировок (пациент В)

Примечание: I – первый тип волокон, преобладают оксидативные процессы, высокое содержание СДГ; II – второй тип волокон, преобладает гликолиз, высокое содержание ЛДГ. А и Б – до и после тренировок, соответственно.

Активность ЩФ существенно возросла на фоне ФТ ($p=0,045$), что косвенно отражает улучшение функционального статуса эндотелия капилляров скелетных мышц. Данные представлены на рисунке 13 и в таблице 24.

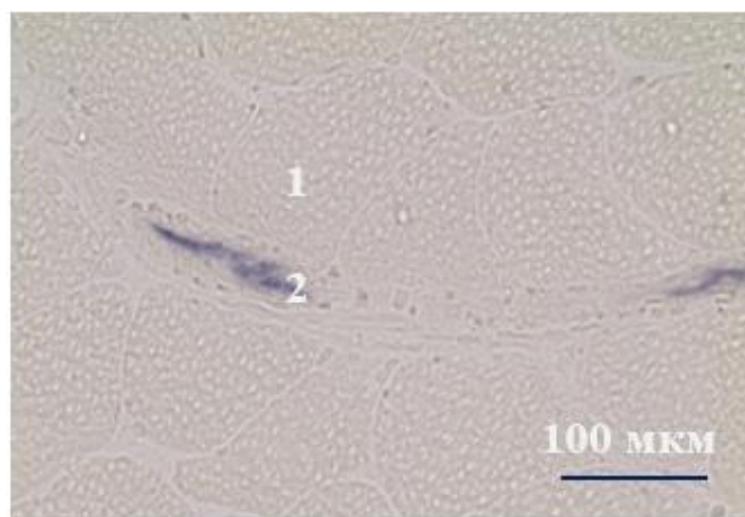


Рисунок 13 - Оценка активности щелочной фосфатазы после персонализированных аэробных тренировок (пациент Б)

Примечание: 1 – мышечное волокно; 2 – сосуд, продольный срез.

Таблица 24 - Динамика активности ферментов скелетного мышечного волокна на фоне персонализированных тренировок

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

Таким образом, выявленные изменения активности ЛДГ, СДГ и ЩФ косвенно свидетельствуют об интенсификации окислительных процессов и улучшении кровоснабжения скелетных мышц на фоне ФТ низкой интенсивности.

3.13 Анализ вариабельности сердечного ритма и динамики его показателей

Анализ ВРС был выполнен 37-ми пациентам ГФТ, в которую были объединены данные пациентов обеих групп физических тренировок (Глп и Гст). Таким образом, параметры ВСР и их динамика оценивались независимо от режима тренировок. Клинические характеристики пациентов, медикаментозная и электрофизиологическая терапия, а также показатели анализа ВСР до начала физических тренировок представлены в таблицах 25 и 26, соответственно.

Таблица 25 - Характеристики участников группы анализа вариабельности ритма сердца

Показатель	n=37
Общие данные	
Продолжение таблицы 25	
Пол (женщины), n (%)	9 (24%)
Возраст, лет, M±m	52,4±7,4

Продолжение таблицы 25	
ИМТ, кг/м ² , М±м	26,5±2,95
Исходная и сопутствующая патология	
АГ, n (%)	19 (51%)
ИБС, n (%)	18 (49%)
ДКМП, n (%)	8 (22%)
Постмиокардитический кардиосклероз, n (%)	12 (32%)
ОНМК/ТИА, n (%)	3 (8%)
СД 2 типа, n (%)	3 (8%)
ХОБЛ, n (%)	8 (22%)
Данные объективного осмотра	
ФК ХСН, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 3]
АД _{сист} , мм рт ст, Ме [Q1; Q3]	110 [100; 120]
АД _{диаст} , мм рт ст, Ме [Q1; Q3]	70 [70; 80]
ЧСС, уд. /мин., Ме [Q1; Q3]	65 [62; 70]
Данные инструментальных обследований	
VO _{2peak} , мл/кг/мин, Ме [Q1; Q3]	16,2 [12,7; 17,9]
ФВлж (Симпсон), %, Ме [Q1; Q3]	25 [19; 29]
КДОлж, мл, Ме [Q1; Q3]	234 [205; 284]
КСОлж, мл, Ме [Q1; Q3]	183 [147; 228]
Лабораторные данные	
Эритроциты, 10 ¹² /л, Ме [Q1; Q3]	4,8 [4,6; 5,0]
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	143 [136; 154]
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	90 [74; 102]
СКФ, мл/мин, Ме [Q1; Q3]	76 [66; 90]
Калий, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,7 [4,4; 5,0]
Мочевая кислота мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	423 [358; 497]
Имплантированные устройства	
ПЭКС, n (%)	1 (3%)
ИКД, n (%)	3 (8%)
СРТ-Д, n (%)	1 (3%)
Медикаментозная терапия	
β-блокаторы, n (%)	37 (100%)
β-блокаторы, доза, % *	52,5 [37,5; 100]
Дигоксин, n (%)	0 (0%)
Амиодарон, n (%)	12 (32%)
Ивабрадин, n (%)	5 (14%)
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; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК ХСН - функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA; АД _{сист} и АД _{диаст} – офисное систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; ЧСС – частота сердечных сокращений; VO _{2peak} – пиковое поглощение кислорода; ФВлж – фракция выброса левого желудочка (по Симпсон); КДОлж и КСОлж – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка, соответственно; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по MDRD; ПЭКС	

– постоянный электрокардиостимулятор; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д – устройство для ресинхронизирующей терапии; β -блокаторы – бета-адреноблокаторы; * - % - доза бета-адреноблокаторов в виде процента от рекомендованной.

Таблица 26 - Вариабельность ритма сердца до начала физических тренировок

Показатель	Значение
В течение суток	
SDNN, мсек, Me [Q1; Q3]	111 [89; 133]
pNN50, %, Me [Q1; Q3]	2 [1; 5]
RMSSD, мсек, Me [Q1; Q3]	23 [16; 28]
VLF, мсек, Me [Q1; Q3]	1504 [1004; 2406]
Продолжение таблицы 26	
LF, мсек, Me [Q1; Q3]	282 [176; 591]
HF, мсек, Me [Q1; Q3]	106 [49; 194]
В течение дня	
SDNN, мсек, Me [Q1; Q3]	89 [74; 114]
pNN50, %, Me [Q1; Q3]	1 [0; 2]
RMSSD, мсек, Me [Q1; Q3]	19 [14; 23]
VLF, мсек, Me [Q1; Q3]	1145 [778; 2108]
LF, мсек, Me [Q1; Q3]	184 [102; 475]
HF, мсек, Me [Q1; Q3]	65 [38; 106]
В течение ночи	
SDNN, мсек, Me [Q1; Q3]	79 [63; 97]
pNN50, %, Me [Q1; Q3]	3 [0; 10]
RMSSD, мсек, Me [Q1; Q3]	24 [16; 36]
VLF, мсек, Me [Q1; Q3]	2235 [1631; 3048]
LF, мсек, Me [Q1; Q3]	523 [267; 902]
HF, мсек, Me [Q1; Q3]	153 [55; 299]
За 5 минут перед сном	
SDNN, мсек, Me [Q1; Q3]	34 [23; 48]
pNN50, %, Me [Q1; Q3]	1 [0; 3]
RMSSD, мсек, Me [Q1; Q3]	19 [13; 24]
VLF, мсек, Me [Q1; Q3]	752 [353; 1269]
LF, мсек, Me [Q1; Q3]	191 [53; 362]
HF, мсек, Me [Q1; Q3]	66 [35; 126]
Примечание: данные представлены: Me, 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.	

Динамику ВСР оценивали в виде $\Delta\%$ от исходного уровня через 6 и 12 мес. В течение 12 мес. наблюдения значение SDNN оставалось стабильным во всех исследованных интервалах и имело небольшую тенденцию к увеличению с превышением порогового уровня 50 мсек. VLF в течение ночи статистически недостоверно снизился к 6 мес.: Δ составила -19% ($p=0,079$); тенденция к снижению VLF сохранялась и к 12 мес.: Δ была равна $-2,4\%$ ($p=0,661$). VLF представляет собой маркер активности симпатического звена регуляции системы кровообращения. Снижение его уровня косвенно указывает на уменьшение симпатических влияний на миокард и проводящую систему сердца. Наиболее значимое увеличение было выявлено для pNN50 и RMSSD в блоке за 5 мин. перед сном к 6 мес.: Δ pNN50 составила 100% ($p=0,025$), Δ RMSSD равнялась 59% ($p=0,031$). Данные представлены на рисунке 14.

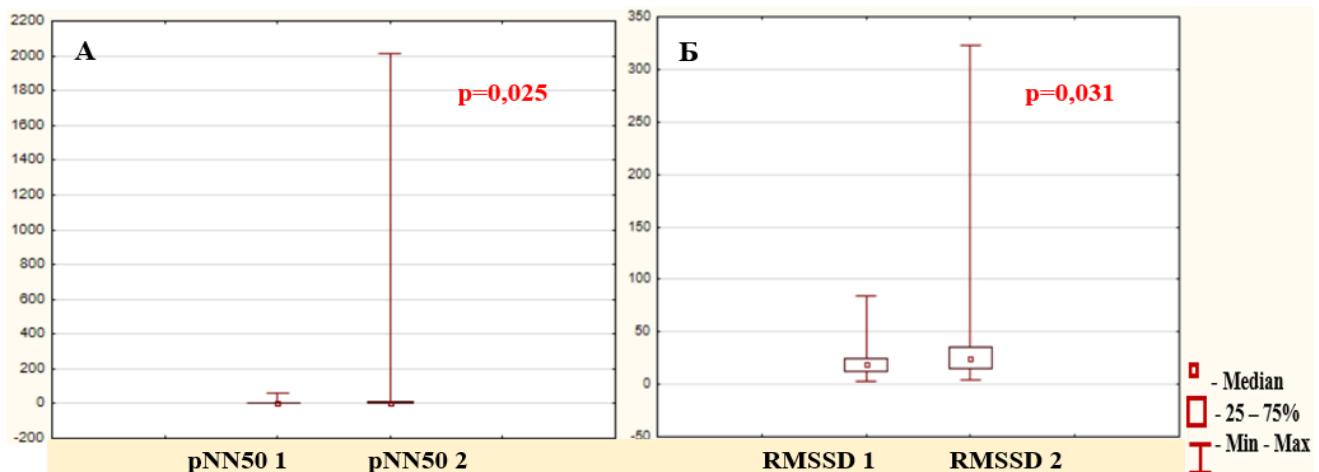


Рисунок 14 – Динамика показателей, отражающих парасимпатическую активность, за 5 минут перед сном к 6 месяцам

Примечание: А: pNN50 1, 2 – значение процента интервалов NN, различающихся более, чем на 50 мсек, исходно и через 6 месяцев, соответственно; Б: RMSSD 1, 2 - значение квадратного корня из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN, исходно и через 6 месяцев, соответственно; p - достоверность различия при оценке динамики внутри группы.

К 12 мес. сохранялся незначимый рост RMSSD и pNN50 за 5 минут перед сном. Для RMSSD Δ составила 58% ($p=0,067$), Δ pNN50 была равна 25% ($p=0,112$); уровень pNN50 в течение ночи к 12 мес. увеличился на 37% , $p=0,089$. Данные

представлены на рисунке 15. Значимой динамики остальных параметров ВСР получено не было.

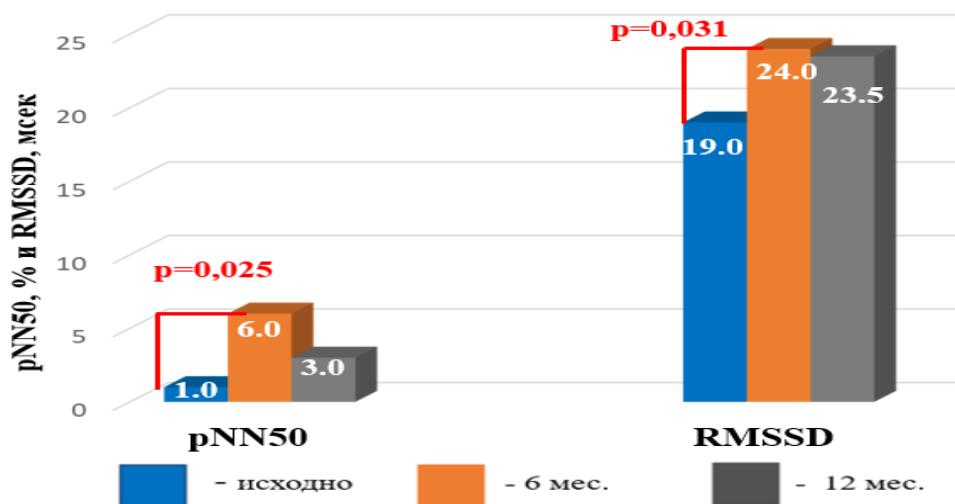


Рисунок 15 - Динамика показателей, отражающих парасимпатическую активность, за 5 минут перед сном в течение 12 месяцев

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; р - достоверность различия при оценке динамики показателя внутри группы.

Таким образом, оба исследованных режима физических тренировок были взаимосвязаны с восстановлением и поддержанием баланса вегетативной регуляции сердечной деятельности.

3.14 Влияние вариабельности ритма сердца на частоту наступления комбинированной конечной точки

Для изучения прогностической значимости показателей ВСР у стабильных больных с клинически выраженной СНиФВ в стабильной фазе нами были использованы данные 37 пациентов из ГФТ, имевших стойкий синусовый ритм и получавших ФТ. ККТ (сумма исходов: ТС или госпитализация или смерть от прогрессирования ХСН) к 6 мес. достигли 5 испытуемых (14%). На роль предикторов наступления ККТ были рассмотрены следующие показатели

исходного статуса больных: ВРС в 4х временных блоках (SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF, VLF); пол, возраст, наличие коморбидности, ДК ХСН; исходные уровни АД_{системы}, ФВлж, гемоглобина, мочевой кислоты, NT-proBNP; значение VO_{2peak} и V_E/VCO₂; ФК и стадию ХСН; режим тренировок не учитывали. Кроме исходных параметров учитывалась динамика ФВлж, VO_{2peak}, АД_{системы}, ФК ХСН в виде Δ%.

ROC-анализ, проведенный отдельно по каждому из перечисленных показателей, выявил наиболее качественные предикторы:

1. стадия ХСН - площадь под ROC-кривой 0,817(0,681;0,952),
2. LF в течение суток (24LF) - площадь под ROC-кривой 0,879 (0,744;1,0).

Эти показатели были включены в модель регрессионного анализа. ХИ-квадрат для предикторов равен 31,83 при 2 степенях свободы, p <0,0001, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с наступлением события (ККТ). Таблица 27, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 27 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением успеха и предикторами

Переменные в уравнении	Оценка параметра B	Стд. ошибка	ХИ-квадрат Вальда	p	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
24LF	-,016	,007	5,828	0,016	,984	,971	,997
Стадия ХСН	2,540	1,305	3,786	0,052	12,678	,982	163,768

Примечание: 24LF – высокочастотный компонент анализа вариабельности ритма сердца в течение суток; стадия ХСН – стадия сердечной недостаточности по классификации Стражеско-Василенко, достигнутая к данному моменту; Стд.ошибка – стандартная ошибка, p - достигнутый уровень значимости.

Как видно из таблицы 27, 24LF и для стадия ХСН независимо связаны с наступлением ККТ (p=0,016 и p=0,052, соответственно). По результатам регрессионного анализа формула для вычисления вероятности наступления ККТ имеет вид:

$$ККТ = 1 / (1 + 2,72^{(-0,016*24LF + 2,54*стадия ХСН)}), \quad (4)$$

где ККТ – комбинированная конечная точка;

24LF – высокочастотный компонент анализа вариабельности ритма сердца в течение суток;

стадия ХСН – стадия сердечной недостаточности по классификации Стражеско-Василенко, достигнутая к данному моменту.

После введения данных испытуемого и решения уравнения возможно определение вероятности наступления у него ККТ. Данная модель при пороге классификации $p=0,5$ имеет точность – 93,9%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 96,4%. Для исследования прогностической ценности полученной модели был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic). Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 32. ROC-кривая модели представлена на рисунке 16. Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,7 до 0,8 качество модели определяется как «хорошее» [63]. Для полученной модели площадь под характеристической кривой была больше 0,7, что говорит о «хорошем» качестве регрессионной модели. Данные представлены в таблице 28 и на рисунке 16.

Таблица 28 – Итоговые данные ROC-анализа

Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	ДИ
80,0%	96,4	0,943	(0,858;1,0)

Примечание: AUC - площадь под характеристической кривой, у.е.; ДИ – доверительный интервал для характеристической кривой.

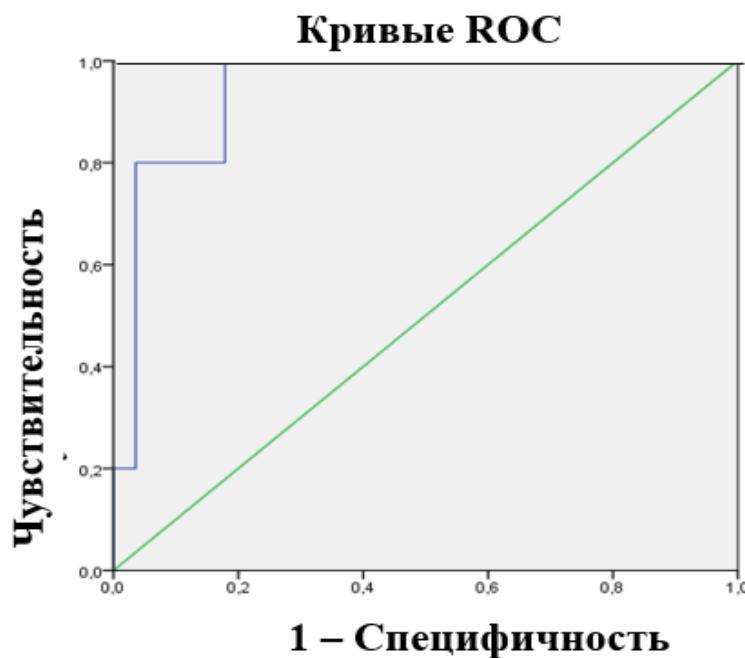


Рисунок 16 – ROC-кривая модели неблагоприятного исхода

В связи с тем, что группа пациентов, достигших ККТ, была малочисленной ($n=5$), для построения прогностической модели применялся дискриминантный анализ, в который также были включены показатели стадия ХСН ($p=0,0018$) и 24LF ($p=0,055$). Полученная дискриминантная функция выражается уравнением:

$$D = 4,0704 * \text{стадия ХСН} - 0,0015 * 24LF - 11,9491, \quad (5)$$

где D - дискриминантная функция;

стадия ХСН – стадия сердечной недостаточности по классификации Стражеско-Василенко, достигнутая к данному моменту;

24LF – высокочастотный компонент анализа вариабельности ритма сердца в течение суток.

Если при подстановлении данных пациента в это уравнение получается положительный результат $D > 0$, то пациент по прогнозу достигнет ККТ, если $D < 0$, то пациент не достигнет ККТ. Данная модель также имеет точность – 93,9%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 96,4%. Результат вычисления дискриминантной функции D представлен на диаграмме рассеяния ниже (рис. 17). Каждому пациенту на рисунке соответствует точка, результат вычисления

дискриминантной функции D отложен по вертикали (ось Y), красным цветом выделены пациенты с ККТ. Красной линией обозначен уровень отсечения $D = 0$ – у всех пациентов, расположенных выше этой линии, прогнозируется наступление ККТ, у тех, кто расположен под линией, наступление ККТ не прогнозируется. Как видно из рисунка 17, предложенная дискриминантная функция хорошо отделяет пациентов с и без ККТ.

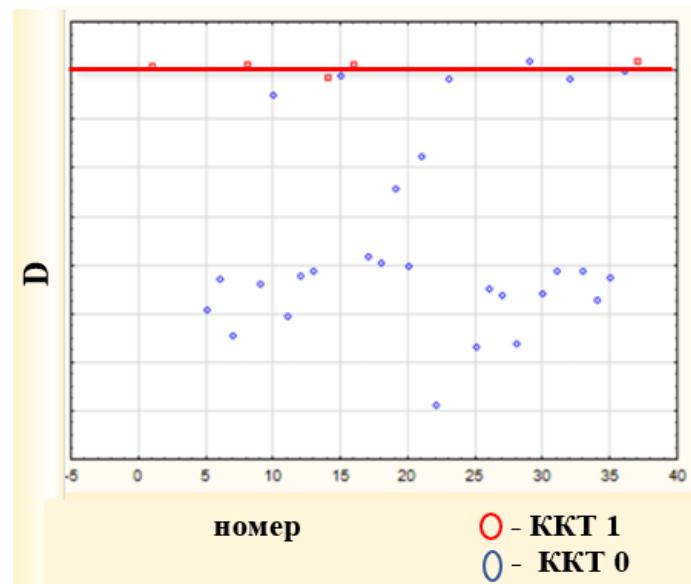


Рисунок 17 - Диаграмма рассеяния результатов дискриминантной функции

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

Таким образом, модель, включившая стадию ХСН и 24LF, является значимой ($p=0,002$) и «отличного» прогностического качества. Она отражает влияние выраженности ремоделирования сердца и нарушения вегетативной регуляции его деятельности на прогноз больных СНиФВ и позволяет определить вероятность достижения ККТ на основании рутинных показателей (данные объективного осмотра – стадия ХСН и СМ-ЭКГ – 24LF), определение которых доступно в большинстве медицинских учреждений.

3.15 Выявление типов ответа на персонализированные аэробные тренировки по каждому из исследованных параметров

Для анализа типов ответа на ФТ были использованы данные пациентов ГФТ (n=93) в точке 6 мес.

На основании избранных критериев эффективности (глава «Дизайн исследования») пациенты ГФТ в зависимости от направленности и выраженности динамики каждого из исследуемых показателей (ФК ХСН, ФВлж, VO_{2peak}, КЖ и ТФН) были разделены на 4 группы:

- 1. Респондеры (Р)** – пациенты, достигшие критериев эффективности по одному и более из исследуемых показателей;
- 2. Нереспондеры (НР)** – испытуемые, не достигавшие критериев эффективности по одному и более из исследуемых показателей, но при этом не продемонстрировавшие отрицательной динамики данного показателя;
- 3. Суперреспондеры (СР)** – участники исследования, достигшие нормальных значений одного и более из исследуемых показателей;
- 4. Прогрессоры (П)** - пациенты, продемонстрировавшие отрицательную динамику одного и более из исследуемых показателей.

Под ответом на проводимые физические тренировки вне зависимости от выбранного режима тренировок подразумевалось достижение критериев эффективности (респондеры и суперреспондеры) суммарно по 4-м и более исследованным показателям.

По динамике ФК ХСН через 6 мес персонализированных аэробных ФТ распределение испытуемых выглядело так: Р - 47 человек, СР - 23, НР – 23, П не было. Для расчета использованы данные 93 человек (n=93). По ФВлж соотношение было следующим (n=89): Р – 41 человек, СР – 18, НР - 14 и П - 16, соответственно. Таким образом, по ФК ХСН 75% участников (Р+СР, n=69), а по ФВлж 66% испытуемых ГФТ (n=59) ответили на проводимые ФТ. Данные представлены на рисунке 18.

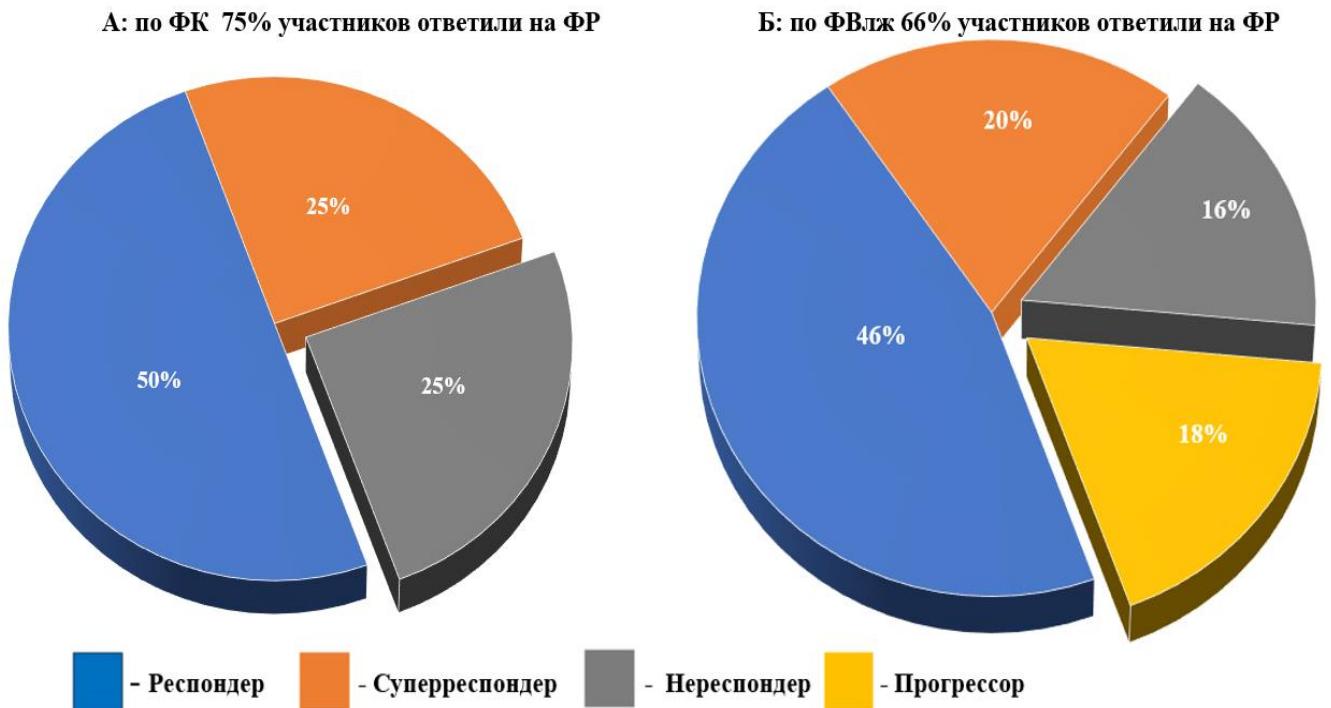


Рисунок 18 - Соотношение типов ответа по динамике функционального класса сердечной недостаточности (А) и фракции выброса левого желудочка (Б) через 6 месяцев тренировок

По динамике $VO_{2\text{peak}}$ через 6 мес. ФТ соотношение типов ответов было следующим (n=71): Р – 30 человек, СР – 10, НР - 16 и П - 15, соответственно. По изменению КЖ распределение типов ответа было таким (n=82): Р – 41 человек, СР – 15, НР - 23 и П – 12, соответственно. В отношении динамики ТФН пациенты распределились так (n=82): Р – 28 человек, СР – 29, НР - 15 и П – 10, соответственно. Таким образом, ответили на ФТ согласно динамике $VO_{2\text{peak}}$, КЖ и ТФН - 56% (n=40), 65% (n=56) и 69% (n=57) пациентов, соответственно. Данные представлены на рисунке 19.

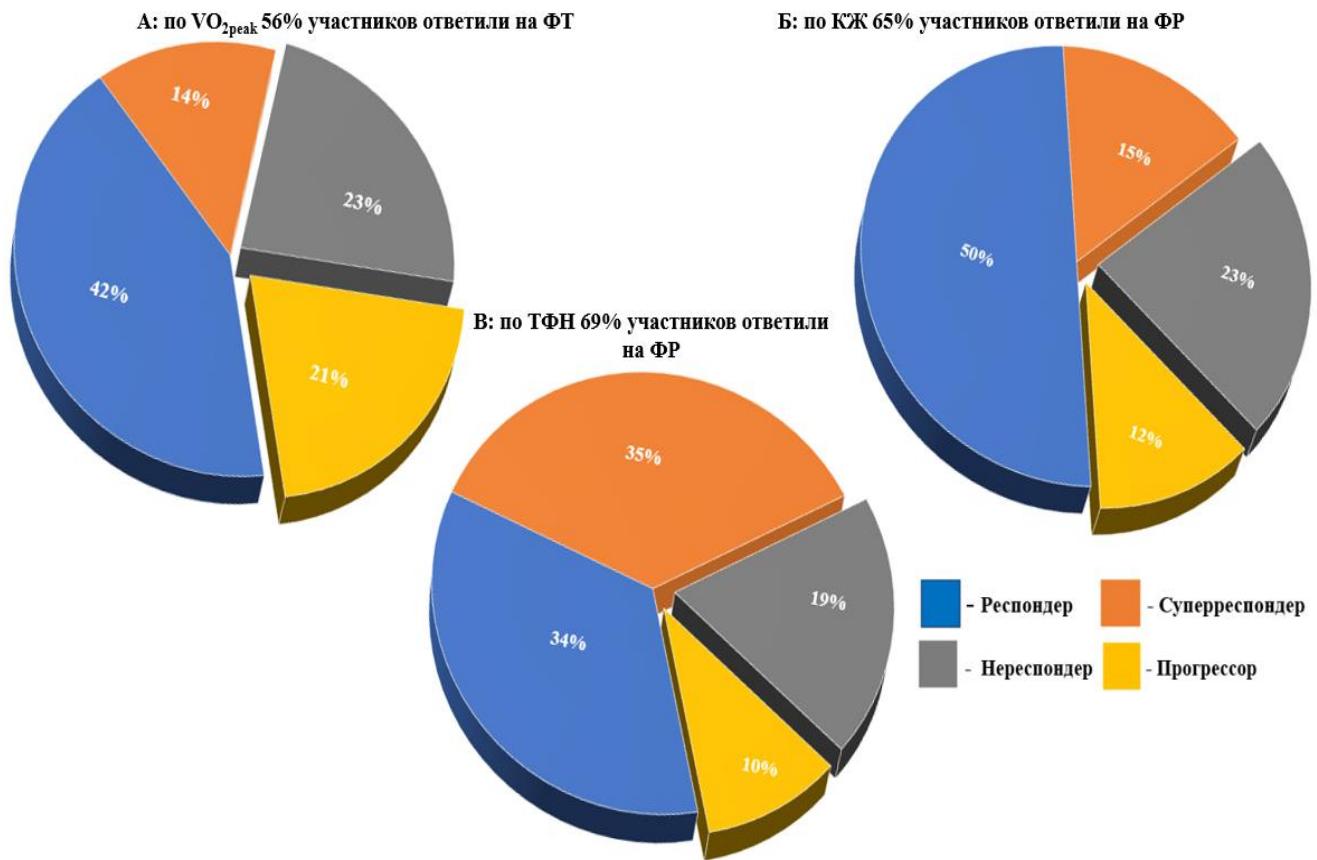


Рисунок 19 - Соотношение типов ответа по динамике пикового поглощения кислорода (А), качества жизни (Б) и толерантности к физическим нагрузкам (В) через 6 месяцев тренировок

Таким образом, по каждому из показателей на проводимые персонализированные аэробные ФТ ответили более 55% участников ГФТ.

3.16 Выявление предикторов ответа на персонализированные аэробные тренировки

Для поиска возможных предикторов ответа на персонализированные аэробные тренировки через 6 мес. были проанализированы взаимосвязи показателей исходного статуса и их динамики отдельно с динамикой каждого из исследованных показателей. Была выявлена положительная взаимосвязь $\Delta \text{AD}_{\text{сист}} 6$ мес. с $\Delta \text{VO}_{2\text{peak}} 6$ мес. ($r= 0,23, p=0,04$) и $\Delta \text{ФВлж} 6$ мес. ($r= 0,23, p=0,02$). Динамика ФВлж ($\Delta \text{ФВлж} 6$ мес.) негативно ассоциировалась с давностью клиники ХСН ($r= -$

0,22, $p= 0,04$), исходным значением ФВлж (ФВлж1) ($r= -0,43$, $p= 0,000022$); для Δ КДОлж 6 мес. была выявлена отрицательная взаимосвязь с исходными значениями КДОлж ($r= -0,3$, $p=0,004$), КСОлж ($r=0,26$, $p= 0,02$) и положительная – с Δ КСОлж 6 мес. ($r =0,92$, $p= 0,000000$). Δ КСОлж 6 мес. отрицательно ассоциировалась с исходными значениями КДОлж и КСОлж ($r= -0,23$, $p= 0,03$ и $r= -0,24$, $p= 0,03$, соответственно) и положительно с Δ КДОлж 6 мес. ($r= 0,92$, $p = 0,000000$). Для Δ ТФН 6 мес. достоверных корреляционных связей не было выявлено, однако, Δ ТФН 3 мес. положительно ассоциировалась с Δ VO_{2peak} 3 мес. ($r= 0,36$, $p= 0,02$) и исходным уровнем ТФН ($r= 0,7$, $p= 0,000000$). Для Δ КЖ 6 мес. выявлены отрицательные связи с исходным КСР ($r= -0,3$, $p=0,015$), Δ VO_{2peak} 3 мес. ($r=0,5$, $p=0,0007$) и с Δ ФВлж 6 мес. ($r= -0,43$, $p=0,00009$).

С учетом полученных данных в качестве вероятных предикторов ответа были рассмотрены наиболее значимые показатели: ДК ХСН, Δ Д_{сист}1 и Δ АД_{сист}, VO_{2peak}1 и Δ VO_{2peak}, КДОлж1, КСОлж1 и их Δ , а также исходные уровни гемоглобина, натрия, мочевой кислоты в крови, СКФ по MDRD, режим тренирующей нагрузки (РТ_{лп}, РТ_{ст}), возраст, пол. Были построены две регрессионные логистические модели с использованием данных 68 пациентов. Среди них были выбраны 40 человек (58,8%), которые ответили на ФТ по 4 и более критериям, что мы рассматривали как максимально полный ответ на ФТ.

На первом этапе было исследовано влияние на успех двух показателей: режим тренировок (РТ_{лп} – тренировки с интенсивностью на уровне ЛП; РТ_{ст} – тренировки с интенсивностью на уровне 50% VO_{2peak}) и VO_{2peak} (Модель 1). С этой целью был проведен регрессионный анализ (метод – пошаговое включение). ХИ-квадрат для предикторов равен 8,566 при 2 степенях свободы, $p=0,014$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением успеха. Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Результат исследования взаимосвязи между достижением успеха и предикторами

Переменные в уравнении	Оценка параметра B	Стд. ошибка	ХИ-квадрат Вальда	p	Отношение шансов Exp (B)	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
VO _{2peak} 1	0,114	,065	3,116	,078	1,121	0,987	1,273
РТ _{ЛП}	1,451	,679	4,565	,033	4,269	1,127	16,167
Константа	-2,584	1,191	4,709	,030	,075	-	-

Примечание: Режим тренировок ЛП – тренировки, интенсивность которых была подобрана на основании достижения ЛП (Г_{ЛП}). Стд. ошибка – стандартная ошибка, p - достигнутый уровень значимости.

Предиктор РТ, а именно РТ_{ЛП} (p=0,033) независимо связан с успехом, для предиктора VO_{2peak} 1 p=0,078. По результатам регрессионного анализа формула для вычисления вероятности наступления успеха (B1) имеет вид:

$$B1 = 1 / (1 + 2,72^{(-2,584 + 1,451 \times PT_{LP} + 0,114 \times VO_{2peak} 1)}), \quad (6)$$

B1 - вероятность наступления успеха;

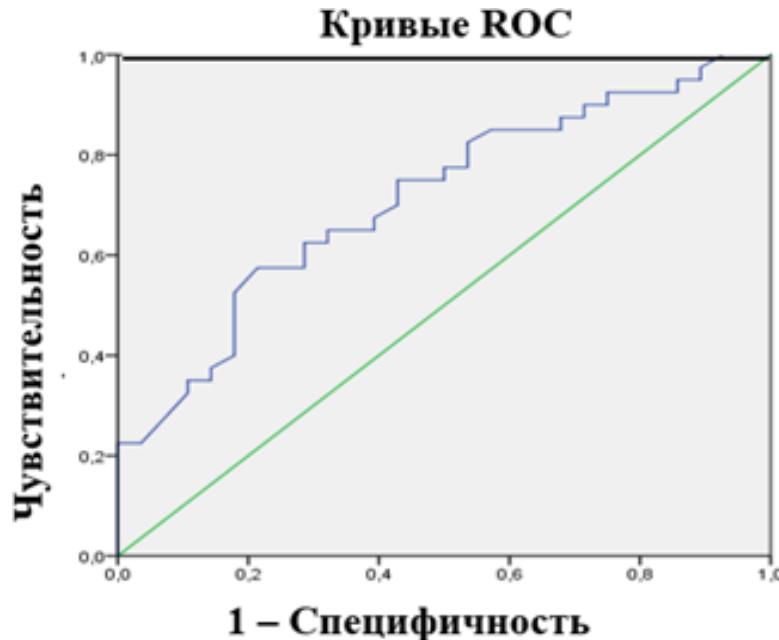
РТ_{ЛП} – режим физических тренировок, подобранный по уровню достижения лактатного порога;

VO_{2peak} – пиковое поглощение кислорода.

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности наступления успеха у пациента. Данная модель при пороге классификации p=0,5 имеет точность – 64,7%, чувствительность – 85,0%, специфичность – 35,7%. Для исследования прогностической ценности полученной модели был проведен ROC-анализ (табл. 30) и построена ROC-кривая модели (рис. 20). Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,7 до 0,8 качество модели определяется как «хорошее» [63]. Для полученной модели (1) площадь под характеристической кривой была больше 0,7, что говорит о «хорошем» качестве регрессионной модели.

Таблица 30 - Итоговые данные ROC-анализа для Модели 1

Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	Асимптотический 95% ДИ
85,0%	35,7	0,713	(0,591;0,835)
Примечание: AUC - площадь под характеристической кривой; ДИ – доверительный интервал для характеристической кривой.			

**Рисунок 20 - ROC-кривая Модели 1**

Таким образом, Модель 1, построенная на показателях $VO_{2\text{peak}}1$ и группа, является значимой ($p=0,014$) и «хорошего» прогностического качества, однако обладает невысокой точностью в 64,7%. Поэтому необходимо проведение анализа на большем количестве предикторов (Модель 2).

На втором этапе в качестве предикторов рассматривались следующие показатели: возраст, пол, ДК ХСН; исходные уровни АД_{сист}, $VO_{2\text{peak}}$, КДОлж, КСОлж, гемоглобина, натрия крови, СКФ по MDRD; тип тренирующей нагрузки (РТ_{лп}, РТ_{ст}). Для построения Модели 2 были использованы наиболее полные данные, которые имели 48 пациентов, из них успеха достигли 62,5% ($n=30$). Для оценки вероятности наступления успеха у каждого пациента на основании предикторов был проведен регрессионный анализ (метод – исключение), который остановился на 9 шаге. Данные отражены в таблице 31.

Таблица 31 - Порядок исключения вероятных предикторов

Шаг	Переменные, исключенные на данном шаге
2	Возраст, лет
3	Натрий, ммоль/л
4	Гемоглобин, г/л
5	ДК ХСН, лет
6	Пол
7	КДОлж1, мл
8	КСОлж1, мл
9	VO _{2peak1} , мл/мин/кг

Примечание: ДК ХСН – длительность анамнеза сердечной недостаточности, лет, КДОлж1 и КСОлж1 – исходные значения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка, мл, VO_{2peak1} – исходный уровень пикового поглощения кислорода, мл/мин/кг.

ХИ-квадрат для предикторов равен 17,513 при 4 степенях свободы, $p=0,002$; это означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с наступлением успеха. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2=41,7\%$. Данные приведены в таблице 32.

Таблица 32 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением успеха и предикторами Модель 2

Переменные в уравнении	Оценка параметра B	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат Вальда	p	Отношение шансов Exp (B)	95% Дов. интервал для EXP (B)	
						Нижняя	Верхняя
АД _{сист1}	0,088	0,033	6,967	,008	1,092	1,023	1,166
РТЛП	3,312	1,270	6,801	,009	27,427	2,277	330,403
СКФ по MDRD	0,082	0,030	7,477	,006	1,086	1,024	1,151
Константа	-20,447	7,001	8,531	,003	0,000	-	-

Примечание: АД_{сист1} - исходный уровень офисного систолического артериального давления, измеренного сидя, мм рт ст, РТЛП – тренировки, интенсивность которых была подобрана на основании достижения ЛП (Глп), СКФ по MDRD - скорость клубочковой фильтрации, измеренная по формуле MDRD, Стд. ошибка – стандартная ошибка; р – достигнутый уровень значимости.

При рассмотрении данных таблицы 32 видно, что предикторы: АД_{сист1} ($p=0,008$), РЛП ($p=0,009$) и СКФ ($p=0,006$) независимо связаны с успехом. Так была получена формула для вычисления вероятности наступления успеха (B2):

$$B2 = 1 / (1 + 2,72^{(-20,447 + 0,088 * АДсист1 + 3,312 * РТЛП + 0,082 * СКФMDRD)}), \quad (7)$$

где B_2 - вероятность наступления успеха;

AD_{sist1} - исходный уровень офисного систолического артериального давления, измеренного сидя,

$PT_{лп}$ – тренировки, интенсивность которых была подобрана на основании достижения ЛП;

$СКФ$ по MDRD – скорость клубочковой фильтрации, измеренная по формуле MDRD.

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности наступления успеха у пациента. Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена математическая модель для оценки вероятности наступления успеха у пациента, следовательно и динамики его состояния на основании данных, которые возможно получить в условиях специализированных центров. Данная модель при пороге классификации $p=0,5$ имеет точность – 81,3%, чувствительность – 90,0%, специфичность – 66,7%.

Для исследования прогностической ценности полученной Модели 2 был проведен ROC-анализ (табл. 33) и построена ROC-кривая модели (рис. 21). Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,7 до 0,8 качество модели определяется как «хорошее» [63]. Для полученной модели (2) площадь под характеристической кривой была больше 0,7, что говорит о «хорошем» качестве математической модели [63]. Данные представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Итоговые данные ROC-анализа для Модели 2

Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	Асимптотический 95% ДИ	Оптимальный порог классификации, р
90,0	66,7	0,798	(0,665; 0,931)	0,616

Примечание: AUC - площадь под характеристической кривой; ДИ – доверительный интервал для характеристической кривой.

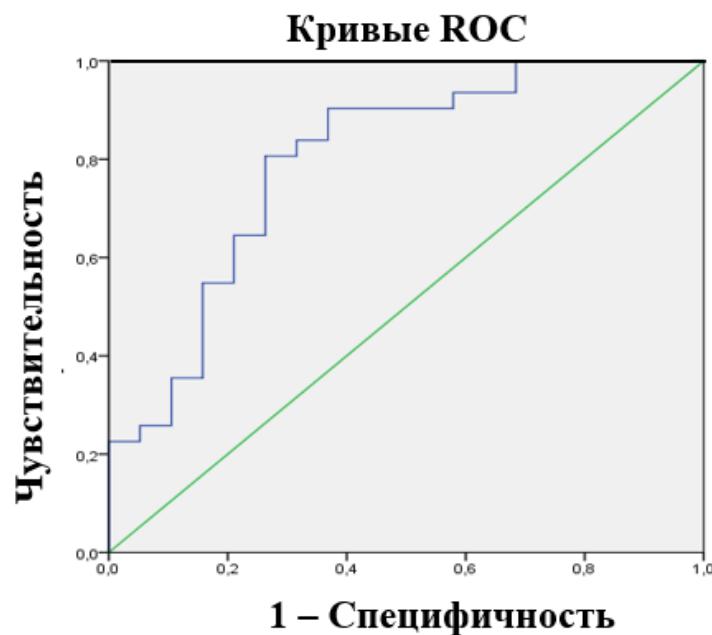


Рисунок 21 - ROC-кривая Модели 2

Итак, Модель 2 также является значимой ($p=0,002$), но ее прогностическое качество и точность прогноза выше, чем у Модели 1. Кроме того, Модель 2 включает простые, доступные в любом учреждении параметры статуса пациента (АД_{сист}, СКФ, режим ФТ), которые не требуют использования сложного оборудования, тогда как Модель 1 потребует проведения КРТ, что возможно только в специализированных центрах.

Таким образом, для оценки предполагаемой результативности ФТ Модель 1 будет более востребована в специализированных центрах, а Модель 2 может применяться в учреждениях любого уровня оснащенности.

ГЛАВА 4. Обсуждение

4.1 Выживаемость больных сердечной недостаточностью на фоне сниженной фракции выброса и определяющие ее факторы

В наше исследование были включены пациенты с СНнФВ, средняя ФВлж 25 [20; 32]%, преимущественно в III ФК по NYHA, которые по данным мировой литературы до сих пор имеют крайне неблагоприятный прогноз [15, 16, 49, 50, 87, 115, 224, 280]. Более того, к моменту начала программы 12% испытуемых находились в активном ЛОТС, что отражает у них наличие исчерпанных резервов болезнь-модифицирующей терапии и малые возможности обратного ремоделирования миокарда.

Все испытуемые на момент включения в исследование получали оптимальную медикаментозную терапию, лишь одному пациенту ввиду абсолютной непереносимости не назначались β-блокаторы; 28% испытуемых не менее, чем за 3 мес. до начала протокола была выполнена оптимальная реваскуляризация миокарда, 25% участников имели имплантированные ИКД/СРТ-Д, что отвечает современным стандартам ведения данной популяции [29, 67, 68, 140, 141, 159] и сопоставимо с характеристиками когорты HF-ACTION [136]. Однако, согласно современным данным, даже на фоне оптимальной болезнь-модифицирующей терапии СНнФВ сохраняется дисбаланс вегетативной регуляции системы кровообращения [34, 36, 99, 154, 228], одной из составляющих которого является активированный ЭРФ [34, 108, 261].

ФТ по современным представлениям способны подавлять избыточную активацию ЭРФ за счет снижения эфферентной импульсации, способствуя восстановлению баланса ВНС [29, 34, 51, 52]. Крайне важно, что проведение ФР не сопряжено с periоперационным риском и осложнениями. В нашей работе применялись ФТ в виде дозированной ходьбы низкой интенсивности, отличающиеся безопасностью, хорошей переносимостью и не требующие специального оборудования [34, 47, 71].

Возможности снижения смертности и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на фоне различных режимов аэробных ФТ были изучены в ряде исследований [126, 136, 278] и метаанализов [84, 145, 146, 155, 187]. В нашей работе частота госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН, была достоверно ниже только на фоне тренировок низкой интенсивности ($p_{лп}=0,0001$), при этом различий между $\Gamma_{лп}$ и $\Gamma_{ст}$ получено не было ($p_{лп,ст}=1,0$), тогда как сравнение $\Gamma_{лп}$ и Γ_0 оказалось не в пользу последней ($p_{лп,0}=0,009$).

За 12 мес. наблюдения наименьшая потребность во включении в ЛОТС ассоциировалась с ФТ низкой интенсивности ($\Gamma_{лп}$) - 3% ($p_{лп,0}=0,014$). В связи с улучшением структурно-функциональных показателей миокарда и/или клинического статуса (ФВлж, ФК ХСН, $VO_{2\text{peak}}$) из ЛОТС были выведены 22% участников протокола.

Достоверных различий выживаемости между 3-мя группами при первичном анализе мы не выявили (с учетом поправки Бонферрони $p_{лп,0}=0,07$, $p_{лп, ст}=0,96$, $p_{ст,0}=1,0$, соответственно). Поэтому было принято решение оценить частоту наступления ККТ (смерть от прогрессирования ХСН или выполнение плановой ТС) и влияния на нее назначения ФТ и/или выбранного режима. По частоте наступления ККТ значимо различались только $\Gamma_{лп}$ и Γ_0 ($p_{лп,0}=0,0066$ с учетом поправки Бонферонни), между остальными группами различия выявлено не было, $p=0,1756$. Данное различие в частоте достижения ККТ сохранялось при дальнейшей оценке $\Gamma_{ФТ}$ ($\Gamma_{лп}+\Gamma_{ст}$, $n=84$) против Γ_0 ($n=12$). Так, в Γ_0 40% участников достигли ККТ, тогда как назначение ФТ вне зависимости от их режима было ассоциировано со снижением частоты наступления неблагоприятного исхода до 13%. Схожие данные были получены для основной группы протокола HF-ACTION: было выявлено снижение частоты наступления первичной ККТ (смерти и госпитализации по всем причинам), при этом снижение частоты достижения вторичной ККТ (сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине ХСН) было сравнимо с крупными исследованиями медикаментозной терапии за тот период [126,136]. Данные метаанализов ExTra-MATCH и группы Mandsager K. с соавт. [84] также позволили сделать вывод о снижении общей смертности в

группах ФТ [155], тогда как авторы работы CROS-HF [145] не выявили существенного влияния ФТ на выживаемость и частоту госпитализаций. При этом работа Mandsager K. с соавт. [84] охватывает данные 122 007 испытуемых различных протоколов и является на сегодня наиболее обширной по этому признаку.

На примере 2-х крупных метаанализов «ExTra-MATCH Collaborative Group» [155] и CROS-HF [145] видно, что продолжительность программ ФР сильно варьирует - от 6 мес. до 10 лет. При этом более существенное снижение смертности и частоты госпитализаций достигалось при длительности наблюдения $\geq 6,5$ мес. или 28 нед. [155], а по иным данным ≥ 12 мес. [146]. В нашем исследовании средняя длительность наблюдения составила 9,5 мес., медиана наблюдения в HF-ACTION равнялась 2,5 годам. Наибольший срок наблюдения длительностью в 10 лет описан в исследовании Belardinelli et al [278], где в группе ФР было зарегистрировано значимо меньшее число госпитализаций и смертей от ССЗ, а также улучшение КЖ, ТФН и увеличение $VO_{2\text{peak}}$ [278].

Далее нами был проведен многофакторный анализ для выявления предикторов наступления ККТ с последующим построением прогностической модели. По нашим данным с неблагоприятным исходом были ассоциированы: отсутствие ФТ ($p=0,003$), большая длительность клиники ХСН ($p=0,022$), более высокий исходный уровень V_E/VCO_2 ($p=0,039$), а также более низкий исходный уровень АД_{сист} ($p=0,011$). Сделанные нами выводы о негативном влиянии отсутствия ФТ на исход заболевания не противоречат изложенным выше фактам [84, 126, 136, 155, 146, 278].

Вклад большей ДК ХСН в наступление ККТ, наиболее вероятно, можно соотнести с большей тяжестью ремоделирования миокарда и часто более высоким ФК ХСН [15, 16, 49, 115, 117, 226, 242]; также необходимо учитывать нарастание дисбаланса автономной регуляции системы кровообращения на поздних этапах сердечно-сосудистого континуума [Мамонтов О.В., 2020]. Действительно, в нашей выборке больные с длительностью анамнеза СНиФВ ≥ 5 лет преимущественно имели ФВлж $\leq 25\%$ и относились к III ФК. Стоит отметить, что ДК ХСН у наших

испытуемых в целом была небольшой и составляла около 2 [1; 6] лет. По результатам исследования PARADIGM-HF ДК ХСН >5 лет вошла в прогностическую модель достижения первичной ККТ (смерть от ССЗ и госпитализация по поводу ХСН) [224, 229]. В работе «Доступный прогноз» [48] формула определения прогноза больных ХСН включает возраст дебюта ХСН со знаком «-», то есть более раннее начало и, соответственно, большая длительность болезни усугубляют исход.

Вентиляторный эквивалент V_E/VCO_2 является значимым предиктором смерти, имплантации левожелудочкового обхода и ТС при СНиФВ [114, 117]. Сочетание увеличения $V_E/VCO_2 > 40$ и снижения $VO_{2\text{peak}} < 10$ мл/кг/мин определяет наихудший прогноз [9, 117], что сохраняется даже в условиях современной квадротерапии СНиФВ [98]. Согласно нашей формуле, повышение V_E/VCO_2 всего на 1 пункт увеличивает риск достижения ККТ на 8,2%.

Наши данные о негативном влиянии гипотензии на прогноз больных СНиФВ подтверждаются результатами субанализов РКИ у больных с ОДСН [130, 133, 263]. В субанализе исследования PROTECT уровень АД_{сист} был одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного исхода; с наступлением ККТ были также ассоциированы повышение ЧСС и ЧДД, наличие СД, уровень мочевины, холестерина и альбумина в крови. Однако, на нашей выборке мы не получили схожих результатов, что может быть обосновано пребыванием пациентов в стабильной фазе ХСН на момент включения в программу. Уровень мочевины тоже относился к числу факторов, определяющих прогноз. Нами не было получено данных о влиянии наличия ХБП и СКФ на вероятность наступления ККТ, однако, более высокий уровень СКФ был ассоциирован с положительным ответом на ФТ. В исследовании EVEREST у больных с острой декомпенсацией СНиФВ ($\Phi\text{Влж} \leq 40\%$) АД_{сист} < 100 мм рт ст было независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций по поводу ХСН, при этом даже незначительное его повышение обладало протективным эффектом; АД_{сист} < 90 мм рт ст было критерием невключения [82, 103].

Таким образом, полученные нами результаты не противоречат международным данным в этой области. Ограничениями нашей работы можно считать недлительный период наблюдения и небольшую численность выборки. При этом, пациенты, принявшие участие в нашем протоколе, справедливо могут быть отнесены к группе «суперпотребителей» высоких технологий, с неблагоприятным прогнозом. Поэтому они являются целевой популяцией для применения низкоинтенсивных ФТ; валидация полученных нами прогностических моделей на большей выборке больных в условиях современной квадротерапии с применением препаратов группы АРНИ и iSGLT 2 с увеличением сроков наблюдения может обеспечить дополнительную информацию.

4.2 Влияние аэробных физических тренировок на структурно-функциональные показатели миокарда

В мировой литературе информация о влиянии различных режимов ФТ на динамику структурно-функциональных показателей миокарда мало представлена и носит разноречивый характер [12,18, 34, 228, 162, 172, 173, 193,197, 199, 240, 248], а возможности развития обратного ремоделирования на фоне ФР представляют большой интерес.

В ряде экспериментальных работ было показано, что аэробные тренировки улучшают энергетический метаболизм миокарда обоих желудочков, повышая активность оксидативных и гликолитических ферментов [250], а также общую активность креатинкиназ и непосредственно креатинкиназ миокарда ЛЖ [250]. Другими исследователями было выявлено улучшение утилизации глюкозы [147], развитие физиологической гипертрофии миокарда [137, 147, 254]. Так сердце адаптируется к повторяющимся нагрузкам за счет усиления сократительной способности, а также обеспечивающих ее процессов синтеза и транспорта энергии.

Исследование, проведенное у пациентов с перенесенным ИМ и развившемся снижением ФВлж, показало, что проведение ФР способствовало замедлению

темпов ремоделирования ЛЖ: в группе ФТ закономерное после ИМ нарастание КДОлж и снижение ФВлж было менее выраженным [18].

По результатам самого большого на сегодня протокола HF-ACTION не было представлено информации об увеличении ФВлж на фоне ФТ [136].

В работе, выполненной на больных ДКМП (ФВлж $27 \pm 7\%$) после 8 нед. аэробных ФТ умеренной интенсивности было выявлено улучшение диастолической функции ЛЖ, увеличение $VO_{2\text{peak}}$, VO_2 на уровне ЛП и снижение ЧСС покоя. Причем наиболее выраженные изменения были получены в группе с исходным нарушением релаксации ЛЖ, что может быть рассмотрено в качестве предиктора ответа на ФР. Размеры ЛЖ, ФВлж на фоне ФТ достоверно не поменялись. В группе без ФТ достоверной динамики описанных параметров не было выявлено [153]. Также Belardinelli R с соавт. [278] у пациентов СНиФВ (ФВлж $< 40\%$), ишемический и неишемический этиологии, выявили значимое увеличение ФВлж после длительного периода ФР (≥ 5 лет, $p < 0,01$); к 10-ти годам наблюдения разница ФВлж в пользу группы ФТ составила 28% ($p < 0,01$), что указывает на необходимость длительного, а наиболее оптимально пожизненного проведения ФР при СНиФВ для достижения стойкой инверсии ремоделирования миокарда.

В наше исследование были включены пациенты с СНиФВ ишемической и неишемической этиологии, средняя ФВлж исходно была 25 [20; 32]%, в среднем длительность ФТ (дозированной ходьбы) составила 9,5 мес., на момент включения достоверных различий по параметрам ЭхоКГ между группами не было получено. Участники Г_{ЛП} в течение всего периода наблюдения продемонстрировали стойкое обратное ремоделирование миокарда в виде уменьшения выраженности дилатации левых отделов сердца (уменьшение КДОлж, КДРлж и дЛП, степени МН), улучшения сократительной способности ЛЖ (увеличение ФВлж, уменьшение КСОлж, КСРлж), снижение рЛА и уменьшение значимости ТН. В Г_{ст} достоверно уменьшился только дЛП ($p=0,045$), динамика остальных показателей ЭхоКГ была незначимой. Испытуемые Г₀, не получавшие ФТ, продемонстрировали незначимую отрицательную динамику большинства исследованных параметров ЭхоКГ; степень МН и ТН достоверно не изменилась.

В диссертационной работе М. А. Борцовой [12] у «инотроп-зависимых» пациентов (наиболее тяжелой категории больных, ФВлж < 30%, III-IV ФК по NYHA) не было выявлено достоверной динамики параметров ЭхоКГ на фоне проводимой ФР [12], что может указывать на терминальную стадию ХСН, когда инверсия ремоделирования миокарда уже невозможна.

Многоцентровое РКИ WATCHFUL, включившее 202 пациентов с СНиФВ (средняя ФВлж - 32,5%), II-III ФК, после 6 мес. тренировочной ходьбы не выявило улучшения как параметров ЭхоКГ (ФВлж), так и клинико-функционального статуса больных (КЖ, дистанции ТШХ, уровня NT-proBNP). В группе ФТ повседневная активность возросла на 1420 шагов и на 8,2 мин. В рамках данного протокола испытуемые группы ФТ были мотивированы на увеличение своей ежедневной активности + 3000 шагов/сутки, что соответствовало дополнительным 30 мин ходьбы со скоростью около 100 шагов/мин. Для повышения мотивации пациенты были снабжены шагомерами и мобильным приложением, а также через 1, 2, 4 и 5 мес. ФТ проводился телефонный контакт с медицинской сестрой [193]. В нашей работе применялась тренировочная ходьба с индивидуально подобранный скоростью; в течение 2 нед. испытуемые ГЛП и ГСТ тренировались под наблюдением кардиолога-специалиста по ХСН. Кроме того, пациенты получили четкие рекомендации в виде частоты и длительности тренировок, телефонные контакты выполнялись врачом-исследователем ежемесячно. Подобный результат протокола WATCHFUL подтверждает важность структурированного и персонализированного подхода к назначению ФТ у больных СНиФВ [6, 34, 41].

В работе Д. С. Сущевич с соавт. [61] было показано уменьшение КСРлж с $3,80 \pm 0,01$ см до $3,70 \pm 0,01$ см ($p > 0,05$), КСОлж - на 6,8% ($p < 0,05$), КДРлж - с $5,60 \pm 0,08$ см до $5,41 \pm 0,07$ см ($p > 0,05$), КДОлж - на 3,1 % ($p < 0,05$), увеличение ФВлж - на 5,2 % ($p < 0,05$) от исходных величин на фоне ФТ, проводившихся в бассейне. Несколько клинических исследований, направленных на изучение влияния ФР на ВСР у больных СНиФВ, наряду с улучшением баланса ВНС и функционального статуса больных подтвердили возможность инверсии

ремоделирования ЛЖ в виде значимого увеличения ФВлж на фоне ФН умеренной [228] и низкой интенсивности [162].

В диссертационной работе Т.А. Лелявиной [34] на фоне проводимых тренировок было выявлено уменьшение дилатации ЛЖ (КДОлж, КСО лж) и увеличение ФВлж, при этом продолжительность ФТ оказывала существенное влияние на выраженность обратного ремоделирования ЛЖ. Так, в основной группе (ФТ низкой интенсивности, продолжительность сессии 60 мин) у 48% испытуемых ФВлж возросла на $\geq 10\%$, а в подгруппе длительных ФТ низкой интенсивности (продолжительность сессии 90 мин) этого результата достигли 73% больных [34, 41].

Авторы ряда исследований [197, 240, 248] и метаанализов [172, 173, 199] предполагают, что ВИИТ более эффективны в отношении развития инверсии ремоделирования миокарда и улучшения ряда параметров клинико-функционального статуса больных СНиФВ (повышение ТФН, увеличения $VO_{2\text{peak}}$ и восстановления баланса ВНС). Однако, данное мнение оспаривают результаты многоцентрового исследования SMARTEX-HF [148, 245].

Таким образом, вышеизложенные факты дают нам право обсуждать инверсию ремоделирования миокарда на фоне разных режимов аэробных ФТ, но все же преимущественно низкой и умеренной интенсивности; при этом больной должен получить четкие рекомендации по ФТ для достижения оптимального результата. Целесообразно проведение больших многоцентровых протоколов для более углубленного изучения механизмов обратного ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с разным фенотипом ХСН на фоне разных режимов ФТ.

4.3 Влияние аэробных физических тренировок на основные показатели функционального статуса участников исследования

За последние десятилетия сформирована серьезная доказательная база о позитивном влиянии аэробных ФН на функциональные возможности больных СНиФВ [34, 84, 109, 131, 136, 145, 162, 187, 216, 228]; именно аэробные ФТ

составляют основу программ ФР [6, 29, 51, 67, 68]. Тем не менее, дискуссии о выборе наиболее эффективного режима (умеренная интенсивность, ВИИТ) продолжаются и в настоящее время [148, 172, 173, 197, 199, 245, 248].

В одной из первых работ, посвященных применению ФТ при ХСН, у 11 больных СНнФВ (ФВлж 19%), ишемической этиологии, средний возраст которых составил 63 года, после ФТ на велотренажере в течение 8 нед. было выявлено снижение ЧСС на уровне субмаксимальной ФН (ЧСС_{peak}), прирост $\text{VO}_{2\text{peak}}$ с 14,3 до 16,7 мл/мин/кг, увеличение ТФН и продолжительности тренировок, а также уменьшение выраженности одышки [131].

В нашем исследовании на фоне персонализированных аэробных ФТ низкой ($\Gamma_{\text{ЛП}}$) и умеренной интенсивности ($\Gamma_{\text{ст}}$) было выявлено улучшение ряда параметров клинико-функционального статуса испытуемых: переход в меньший ФК ХСН, увеличение $\text{VO}_{2\text{peak}}$, снижение BR, V_E/VCO_2 и ЧСС_{peak} , улучшение КЖ и ТФН. Однако, выраженность данных изменений действительно зависела от выбранного режима ФТ. Так, в основной группе $\Gamma_{\text{ЛП}}$ (ФТ низкой интенсивности) был выявлен выраженный регресс симптомов ХСН в виде перехода из III во II ФК, 28% испытуемых достигли максимальной компенсации на уровне I ФК, кроме того, было отмечено стойкое увеличение КЖ и ТФН. Основные исследованные показатели КРТ тоже достоверно улучшились: возраст уровень $\text{VO}_{2\text{peak}}$, BR и V_E/VCO_2 снизились; однако, ЧСС_{peak} на фоне ФТ уменьшилась незначимо. Как и SDNN, ЧСС представляет собой интегральный показатель вегетативной регуляции сердечной деятельности [2]; ее рост ассоциирован с переходом в больший ФК ХСН и ухудшением прогноза [15, 83, 113, 115]. Тогда как уменьшение ЧСС покоя и ЧСС_{peak} косвенно отражает уменьшение выраженности симпатикотонии и восстановление симпатовагального баланса [109, 228, 240]. Выраженная положительная динамика была отмечена также для Pet CO_2 и кислородного пульса (O_2/HR); V_E возросла несущественно, снизились BR и V_E/VCO_2 , что в совокупности указывает на уменьшение выраженности гипервентиляции, тенденцию к нормализации вентиляционно-перфузионного соотношения в легких, снижение перегрузки легочной системы и, косвенно, повышение СВ. Испытуемые $\Gamma_{\text{ст}}$,

которым назначались ФТ умеренной интенсивности [Клинические рекомендации, 2017; Рекомендации МЗ РФ, 2020], также продемонстрировали переход в меньший ФК ХСН, а компенсации явлений сердечной недостаточности на уровне I ФК достигли 17% пациентов. Значимой динамики параметров КРТ в Г_{ст} не было выявлено; обращает внимание незначительное повышение ЧСС_{peak} со 118 до 121 уд/мин, что отражает менее физиологичный ответ системы кровообращения на ФН и, косвенно, может указывать на восстановление симпатовагального дисбаланса [131, 162, 228]. КЖ пациентов в Г_{ст} имело не стойкую динамику с улучшением к 3 мес. ФТ, снижением до исходных значений к 6 мес. и улучшением к 12 мес. наблюдения. ТФН в данной популяции достоверно не поменялась. В Г₀ с изолированной болезнью-модифицирующей терапией клинические проявления ХСН значимо не поменялись и оставались на уровне III ФК. Кроме того, было отмечено увеличение ЧСС_{peak} со 101 до 123 уд/мин к 12 мес. наблюдения, что может являться косвенным признаком нарастания симпатикотонии [109, 228, 240]. КЖ и ТФН у испытуемых Г₀ имели отрицательную динамику.

Схожие с нашими результаты в виде достижения меньшего ФК ХСН, увеличения VO_{2peak}, уменьшение ЧСС покоя и ряда других показателей ВСР (HF, соотношения LF/HF) в ходе ФТ низкой интенсивности у стабильных больных СНиФВ (ФВлж <35%) были получены G. Malfatto и соавт. [228]. Как и в нашей работе, первый этап ФТ проходил под контролем врачей, а завершающий этап ФТ пациенты продолжали дома (гибридный формат). Отметим, что наиболее полного эффекта пациенты достигли именно на домашнем этапе.

К настоящему времени опубликованы данные ряда работ, где ФТ проводились в гибридном формате с применением телемедицинских технологий. Например, в протоколе TELEREH-HF у больных с ФВлж < 40% на фоне ФТ было отмечено уменьшение тревоги, улучшение КЖ, увеличение VO_{2peak} [129, 262]. При этом предиктором худшего ответа по VO_{2peak} было наличие СД [129]. В нашей работе наличие СД не оказывало влияния на результат ФР. Исследователи из Китая на больных СНиФВ (ФВлж < 35%) репортировали увеличение дистанции ТШХ и КЖ по данным Миннесотского опросника после 2 мес. ФТ (аэробные+силовые) в

гибридном формате с применением мобильного приложения [175]. В отношении тренировок дыхания был сделан противоположный вывод о большей эффективности ФТ на базе медицинского учреждения [174].

Таким образом, ФТ по оригинальному методу не уступают мировым стандартам по влиянию на функциональный статус больных СНиФВ, а по целому ряду параметров (увеличение $VO_{2\text{peak}}$, O_2/HR , снижение BR, V_E/VCO_2 , ЧСС_{peak}; стойкое улучшение КЖ и ТФН) его превосходят. Применение различных режимов ФТ в гибридном формате требует дальнейшего изучения. Ограничением данного формата можно считать период неконтролируемых тренировок, а несомненными преимуществами являются большая доступность для пациентов и увеличение популяции больных, вовлеченных в программы ФР.

4.4 Базовая медикаментозная терапия и динамика доз петлевых диуретиков у участников исследования

Болезнь-модифицирующая терапия пациентов была оптимизирована на момент включения в исследование согласно рекомендациям по ведению СНиФВ того временного периода [29, 139, 140]; достоверных различий в отношении терапии между испытуемыми 3-х групп как исходно, так и в течение всего периода наблюдения не было получено. На момент планирования и проведения большей части исследования АРНИ и iSGLT 2 не были включены в рекомендации по ведению пациентов с СНиФВ, в связи с чем данные препараты не представлены в терапии участников протокола.

Исходно петлевые диуретики (ПД), а именно, торасемид получали 98% пациентов, дозы ПД в 3-х группах значимо не отличались. В настоящее время согласно исследованиям и рекомендациям для амбулаторного ведения может быть выбран как фуро-, так и торасемид [29, 67, 68, 139, 140, 257, 264]. Однако, торасемид обладает лучшей биодоступностью при пероральном приеме (80-100%), более пролонгированным действием и в меньшей степени вызывает рикошетную активацию РААС [106, 110, 257, 264,].

Сложные схемы диуретической терапии, включавшие гидрохлортиазид и ацетазоламид, получали 11% и 18% испытуемых, соответственно. По данному параметру расхождений между группами также не было выявлено.

В Г₀ динамика дозы торасемида была разнонаправленной со снижением к 6-ти мес и последующим нарастанием к 12-ти мес. Участники Г_{ст} продемонстрировали незначительное увеличение потребности в торасемиде с 7,5 до 10 мг, $p=0,78$. Только у пациентов основной группы Г_{лп} было выявлено практически двухкратное, стойкое снижение дозы торасемида к 12 мес., $p=0,0045$.

Снижение дозы ПД у испытуемых Г_{лп} косвенно отражает уменьшение у них выраженности клинических проявлений ХСН и соответствует полученным данным об обратном ремоделировании миокарда ЛЖ и улучшении функционального статуса (увеличение $VO_{2\text{peak}}$, переход в меньший ФК ХСН, улучшение КЖ и ТФН) в данной группе. И, наоборот, более высокие дозы ПД ассоциированы с большей тяжестью ХСН и худшим прогнозом [255, 257, 264].

Большинство исследований, посвященных назначению различных режимов ФТ при СНиФВ, несмотря на подтверждение улучшения параметров функционального статуса больных (переход в меньший ФК, улучшение КЖ, ТФН, увеличение $VO_{2\text{peak}}$) не предоставили информацию о влиянии ФР на динамику дозы диуретиков [18, 136, 162, 193, 228, 240, 245]. Данные о динамике диуретической терапии на фоне ФТ представлены лишь в отдельных работах [62, 196]. Так, в исследовании на пациентах, госпитализированных по поводу ОДСН (ФВлж <45%), добавление дыхательных тренировок к медикаментозной терапии сокращало сроки пребывания в стационаре, ускоряло темпы потери жидкости, способствовало более выраженному уменьшению одышки, снижению потребности в диуретиках, улучшению КЖ, ТФН. Однако, влияния ФТ на исход госпитализации не было выявлено [62].

Авторы субанализа протокола HF-ACTION разделили пациентов на 4 группы в зависимости от статуса приема ПД: 1 - не было ПД, 2 - принимали ПД, 3- начат прием ПД, 3- отмена ПД. Статус ПД оценивали исходно и через 6 мес. наблюдения. 78% испытуемых на момент включения в протокол получали ПД. Пациенты,

получавшие ПД, имели больший ИМТ, более высокий ФК ХСН, у них чаще выявлялся СД. К 6 мес. 3,3% испытуемых была начата терапия ПД, у 5,1% участников ПД были отменены, в 32% случаев доза ПД возросла на 40 [20;40] мг. Взаимосвязи между статусом ПД и КЖ по опроснику КССQ, дистанцией ТШХ и уровнем $VO_{2\text{peak}}$ не было выявлено. Увеличение дозы ПД было ассоциировано с уменьшением дистанции ТШХ и ухудшением результатов опросника КССQ. Статус ПД не оказывал влияния на эффективность ФТ, при этом данных о влиянии наличия ФТ на динамику диуретической терапии не представлено. Взаимосвязи между статусом ПД и частотой госпитализаций и наступления смерти от всех причин не было выявлено [196]. Нами также не было выявлено влияния дозы ПД и ее динамики на прогноз (смерть от ХСН и иных причин, ТС, госпитализации по причине ХСН) или ответ на ФТ.

Таким образом, в нашей работе впервые целенаправленно оценивалась динамика диуретической терапии на фоне ФТ; уменьшение дозы ПД на фоне дозированной ходьбы со скоростью на уровне достижения ЛП подтверждает эффективность данной методики в улучшении клинического статуса больных СНиФВ. Целесообразно проведение более масштабных исследований для уточнения влияния различных режимов ФТ на потребность в диуретиках.

4.5 Влияние аэробных физических тренировок на структурно-функциональные показатели скелетных мышц

Данные биопсии различных групп скелетных мышц (икроножная мышца, четырехглавая мышца бедра, диафрагма и т.д.) при ХСН указывают на развитие генерализованной миопатии с разнообразными морфометрическими (дезорганизация миофибрилл и компонентов цитоскелета, преобладание мышечных волокон II типа над I, снижение плотности капилляров по отношению к числу МВ, вазоконстрикция, фиброз) [76, 93, 173, 185, 246, 258] и метаболическими (снижения размеров и плотности митохондрий, преобладание анаэробного пути метаболизма над оксидативными процессами) отклонениями [206, 212, 243]. По

мере естественного течения сердечной недостаточности данные изменения усугубляются.

Изменения периферических мышц при ХСН сходны с таковыми при иммобилизации и старении [258], а одним из важнейших факторов, способствующих поддержанию и нарастанию ремоделирования скелетных мышц, является гиподинамия [76, 198, 258].

Базовая медикаментозная и электрофизиологическая терапия в большей степени воздействуют на структурно-функциональные показатели миокарда и центральную гемодинамику, в меньшей степени оказывая влияние на вариабельность сердечного ритма и скелетные мышцы. Поэтому влияние ФТ на морфофункциональные параметры скелетных мышц представляет особый интерес.

В ряде работ было показано положительное влияние ФТ на основные морфологические и метаболические характеристики скелетной мускулатуры. Так, Zoll J. с соавт. [215] на группе здоровых добровольцев выявили ряд позитивных отличий скелетных мышц и функционального статуса испытуемых в соответствии с их уровнем физической активности, а именно были сформированы 3 группы: 1 – малоподвижные, 2 – умеренная активность и 3 – атлеты. Всем участникам было выполнено КРТ с оценкой $VO_{2\text{peak}}$, биопсия четырехглавой мышцы бедра. Участники 2 и 3 групп продемонстрировали значимо более высокий уровень $VO_{2\text{peak}}$, $p=0,02$, большее содержание МВ I типа, $p < 0,05$, уровень ЛДГ был незначимо выше в группе атлетов.

В протоколе Sullivan M.J. et al. [246] были сформированы 2 группы. Всем участникам выполнялось КРТ и биопсия четырехглавой мышцы бедра. В 1-ю группы были включены пациенты с СНиФВ ($n=11$; ФВлж составила $21\pm8\%$), снижением $VO_{2\text{peak}}$ до $13+3,3$ мл/мин/кг, преимущественно III ФК ($n=6$); во 2-ю группу были включены здоровые индивиды ($n=9$; $VO_{2\text{peak}}$ до $30,2+8,6$ мл/мин/кг). В группе СНиФВ исходно были значимо снижены $VO_{2\text{peak}}$, кровоток в нижних конечностях и активность СДГ, $p=0,0007$, повышенено содержание лактата артериальной крови и мышц. Уровень кровотока, а также содержание лактата крови оценивали в покое и на высоте ФН. Полученные данные позволили авторам сделать

вывод о значимом нарушении ответа на ФН у пациентов с СНиФВ в сравнении со здоровыми субъектами в виде быстрого нарастания ацидоза в ответ на нагрузку, выраженного снижения ТФН.

В наше исследование были включены пациенты с СНиФВ, преимущественно III ФК; биопсия икроножной мышцы выполнялась только участникам основной группы (ФТ низкой интенсивности), мужчинам, исходно и через 3-6 мес ФТ. Нами было выявлено значимое снижение активности ЛДГ на фоне аэробных тренировок в гликолитических МВ и выраженное, но статистически незначимое снижение активности ЛДГ в окислительных МВ. Вместе с повышением активности ЩФ этот факт может косвенно отражать улучшение кровоснабжения скелетных мышц и в результате - улучшение их функционального состояния.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают научные представления о влиянии ФТ не только на параметры функционального статуса больных ХСН, но и на морфофункциональные показатели скелетных мышц. При этом повышение активности ЩФ (эндотелиальная функция), нормализация обменных процессов в МВ (снижение активности ЛДГ) на фоне ФН сопровождались инверсией ремоделирования миокарда ЛЖ, повышением $VO_{2\text{peak}}$, переходом в меньший ФК ХСН, улучшением КЖ, а также снижением дозы торасемида, что отражает системное влияние проведенного вмешательства.

4.6 Вариабельность ритма сердца: возможности восстановления утраченного баланса автономной регуляции сердечной деятельности на фоне аэробных физических тренировок

Легкая нерегулярность (вариабельность) синусового ритма является физиологической нормой, стойкое ее снижение или полная утрата при ХСН отражает повышенную активность ЭРФ и дисфункцию автономной регуляции системы кровообращения, лежащих в основе развития и прогрессирования этого синдрома [15, 32, 85, 90, 108, 204, 205, 237, 268].

Анализ ВСР был выполнен 37 пациентам из ГФТ, имевшим стойкий синусовый ритм, с использованием записей СМ-ЭКГ [2, 20, 53, 55]. Доля пациентов, имевших искусственный водитель ритма (ПЭКС, ИКД или СРТ-Д), составила 14%; для анализа ВСР у них были использованы участки ЭКГ с собственным ритмом, соответственно, наличие имплантированного устройства не оказывало существенного влияния на ВСР. Препараты, обладающие хронотропным, батмотропным или дронотропным эффектами, могут влиять на ВСР [2, 170]. Однако, ни один из 37-ми испытуемых не принимал препараты наперстянки; все пациенты получали β -блокаторы в оптимальной или максимально переносимой дозе, у трети участников в схему лечения входил амиодарон и у 14% ивабрадин. Базовая терапия ХСН также оказывает влияние на вегетативную регуляцию сердечной деятельности [2, 170, 202]. Отметим, что в нашей работе медикаментозная терапия была оптимизирована к моменту включения в исследование и достоверно в ходе его не поменялась.

Однако, изолированная медикаментозная терапия не всегда способна скорректировать автономный дисбаланс [99, 154, 228]. Так, в исследовании Rydlewska A. с соавт. [99] у 9 из 17 пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, уже после стабилизации состояния и коррекции терапии в условиях стационара повторился эпизод декомпенсации ХСН, что сопровождалось ухудшением показателей ВСР (выраженное снижение SDNN и RMSSD, повышение LF). Хирургические методики нейромодуляции, включающие стимуляцию блуждающего нерва [112, 157, 269] и спинного мозга [116], на сегодняшний день не вошли в рутинную практику [210].

ФТ способствуют восстановлению баланса автономной регуляции кровообращения [109, 131, 149, 162, 195, 202, 216, 228]. Одним из первых A.J. Coats с соавт. [109] в исследовании на 17 мужчинах с СНиФВ (ФВлж 19,6%), II-III ФК по NYHA, на фоне ФТ наряду с увеличением $VO_{2\text{peak}}$ и ТФН, продемонстрировали по данным ЭКГ покоя улучшение ряда параметров анализа ВСР (увеличение HF и разброса R-R-интервала, снижение LF), что косвенно отражало снижение активности симпатического отдела ВНС и подтверждалось понижением

плазменного уровня норэpineфрина. В дальнейшем в ряде экспериментальных работ было показано снижение тонуса симпатического звена ВНС [111, 149] и увеличение парасимпатических на регуляцию ЧСС через активацию барорефлекса на фоне ФТ [150, 195, 209].

В нашем исследовании были получены схожие данные о влиянии аэробных тренировок на ВНС. Так, к 6 мес. ФТ VLF в течение ночи статистически недостоверно снизился, его Δ составила -19% ($p=0,079$); выявленная тенденция к снижению VLF сохранялась на протяжении всего времени наблюдения, Δ была равна -2,4% ($p=0,661$); LF и HF значимо не поменялись. Также было отмечено незначительное увеличение SDNN во всех временных блоках в течение 12 мес.; значимое увеличение было получено для pNN50 и RMSSD в блоке за 5 мин перед сном к 6 мес.: Δ pNN50 составила 100% ($p=0,025$), Δ RMSSD равнялась 59% ($p=0,031$). SDNN представляет собой интегральный показатель вегетативной регуляции системы кровообращения; HF, pNN50 и RMSSD косвенно отражают тонус парасимпатического отдела ВНС, а LF и VLF – активность симпатического звена [2, 169, 170]. Таким образом, полученные нами результаты косвенно указывают на восстановление симпатовагального баланса регуляции сердечной деятельности с увеличением активности парасимпатического отдела ВНС и уменьшением выраженности симпатикотонии на фоне ФТ.

Схожие результаты в виде увеличения SDNN и RMSSD после 16 нед. ФТ были получены K. Murad и соавт. [152] на 66 пациентах с СНнФВ и СНсФВ. Авторы описывают значимое увеличение SDNN, тогда как мы не получили достоверного роста данного параметра и скорее можем констатировать поддержание его уровня на фоне ФТ и небольшую тенденцию к росту. Нельзя исключить вклад в это расхождение особенностей выборки у K. Murad с соавт. [152], поскольку они целенаправленно включали пациентов старшего возраста 69 ± 5 лет для оценки влияния у них ФТ на ВСР, средний возраст наших испытуемых составил $52,4\pm7,4$ лет. Кроме того, K. Murad и соавт. [152] для анализа ВСР регистрировали ЭКГ покоя в течение 15 мин, а мы использовали записи СМ-ЭКГ. Различия в динамике

SDNN и RMSSD между больными СНиФВ и СНпФВ авторы не выявили ($p = 0,06$) [152].

По нашим данным HF на фоне ФТ достоверно не поменялся, тогда как группой итальянских кардиологов на схожей выборке пациентов с СНиФВ (ФВлж $<40\%$) был описан рост HF и RMSSD, что является косвенным признаком повышения тонуса парасимпатического отдела ВНС [162]. Из отличий стоит отметить более высокую ФВлж $32,12 \pm 7,5\%$ и меньший ФК ХСН I-II в зарубежной относительно нашей выборки, где ФВлж составила 25 [19; 29]%, а ФК соответствовал III [II; III]. Кроме того, в данной работе отмечена ценность исходного значения HF < 150 мсек и RMSSD < 20 мсек как предиктора положительного ответа на ФТ по ФВлж, ФК ХСН и дистанции ТШХ [162].

В нашем исследовании не было получено достоверных данных о влиянии исходного уровня ВСР на эффективность ФТ, при этом LF в течение суток (24LF) показал свою значимость как предиктор неблагоприятного исхода у больных СНиФВ на фоне оптимальной болезнь-модифицирующей терапии и ФТ.

Участникам нашей программы назначались аэробные тренировки низкой и умеренной интенсивности, эффективность и безопасность которых хорошо изучена [84, 109, 131, 136, 145, 162, 216, 228]. Так, Malfatto G. с соавт. [228] показали высокую результативность ФТ низкой интенсивности в увеличении $VO_{2\text{peak}}$ и восстановлении симпатовагального баланса (LF/HF). Некоторые исследователи предполагают, что ВИИТ более эффективны в отношении инверсии ремоделирования миокарда (увеличении ФВлж), восстановления баланса ВНС (снижение ЧСС покоя, увеличение HF), чем ФТ умеренной интенсивности [240]. Однако, данная информация получена на небольшой выборке ($n=60$), и, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, полученные нами результаты соответствуют мировым представлениям о влиянии физических тренировок на ВСР. Определенным ограничением нашей работы может считаться возрастной диапазон 18-65 лет, а направлением для будущих исследований может быть изучение влияния ФТ на

автономную регуляцию сердечной деятельности у пожилых пациентов с СНиФВ на большей выборке.

4.7 Вариабельность ритма сердца: прогностическая значимость отдельных параметров при сердечной недостаточности

Показатели ВСР характеризуются умеренной прогностической ценностью в отношении наступления смерти от прогрессирования сердечной недостаточности и аритмических событий [15, 113, 115, 225, 226, 242]. Поэтому особый интерес представляет построение многофакторных моделей, позволяющих учитывать комбинацию факторов (клинический статус больного, стадию и длительность клиники ХСН, ФК ХСН и т. д.).

В нашем исследовании ККТ (трансплантация сердца или госпитализация или смерть от прогрессирования сердечной недостаточности) к 6 мес. достигли 14% участников в Г_{ФТ} (n=5); по результатам многофакторного анализа в модель вошли 2 наиболее качественных предиктора: стадия ХСН и LF в течение суток (24LF). Учитывая возможность сбора анамнеза и проведения СМ-ЭКГ в большинстве клиник, данные предикторы можно считать рутинными.

Стадия ХСН отражает тяжесть ремоделирования системы кровообращения (ФВлж, размеры и объемы ЛЖ), выраженность клинических проявлений (выраженность застойных явлений, частоту госпитализаций) и соотносится с тяжестью нарушений регуляции системы кровообращения [Мамонтов О.В., 2020], что сказывается на исходе заболевания. В ряде исследований прогностические модели наступления смерти наряду с параметрами ВСР включали ФВлж без указания значения или ее снижение < 30% [15, 113, 115]; в других работах встречается кардиоторакальный индекс, КДРлж [226, 242]. Наиболее часто в прогностических моделях больных СНиФВ фигурирует ее ФК. По мере увеличения тяжести клинических проявлений ХСН от II к IV ФК снижаются практически все

параметры ВСР, нарастает выраженность синусовой тахикардии, увеличивается частота желудочковых нарушений ритма и ухудшается прогноз [15, 83, 113, 115].

Среди показателей ВСР наиболее хорошо изученным предиктором смерти от прогрессирования ХСН считается SDNN [113], крайне неблагоприятно его снижение < 50 мсек [15, 113, 226]. При этом увеличение SDNN на каждые 10 мсек снижает риска смерти от прогрессирования ХСН на 20% [225]. Вероятно, данная значимость SDNN обусловлена тем, что он отражает баланс автономной регуляции сердечной деятельности [2]. Другим интегральным показателем баланса ВНС является ЧСС [2]. Выраженность синусовой тахикардии связана с тяжестью клинических проявлений СНиФВ и частотой наступления смерти от всех причин [15, 83]. В нашей работе ЧСС покоя испытуемых существенно не менялась в ходе наблюдения; ЧСС на пике ФН (ЧСС_{peak}) незначительно снизилась в $\Gamma_{\text{ЛП}}$, участники $\Gamma_{\text{ст}}$ продемонстрировали ее несущественный рост, тогда как у пациентов в Γ_0 было отмечено выраженное увеличение ЧСС_{peak} . Ни ЧСС покоя, ни пиковая ЧСС не были связаны с достижением какой-либо из ККТ или с ответом на ФТ, при этом следует учесть, что все испытуемые получали оптимальные или максимально переносимые дозы β -блокаторов [29, 67, 68].

Параметр LF является маркером активности симпатического отдела ВНС [2]; по данным ряда работ он ассоциирован с наступлением смерти от ВСС [242] и от всех причин [15, 115]. В нашей работе LF в течение суток был ассоциирован с наступлением ККТ (трансплантация сердца или госпитализация или смерть от прогрессирования сердечной недостаточности).

Таким образом, модель, полученная на основании стадии ХСН и 24 LF является значимой, $p=0,002$, и обладает хорошей прогностической силой. Она объединяет выраженность ремоделирования миокарда и тяжесть дисбаланса автономной регуляции сердечной деятельности с характерным для ХСН преобладанием активности симпатического звена ВНС. Для изучения преимуществ различных режимов ФТ в отношении улучшения ВСР целесообразно планирование более длительного исследования на большей выборке.

4.8 Оценка типов ответа на проводимые аэробные физические тренировки и их вероятных предикторов

В настоящее время не существует четкой системы критериев для оценки ответа больных ХСН на ФТ, также мало изучены факторы, способные повлиять на эффективность ФР. В ряде исследований оценивалось влияние наличия СД [129], ХОБЛ [101] и медикаментозной терапии, например статуса и дозы ПД [196] на динамику ТШХ и $VO_{2\text{peak}}$. Нами не было выявлено связи между наличием СД и ХОБЛ с динамикой основных исследованных параметров (ФВлж, ФК ХСН, $VO_{2\text{peak}}$, КЖ и ТФН), вероятно, может быть обусловлено небольшим числом пациентов с данной коморбидностью и достижением ее максимальной компенсации к моменту начала ФТ. СД тип 2 в нашем исследовании имели 18% участников, а ХОБЛ был ранее диагностирован у 24% испытуемых. По полученным нами данным доза ПД и ее динамика также не были ассоциированы с результатом ФТ.

Работы, целенаправленно запланированные для поиска предикторов ответа на ФР, не найдены; исследования, направленные на определение типов ответа на ФТ единичны [80, 91, 188, 221]. Только в отдельных работах, выполненных на небольших группах пациентов, или в субанализах РКИ рассматривалось влияние исходного статуса пациентов на результат ФТ [101, 127, Pandey et al., 2022; 172, 173]. В российской практике также недавно было проведено исследование, посвященное комплексной ФР больных ХСН [31]. Авторами нескольких метаанализов подмечено более выраженное увеличение ТФН [173] и $VO_{2\text{peak}}$ [172] в ходе ВИИТ у пациентов с более низким ИМТ. В мировой литературе представлены лишь отдельные работы, где авторы применяли термины «ответ», «неответ» в отношении результативности ФТ [80].

Для выявления предикторов ответа на ФТ в нашем исследовании были использованы суммарно данные пациентов из 2-х групп ФР ($\Gamma_{\text{ФТ}}$).

Поиск возможных предикторов ответа на персонифицированные ФТ проводился в **2 этапа**:

1. Выявление типов ответа по основным исследованным параметрам ЭхоКГ и функционального статуса пациентов;
2. Поиск предикторов ответа на проводимые ФТ и построение многофакторной модели, предсказывающей вероятность положительного результата.

В качестве параметров для оценки эффективности ФТ были выбраны: ФВлж, ФК ХСН, $VO_{2\text{peak}}$, КЖ и ТФН, в комплексе наиболее полно отражающие динамику инверсии ремоделирования миокарда и клинического статуса испытуемых. Для определения типов ответа были введены критерии эффективности ФТ: увеличение ФВлж на 5 % и более от исходного уровня; увеличение $VO_{2\text{peak}}$ на 10% и более от исходного уровня; переход в меньший ФК ХСН; улучшение КЖ на ≥ 5 баллов и ТФН на ≥ 10 баллов от исходного уровня.

В протоколах, посвященных изучению ФТ при СНиФВ, приводятся различные результаты увеличения $VO_{2\text{peak}}$: в HF-ACTION прирост составил 4% [136], у R. Belardinelli +18% [227], в работе Ю.Л. Беграмбековой также представлена цифра 18% [31]. Нами было принято решение рассматривать в качестве ответа на ФТ по $VO_{2\text{peak}}$ увеличение его уровня $\geq 10\%$, тогда пациента считали респондером (Р); прирост $< 10\%$ признавали неответом, пациент – нереспондером (НР); любое снижение $VO_{2\text{peak}}$ от исходного уровня рассматривали как прогрессию, пациент – прогрессор (П), а нормализацию $VO_{2\text{peak}}$ как сверхответ, пациент – суперреспондер (СР). Суммарно по динамике $VO_{2\text{peak}}$ на проводимую ФР положительно ответили (Р+СР) 56% участников ГФт.

По аналогии с динамикой $VO_{2\text{peak}}$ ранжировали ответ по ФВлж, КЖ и ТФН в соответствии с критериями. Переход в любой меньший ФК ХСН расценивался как ответ (Р), пребывание в исходном ФК – неответ (НР), переход в больший ФК – прогрессия (П), а компенсация явлений ХСН на уровне I ФК считалась суперответом (СР). 75% пациентов по динамике ФК положительно ответили на проводимое вмешательство.

Уровень прироста ФВлж на 5% от исходного был выбран с учетом представленных на сегодня в литературе данных об обратном ремоделировании

ЛЖ [12, 18, 19, 34, 61, 162, 172, 173, 193, 197, 199, 228, 240, 248]. Респондерами и суперреспондерами по ФВлж были 66% испытуемых Г_{ФТ}.

По данным исследований и крупных метаанализов для оценки КЖ использовались различные опросники: Канзасский (KCCQ), Миннесотский (MLHFQ) и SF-36 [31, 136, 145, 155, 175]. В нашей работе был использован болезнь-специфичный Миннесотский (MLHFQ) опросник. По динамике КЖ положительно ответили на ФТ 65% пациентов.

Динамика ТФН оценивалась по увеличению длительности КРТ, дистанции ТШХ [193]. Нами был использован опросник для определения физической активности (составлен на основании материалов International Physical Activity Study). Положительная динамика ТФН (Р+СР) была выявлена у 69% участников.

В ходе дальнейшего анализа стало очевидно, что у одного и того же пациента может иметь место разнонаправленная динамика нескольких из исследованных параметров. Поэтому было принято решение для комплексной оценки воздействия на организм считать ответом сочетание положительной динамики (Р или СР) по 4 из 5 рассмотренных выше показателей. Данному требованию удовлетворяло 58,8% пациентов из Г_{ФТ} (n=40).

Во время второго этапа был проведен поиск предикторов, оказавших влияние на достижение пациентами ответа на ФТ. С учетом данных мировой литературы, а также проведенного нами предварительного исследования корреляционных связей параметров исходного статуса больных с динамикой ФВлж, ФК ХСН, VO_{2peak}, КЖ и ТФН на роль предикторов ответа были выбраны следующие показатели: давность клиники ХСН (ДК ХСН); исходные уровни АД_{сист} 1, VO_{2peak} 1, КДОлж1, КСОлж1 и их динамика в виде Δ; а также исходные уровни гемоглобина, натрия, мочевой кислоты в крови, СКФ по MDRD; режим тренирующей нагрузки (РТ_{лп}, РТ_{ст}), возраст, пол.

Таким образом, были построены две регрессионные логистические модели, обе хорошего качества:

1. Модель 1 включила VO_{2peak} и режим тренировок (РТ_{лп}, РТ_{ст});

2. Модель 2 включила более рутинные показатели: АД_{сист}1, режим тренировок (РТ_{ЛП}, РТ_{ст}) и СКФ по MDRD

Согласно Модели 1 с наступлением успеха был ассоциирован более высокий исходный уровень $VO_{2\text{peak}}$ и режим тренировок, а именно тренировки низкой интенсивности [34, 43].

По данным одной из первых работ, посвященных влиянию исходного статуса больных СНиФВ на эффективность ФТ, не выявлено связи между уровнем ФВлж и функциональным статусом пациентов с СНиФВ до начала тренировок; по их данным исходное значение ФВлж не оказывало влияния на динамику $VO_{2\text{peak}}$ в ходе ФТ. Обращает внимание их вывод о том, что чем ниже был исходный уровень $VO_{2\text{peak}}$, тем больше он возрос после ФТ [221]. Этот факт указывает на важность построения многофакторных моделей, которые позволяют разносторонне оценивать вклад различных параметров в результативность ФР.

В соответствии с Моделью 2 на наступление успеха влияли более высокое исходное АД_{сист}, режим ФТ (интенсивность на уровне достижения ЛП) и более высокая СКФ по MDRD. Так, например, повышение исходного АД_{сист} на 1 мм рт ст увеличивало вероятность положительного ответа на персонализированные аэробные тренировки на 9,2% (p=0,008). Более высокий исходный уровень СКФ также оказывал позитивное влияние на эффективность ФТ, так его повышение на 1 мл/мин увеличивало вероятность успеха на 8,6% (p=0,006). Но наиболее существенное влияние на исход тренировок оказывал выбранный режим ФР: назначение персонализированных ФТ на основании достижения ЛП в ходе КРТ повышало вероятность успеха на 27% (p=0,009). В нескольких РКИ у больных с ОДСН оценивалась значимость снижения СКФ и гипотензии в отношении развития неблагоприятного исхода [130, 133, 263]. В субанализе протокола HF-ACTION были рассмотрены взаимосвязи параметров исходного статуса больных, так, снижение СКФ < 30 мл/мин было ассоциировано с более низким уровнем $VO_{2\text{peak}}$ (<14 мл/мин/кг), старшим возрастом (> 75 лет), наличием СД тип 2 и ХСН III-IV ФК по NYHA. Однако, вклад данных факторов в динамику $VO_{2\text{peak}}$ не представлен [177].

К настоящему времени в ряде работ были показаны преимущества ФТ низкой интенсивности [34, 228].

Таким образом, полученные модели позволяют оценить у пациента вероятность ответа на выбранный режим ФТ (низкая или умеренная интенсивность) с применением как более сложных ($VO_{2\text{peak}}$), так и достаточно рутинных показателей ($A\dot{D}_{\text{сист}}$, СКФ). Применяя любую из предложенных моделей, можно выбрать максимально персонифицировать подход к назначению ФТ и выбрать более оптимальный режим для конкретного реципиента. Дальнейшим направление может стать планирование исследований на больших выборках пациентов с разным фенотипом ХСН для поиска путей оптимизации подбора тренирующей ФН.

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, испытуемых 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АД_{диаст} – артериальное давление диастолическое, офисное, измеренное сидя

АД_{сист} – артериальное давление систолическое, офисное, измеренное сидя

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АП – анаэробный порог

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II типа

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ - аденоинтрифосфат

ВИИТ - высокоинтенсивные интервальные тренировки

ВНС – вегетативная нервная система

ВП – вентиляторный порог

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ВСС – внезапная сердечная смерть

Глп - группа, где интенсивность тренировок была подобрана на основании определения лактатного порога

Гст - группа, где тренировки назначались на основании существующих стандартов

Гфт – группа, суммарно включившая пациентов из обеих групп тренировок

Г₀ - группа, где тренировки не назначались

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ДК ХСН – длительность клиники сердечной недостаточности, выраженная в годах

ДМ – дыхательная мускулатура

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

И-АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМТ – индекс массы тела

КАГ - коронароангиография

КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДРлж - конечно-диастолический размер левого желудочка

КЖ – качество жизни

ККТ – комбинированная конечная точка

КРТ – кардиореспираторный тест

КСОлж – конечно-sistолический объем левого желудочка

КСРлж - конечно-sistолический размер левого желудочка

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – лактатный порог

МВ – мышечное волокно

МДВ – максимально должны величины

МСС – модуляция сердечной сократимости

МХ – митохондрии

НИО СН – научно-исследовательское общество сердечной недостаточности

НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр

НР - нереспондер

НУП – система натрийуретических пептидов

ОДСН – остро декомпенсированная сердечная недостаточность

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность

П – прогрессор

ПД – петлевой диуретик

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

Р - респондер

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РТ_{ЛП} – тренировки, интенсивность которых была подобрана на основании определения лактатного порога

РТ_{СТ} – тренировки согласно существующим стандартам

САС – симпатоадреналовая система

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СК – стволовые клетки

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы

СНиФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

СР - суперреспондер

ССС – сердечно-сосудистая система

ТРК - точка респираторной компенсации

ТС – ортотопическая трансплантация сердца

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УДД - уровень достоверности доказательств

УО – ударный объем

УУР - уровень убедительности рекомендаций

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ФГБОУ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

ФГБУ - федеральное государственное бюджетное учреждение

ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности

ФН – физическая нагрузка

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – физическая реабилитация

ФТ – физические тренировки

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧСС_{peak} - частота сердечных сокращений на пике физической нагрузки

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма

ЭРФ - эргорефлекс

ЭхоКГ – эхокардиография

β-блокаторы – бета-адреноблокаторы

β-адренорецепторы - бета-адренорецепторы разных типов (α-, β -)

СО₂ – углекислый газ

CRT/CRT-D – имплантируемое устройство для кардиоресинхронизирующей терапии без или с функцией дефибриллятора

дЛП – диаметр левого предсердия

HF – высокочастотный компонент спектральной мощности

iSGLT 2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

LF - низкочастотный компонент спектральной мощности

MET - метаболический эквивалент, оценивается как энергопотребление данной деятельности, разделенное на энергопотребление покоя: 1 MET соответствует 3,5 мл кислорода/кг/мин в состоянии покоя

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

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

NT-proBNP- N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

О₂ - кислород

РТСА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

рЛА – расчетное давление в легочной артерии

RCP – точка респираторной компенсации

RER – дыхательное газообменное соотношение

RMSSD - квадратный корень из суммы квадратов разностей величин

последовательных пар интервалов NN (RR-интервалы синусового ритма)

SDNN - стандартное отклонение величин интервалов NN за весь оцениваемый период времени

SDNN index — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделён период регистрации

VCO₂ - количество выделенной углекислоты

V_E – минутная вентиляция

V_E/VCO₂ - вентиляторный эквивалент по углекислоте

V_E/VO₂ - вентиляторный эквивалент по кислороду

VLF - очень низкочастотный компонент спектральной мощности

VO₂ - объем поглощаемого кислорода

VO₂ peak – пиковое поглощение кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева, А. М. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности. / А. М. Алиева, Е. З. Голухова, Т. В. Пинчук // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – Т. 14, № 6. – С. 47-52.
2. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации / Р.М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–83.
3. Анализ показателей структуры вариабельности ритма сердца у здоровых лиц по данным PP- и RR- интервалов / Г. Г. Иванов, В. Е. Дворников, С. Сбейтан [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2007. – № 4. – С. 26 -34.
4. Анализ сведений о распространенности сердечной недостаточности, летальности и нагрузке на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах Российской Федерации / Н. Э. Звартай, А. Е. Соловьева, Г. В. Ендубаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 9 -15.
5. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О. А. Иванова, Е. В. Игнатьева, Т. А. Лелявина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 79-86.
6. Арутюнов, А.Г. Кардиореабилитация / А. Г. Арутюнов, А. К. Рылова, О.И. Костюкевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 336 с.
7. Антифибротические эффекты ингибиторов натрий- глюкозного ко-транспортера 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью / Ю. С. Игнатова, С. Ю. Шустер, Т. Б. Печерина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 82-88.
8. Беленков, Ю. Н. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков / Ю. Н Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев. // Журнал Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, № 1. – С. 4-6.

9. Березина, А. В. Кардиопульмональное тестирование в кардиологии / А. В. Березина, А. В. Козленок. // Трансляционная медицина. – 2014. – Т. 2. С. 13-17.
10. Березина, А. В. Кардиопульмональный нагрузочный тест: физиологические основы, методология, интерпретация результатов. Пособие для врачей / Составители: к. м. н. А. В. Березина, к. м. н. М. И. Бутомо. Под редакцией: зав. кафедрой факультетской терапии член-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто. СПб.: Издательство СПбГМУ 2008. – 47 с.
11. Биохимия специализированных клеток. Методическое руководство / Л. В. Галебская, И. Л. Соловцова, Е. В. Рюмина [и др.]. СПб.: Издательство СПбГМУ 2003. – 126 с.
12. Борцова М. А. Физическая реабилитация пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью, длительно получающих инотропную терапию Дис. канд. мед. наук: 20.09.22 / М. А. Борцова. - СПб, 2022. 195 с.
13. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология (Функциональная морфология клеток и тканей человека) / В. Л. Быков. – СПб.: СОТИС, 2013. – 498 с.
14. Быков, В. Л. Частная гистология человека (Краткий обзорный курс) / В. Л. Быков. – СПб.: СОТИС, 2002. – 281 с.
15. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания / Г. Н. Арболишвили, В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова [и др.] // Журнал Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 12. – С. 4–11.
16. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин. // Журнал Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С.91-100.
17. 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. – Том 25, № 6. – С. 112 -116.
18. Влияние регулярных дозированных физических нагрузок на течение недостаточности кровообращения у больных в постинфарктном периоде / Г. П.

- Арутюнов, А. А. Вершинин, А. В. Розанов [и др.] // РМЖ. – 1999. – № 2. – С.62-66.
19. Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке / М. А. Борцова, Е. А. Демченко, А. Е. Баутин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, №5. – С.526-542.
20. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц / С. А. Бойцов, И. В. Белозерцева, А. Н. Кучмин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 57–60.
21. Галенко, В. Л. Предикторы ответа на физические тренировки у больных ХСНФВ / В. Л. Галенко, Т. А. Лелявина, М. Ю. Ситникова // Журнал Кардиология. – 2018. – Том 58, № 4. – С. 22-29.
22. Гарднер, Р. С. Сердечная недостаточность / Р. С. Гарднер, Т. А. МакДоналд, Н. Л. Уолкер; под ред. С. Н. Терещенко. Москва. МЕДпресс-информ, 2014. - 359 с.
23. Гиляревский, С. Р. Современные подходы к интерпретации результатов клинических исследований по оценке эффективности терапии для лечения сердечной недостаточности. Анализ результатов рандомизированных исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPERORReduced и VICTORIA / С. Р. Гиляревский, Ю. В. Мареев // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. –С.14 – 22.
24. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников, В. М. Сербул [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №2. – С. 98-108.
25. Горбачева, А. К. Вариабельность ритма сердца и ее перспективы в практике антропологических исследований (обзор) / А. К. Горбачева, Н. К. Голубева, Т. К. Федотова // Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология. – 2020. – № 3. – С. 32 - 45.
26. Дадашова, Г. М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности / Г. М. Дадашова // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 1. – С. 71 – 75.

27. Дадашова, Г. М. Гендерные и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц / Г. М. Дадашова // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 54-58.
28. 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. – Том 13, № 310. – С. 16-20.
29. Клинические Рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность: хроническая (XCH) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3-40.
30. Клинические рекомендации. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. Год утверждения: 2023 / Г. А. Акопов, Г. В. Анискеевич, О. Л. Барбаш [и др.]. [Электронный ресурс] // In: Kemcardio. [Internet]. Режим доступа: <https://kemcardio.ru/files/266/kr762.pdf>.
31. Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на клинико-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование / Ю. Л. Беграмбекова, Н. А. Карападзе, А. Г. Плисюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, № 2. – С. 21-28.
32. Конради, А. О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. / А. О. Конради // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 4, № 102. – С. 52 – 63.
33. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. – 3-е изд., испр. и доп. / М. С. Кушаковский. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2007. – 672 с.: ил.

34. Лелявина Т.А. Персонализированная физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью – патофизиологическое обоснование и оценка. Дис. докт. мед. наук: 21.11.22 / Т. А. Лелявина. - СПб, 2022. 273 с.
35. Липченко, А. А. Использование физических тренировок для реабилитации больных с постинфарктной сердечной недостаточностью / А. А. Липченко, Ю. Л. Фомин // Журнал Кардиология. – 1987. – Т. 3. – С. 48-52.
36. Мамонтов О. В. Автономная дисфункция кровообращения на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Прогностическое и клинико-патогенетическое значение. Дис. докт. мед. наук: 25.12.2020 / О. В. Мамонтов. – СПб, 2020. 305 с.
37. Место холтеровского мониторирования ЭКГ в новых российских рекомендациях по нарушениям ритма и проводимости сердца / Ю. В. Шубик, М. М. Медведев, М. А. Батурова [и др.] // Вестник Аритмологии. – 2020. Т. 27, № 3. – С. 58-67.
38. Мультифакториальный анализ эффективности физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью / В. Л. Галенко, Т. А. Лелявина, М. А. Борцова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2015. – Том № 1, Больница — все для ЛПУ. – С. 25-31.
39. Обрезан, А. Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции/ А. Г. Обрезан, Н. В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.9, № 149. – С. 83-92.
40. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков [и др.] // Журнал Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 3. – С. 42-51.
41. Патент Российской Федерации, RU 2 574 901 C1. Индивидуализированный способ определения биологических резервов адаптации организма к физической нагрузке (Текст) / Лелявина Т.А., Ситникова М. Ю. – № 2014139641/15; заявл. 30.09.2014; опубл. 10.02.2016 Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) № 4. – С. 1-11.
42. Патент Российской Федерации, RU 2 789 272 C1. Неинвазивный способ выявления изменения содержания молочной кислоты в крови больных хронической сердечной

- недостаточностью при помощи протокола тредмил-теста с непрерывно возрастающей физической нагрузкой (Текст) / Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л. [и др.]. – № 2022102976; заявл. 07.02.2022; опубл. 31.01.23 Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) № 4. – С. 1.
43. Патент Российской Федерации, RU 2 623 068 C1. Способ подбора режима интенсивности аэробных тренировок в физической реабилитации больных сердечной недостаточностью (Текст) / Лелявина Т. А., Галенко В. Л. – № 2016117844; заявл. 04.05.2016; опубл. 21.06.2017 Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) № 18. – С. 1-9.
44. Перепеч, Н. Б. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами / Н. Б. Перепеч, И. Е. Михайлова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 54-62.
45. Показатели вариабельности сердечного ритма в структуре общей конституции как алгоритма адаптации к современной антропогенной среде (пилотное исследование) / А. К. Горбачева, А. В. Ковалева, А. В. Сухова, Т. К. Федотова // Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология. – 2021. – № 1. – С. 42-53.
46. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. / В. Н. Ларина, К. А. Замятин, Е. Н. Шерегова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 62 -70.
47. Применение дозированной ходьбы на санаторно-курортном этапе медицинской реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: учебно-методическое пособие М.: ФГБУ «НМИЦ РК» МЗ РФ; ММА «МедиаМедика» / М. А. Ерёмушкин, Т. А. Князева, Е. М. Стяжкина [и др.] // 2018. – С. 32.
48. Прокопова, Л. В. Калькулятор «Доступный прогноз» - способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Л. В. Прокопова, М. Ю. Ситникова // Журнал Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 5S. – С. 30-36.

49. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками / Е. В. Шляхто, Н. Э. Звартай, С. В. Виллевальде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 10–18.
50. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUssian hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью / М. Ю. Ситникова, Е. А. Лясникова, А. В. Юрченко [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 78, № 10S. – С. 9-19.
51. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. / Г. П. Арутюнов, Е. А. Колесникова, Ю. Л. Беграмбекова [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 41–66.
52. Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации / Т. А. Лелявина, М. Ю. Ситникова, В. Л. Галенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 6. – С. 86-92.
53. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. Москва: Старко, 1998. 196 с.
54. Сложная структура и нелинейное поведение very low frequency вариабельности ритма сердца: модели анализа и практические приложения. / А. Н. Флейшман, Т. В. Кораблина, С. А. Петровский [и др.] // Известия вузов «ПНД». – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 55-70.
55. Соболев, А. В. Проблема количественной оценки вариабельности сердечного ритма при холтеровском мониторировании / А. В. Соболев // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 21-25.
56. Состав тела пациентов с хронической сердечной недостаточностью. / О. М. Драпкина, И. А. Скрипникова, Э. К. Яралиева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 226-233.

57. Состояние системы внешнего дыхания у пациентов с ХСН / Л. Н. Соломонова, Г. В. Сторожаков, Г. Е. Гендлин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т.11, № 8. – С. 88-94.
58. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. / О. М. Драпкина, С. А. Бойцов, В. В. Омельяновский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 81- 89.
59. Стаценко, М.Е. Изучение вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / М. Е. Стаценко, Е. Ю. Лопушкова // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 277-283.
60. Суворова, Г. Ю. Отёчный синдром: клиническая картина, дифференциальная диагностика, лечение / Г. Ю. Суворова, А. И. Мартынов - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 224 с.
61. Сущевич, Д. С. Влияние физических упражнений на метаболизм и ремоделирование сердечно-сосудистой системы / Д. С. Сущевич, И. В. Рудченко, В. А. Качнов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, №3. – С. 433-443.
62. Тренировка дыхательной мускулатуры в комплексном лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, Е. В. Склянная [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12, № 1. – С62-71.
63. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. / Н. В. Трухачева – Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. — 384 с.: ил.
64. Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям / Ю. Л. Беграмбекова, А. Ю. Ефремушкина, Я. А. Кожедуб [и др.] // Журнал Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4 – С. 18- 23.

65. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 8, №136. – С. 7-13.
66. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Журнал Кардиология. – 2021. – Т.6, № 4. – С.4 - 14.
67. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Л. Беграмбекова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С. 311- 374.
68. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / Ф. Т. Агеев, Д. М. Аронов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251- 349.
69. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. / Е. К. Шаварова, Л. А. Бабаева, С. С. Падарьян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, №6. – С. 631-637.
70. Шлык, Н. И. Вариабельность сердечного ритма в тренировочном процессе спортсменов циклических видов спорта (на примере биатлона). Методические рекомендации / Н. И. Шлык // 2021. – 84 с.
71. Шлык, Н. И. Лечебная физическая культура при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: учебно-методическое пособие. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет» / Н. И. Шлык // 2014. - 115 с.
72. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, М. И.-оглы Фарзалиев [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2018. – Т.2, № 1. – С. 221-229.
73. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure / D. P. Lipkin, D. A. Jones, J. M. Round [et al.] // Int J Cardiol. – 1988. – Vol. 18, № 2. – P. 187-195.

74. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure [Электронный ресурс] / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // J Card Fail. – 2022. – Vol. 28, № 5. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363499>.
75. Alam, M. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. / M. Alam, F.H. Smirk. // J Physiol. – 1937. – Vol. 89, № 4. – P. 372-83.
76. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure / H. Drexler, U. Riede, T. Münzel [et al.] // Circulation. – 1992. – Vol. 85, № 5. – P. 1751-1759.
77. Altered energy transfer from mitochondria to sarcoplasmic reticulum after cytoarchitectural perturbations in mice hearts / J. R. Wilding, F. Joubert, C. de Araujo [] // J Physiol. – 2006. – Vol. 575, Pt 1. – P. 191-200.
78. Ambrosy, A. P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarow, J. Butler [et al.] // J.Am.Coll.Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 1123-1133.
79. Arena, R. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. / R. Arena, J. Myers, M. Guazzi. // Heart Fail Rev. – 2008. – Vol. 13, № 2 – P. 245-269.
80. Are there negative responders to exercise training among heart failure patients? / E. S. Leifer, C. A. Brawner, J. L. Fleg [et al.] // Med Sci Sports Exerc. – 2014. – Vol. 46 (2). – P. 219-224.
81. ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021 [Электронный ресурс] / A. Pritchard, P. Burns, J. Correia [et al.] // BMJ Open Respir Res. – 2021. – Vol. 8, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34782330>.
82. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial / S. Sarma, R. J. Mentz, M. J. Kwasny [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 194-202.
83. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes in patients with heart failure receiving β -blocker therapy: data from the HF-ACTION trial / D. Dobre, F. Zannad, S.J. Keteyian [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 29. – P. 2271-2280.

84. Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing [Электронный ресурс] / K. Mandsager, S. Harb, P. Cremer [et al.] // JAMA Netw Open. – 2018. – Vol. 1, № 6. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646252>.
85. Association of Holter-Derived Heart Rate Variability Parameters With the Development of Congestive Heart Failure in the Cardiovascular Health Study / V. N. Patel, B. R. Pierce, R. K. Bodapati [et al.] // JACC Heart Fail. – 2017. – Vol. 5, № 6. – P. 423-431.
86. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing / American Thoracic Society; American College of Chest Physicians // Am J Respir Crit Care Med. – 2003. – Vol. 167, № 2. – P. 211-77.
87. Attitude toward advance directives and heart failure prognosis among patients with heart failure: pilot study / J. Kim, M. An, S. Heo [et al.] // Eur J of Heart Fail. – 2018. – Vol. 20. – P. 614 – 615.
88. Beaver, W. L. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange / W. L. Beaver, K. Wasserman, B. J. Whipp // J Appl Physiol. – 1986. – Vol. 60, № 6. – P. 2020-7.
89. Beyond Natriuretic Peptides: Unveiling the Power of Emerging Biomarkers in Heart Failure [Электронный ресурс] / R. Licordari, M. Correale, S. Bonanno [et al.] // Biomolecules. – 2024. – Vol. 14, № 3.
Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38540729>.
90. Binkley, P.F. Promise of a New Role for Heart Rate Variability in the Clinical Management of Patients With Heart Failure / P.F. Binkley // JACC Heart Fail. – 2017. – Vol. 5, № 6. P. 432-434.
91. Bouchard, C. Individual differences in response to regular physical activity / C. Bouchard, T. Rankinen // Med Sci Sports Exerc. – 2001. – Vol. 33, № 6 Suppl. – P. S446-53.
92. Bruce, S. A. Effect of age on voluntary force and cross-sectional area of human adductor pollicis muscle / S. A. Bruce, D. Newton, R.C. Woledge // Q J Exp Physiol. – 1989. – Vol. 74. – P. 359–362.

93. Cardiac and skeletal muscle abnormalities in cardiomyopathy: comparison of patients with ventricular tachycardia or congestive heart failure / A. Dunnigan, N. A. Staley, S. A. Smith [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1987. – Vol. 10, № 3. – P. 608-618.
94. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis / Z. G. Ma, Y. P. Yuan, H. M. Wu [et al.] // Int J Biol Sci. – 2018. – Vol. 14, № 12. – P. 1645-1657.
95. Cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure compared to normal / K. Meyer, S. Westbrook, M. Schwaibold [et al.] // Clin Cardiol. – 1996. – Vol. 19. – P. 944-948.
96. Cardiopulmonary exercise capacity and quality of life of patients with heart failure undergoing a functional training program: study protocol for a randomized clinical trial [Электронный ресурс] / D. M. do Nascimento, K.C. Machado, P. M. Bock [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2020. – Vol. 20, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334527/>.
97. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ (2) slope and peak VO₂ (2) / D. P. Francis, W. Shamim, L. C. Davies [et al.] // Eur Heart J. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 154-161.
98. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Age of New Heart Failure Therapies: Still a Powerful Tool? / P. Garcia Brás, A. V. Gonçalves, J.F. Reis [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 8. P. 2-20.
99. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure / A. Rydlewska, E. Jankowska, B. Ponikowska [et al.] // Clin Auton Res. – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 47–54.
100. Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control / A. C. Scott, R. Wensel, C. H. Davos [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, 2. – P. 214-220.
101. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION) / R. J. Mentz, P. J. Schulte, J. L. Fleg [et al.] // Am Heart J. – 2013. – Vol. 165, № 2. P.193-199.

102. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association / G.J. Balady, R. Arena, K. Sietsema [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 2. P. 191-225.
103. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) / A. P. Ambrosy, M. Vaduganathan, R. J. Mentz [et al.] // Am Heart J. – 2013. – Vol. 165, № 2. – P. 216-25.
104. Cohn, J.N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 569-82.
105. Combined aerobic/ resistance/ inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial / I. D. Laoutaris, E. Piotrowicz, M. S. Kallistratos [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2021. – Vol. 28, № 15. – P.1626-1635.
106. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: Preliminary results from the randomized TORNADO trial / P. Balsam, K. Ozierański, M. Marchel [et al.] // Cardiol J. – 2019. – Vol. 26, № 6. P. 661-668.
107. Comparison of the molecular, antigenic and ATPase determinants of fast myosin heavy chains in rat and human: a single-fibre study / J. A. Pereira Sant'Ana, S. Ennion, A. J. Sargeant [et al.] // Pflugers Arch. – 1997. – Vol. 435. – P. 151-163.
108. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training / M. Piepoli, A/ L. Clark, M. Volterrani [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 5. P. 940-952.
109. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function / A. J. Coats, S. Adamopoulos, A. Radaelli [et al.] // Circulation. – 1992. – Vol. 85, № 6. – P. 2119-31.

110. Cosín, J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study / J. Cosín, J. Díez // Eur J Heart Fail. – 2002. – Vol. 4, № 4. – P. 507-13.
111. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II / J. L. Liu, S. Irvine, I. A. Reid [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 15. – P. 1854-62.
112. Chronic vagus nerve stimulation; a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure / G. M. De Ferrari, H. J. Crijns, M. Borggrefe [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol., 32, № 7. – P. 847–855.
113. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R. Kleiger, J. Miller, J. Bigger [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 59. – P. 256–262.
114. Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure / R. Arena, J. Myers, J. Abella [et al.] // Circ Heart Fail. – 2010. – Vol. 3, № 3. P. 405-11.
115. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Ponikowski, S. D. Anker, T. P. Chua [et al.] // Am J Cardiol. – 1997. – Vol. 79, № 12. – P. 1645-1650.
116. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study / D.P. Zipes, P. Neuzil, H. Theres [et al.] // JACC Heart Fail. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P.129–136.
117. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure / R. Arena, J. Myers, J. Abella [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 18. – P. 2410-2417.
118. Diaphragmatic Function in Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week / H. M. Salah, L.R. Goldberg, J. Molinger [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 80, №17. – P. 1647-1659
119. Doehner, W. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective / W. Doehner, M. Frenneaux, S. D. Anker // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 13. – P. 1388-400.

120. Effects of aerobic exercise on cardiac function and gene expression of NADPH oxidases in diaphragm muscle of rats with aortic stenosis-induced heart failure [Электронный ресурс] / M. Janini Gomes, A. K. Sabela, I. T. P. Ferreira [et al.] // Front Physiol. – 2023. – Vol. 14. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37362442/>.
121. Effects of bilateral transvenous diaphragm pacing on hemodynamic function in patients after cardiac operations. Experimental and clinical study / K. Ishii, H. Kurosawa, H. Koyanagi [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1990. – Vol. 100, № 1. P. 108-114.
122. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure / G. Grassi, B.M. Cattaneo, G. Seravalle [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 4. – P. 1173-1179.
123. Effects of chronic hypoxia and endurance training on muscle capillarity in rats / A. X. Bigard, A. Brunet, C. Y. Guezennec [et al.] // Pflugers Arch. – 1991. – Vol. 419 (3-4). P. 225-9.
124. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial / D. W. Kitzman, P. H. Brubaker, D. M. Herrington [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 584-592.
125. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT) / R. S. McKelvie, K. K. Teo, R. Roberts [et al.] // Am Heart J. – 2002. – Vol. 144, № 1. – P. 23-30.
126. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial / K. E. Flynn, I. L. Piña, D. J. Whellan [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301, № 14. – P. 1451-1459.
127. Effects of exercise training on outcomes in women with heart failure: analysis of HF-ACTION (Heart Failure-A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing) by sex / I. L. Piña, V. Bittner, R. M. Clare [et al.] // JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P.180-186.
128. Effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: A systematic

review and meta-analysis [Электронный ресурс] / S. Gu, X. Du, D. Wang [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 8.

Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37590312/>.

129. Effects of hybrid comprehensive telerehabilitation on cardiopulmonary capacity in heart failure patients depending on diabetes mellitus: subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial [Электронный ресурс] / R. Główczyńska, E. Piotrowicz, D. Szalewska [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33985509/>.
130. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure / C. M. O'Connor, R. C. Starling, A. F. Hernandez [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 32-43.
131. Effects of physical training in chronic heart failure / A.J. Coats, S. Adamopoulos, T. E. Meyer [et al.] // Lancet. – 1990. – Vol. 335, № 8681. P. 63-6.
132. Effect of resistance training on physical disability in chronic heart failure / P. A. Savage, A. O. Shaw, M. S. Miller [et al.] // Med Sci Sports Exerc. – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 1379-1386.
133. Effect of tezosertan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials / J. J. McMurray, J. R. Teerlink, G. Cotter [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298, № 17. – P. 2009-2019.
134. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis [Электронный ресурс] / Y. Wang, R. Zhou, C. Lu [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8, № 13. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240976/>.
135. Efficacy and safety of digital therapeutics-based cardiac rehabilitation in heart failure patients: a systematic review / X. Zhang, Z. Luo, M. Yang [et al.] // ESC Heart Fail. – 2022. – Vol. 9, № 6. – P. 3751-3760.
136. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial / C. M. O'Connor, D. J. Whellan, K. L. Lee [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301, № 14. – P. 1439-1450.

137. Energy Metabolism in Exercise-Induced Physiologic Cardiac Hypertrophy [Электронный ресурс] / K. Xiang, Z. Qin Z, H. Zhang [et al.] // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848751>.
138. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 342-1356.
139. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 14. – P.1787-1847.
140. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. P. 2129–2200.
141. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.
142. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease / A. Pelliccia, S. Sharma, S. Gati [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, 1. – P. 17-96.
143. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention / I. L. Piña, C. S. Apstein, G. J. Balady [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 8. – P.1210-1225.
144. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure [Электронный ресурс] / L. Long, I. R. Mordi, C. Bridges [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 1, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695817>.
145. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: The Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): A systematic review and meta-analysis / B. Bjarnason-Wehrens, R. Nebel, K. Jensen [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 929-952.

146. Exercise-based rehabilitation for heart failure [Электронный ресурс] / R. S. Taylor, V. A. Sagar, E. J. Davies [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. –2014. –Vol. 2014, № 4. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771460>.
147. Exercise-Induced Changes in Glucose Metabolism Promote Physiological Cardiac Growth / A. A. Xiao , P. N. Epstein, S. Uchida [et al.] // Circulation. – 2017. –Vol. 136, № 22. – P. 2144-2157.
148. Exercise training and high-sensitivity cardiac troponin-I in patients with heart failure with reduced ejection fraction / E. Riveland, T. Valborgland, A. Ushakova [et al.] // ESC Heart Fail. – 2024. – Vol. 11, № 2. – P. 1121-1132.
149. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure / I. H. Zucker, K. P. Patel, H. D. Schultz [et al.] // Exerc Sport Sci Rev. – 2004. – Vol. 32, № 3. – P.107-111.
150. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure / T. M. Mousa, D. Liu, K. G. Cornish [et al.] // J Appl Physiol (1985). – 2008. – Vol. 104, № 3. – P. 616-624.
151. Exercise training enhances glycolytic and oxidative enzymes in canine ventricular myocardium / S. R. Stuewe, P. A. Gwirtz, N. Agarwal [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2000. – Vol. 32, № 6. – P. 903-913.
152. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial / K. Murad, P. H. Brubaker, D. M. Fitzgerald [et al.] // Congest Heart Fail. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 192-197.
153. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications / R. Belardinelli, D. Georgiou, G. Cianci [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 91, № 11 – P. 2775-84.
154. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients / F. Besnier, M. Labrunée, A. Pathak [et al.] // Ann Phys Rehabil Med. –2017. – Vol. 60, № 1. P. 27-35.
155. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) [Электронный ресурс] / M. F. Piepoli, C. Davos, D. P. Francis [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 328.

Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14729656/>.

156. Exercise training outcomes in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction depend on patient background [Электронный ресурс] / Y. Soejima, H. Yoshioka, S. Guro [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2024. – Vol. 11. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38361589/>.
157. Extended Follow-Up of Patients With Heart Failure Receiving Autonomic Regulation Therapy in the ANTHEM-HF Study / R. K. Premchand, K. Sharma, S. Mittal [et al.] // J Cardiac Fail. – 2016. – Vol. 22. – P. 639–642.
158. Feasibility of telerehabilitation for heart failure patients inaccessible for outpatient rehabilitation / K. M. Lundgren, K. A. R. Langlo, Ø. Salvesen [et al.] // ESC Heart Fail. – 2023. – Vol. 10, 4. – P. 2406-2417.
159. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44, № 37. – P. 3627-3639.
160. Frailty Status Modifies the Efficacy of Exercise Training Among Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Analysis From the HF-ACTION Trial / A. Pandey, M. W. Segar, S. Singh [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 146, № 2. – P. 80-90.
161. Functional coupling of creatine kinases in muscles: species and tissue specificity / R. Ventura-Clapier, A. Kuznetsov, V. Veksler [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. – 1998. – Vol. 184. – P. 231–247.
162. Functional outcome in chronic heart failure after exercise training: Possible predictive value of heart rate variability / R. Ricca-Mallada, E. R. Migliaro, G. Silvera [et al.] // Ann Phys Rehabil Med. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 87-94.
163. Functional training improves peak oxygen consumption and quality of life of individuals with heart failure: a randomized clinical trial [Электронный ресурс] / D.M. do Nascimento, K. C. Machado, P. M. Bock [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2023. – Vol. 23, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37516830/>.

164. Global public health burden of heart failure / B. Shahim, C. J. Kapelios, G. Savarese, L. H. Lund // Cardiac failure review. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 7 -11 – исправить на 2023 и в тексте.
165. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators / Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1789-1858.
166. Harms, C. A. Insights into the role of the respiratory muscle metaboreflex [Электронный ресурс] / C. A. Harms. [et al.] // J Physiol. – 2007. – Vol. 584 (Pt 3). Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17916605>.
167. Harrison, B. C. IIb or not IIb? Regulation of myosin heavy chain gene expression in mice and men [Электронный ресурс] / B. C. Harrison, D. L. Allen, L. A. Leinwand // Skelet Muscle. – 2011. – Vol. 1, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798083>.
168. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction / K. S. Shah, H. Xu, R. A. Matsouaka [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 20. – P. 2476–2486.
169. Heart Rate Variability Analysis in Congestive Heart Failure: The Need for Standardized Assessment Protocols / M. Míková, D. Pospíšil, J. Řehoř [et al.] // Rev Cardiovasc Med. – 2025. – Vol. 26, № 5. P. 1-19.
170. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. –Vol. 17. – P. 354–381.
171. Hendrickse, P. The role of the microcirculation in muscle function and plasticity / P. Hendrickse, H. Degens // J Muscle Res Cell Motil. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 127-140.
172. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis / M. Okamura, M.

- Shimizu, S. Yamamoto [et al.] // Heart Fail Rev. – 2023. – Vol. 28, № 5. – P.1113-1128.
173. High intensity interval training vs. moderate intensity continuous training on aerobic capacity and functional capacity in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / C. Yang, L. Zhang, Y. Cheng [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2024. – Vol. 11.
Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38450369>.
174. Home-based training program in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: a randomized pilot study [Электронный ресурс] / G. N. Andrade, I.I.K. Umeda, A.R.C.N. Fuchs [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2021. – Vol. 76.
Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8158670>.
175. Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure: A randomized controlled trial [Электронный ресурс] / X. Peng, Y. Su, Z. Hu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 35.
Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170422>.
176. Hypoxia treatment and resistance training alters microRNA profiling in rats skeletal muscle [Электронный ресурс] / T. Mei, Y. Hu, Y. Zhang [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38600177>.
177. Impact of reduced kidney function on cardiopulmonary fitness in patients with systolic heart failure / P. A. McCullough, B. A. Franklin, E. Leifer [et al.] // Am J Nephrol. – 2010. – Vol. 32, № 3. – P.226-233.
178. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy / J. Schaper, R. Froede, S. Hein [et al.] // Circulation. – 1991. – Vol. 83, № 2. – P. 504-514.
179. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact / F. X. Kleber, G. Vietzke, K. D. Wernecke [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 24. – P. 2803-2809.
180. Improved cardiac performance through pacing-induced diaphragmatic stimulation: a novel electrophysiological approach in heart failure management? / M. Roos, R. Kobza, P. Jamshidi [et al.] // Europace. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 191-199.

181. Improvement of cardiac function with device-based diaphragmatic stimulation in chronic heart failure patients: the randomized, open-label, crossover Epiphrenic II Pilot Trial / R. Beeler, A.W. Schoenenberger, P. Bauer [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 342-349.
182. Influence of High-Intensity Interval Training Versus Continuous Training on Functional Capacity in Individuals With Heart Failure: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS / B. T. S. Araújo, J. C. Leite, H. K. B. Fuzari HKB [et al.] // J Cardiopulm Rehabil. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 293-298.
183. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure / G.R. Chiappa, B. T. Roseguini, P. J. Vieira PJ [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 17. – P. 1663-71.
184. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure / I. Laoutaris, A. Dritsas, M. D. Brown [et al.] // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 489-496.
185. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure / C. McParland, B. Krishnan, Y. Wang [et al.] // Am Rev Respir Dis. – 1992. – Vol. 146, № 2. – P. 467-472.
186. Kelley, R.C. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology / R.C. Kelley, L. F. Ferreira // Heart Fail Rev. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 191-207.
187. Keteyian, S.J. Heart failure and exercise cardiac rehabilitation in the 21st Century / S.J. Keteyian, I.L. Piña // Heart Fail Rev. – 2023. – Vol. 28, № 6. – P.1237-1238.
188. Kirsch, M. Hemodynamic Response to Exercise Training in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients / M. Kirsch, M.C. Iliou, D. Vitiello // Cardiol Res. – 2024. – Vol. 15, № 1. P. 18-28.
189. Laoutaris, I. D. The 'aerobic/ resistance/ inspiratory muscle training hypothesis in heart failure' / I. D. Laoutaris // Eur J Prev Cardiol. – 2018. – Vol. 25, № 12. – P. 1257-1262.
190. Lauritsen, J. Characteristics and longterm prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a

- systematic review and meta-analysis / J. Lauritsen, F. Gustafsson, J. Abdulla // ESC Heart Failure. – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 685 -694.
191. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure / H. N. Sabbah, T. Kono, P.D. Stein [et al.] // Am J Physiol. –1992. – Vol. 263. – P. 266-270.
192. Li, D. The Effects of Interval Training and Continuous Training on Cardiopulmonary Fitness and Exercise Tolerance of Patients with Heart Failure-A Systematic Review and Meta-Analysis [Электронный ресурс] / D. Li, P. Chen, J. Zhu // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 13.
Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201804>.
193. Lifestyle Walking Intervention for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The WATCHFUL Trial / T. Vetrovsky, M. Siranec, T. Frybova [et al.] // Circulation. – 2024. – Vol. 149, № 3. – P. 177-188.
194. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006 / M. R. Mehra, J. Kobashigawa, R. Starling [et al.] // J Heart Lung Transplant. – 2006. – Vol. 25. – P. 1024-1042.
195. Liu, J. L. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure / J. L. Liu, J. Kulakofsky, I. H. Zucker [et al.] // J Appl Physiol (1985). – 2002. – Vol. 92, № 6. – P. 2403-2408.
196. Loop diuretic adjustments in patients with chronic heart failure: Insights from HF-ACTION / M. Fudim, C. M. O'Connor, H. Mulder [et al.] // Am Heart J. – 2018. – Vol. 205. – P. 133-141.
197. Maiorana, A. Interval training confers greater gains than continuous training in people with heart failure [Электронный ресурс] / A. Maiorana // J Physiother. – 2012. – Vol. 58, № 3. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884189>.
198. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy / S. Schiaffino, K. A. Dyer, S. Ciclioti [et al.] // FEBS J. –2013. – Vol. 280, № 17. – P. 4294-4314.
199. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions / M. J. Haykowsky, M. P. Timmons, C. Kruger [et al.] // Am J Cardiol. – 2013. – Vol. 111, № 10. – P. 1466-1469.

200. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart / P. Razeghi, M. E. Young, J. L. Alcorn [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 24. – P. 2923-2931.
201. Meyer, K. Resistance exercise in chronic heart failure--landmark studies and implications for practice / K. Meyer // Clin Invest Med. – 2006. – Vol. 29, №3. – P.166-169.
202. Minatoguchi, S. Heart failure and its treatment from the perspective of sympathetic nerve activity / S. Minatoguchi // Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 79. – P. 691–697.
203. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [Электронный ресурс] / G. R. Xu, C. Zhang, H. X. Yang [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2020. – Vol. 126. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172066>.
204. Modulation of noradrenaline release through presynaptic alpha 2-adrenoceptors in congestive heart failure / S. Minatoguchi, H. Ito, K. Ishimura [et al.] // Am Heart J. – 1995. – Vol. 130. P. 516–521.
205. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure / P. P. Ponikowski, T. P. Chua, D. P. Francis [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 19. – P. 2324-2330.
206. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis / H.R. Gosker, M.P. Zeegers, E.F. Wouters [et al.] // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 11. P. 944-949.
207. Myocardial damage in a mitochondrial myopathy patient with increased ergoreceptor sensitivity and sympatho-vagal imbalance / A. Aimo, A. Giannoni, M.F. Piepoli [et al.] // Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 176, № 3. – P.1396-8.
208. Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials / M. Webber, S. P. Jackson, J. C. Moon [et al.] // Cardiol Ther. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 363-376.
209. Negrão, C. E. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control / C. E. Negrão, H. R. Middlekauff // J Appl Physiol (1985). – 2008. – Vol. 104, № 3. – P. 577-578.

210. Novel Therapeutic Devices in Heart Failure [Электронный ресурс] / M. Guzik, S. Urban, G. Iwanek [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 15. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35893394/>.
211. Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial / C. Suchy, L. Massen, O. Rognmo [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2014. – Vol. 21, № 2 Suppl. – P. 18-25.
212. Oxidative capacity of skeletal muscle in heart failure patients versus sedentary or active control subjects / B. Mettauer, J. Zoll, H. Sanchez [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 947-54.
213. Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects / H. M. Kemps, G. Schep, J. Hoogsteen [et al.] // Neth Heart J. – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 238-244.
214. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure / K. T. Weber, G. T. Kinasewitz, J. S. Janicki [et al.] // Circulation. – 1982. – Vol. 65, № 6. – P. 1213-1223.
215. Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle / J. Zoll, H. Sanchez, B. N'Guessan [et al.] // J Physiol. – 2002 – Vol. 543 (Pt 1). – P. 191-200.
216. Physical training enhances sympathetic and parasympathetic control of heart rate and peripheral vessels in chronic heart failure / A. Radaelli, A. J. Coats, S. Leuzzi [et al] // Clin Sci (Lond). 1996. – Vol. 91 Suppl. – P. 92-94.
217. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles / R. Hambrecht, J. Niebauer, E. Fiehn [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1995. – Vol. 25, № 6. P. 1239-1249.
218. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / J.N. Cohn, T.B. Levine, M.T. Olivari [et al.] // N Engl J Med. –1984. – Vol. 311, № 13. – P. 819-823.

219. Plasma Norepinephrine, Plasma Renin Activity, and Congestive Heart Failure. Relations to Survival and the Effects of Therapy in V-HeFT II / G.S. Francis, J.N. Cohn, G. Johnson [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. VI40–VI48.
220. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature / R. Poggio, H. C. Arazi, M. Giorgi [et al.] // Am Heart J. – 2010. – Vol. 160, № 6. – P. 1004-1014.
221. Predictors of response to exercise training in severe chronic congestive heart failure / K. Meyer, L. Görnandt, M. Schwaibold [et al.] // Am J Cardiol. – 1997. – Vol. 80, № 1. – P. 56-60.
222. Presence of age and sex-related differences in heart rate variability despite the maintenance of a suitable level of accelerometer-based physical activity / G. D. Spina, B. B. Gonze, A. C. B. Barbosa [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2019. – Vol. 52, № 8. – P. 1-6.
223. PRIME-HF: Novel Exercise for Older Patients with Heart Failure. A Pilot Randomized Controlled Study / C. Giuliano, I. Levinger, S. Vogrin [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2020. – Vol. 68, № 9. – P. 1954-1961.
224. Prognostic Models Derived in PARADIGM-HF and Validated in ATMOSPHERE and the Swedish Heart Failure Registry to Predict Mortality and Morbidity in Chronic Heart Failure / J. Simpson, P. S. Jhund, L. H. Lund [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 432-441.
225. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure) / K.C. Bilchick, B. Fetis, R. Djoukeng [et al.] // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90, 1. – P. 24-28.
226. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart) / J. Nolan, P. D. Batin, R. Andrews [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98, № 15. – P. 1510-1516.
227. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome / R.

- Belardinelli, D. Georgiou, G. Cianci [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, № 9. – P.1173-82.
228. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure / G. Malfatto, G. Branzi, B. Riva [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4, № 2. – P.159-166.
229. Relationship between duration of heart failure, patient characteristics, outcomes, and effect of therapy in PARADIGM-HF / S. E. Yeoh, P. Dewan, A. S. Desai [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, 6. – P. 3355-3364.
230. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial / M. Fiuzat, D. Wojdyla, D. Kitzman [et al.] // *D J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 208-215.
231. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis / K. Damman, M. A. Valente, A. A. Voors [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. –Vol. 35. P. 455-469.
232. Risk Factors for Inspiratory Muscle Weakness in Chronic Heart Failure / N. K. Nakagawa, M. A. Diz, T. S. Kawauchi [et al.] // *Respir Care.* – 2020. – Vol. 65, № 4. – P. 507-516.
233. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / U. Corrà, P.G. Agostoni, S.D. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. Vol. 20, № 1. – P. 3-15.
234. Romer, L. M. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance / L. M. Romer, M. I. Polkey // *J Appl Physiol* (1985). – 2008. – Vol. 104, № 3. – P. 879-888.
235. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction / J. Bigger, J. Fleiss, R. Steinman [et al.] // *Circulation.* – 1995. –Vol. 91, № 7. – P. 1936–1943.
236. Rumberger, J.A. Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction / J.A. Rumberger // *Mayo Clin Proc.* – 1994. – Vol. 69, № 7. – P. 664-674.

237. Saeidi, M. Effect of resistance added on aerobic training on autonomic function in cardiac patients / M. Saeidi, R. Ravanbod // Anatol J Cardiol. – 2022. – Vol. 26. – P. 80-89.
238. Schiaffino, S. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance / S. Schiaffino, C. Reggiani // Physiol Rev. – 1996. – Vol. 76, № 2. – P. 371-423.
239. Sex Differences in Cardiac and Clinical Phenotypes and Their Relation to Outcomes in Patients with Heart Failure [Электронный ресурс] / A. Kawai, Y. Nagatomo, M. Yukino-Iwashita [et al.] // J Pers Med. – 2024. – Vol. 14, № 2. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38392634/>.
240. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial / F. Besnier, M. Labrunée, L. Richard [et al.] // Ann Phys Rehabil Med. – 2019. – Vol. 62, № 5. P. 321-32.
241. Short-term heart rate variability—age dependence in healthy subjects / A. Voss, A. Heitmann, R. Schroeder [et al.] // Physiological Measurement. – 2012. – Vol. 33, № 8. – P. 1289-1311.
242. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients / M.T. La Rovere, G. D. Pinna, R. Maestri [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 4. – P. 565-70.
243. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives / H. R. Gosker, E. F. M. Wouters, G. J. van der Vusse [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2000. – Vol. 71, № 5. – P. 1033-1047.
244. 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/>.
245. SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity Interval Training in Patients With

- Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circulation / Ø. Ellingsen, M. Halle, V. Conraads [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 9. – P. 839-849.
246. Sullivan, M. J. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure. Relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity / M. J. Sullivan, H. J. Green, F. R. Cobb // Circulation. – 1991. – Vol. 84, № 4. – P.1597-1607.
247. Sullivan, M. J. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure / M. J. Sullivan, M. H. Hawthorne // Prog Cardiovasc Dis. – 1995. – Vol. 38, № 1. P. 1-22.
248. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study / U. Wisløff, A. Støylen, J. P. Loennechen [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 24. – P. 3086-3094.
249. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N.R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – VoL. 21, № 11. – P. 306-1325.
250. Stuewe, S.R. Exercise training increases creatine kinase capacity in canine myocardium / S.R. Stuewe, P. A. Gwirtz, R. T. Mallet // Med Sci Sports Exerc. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 92-98.
251. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis / A. J. Coats, A. L. Clark, M. Piepoli [et al.] // Br Heart J. – 1994. – Vol .72, № 2 Suppl. – P. 36–39.
252. Synchronized diaphragmatic stimulation for heart failure using the VisONE system: a first-in-patient study / A. Jorbendaze, R. Young, T. Shaburishvili [et al.] // ESC Heart Fail. – 2022. – Vol. 9, № 4. P. 2207-2214.
253. Taegtmeyer, H. Metabolism – the lost child of cardiology / H. Taegtmeyer // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P.1386-1388.
254. Telocytes in exercise-induced cardiac growth / J. Xiao, P. Chen, Y. Qu [et al.] // J Cell Mol Med. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 973-979.
255. The association between high-dose loop diuretic use at discharge and cardiovascular mortality in patients with heart failure / T. Okabe, T. Yakushiji, T. Kido [et al.] // ESC Heart Fail. – 2017. – Vol. 5, № 1. P. 87-94.
256. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable

- coronary artery disease) / V. J. Dzau, M. E. Antman, H. R. Black [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 25. – P. 2850-2870.
257. The Changing Role of Loop Diuretics in Heart Failure Management across the Last Century [Электронный ресурс] / A. Palazzuoli, P. Mazzeo, M. Fortunato [et al.] // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13, № 6.
Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38541899>.
258. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres / G. D'Antona, M. A. Pellegrino, R. Adami [et al.] // J Physiol. – 2003. – Vol. 552, Pt 2. – P. 499-511.
259. The effects of exercise on VO₂peak, quality of life and hospitalization in heart failure patients: A systematic review with meta-analyses / K. Dallas, P. C. Dinas, C. Chryssanthopoulos [et al.] // Eur J Sport Sci. – 2021. – Vol. 21, № 9. – P. 1337-1350.
260. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions / N.S.R. Lan, P.G. Fegan, B. B. Yeap [et al.] // ESC Heart Fail. – 2019. – Vol. 6, № 5. – P. 927-935.
261. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease / A. Aimo, L. F. Saccaro, C. Borrelli [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23, № 9. – P.1458-1467.
262. The Influence of Hybrid Comprehensive Telerehabilitation on Anxiety in Heart Failure Patients: The TELEREH-HF Randomized Clinical Trial [Электронный ресурс] / A. Mierzyńska, I. Jaworska, R. Piotrowicz [et al.] // J Clin Psychol Med Settings. – 2023.
Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38108961>.
263. The PROTECT in hospital risk model: 7-day outcome in patients hospitalized with acute heart failure and renal dysfunction / C.M. O'Connor, R.J. Mentz, G. Cotter [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2012. – Vol. 14. – P. 605-612.
264. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman, V. P. Harjola [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, № 2. P. 137-155.

265. Tsuji, H. Impact of reduce heart rate variability on risk of cardiac events. The Framingham heart study / H. Tsuji // Circulation. – 1996. – Vol. 94, № 11. P. 2850–2855.
266. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades / K. Umetani, D. H. Singer, R. McCraty [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 31, № 3. – P. 593-601.
267. Unraveling the Role of Respiratory Muscle Metaboloreceptors under Inspiratory Training in Patients with Heart Failure [Электронный ресурс] / H. Fernández-Rubio, R. Becerro-de-Bengoa-Vallejo, D. Rodríguez-Sanz [et al.] // Int J Environ Res Public Health . – 2021. – Vol. 18, 4.
- Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578776>.
268. Usefulness of heart rhythm complexity in heart failure detection and diagnosis [Электронный ресурс] / C. H. Tsai, H. P. Ma, Y. T. Lin [et al.] // Sci rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913306>.
269. Vagus Nerve Stimulation in Heart Failure / M. R. Gold, D. J. Van Veldhuisen, P. J. Hauptman [et al.] // JACC. – 2016. – Vol. 68, № 2. P. 149 -58.
270. Validation of Exercise Capacity as a Surrogate Endpoint in Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / O. Ciani, M. Piepoli, N. Smart [et al.] // JACC Heart Fail. – 2018. – Vol. 6, № 7. P. 596-604.
271. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure / S. J. Keteyian, M. Patel, W. E. Kraus [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 67, 7. – P.780-789.
272. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects / X. G. Sun, J. E. Hansen, N. Garatachea [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2002 – Vol. 166, № 11. – P. 1443–1448.
273. Ventilatory response to exercise correlates with impaired heart rate variability in patients with chronic congestive heart failure / P. Ponikowski, T. P. Chua, M. Piepoli [et al.] // Am J Cardiol. – 1998. – Vol. 82, № 3. – P. 338-344.

274. Ventura-Clapier, R. Energy metabolism in heart failure / R. Ventura-Clapier, A. Garnier, V. Veksler // *J Physiol.* – 2004. – Vol. 555, Pt 1. – P. 1-13.
275. Ventura-Clapier, R. Metabolic Myopathy in Heart Failure / R. Ventura-Clapier, E. De Sousa, V. Veksler // *Physiology.* – 2002. – Vol. 17. – P. 191-196.
276. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure / S.D. Anker, P. Ponikowski, S. Varney [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349 (9058). – P. 1050-3.
277. Whole-muscle and single-fibre contractile properties and myosin heavy chain isoforms in humans / S.D. Harridge, R. Bottinelli, M. Canepari [et al.] // *Pflugers Arch.* – 1996. – Vol. 432, № 5. – P. 913-920.
278. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial / R. Belardinelli, D. Georgiou, G. Cianci [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 16. – P. 1521-8.
279. Yoshida, T. An Intronic Enhancer Element Regulates Angiotensin II Type 2 Receptor Expression during Satellite Cell Differentiation, and Its Activity Is Suppressed in Congestive Heart Failure / T. Yoshida, P. Delafontaine // *J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 291, № 49. – P. 25578-25590.
280. Ziaeian B. Epidemiology and aetiology of heart failure / B. Ziaeian, G. Fonarow // *Nature reviews cardiology.* – 2016. – № 13. – P. 368–378.
281. Zizola, C. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure / C. Zizola, P. C. Schulze // *Heart Fail Rev.* – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 623-630.