

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Каранадзе Нино Амирановна

**Возможности повышения эффективности комплексных физических
тренировок пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

3.1.20. Кардиология

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
доцент Я.А. Орлова

Москва – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ТРЕНИРОВОК.....	11
1.1. Хроническая сердечная недостаточность: общие сведения о распространенности, этиопатогенезе и клинических проявлениях.....	11
1.2. Патогенетическая роль дыхательных нарушений в развитии хронической сердечной недостаточности.....	13
1.3. Тренировка дыхательных мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: патогенетическое обоснование и особенности проведения.....	17
1.4. Результаты клинических исследований по оценке эффективности тренировки дыхательных мышц	21
1.5. Клиническая эффективность и возможные механизмы применения аэробных и силовых тренировок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	32
1.6. Роль некардиальных факторов в переносимости физических нагрузок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Дизайн исследования.....	40
2.2 Характеристика клинического материала	45
2.3. Методы исследования.....	47
2.4. Статистический анализ полученных данных.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1 Оценка вовлеченности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в физические тренировки.....	53

3.2 Факторы, определяющие мотивацию пациентов с хронической сердечной недостаточностью к физической активности.....	56
3.3 Сравнительный анализ характеристик пациентов, прошедших скрининг, но отказавшихся от физических тренировок, с исходными данными пациентов, включенных в программу тренировок и завершивших исследование.....	58
3.4 Взаимосвязь показателей переносимости физической нагрузки пациентами с хронической сердечной недостаточностью с клиническими, инструментальными и психологическими характеристиками.....	65
3.5 Результаты поиска взаимосвязей объемной характеристики эритроцитов (RDW) с показателями переносимости физических нагрузок пациентами с хронической сердечной недостаточностью.....	68
3.6 Динамика клинических, инструментальных и лабораторных показателей пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексных тренировок.....	72
3.6.1 Динамика клинических показателей.....	77
3.6.2 Динамика показателей кардиореспираторного нагрузочного тестирования.....	81
3.6.3 Динамика лабораторных показателей.....	83
3.6.4 Динамика психологических характеристик и показателей качества жизни пациентов, завершивших программу тренировок.....	85
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	90
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	145

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы исследования.

Несмотря на значительный прогресс в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогноз этой категории больных остается неблагоприятным. Профилактика и лечение декомпенсации сердечной деятельности является актуальной проблемой для здравоохранения во всех развитых странах [170; 215; 233]. Снижение толерантности к физической нагрузке (ФН) - характерный признак сердечной недостаточности - ассоциирован со снижением качества жизни (КЖ) и повышенной смертностью больных с ХСН [3; 14; 21; 96; 158; 169]. Низкий уровень физической активности характерен для пациентов с СН и может быть связан как с различными обстоятельствами жизни, так и с личностными характеристиками, состоянием здоровья пациентов, такими как страх ухудшения состояния и депрессивная симптоматика [104; 129; 227; 261]. Негативный эффект низкой физической активности реализуется через усиление выраженности нарушений со стороны скелетной и дыхательной мускулатуры, приводящих к дополнительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [116; 119].

Также низкий уровень вовлеченности пациентов в программы кардиореабилитации и физические тренировки можно связать с недостаточной активностью врачей в отношении назначения немедикаментозных методов лечения этим больным [11].

В последнее время накапливается все больше доказательств того, что постепенно и неуклонно нарастающее снижение двигательной активности пациентов с ХСН является важным, но часто недооцениваемым фактором прогрессирования этого заболевания [3; 13; 21; 241].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время физические тренировки (ФТ) признаны необходимой частью программы лечения пациентов с ХСН: уровень рекомендаций IA для аэробных ФТ умеренной интенсивности и IB для силовых и высокоинтенсивных интервальных тренировок [14; 21; 136; 246]. ФТ способствуют снижению смертности этих больных, уменьшению частоты госпитализации, улучшению функционального состояния и качества жизни [53; 124].

Показано, что аэробные тренировки (АТ) улучшают функциональное состояние пациентов [237], уменьшают выраженность симптоматики СН [80], улучшают их психоэмоциональное состояние [73] и способствуют повышению КЖ этих больных [188]. АТ приводят в действие механизмы центральной и периферической адаптации, вызывая нормализацию эндотелиальной функции, снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, уменьшение выраженности системного воспаления [140; 269]. Продемонстрировано также положительное влияние АТ на смертность и госпитализацию пациентов [238]. Однако, в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) по влиянию АТ на жесткие конечные точки пока не было продемонстрировано убедительных доказательств их эффективности.

В отдельных исследованиях показано, что на мотивацию к участию больных ХСН в тренировках влияет комплекс демографических, социальных, психологических и анамнестических факторов [168]. Так, установлено, что принадлежность к мужскому полу, высокие уровень образования и социальный статус связаны с более высокой мотивацией пациентов [213], тогда как уровень приверженности к тренировкам негативно ассоциирован с женским полом и низкой субъективной оценкой уровня состояния здоровья [78].

Однако, следует отметить, что сведения о факторах, значимо

обуславливающих степень вовлеченности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в физические тренировки, в доступной литературе единичны и не систематизированы. Недостаточно изучено влияние некардиальных клинических факторов на уровень толерантности к физической нагрузке пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Цель исследования - изучить некардиальные факторы, определяющие переносимость нагрузок пациентов с хронической сердечной недостаточностью, и возможности их коррекции с помощью комплексных физических тренировок.

Задачи исследования

1. Изучить уровень вовлеченности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в физические тренировки и описать психосоциальные факторы, влияющие на готовность пациентов тренироваться.
2. Оценить потенциальные барьеры для участия в физических тренировках пациентов с хронической сердечной недостаточностью, связанные с их клиническим статусом.
3. Изучить вклад некардиальных факторов в уровень толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
4. Оценить приверженность пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов к комплексным дыхательным и аэробным тренировкам, а также динамику показателей функционального, клинического и психологического состояния через 4 месяца занятий.

Научная новизна исследования

Впервые в российской популяции описана панель психосоциальных факторов, определяющих готовность пациентов с ХСН к физической

реабилитации, в совокупности с данными объективного статуса пациентов и проводимым лечением. Определено, что несмотря на то, что две трети пациентов указали плохое состояние здоровья в качестве основного барьера для участия в тренировках, реальных различий в объективном статусе пациентов, включившихся в тренировки и отказавшихся от участия в них, не было.

Впервые изучено влияние комплексного метода физической реабилитации, включающего тренировки силы дыхательной мускулатуры с последовательным подключением аэробных тренировок умеренной интенсивности на состояние дыхательной мускулатуры, показатели функционального состояния, активность нейроргормонов, параметров качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов.

Установлено, что, несмотря на то, что депрессивно-тревожная симптоматика исходно оказывала негативное влияние на уровень мотивации к занятиям, в процессе комплексных тренировок суммарный балл по шкале HADS снижался. Продемонстрировано, что месяц регулярных дыхательных тренировок достоверно улучшает клиническую симптоматику при оценке по шкале ШОКС и повышает переносимость нагрузок, определяемую 6МТХ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Важным результатом нашей работы являются данные о первенствующей роли психологических перед объективными факторами в определении готовности пациентов с ХСН к физическим тренировкам. В связи с этим на первый план для повышения вовлеченности и приверженности к физической реабилитации должны выходить мотивационные технологии. Результаты исследования позволят осуществлять обоснованный выбор тактики реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью с использованием тренировок дыхательной мускулатуры с последующим подключением аэробных тренировок. Учет выявленных в работе

закономерностей при определении тактики реабилитационных мероприятий будет способствовать более эффективной нормализации клинических и функциональных показателей пациентов по сравнению с рутинным использованием аэробных тренировок в рамках физической реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Более 80% пациентов с хронической сердечной недостаточностью не вовлечены в физические тренировки, основной причиной этого является низкая информированность о пользе тренировок для состояния здоровья этой категории больных. К факторам, положительно влияющим на готовность тренироваться, относятся принадлежность пациентов к мужскому полу, более высокий уровень образования и более молодой возраст.

2. Готовность пациентов с хронической сердечной недостаточностью к тренировкам ассоциирована с их психологическими характеристиками, такими как лучшее восприятие состояния собственного здоровья, и не определяется объективным клиническим статусом.

3. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью, согласившиеся на участие в тренировках, демонстрировали высокую приверженность к занятиям. Комплексные дыхательные и аэробные тренировки способствовали улучшению психоэмоционального состояния пациентов, повышению качества жизни и переносимости физических нагрузок.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, включенных в работу, использовании современных методов исследования и адекватных методов статистической обработки полученных данных с помощью пакетов прикладных программ Statistica for

Windows.10.0 и Microsoft Excel 2016. Применены методы описательной статистики (сравнение показателей несвязанных выборок выполнялось с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрат), корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена, а также многофакторный регрессионный анализ.

Апробация работы

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: на XIII Российской Научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Нижний Новгород, 2019), «Heart Failure Association Discoveries 2020» (Мадрид, 2020), «Heart Failure 2021 online congress» (Мадрид, 2021), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (Москва, 2021), Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 (Санкт-Петербург, 2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности: 3.1.20 – «кардиология» по тематике, методам исследования и научным положениям, поскольку освещает вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, используются в клинической практике специалистов Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Материалы исследования использованы при подготовке программ дополнительного образования, представлены на конгрессах, конференциях, в отчетах по Госзаданию с 2018 по 2021 гг.

Личное участие автора в получении научных результатов

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором, совместно с научным руководителем, были сформулированы цель и задачи, исходя из них составлен дизайн исследования, разработана реабилитационная программа пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации исследования диссертант лично участвовал в скрининге и включении пациентов, проводил статистический анализ полученных материалов. Автором сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 1 работа в издании из перечня РУДН/ВАК, 3 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалом и методов исследования, главы с описанием полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем диссертации изложен на 150 страницах, из них 106 страницы текста, включая 18 рисунков и 21 таблиц. Список литературы включает 283 источника, в том числе 22 отечественных, 261 зарубежную публикацию.

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ТРЕНИРОВОК

1.1 Хроническая сердечная недостаточность: общие сведения о распространенности, этиопатогенезе и клинических проявлениях

ХСН представляет собой синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/ или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом). Данное определение ХСН, изложенное в Рекомендациях общества специалистов по сердечной недостаточности (СН) [15; 21], раскрывает мультиорганный и мультисистемный характер патологических изменений, свойственных этому состоянию. Развивающиеся в ходе прогрессирования ХСН нарушения гемодинамики, хроническая ишемия органов и тканей, а также гиперактивация нейрогормонов приводят к патологическим изменениям практически во всех органах и системах [263; 230].

По мере старения общества показатель заболеваемости хронической сердечной недостаточностью возрастает [68], при этом ожидается, что к 2030 г. ХСН будет диагностирована приблизительно у 8 миллионов взрослого населения [49]. Расчетная смертность вследствие ХСН, вызванной различными причинами, составляет 8% и 25% для 30-дневного и однолетнего периодов соответственно [30]. Для пожилых пациентов с этим патологическим состоянием характерна высокая частота сопутствующих заболеваний и повторных госпитализаций [174].

Специалисты из США подсчитали, что годовая стоимость жизни пациента с ХСН составляет до 25,5 тыс. долларов в расчете на одного пациента [148]. С учетом этого все более актуальными являются различные аспекты совершенствования методов лечения и ухода за данной категорией больных, однако до настоящего времени не найдено эффективных решений по целому ряду вопросов, касающихся этой увеличивающейся популяции пациентов.

Критерием оценки эффективности лечения ХСН является значение показателя частоты сердечных сокращений (ЧСС) [217; 275], поскольку возрастание уровня этого показателя в покое ассоциировано со сниженной величиной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и повышенным относительным риском развития ХСН [15; 234]. Уменьшение ФВЛЖ вызывает одышку и снижение толерантности к физической нагрузке, что негативно влияет на физическую работоспособность данной категории пациентов, поэтому схемы лечения ХСН в настоящее время направлены на снижение выраженности симптомов и поддержание сердечной функции, что в конечном счете способствует снижению заболеваемости и смертности больных [215].

Важнейшим критерием состояния сердечной функции является толерантность к физической нагрузке, наиболее распространенным методом оценки которой является тест 6-минутной ходьбы [159], а также определение уровня VO_2 - пикового поглощения кислорода [41; 167; 271].

Важной проблемой является также негативное влияние ХСН на качество жизни (КЖ) этих пациентов и снижение их повседневной активности [70].

Ключевыми проявлениями ХСН у пациентов со сниженной фракцией левого желудочка (ХСНсФВ) являются снижение физической работоспособности и одышка при нагрузке. Помимо дисфункции сердечной мышцы причинами этих симптомов являются сниженная емкость легких и расстройства периферических адаптивных механизмов [210; 25]. Последние связаны с выраженной детренированностью скелетной мускулатуры и снижением ее массы [96; 215].

Установлено, что саркопения и дисфункция мускулатуры наблюдаются у 30-50% пациентов с ХСНсФВ, что также играет роль в развитии вышеупомянутых симптомов [91]. Примечательно, что вышеперечисленные проявления затрагивают не только периферические мышцы, но также влияют на морфофункциональные характеристики дыхательной мускулатуры. Слабость дыхательной мускулатуры наблюдается у 30-50% пациентов с ХСНсФВ [220].

Максимальное давление на вдохе (MIP), являющееся косвенным показателем силы дыхательной мускулатуры, связано с функциональным классом СН по NYHA, коррелирует с величиной сердечного индекса и показателями качества жизни больных [72]. Более того, MIP рассматривают в качестве маркера неблагоприятного исхода (отношение шансов (ОШ) = 0,925; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,879–0,975; χ^2 : 8,62) независимо от этиологии СН, в связи с чем данный показатель используется в качестве суррогатного маркера и мишени терапии во многих исследованиях [89].

Лечение пациентов с ХСН проводится в настоящее время с использованием мультимодального подхода, включающего немедикаментозные и медикаментозные методы терапии [214]. В соответствии с клиническими рекомендациями больным в дополнение к систематической фармакотерапии рекомендуется выполнение индивидуально подобранных комплекса упражнений [216; 275]. В частности, показано, что тренировка дыхательных мышц (ТДМ) у пациентов с СН эффективно улучшает связанную с одышкой низкую толерантность к физической нагрузке [57].

1.2 Патогенетическая роль дыхательных нарушений в развитии хронической сердечной недостаточности

Характерными нарушениями у пациентов с ХСН являются изменения функции системы дыхания, проявляющиеся одышкой при физической активности. Ранее полагали, что именно гемодинамические нарушения

представляют собой основное звено патогенеза этих симптомов. Считалось, что снижение эффективности насосной функции сердца приводит к увеличению легочного и системного венозного давления, а также уменьшению сердечного выброса [12].

Впоследствии эта гипотеза была дополнена, получила признание гипотеза мышечных нарушений, согласно которой именно нарушения скелетной мускулатуры выступают в качестве причины проявлений СН. Было выдвинуто предположение, что основной вклад в снижение толерантности организма к физической нагрузке вносят мышечные нарушения, ассоциированные с повышенным эргорефлексом [158; 199; 231].

Ряд авторов считают, что усиление мышечного рефлекса при выполнении работы обусловлено нарушениями в митохондриях, снижением активности окислительных ферментов и атрофией мышц, что сопровождается увеличением концентраций провоспалительных цитокинов и маркеров окислительного стресса. В связи с этим было выдвинуто предположение, что подобные механизмы охватывают не только мускулатуру конечностей, но могут также затрагивать и другие группы мышц, в том числе те, которые участвуют в акте дыхания [34; 97; 145].

Наблюдения показали, что у больных ХСН наблюдается значительное снижение доли мышечных волокон типов II и IIa наряду с увеличением содержания мышечных волокон типа I в реберной части диафрагмы. Предполагается, что усталость и одышка, часто наблюдаемые у пациентов с ХСН, могут в значительной степени быть вызваны снижением силы и выносливости дыхательных мышц [214]. Эти изменения были продемонстрированы с помощью измерения максимального инспираторного давления и оценки способности пациента к достаточно длительному его поддержанию [55].

Изменения мышечного аппарата способствуют как снижению толерантности к физической нагрузке, так и гиперактивации ренин-

ангиотензин альдестероновой и симпато-адреналовой систем [13; 200]. Как показано в недавних исследованиях, нарушения структуры и метаболизма дыхательных мышц (преимущественно диафрагмы) отмечаются раньше, чем изменения двигательной мускулатуры [132; 171; 114]. Саркопенические изменения диафрагмы регистрируются у пациентов как с сохраненной, так и со сниженной ФВ [144]. При наличии таких изменений дополнительно происходит снижение толерантности к физической нагрузке и ухудшается прогноз пациентов.

Снижение скорости и силы сокращений мышечных волокон диафрагмы является критическим компонентом нарушения как дыхательных, так и недыхательных функций диафрагмы (кашель, чихание), отвечающих за очищение дыхательных путей. Показано, что атрофия мышечных волокон диафрагмы имеет определенную временную последовательность. На первом этапе в большей степени происходит атрофия быстрых легкоутомляемых мышечных волокон типа IIa и/или IIb, отвечающих за субмаксимальные усилия во время сокращения, необходимые для обеспечения «недыхательных» функций, а также принимающих участие в дыхании при максимальной физической нагрузке. Таким образом, прежде всего страдают действия, требующие быстрого и сильного сокращения диафрагмы [235].

У пациентов с ХСН повышен риск госпитализации из-за пневмонии и, в свою очередь, наличие ХСН определяет худший прогноз у пациентов, госпитализированных с пневмонией [19; 177; 248]. И хотя нарушения дыхания являются не единственным механизмом, определяющим более высокий риск развития пневмоний у пациентов с ХСН, обсуждается также роль нарушений иммунного статуса, наличия сопутствующих заболеваний [245]. В то же время нарушения со стороны дыхательной мускулатуры, в частности потеря эластических свойств легочной ткани, несомненно, являются в этом аспекте важнейшим патогенетическим фактором [20].

При рассмотрении механизма нарушения толерантности к физической

нагрузке, связанного с изменениями диафрагмы, следует отметить, что в норме при интенсивной физической нагрузке кровоснабжение дыхательной мускулатуры (в первую очередь диафрагмы) возрастает для обеспечения возросших энергетических потребностей [135]. У здоровых лиц при низком уровне активности на долю мышц диафрагмы приходится <5% от общего потребления кислорода, но при увеличении интенсивности нагрузки доля диафрагмы увеличивается до 15%. Роль рефлекторного ответа на интенсивную физическую нагрузку заключается в обеспечении достаточного уровня доставки кислорода к дыхательной мускулатуре для поддержания адекватного уровня легочной вентиляции, газообмена и кислотно-основного гомеостаза [16; 189; 206]. Таким образом организм защищает жизненно важные органы в условиях конкуренции за сердечный выброс, таких как тяжелая субмаксимальная и максимальная физическая нагрузка, отдавая приоритет в кровоснабжении мышцам диафрагмы, обеспечивающим функционирование жизненно важного органа (легких), по отношению к локомоторным мышцам. Этот эффект, описанный Harms C.A. et al. в 1997 г., впоследствии был назван метаболическим рефлексом вдоха. По мере прогрессирования патологических изменений диафрагмы даже при незначительных физических усилиях происходит избыточная активация дыхательного метаболического рефлекса, приводящая к дополнительной гиперактивации симпатико-адреналовой системы и проаритмическому эффекту. Показано, что пациенты со слабостью дыхательной мускулатуры имеют сниженные функциональные возможности, критерием оценки которых является пиковый уровень потребления кислорода, причем функциональные показатели слабо коррелируют с ФК сердечной недостаточности и величиной ФВ [35]. Таким образом, гиперактивность метаболического рефлекса может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия, направленного в конечном итоге на уменьшение выраженности симптомов ХСН, улучшение состояния вегетативной регуляции и даже замедление прогрессирования этого патологического состояния [260].

Таким образом, следствиями изменений, происходящих в дыхательной мускулатуре (в первую очередь в диафрагме), являются:

- ухудшение функции очищения дыхательных путей и предрасположенность к развитию пневмонии и других инфекций нижних дыхательных путей;

- формирование поверхностного типа дыхания, а затем и различных видов ПД, приводящих к снижению вентиляции и газообмена и дополнительной симпатической активации по причине укорочения фазы выдоха;

- невозможность поддержания адекватного уровня вентиляции во время физической активности.

В целом понимание общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушений системы внешнего дыхания при ХСН, является чрезвычайно важным для осуществления поиска терапевтических возможностей и разработки мероприятий, целью которых является торможение прогрессирования либо купирование этих нарушений.

1.3 Тренировка дыхательных мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: патогенетическое обоснование и особенности проведения

Концепция физических тренировок при ХСН фактически явилась продолжением «гипотезы снижения активности скелетной мускулатуры при сердечной недостаточности». Модифицированная версия была описана Pieroli M.F., Coats A.J. (2013), согласно этой гипотезе, снижение сердечного выброса, развитие тканевой гипоксии, воспаления, системного катаболизма, а также длительная иммобилизация приводят к метаболическим, структурным и функциональным изменениям скелетной мускулатуры [9; 100]. При этом

происходит деградация белков, повышение концентраций воспалительных цитокинов в мышечной ткани, смена типа волокон с медленного на быстрый, снижение количества митохондрий в миоцитах [283; 164]. Развиваются нарушения окислительного метаболизма, ранний ацидоз, который снижает выносливость мускулатуры, также происходит повышение активационных рефлексов (хеморефлекса и эргорефлекса) за счет усиления симпатического тонуса, что в итоге приводит к снижению переносимости аэробных нагрузок и одышке [210; 218].

Также исследователи предлагают учитывать атрофию мышечных волокон и снижение мышечной массы, которые приводят к снижению мышечной силы, и, как следствие, - к уменьшению уровня физической активности, требующей мышечной силы [10; 91].

В настоящее время установлено, что усиление вентиляции легких приводит к хроническому увеличению нагрузки на диафрагму, перестройке структуры мышечных волокон (переход от быстрого типа к медленному), развитию системной миопатии вследствие деградации белков, гиперэкспрессии фактора некроза опухоли (ФНО- α), изменению внутриклеточного гомеостаза кальция, атрофии тканей и нарушениям окислительного метаболизма [8; 163; 270]. В результате происходит снижение силы (MIP) и выносливости дыхательной мускулатуры, в свою очередь, эти факторы способствуют усугублению одышки [143].

Показано, что работоспособность дыхательной мускулатуры, оцененная по индексу выносливости мышц, снижена у пациентов с СН даже при практически нормальном уровне MIP [142], в то время как при разгрузке дыхательной мускулатуры с помощью аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) наблюдается увеличение кровотока в конечностях [194].

Повышение активности метаболического рефлекса диафрагмы в связи с истощением дыхательной мускулатуры у пациентов с СН приводит к увеличению симпатического тонуса и вазоконстрикции периферических

сосудов, что в итоге способствует развитию усталости периферической мускулатуры и снижению переносимости физической нагрузки.

Вышеперечисленные нарушения, в частности, молекулярные, клеточные и функциональные изменения в диафрагме больных СН, рассматриваются в качестве патогенетического обоснования выполнения упражнений в рамках тренировок дыхательной мускулатуры (ТДМ) [2; 182; 232].

Впервые положительное влияние селективной ТДМ на увеличение силы этих мышц и общей аэробной емкости легких при ХСН было продемонстрировано Mancini D. et al. (1995). В течение следующего десятилетия появились сообщения, подтверждающие эффективность применения подобного подхода. При этом в основе тренировки дыхательных мышц (ТДМ) лежит возможность использования увеличивающегося сопротивления для обеспечения нагрузки на эти мышцы с целью закрепления достигаемого эффекта [40; 84].

Полагают, что снижение уровня ЧСС как эффект ТДМ обеспечивается улучшением функции симпатической нервной системы в результате корректировки произвольной дыхательной активности [69; 278].

Тренировка дыхательных мышц может осуществляться с помощью специальных устройств либо без их использования путем выполнения дыхательных упражнений [58]. В условиях стационара дыхательная тренировка с помощью специальных устройств помогает пациентам с СН регулировать максимальное давление на вдохе (МДВ), что способствует увеличению силы дыхательных мышц, повышению расстояния при ходьбе, а также снижению выраженности одышки [225]. С помощью теста 6-минутной ходьбы (6ТМХ) было продемонстрировано, что ТДМ эффективно улучшает толерантность к физической нагрузке у пациентов с СН [272]. Более того, при более высокой интенсивности тренировка не только улучшает результаты теста, но и увеличивает пиковое поглощение кислорода (пик VO_2) [102].

В связи с тем, что метод требует использования средств и оборудования,

которые, как правило, доступны только в стационарах, продолжение тренировок после выписки из стационара невозможно для большинства пациентов. Дыхательные упражнения без использования специальных устройств включают в себя тай-чи, йогу и ряд аналогичных методов [107; 120; 137; 279]. Было показано, что такого рода дыхательные упражнения, в основе которых лежат изменения режимов дыхания и релаксации, выполнение которых возможно как в условиях стационара, так и амбулаторно, существенно снижают влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [31; 219; 134].

Установлено, что ТДМ способствует повышению силы и выносливости дыхательных мышц, улучшению самочувствия и функциональных возможностей пациентов, повышая в конечном итоге качество их жизни [32; 54; 74]. Показано, что такие практики, как тай-чи, йога и медитация оказывали слабое или умеренное положительное влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни, при этом отмечалось снижение ЧСС в процессе выполнения упражнений [77; 219; 101].

Совершенствование устройств, используемых в процессе ТДМ, происходило в течение последних десятилетий. К такого рода устройствам относятся: тренажер для мышц резистивного типа, тренажер, действие которого основано на пороге давления, а также на основании механизма «изокапния-гиперпноэ» [136; 182].

Чаще всего применяется второй вариант тренажера, в котором имеется регулируемый пороговый клапан для обеспечения дополнительного сопротивления. В опубликованных к настоящему времени работах авторы сообщают об использовании различных уровней инспираторного давления (MIP) и продолжительности выполнения упражнений в процессе ТДМ, вследствие чего представленные в литературе данные весьма разнородны. Единое мнение об оптимальных режимах дыхательных упражнений для пациентов с ХСН до настоящего времени не выработаны.

1.4 Результаты клинических исследований по оценке эффективности тренировки дыхательных мышц

Оценка клинической эффективности и сравнение результатов различных исследований, где использовалась ТДМ, в последние годы выполнялась с помощью сетевого мета-анализа, результаты которого позволяют сделать косвенные выводы, используя сравнения, которые невозможно выполнить в рамках исследований, где представлены отдельные серии случаев. Результаты, полученные с помощью такого подхода, позволяют ранжировать дыхательные упражнения на основании наблюдаемых эффектов [60].

Для оценки эффективности различных вариантов ТДМ используются такие показатели, как ЧСС, ФВЛЖ, показатель пик VO_2 , тест 6-минутной ходьбы. В качестве важнейшего инструмента применяется также опросник Minnesota Living With Heart Failure (MLwHFQ.25), предназначенный для изучения уровня качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью [5; 195; 179].

Данные ряда мета-анализов показали, что результаты ТДМ варьируют в зависимости от величины нагрузки, требуемой для достижения MIP, а также использованных в различных работах параметров тренировки - частоты и продолжительности упражнений.

Johnson P. (1998) и Padula C. et al. (2009) использовали две программы ТДМ с низкой интенсивностью, при этом улучшение, оцененное по уровню максимального инспираторного давления, было менее выраженным, чем в других исследованиях. Авторы отметили, что фиктивные упражнения, которые выполняла контрольная группа, также оказывали определенный тренировочный эффект, в результате чего по результатам исследования выраженных различий показателей в группах больных не наблюдалось.

Согласно исследованию Bosnak-Guclu M. et al. (2011), в котором ТДМ проводилась в режиме низкой интенсивности и малой продолжительности,

отмечалось слабое улучшение по всем показателям по сравнению с результатами других исследований.

В исследовании Dall'Ago P. et al. (2006) ТДМ проводилась больным, у которых была диагностирована слабость дыхательных мышц. Пациенты находились на стационарном лечении в течение 12 недель. Контрольная группа проходила тренировки без нагрузки на вдохе (ТДМ - плацебо). Пациенты, которым проводилась ТДМ, продемонстрировали лучшие результаты в тесте 6-минутной ходьбы. Такой результат, по мнению авторов, по-видимому, был обусловлен более тяжелым состоянием пациентов (по сравнению с вышеприведенным исследованием), большей продолжительностью выполнения упражнений, а также использованием для сравнения результатов контрольной группы пациентов, которым выполнялось ТДМ-плацебо без инспираторной нагрузки.

В работе Weiner P. et al. (1999) при использовании нагрузки на уровне 60%-ной величины максимального инспираторного давления (MIP) были продемонстрированы более высокие результаты по таким критериям, как уровень MIP и проявления одышки. По-видимому, это было связано с большой длительностью и частотой упражнений, использованных в рамках данного исследования. Однако авторы не обнаружили какого-либо увеличения аэробной емкости, о чем свидетельствовало отсутствие изменения пикового потребления кислорода в отличие от результатов, полученных Laoutaris I. et al. (2007).

Вероятно, выявленные несоответствия результатов вышеприведенных исследований были обусловлены использованием в этих работах различных устройств. При выполнении ТДМ с использованием механического тренажера с пороговым давлением (например, THRESHOLD) пациентам необходимо резко повышать давление выше фиксированного порогового значения (% MIP), но не поддерживать этот уровень давления в динамике. Это объясняется тем, что закрытие клапана происходит при уровнях давления ниже установленного порога, обычно в середине-конце вдоха, что мешает проводить тренировки во

всем диапазоне вдоха (особенно при более высокой интенсивности упражнений).

В то же время проведение ТДМ с использованием электронных систем с резистивной нагрузкой (например, TRAINAIR), поддерживающих профиль «давление-время», позволяет проводить тренировку при определенном поддерживающем уровне % MIP/SMIP (sustained maximal inspiratory pressure/ назального инспираторного давления). Эти системы позволяют регулировать давление, в результате чего тренировка проводится с использованием широкого инспираторного диапазона при высокой интенсивности упражнений [46].

Повышение выносливости дыхательных мышц является столь же важным, как и увеличение их силы, поскольку у пациентов с ХСН величина показателя SMIP снижена в большей степени по сравнению с MIP. Было показано, что проведение ТДМ в течение 12 недель способствует улучшению показателя MIP в большей степени, чем при выполнении тренировок в течение 6–8 недель по сравнению с контролем [115; 131]. При этом, по мнению Weiner P. et al. (1999), оптимальным режимом является проведение 6 тренировок в неделю в течение 12 недель.

В ряде исследований были использованы различные размеры выборки для проведения коротких либо длительных тренировок, при этом использована низкая или высокая интенсивность ТДМ [17; 264]. Как правило, в исследования включают пациентов со слабостью инспираторных мышц или без ее проявлений, а пациенты в контрольных группах выполняют либо не выполняют упражнения. Однако несмотря на разнообразие дизайнов исследований, проведенных к настоящему времени, общепризнанно, что наиболее выраженные положительные эффекты ТДМ характерны для тренировок с высокой интенсивностью.

В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют, что оптимальной интенсивностью является уровень 60%, оптимальная программа ТДМ на сегодняшний день - 6 тренировок в неделю по 30 минут, при значении

MIP 60 % в течение 12 недель.

Улучшения, наблюдавшиеся у пациентов контрольных групп, явились результатом тренировок, поскольку в четырех исследованиях в качестве плацебо авторы использовали пороговую нагрузку MIP на уровне 15%. Следовательно, планируемые исследования должны быть разработаны таким образом, чтобы пациенты контрольной группы не подвергались инспираторной нагрузке. Кроме того, исследования включали разные контингенты пациентов, у части из них были признаки слабости дыхательных мышц, а у других - не было. Этот факт мог способствовать необъективности результатов, поскольку слабость дыхательных мышц способствует низкой толерантности к физическим нагрузкам, что в свою очередь может влиять на результаты тренировок.

В систематическом обзоре и мета-анализе Gomes Neto M. et al. (2016) изучалось влияние комбинированных упражнений и ТДМ по сравнению с выполнением стандартных упражнений на силу дыхательных мышц, качество жизни и физическую работоспособность больных с ХСН. В три исследования были включены 89 пациентов, при этом было показано, что при комбинированном режиме тренировок происходит значительное увеличение MIP (в среднем на 20,89 см вод. ст.; 95% ДИ 14,0-27,78) и повышение показателя качества жизни (в среднем на 4,43 балла; 95% ДИ 0,72-8,14). В то же время при этом не было отмечено существенного влияния тренировок на прирост пикового VO_2 (0,89 мл/кг/мин; 95% ДИ 1,24-2,86; $p > 0,05$).

В более позднем мета-анализе Gomes Neto M. et al. (2018) были рассмотрены результаты работ, в рамках которых сопоставлялись данные пациентов, участвовавших в интервальных тренировках высокой интенсивности по сравнению с пациентами, которые выполняли непрерывные тренировки средней интенсивности. При этом не было выявлено значительного повышения показателя VO_2 , также не наблюдались улучшения характеристик качества жизни [103]. В то же время в другой работе, выполненной Ballesta García I. et al. (2019), было показано, что интервальные тренировки высокой

интенсивности способствовали повышению пикового уровня потребления кислорода у пациентов с СН, однако такой эффект наблюдался только в тех случаях, когда тренировки проводились регулярно в течение не менее 12-ти недель [44].

В рамках мета-анализа, выполненного Sadek Z. et al. (2018), были изучены результаты ТДМ с использованием специальных устройств. Было установлено, что проведение тренировки с использованием высокого уровня давления (60% MIP) является наиболее эффективным в отношении повышения физической работоспособности пациентов, оцененной по показателю VO_2 и в тесте 6-минутной ходьбы. Показано, что тренировка инспираторных мышц (ТИМ) со средним давлением (30-40% MIP) является наиболее эффективной в отношении улучшения качества жизни пациентов.

Эти данные согласуются с результатами более ранних исследований, в которых было установлено, что тренировка дыхательных мышц с использованием специальных устройств в условиях стационара (при уровне инспираторного давления 40-60%) улучшает как толерантность к физической нагрузке, так и качество жизни больных с ХСН [272]. Также продемонстрировано, что ТДМ без использования специальных устройств (тай-чи и йога) снижает уровень ЧСС [101]. Авторы полагают, что тай-чи, йога и дыхательные упражнения Ци (Qi Ex) могут практиковаться вне медицинских учреждений и являются наиболее эффективным вариантом ТДМ в отношении снижения ЧСС у пациентов с СН.

Тай-чи, йога и дыхательные упражнения Ци (Qi Ex) включают одиночные и смешанные типы программ. Выполнение одиночного варианта Qi Ex включает глубокое дыхание, брюшное дыхание, быстрый вдох - медленный выдох и йогу. В период госпитализации ТДМ с помощью глубокого дыхания следует практиковать три раза в день по 20 глубоких вдохов на один сеанс [152], брюшное дыхание следует выполнять в общей сложности в течение 8 недель [64], дыхание по типу «быстрый вдох - медленный выдох» - 6 раз в день

во время госпитализации и 3 раза в день после выписки в общей сложности в течение 12 недель [201].

Проведение занятия йогой параллельно с ТДМ 3 раза в неделю еще больше усиливает эффект снижения ЧСС [134]. Смешанный тип тай-чи, йоги и дыхательных упражнений Ци (Qi Ex) подразделяют на две категории, первая из которых включает в себя брюшное дыхание и упражнения для ног в условиях стационара [282], вторая - тай-чи и аэробные упражнения в домашних условиях [59].

В доступной литературе представлены данные 16 рандомизированных клинических исследований (РКИ) в которых применялась ТДМ. В 5 из этих 16 исследований принимали участие пациенты старше 65 лет. У пожилых пациентов с СН могут иметь место ограничения возможностей проведения ТДМ без специальных устройств.

Palau P. et al. (2014) провели 12-недельное исследование с тренировкой инспираторных мышц со средним давлением (30-40% максимального инспираторного давления) для пациентов с СН III-IV класса по NYHA, по результатам которого достаточно неожиданно авторы выявили тенденцию к снижению величины ФВ ЛЖ, хотя уменьшение значения показателя не было статистически значимым относительно исходного уровня. Эти данные были сопоставимы с результатами других исследований, в которых ТДМ осуществлялась в течение 12 недель с высоким уровнем давления (60% максимального инспираторного давления) у пациентов с NYHA II-III класса, по результатам которых улучшения по показателю ФВ ЛЖ отмечено не было.

В то же время во всех РКИ с участием пациентов с СН I-II класса по NYHA, в которых применялись тай-чи, йога и дыхательные упражнения Ци (Qi Ex), было также отмечено улучшение в отношении значений ФВЛЖ [134].

В то же время мета-анализ, выполненный Ren X. et al. (2017), показал высокую неоднородность (98%) результатов по показателю ФВ ЛЖ [219]. На основании полученных в этом исследовании данных было рекомендовано

проведение ТДМ с высоким уровнем давления (60% МІР) в качестве оптимального подхода к повышению физической работоспособности у пациентов с СН, поскольку было обнаружено, что эффект использования такого уровня показателя МІР в шесть раз выше, чем ТДМ без использования инспираторного давления или с уровнем такового менее 10% (МІР), и в 2 раза выше, чем при использовании таких программ, как тай-чи, йога и дыхательные упражнения Ци (Qi Ex), в отношении как улучшения показателя VO_2 , так и результатов теста 6-минутной ходьбы.

Более того, ТДМ с использованием высокого давления (60% максимального инспираторного давления), которые проводились три раза в неделю в течение 10 недель характеризовались наибольшим приростом значения VO_2 по сравнению с результатами других РКИ.

Laoutaris I.D. et al. (2016) было рекомендовано применять ТДМ с высоким уровнем давления (40-60% максимального инспираторного давления) 3 дня в неделю в течение 6–12 недель в качестве оптимального подхода в отношении увеличения значения VO_2 [142]. По результатам этого исследования рекомендуется применение тай-чи, йоги и дыхательных упражнений Ци (Qi Ex) в качестве наиболее эффективного подхода к повышению толерантности к физической нагрузке. Было обнаружено, что выполнение тай-чи 2 дня в неделю в течение 12 недель, а также в течение 24 недель эффективно увеличивало расстояние в 6-минутном тесте ходьбой [59; 277].

Аналогичный вывод в отношении эффекта тай-чи был сделан Ren X. et al. (2017), по итогам которого с помощью компьютерного анализа было определено, что лучшим выбором с точки зрения улучшения качества жизни является ТДМ со средним уровнем давления 30-40% максимального инспираторного давления. Во включенных в этот обзор исследованиях ТДМ со средним давлением 30-40% максимального инспираторного давления проводили в течение 7 дней в неделю в течение 8-12 недель у пациентов с СН II-III класса по NYHA [130; 172].

Winkelmann E.R. et al. (2009) было показано, что наиболее выраженное улучшение по показателю пикового VO_2 наблюдается у пациентов со значительно ослабленной дыхательной мускулатурой, что, по мнению авторов, подтверждает клиническую значимость проведения ТДМ у таких больных.

В последние годы основное внимание уделяется влиянию высокоинтенсивных интервальных тренировок на клинически значимые респираторные показатели [202], а также на показатели центральной гемодинамики и уровень оксигенации ткани скелетной мускулатуры во время выполнения физических упражнений [243].

В рандомизированном контролируемом исследовании Panagoroulou N. et al. (2017) изучалась осцилляторная вентиляция при нагрузке, авторами был оценен специфический паттерн дыхания, наблюдаемый при физической нагрузке у пациентов с ХСН. Согласно полученным результатам, высокоинтенсивная интервальная тренировка (ВИИТ) (30 с при 100%-ной пиковой VO_2 с перерывами длительностью 60 с) отдельно или в сочетании с силовыми тренировками значительно сокращала продолжительность осцилляторной вентиляции при нагрузке (с $79,0 \pm 13,0\%$ до $50,0 \pm 25,0\%$ от общей длительности упражнений, $p < 0,001$; $29 \pm 31\%$, величина эффекта 0,94). В то же время проведение ВИИТ не влияло на изменения показателя средней амплитуды осцилляторной вентиляции ($5,2 \pm 2,0$ и $4,9 \pm 1,6$ л/мин, соответственно) и ее длительности ($44,0 \pm 10,9$ – $41,0 \pm 6,7$ с, соответственно) ($p > 0,05$).

Важность полученных результатов определяется тем, что осцилляторный паттерн вентиляции присутствует у 19-51% пациентов с ХСН [183] и является независимым от других респираторных показателей фактором риска неблагоприятного исхода у этой категории больных [76]. Роль различных техник выполнения упражнений, а также влияние ТДМ на осцилляторную вентиляцию нуждаются в дальнейшем изучении.

В исследовании Spee R.F. et al. (2016) было продемонстрировано, что

ранее установленное благоприятное влияние ВИТ (протокол 4x4 мин) на физическую работоспособность при субмаксимальных нагрузках обусловлено улучшением микроциркуляции и доставки кислорода на микрососудистом уровне: временная константа потребления кислорода ($t \text{ VO}_2$) при ВИТ статистически значимо снизилась с 71 ± 19 до 59 ± 14 , в контрольной группе с 68 ± 23 до 69 ± 24 ($p < 0,02$).

Кроме того, отмечено, что у пациентов с СН III-IV класса по NYHA, которые выполняли упражнения по типу «быстрый вдох-медленный выдох» 6 раз в день в медицинском учреждении и 3 раза в день по 10 минут в течение 12 недель после выписки, были получены аналогичные оптимальные результаты [201]. Также было определено, что на втором месте по эффективности для пациентов с СН II-III класса по NYHA находится ТДМ с высоким давлением (60% максимального инспираторного давления).

Продемонстрировано, что как 7 тренировок [24], так и 3 тренировки в неделю [266], улучшают качество жизни больных с СН. При этом использование умеренного уровня сопротивления в процессе выполнения упражнений было достаточно эффективным в отношении улучшения качества жизни пациентов [23]. С учетом физических возможностей пациентов с СН было обнаружено, что для больных с III-IV классом по NYHA достаточно двух тренировок в неделю с использованием умеренного уровня сопротивления, в то время как для пациентов с сердечной недостаточностью II-III класса по NYHA частота тренировок может быть увеличена до 7 раз в неделю.

В целом мероприятия по кардиореабилитации пациентов с ХСНсФВ с использованием ТДМ на основе выполнения упражнений повышает переносимость физических нагрузок и функциональные возможности пациентов, снижает выраженность одышки и других релевантных симптомов [3; 208; 258]. Ряд авторов считает, что ТДМ в первую очередь должны проводиться пациентам со слабостью дыхательных мышц [208; 57].

По результатам двух малых мета-анализов было показано, что ТДМ

является эффективным методом реабилитации пациентов с ХСНсФВ и слабостью дыхательной мускулатуры. Были получены следующие результаты:

- повышение величины МПР (взвешенная разность средних (ВРС): 16,52, 95% ДИ: 13,87–19,17; $p < 0,01$) [272];
- улучшение кривой VE/VCO₂ (ВРС: –5,78; 95% ДИ: 7,7–3,85; $p < 0,01$) [272];
- увеличение значения пикового VO₂ (ВРС: 3,02 мл/мин/кг; 95% ДИ: 0,43–5,61 мл/мин/кг, $p < 0,01$) [214];
- снижение выраженной одышки (ВРС: –0,95; 95% ДИ: от –1,5 до –0,39; $p < 0,01$) [272];
- увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (ВРС: 69,00 м (95% ДИ: 7,21–130,79), $p < 0,03$) [214].

Sadek Z. et al. (2018) представили результаты расширенного мета-анализа, в котором оценивалось влияние ТДМ на силу дыхательных мышц, функциональную работоспособность и одышку пациентов с ХСНсФВ. Целью работы явилось определение оптимального режима ТДМ в отношении показателя МПР, частоты тренировок и общей длительности программы. В мета-анализ было включено 7 исследований (в общей сложности 203 пациента с ХСНсФВ, возраст от 53 до 76 лет). Значения МПР варьировали в пределах 48–82 см вод. ст., что свидетельствовало о слабости дыхательной мускулатуры у включенных в мета-анализ пациентов. Размеры выборок отобранных исследований составили в среднем 29 пациентов. Типичные протоколы тренировки состояли из 3, 6 или 7 сеансов в неделю с нагрузкой в пределах 30–60% МПР в соответствии с текущими рекомендациями. Общая длительность программ варьировала в пределах от 6 до 12 недель.

Установлено, что решающую роль в эффективности ТДМ играет дизайн программы тренировок. Наилучшие результаты были достигнуты в исследованиях с использованием нагрузки, составлявшей 60% МПР (т.е. максимальная нагрузка согласно текущим рекомендациям). Кроме того, при

тренировках 6 раз в неделю эффективность программ была значительно выше, как и при большей длительности программ.

По мнению авторов, полученные результаты показывают, что интенсивность, частота и длительность ТДМ напрямую связаны с результатами лечения. На практике это означает, что интенсивность тренировок должна быть максимальной, т.е. достигать 60% МПР. Программы должны состоять из ежедневных тренировок длительностью минимум 12 недель. Таким образом, были получены данные, позволяющие оптимизировать программы ТДМ в будущем.

Результаты мета-анализа Sadek A. et al. (2018) свидетельствовали о перспективности терапевтического применения ТДМ. Согласно данным автора, наилучшие результаты достигаются при максимальных уровнях интенсивности, частоты и длительности дыхательных тренировок, которые указаны в актуальных рекомендациях. Поскольку более интенсивные и долгосрочные программы обладают более высокой эффективностью при реабилитации пациентов, необходимо информировать пациентов о важности продолжения ТДМ в домашних условиях.

Результаты многочисленных исследований способствовали тому, что высокой уровень первоначальных ожиданий от применения ТДМ с различными упражнениями несколько снизился, идея об «оптимальной» программе упражнений постепенно потеряла значимость, ее заменила концепция подбора программы упражнений на основании индивидуальных характеристик пациентов [259; 109].

Относительно недавно была представлена система EXPERT (European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training), которая включает цифровые программы тренировки и систему поддержки принятия решений и опирается на алгоритмы, учитывающие различные факторы, описываемые рядом переменных, что позволяют оптимизировать комплекс необходимых для выполнения

упражнений в каждом отдельном случае [109]. Несмотря на то, что для практического применения подобных систем необходим более высокий уровень доказательности их эффективности, тем не менее, по мнению ряда авторов, дизайн этой системы достаточно рационален и перспективен.

Необходимо учитывать, что в большинстве исследований изучение ТДМ производилось с использованием контрольной группы, где пациенты не выполняли физические упражнения. При этом в качестве единственного критерия эффективности рассматривалось повышение МПР [214; 272]. Безусловно, в дальнейшем необходимым представляется проведение исследований, целью которых была бы оценка сравнительной эффективности ТДМ относительно традиционных режимов физических упражнений.

1.5 Клиническая эффективность и возможные механизмы применения аэробных и силовых тренировок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В настоящее время специалисты Европейского общества кардиологии настоятельно рекомендуют проведение регулярных аэробных тренировок (АТ) пациентам с ХСН для увеличения функциональной емкости легких и облегчения симптомов патологии (класс рекомендации I, уровень доказательности A) [216]. Польза АТ обусловлена механизмами центральной и периферической адаптации, которые клинически приводят к улучшению эндотелиальной функции [226], формированию более благоприятного нейрогормонального профиля [50; 170], а также к повышению переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов [94; 112].

Кроме того, АТ обладают обратноре моделирующим и противовоспалительным эффектом, и в конечном итоге снижают заболеваемость и летальность больных с ХСН [42; 141]. В наиболее крупное исследование, посвященное оценке эффективности физических упражнений

при СН HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), был включен 2331 пациент с величиной ФВЛЖ менее 35% и функциональным классом II-IV по NYHA. Было показано, что АТ умеренной интенсивности (АТУИ) по сравнению со стандартным лечением приводят к статически значимому субъективному повышению показателей, свидетельствующих об улучшении состояния здоровья пациентов и переносимости ими физической нагрузки [87]. Значимых изменений концентраций биомаркеров при этом отмечено не было, но у части пациентов на фоне выполнения упражнений происходило снижение концентрации натрийдиуретического пептида (NTproBNP), а также наблюдалось повышение пикового потребления кислорода [27; 281]. Умеренное снижение общей, сердечно-сосудистой летальности и частоты госпитализаций пациентов с ХСН наблюдалось только после коррекции с учетом базовых высокопрогностических характеристик. Таким образом, полученные результаты были несколько хуже ожидаемых, однако авторы исследования частично связывают это с недостаточным соблюдением пациентами режима тренировок.

В ряде исследований было показано, что высокоинтенсивная интервальная тренировка (ВИИТ) более эффективна в отношении обратного ремоделирования ЛЖ, увеличения сердечного выброса, а также улучшения функции эндотелия, повышения показателей пик VO_2 и качества жизни по сравнению с АТУИ. При этом повышение переносимости аэробных упражнений связано в большей степени с сердечными, но не с периферическими адаптационными изменениями [269; 90].

Целью многоцентровое рандомизированного исследования SMARTEX-HF (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) явилось сравнение влияния ВИИТ и АТУИ на левый желудочек и переносимость аэробных нагрузок [81; 129]. В результате было установлено, что обе схемы тренировок приводили к сопоставимым результатам, которые

были хуже ожидаемых, существенного улучшения уровня качества жизни у пациентов с ФВЛЖ менее 35% и ФК по NYHA II–III не наблюдалось [90]. Эти данные были подтверждены в ряде других исследований [243; 106].

Было показано, что силовые тренировки (СТ) низкой и средней интенсивности отдельно или в качестве дополнения к АТ безопасны для пациентов с ХСН и предотвращают ремоделирование миокарда [67; 267].

Селективные силовые тренировки приводили к увеличению силы мышц и дистанции ходьбы [123], а также усиливали кровоток в конечностях, повышали продукцию аденозинтрифосфата (АТФ) митохондриями [268], пиковый уровень VO_2 и повседневную активность пациентов, что в конечном итоге приводило к значительному повышению качества жизни больных с ХСН [99; 125].

Комбинированные силовые и аэробные тренировки по сравнению с изолированными аэробными тренировками дополнительно укрепляли периферическую мускулатуру, повышали выносливость при субмаксимальных нагрузках и качество жизни больных с ХСН [125; 56; 162; 63; 205]. Превосходство комбинированных тренировок над АТ в отношении пикового уровня VO_2 подтвердить не удалось [125], однако было показано, что силовые тренировки приводили к улучшению поток-опосредованной вазодилатации [33], а также повышали эффективность метаболизма в организме и улучшали вентиляцию легких [95; 193].

Как было отмечено выше, ТДМ является безопасным и в целом эффективным методом при условии высокой интенсивности тренировок. Низкая интенсивность показана у отдельных пациентов со слабостью дыхательной мускулатуры [143; 176]. При этом продемонстрировано, что селективная ТДМ приводит к улучшению функции дыхательной мускулатуры, снижению одышки при нагрузке, усилению кровотока в конечностях [165; 55], а также увеличению концентрации растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа. Выявленные изменения сопровождаются ростом выносливости

организма при субмаксимальных нагрузках и повышением потребления кислорода, что в итоге приводит к улучшению качества жизни пациентов с ХСН [172; 240].

Поскольку, как было показано, ТДМ способствует увеличению кислородной сатурации межреберных мышц и мышц предплечья, эти данные подтверждают влияние данного вида тренировок на выраженность метабо-refлекса. Moreno A.M. et al. (2017) считают, что изменение активности метабо-refлекса является потенциальным механизмом повышения пикового уровня VO_2 после ТДМ.

При сочетании АТ и ТДМ наблюдаются дополнительные эффекты, в том числе улучшение функционального состояния дыхательной мускулатуры, более выраженные снижение одышки и повышение пикового VO_2 , а также повышение качества жизни пациентов с ХСН. Кроме того, при комбинированных тренировках отмечается более выраженное снижение концентраций натрийдиуретического пептида и С-реактивного белка [24]. Показано, что проведение АТ и СТ в сочетании с неинвазивной вентиляцией еще в большей степени снижает одышку и повышает качество жизни пациентов [51].

Таким образом, использование комбинированных программ, включающих АТ, СТ и ТДМ, все шире применяется в качестве средства реабилитации пациентов с ХСН. СТ позволяет снизить или обратить потерю мышечной массы и способствует восстановлению силы мышц, в то время как ТДМ улучшает функцию дыхательной мускулатуры, а при сочетании тренировок наблюдаются дополнительные эффекты, в том числе повышение физической и функциональной выносливости пациентов. Дополнение АТ другими методами тренировки, в том числе функциональной электрической стимуляцией (ФЭС), не сопровождается дополнительными эффектами [198; 118], однако считается, что ФЭС может применяться для реабилитации менее активных пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [128].

В целом имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают, что использование комбинированных программ, включающих продолжительную АТ средней интенсивности, СТ низкой или средней интенсивности и высокоинтенсивную ТДМ - ARIS (Aerobic/Resistance/Inspiratory) - характеризуется высокой безопасностью, приводит к положительным функциональным и структурным изменениям со стороны левого желудочка, периферической мускулатуры и диафрагмы, снижает выраженность одышки у больных с ХСН [141; 203].

На основе представлений о взаимосвязи изменений состояния скелетной мускулатуры и проявлений сердечной недостаточности, а также полученных экспериментальных данных, было предложено проведение комплексной аэробной, силовой тренировки и тренировки дыхательной мускулатуры [249; 262]. В основу этого подхода было заложено представление о том, что низкая функциональная выносливость пациентов с СН связана не только со сниженной выносливостью мышц, но также с уменьшением силы и работоспособности дыхательной мускулатуры, способствующим развитию одышки, слабости и утомляемости. Применение комбинированных тренировок (аэробных, силовых и ТДМ) при сердечной недостаточности является наиболее эффективным в отношении повышения функциональных характеристик пациентов с ХСН, так и патогенетически обоснованным методом реабилитации.

1.6 Роль некардиальных факторов в переносимости физических нагрузок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В ряде исследований была установлена значительная вариабельность переносимости физических нагрузок больными с ХСН в зависимости от ряда некардиальных факторов, таких как пол и возраст, физическая тренированность, соотношение жировой и мышечной ткани в организме, психологическое состояние пациента, степень снижения кислородтранспортной

функции крови [43]. Общеизвестно, что тревога и депрессия являются прежде всего сильным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций, независимо от функционального класса ХСН [127]. У больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно при наличии ХСН, возрастает риск развития цереброваскулярной патологии, при которой снижается функциональная активность ЦНС в связи с нарушением микроциркуляции в тканях мозга, что может проявляться не только снижением когнитивных функций, но и нарушением вегетативного баланса [22]. В то же время отмечено, что коррекция психоэмоциональных нарушений способствует улучшению переносимости физических нагрузок.

В последние годы появились сообщения о перспективе использования в качестве возможного прогностического критерия у пациентов с ХСН такого параметра, как ширина распределения эритроцитов (RDW). Этот показатель позволяет осуществлять количественную оценку анизоцитоза и представляет собой надежный и экономически приемлемый метод дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и талассемии. RDW является своего рода характеристикой вариабельности размеров эритроцита и отражением гетерогенности популяции этих клеток [153; 185]. Показатель обычно используется в комбинации с результатами ряда других лабораторных тестов для дифференциальной диагностики болезней системы крови, в том числе железодефицитной анемии и для выявления дисфункции костного мозга [28; 280]. Увеличение его величины свидетельствует о более выраженной неоднородности размеров эритроцитов. В исследованиях последних лет показано наличие ряда ассоциаций уровней RDW и риском заболеваемости и смертности при различных заболеваниях [185; 273; 280].

Считают, что рассматриваемый показатель может служить биомаркером и независимым фактором риска при диагностике ССЗ и прогнозе у данной категории пациентов [28]. В то же время механизмы этих взаимосвязей до настоящего времени остаются во многом неясными. Поскольку

общепризнанным является положение о том, что ранняя стратификация риска у пациентов с СН имеет решающее значение в выборе тактики лечения этого контингента больных, оценка RDW с этой целью привлекает все большее внимание исследователей. Felker G. et al. в 2007 г. впервые пришли к выводу, что повышение величины RDW является сильным независимым предиктором смертности и заболеваемости у пациентов с СН. Показано, что увеличение значения RDW при поступлении пациентов на лечение является прогностическим фактором длительности пребывания в стационаре пациентов с ХСН [38]. Liu S. et al. (2016) сообщили, что RDW является потенциальным маркером повышенного уровня летальности больных с ХСН в течение госпитализации, хотя величина этого показателя характеризовалась меньшей прогностической ценностью по сравнению с NTpro BNP.

В целом на сегодняшний день представляется, что использование с целью прогноза комбинация показателей RDW и общепринятых маркеров прогноза при ССЗ, в том числе NTproBNP, может помочь в выборе тактики лечения пациентов с ХСН, в частности, способствовать его как можно более раннему и целенаправленному проведению. Выдвинута гипотеза о том, что RDW является лишь маркером, отражающим влияние других факторов патогенеза, включая микрососудистые нарушения, анемию, воспаление, в частности, действие провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, тромбоз и нарушения питания [150]. В целом полученные на сегодняшний день результаты, свидетельствующие о возможности использования RDW как прогностического критерия у пациентов с ХСН, нуждаются в дальнейшем углублении и уточнении.

Анализ литературных данных свидетельствует, что доказательная база эффективности немедикаментозных методов лечения сердечной недостаточности в настоящее время ограничена и противоречива. Большинство проведенных исследований были сосредоточены на сравнении эффектов двух разных видов упражнений, например: ТДМ и аэробные упражнения, ТДМ и

дыхательные упражнения, или на эффектах ТДМ при разных уровнях интенсивности. Полученные данные на сегодняшний день являются неполными.

В настоящее время ТДМ в значительной степени зарекомендовала себя как недорогой и хорошо переносимый вариант физической нагрузки, который может быть использован при проведении мероприятий по реабилитации пациентов с ХСН и слабостью дыхательной мускулатуры. Однако, имеющихся доказательных данных на сегодняшний день недостаточно, необходимо более аргументированно подходить к выбору тактики реабилитации больных с ХСН с использованием тренировок дыхательной мускулатуры с последующим подключением аэробных тренировок, а также определить дополнительные эффекты этого метода и в целом его место в кардиореабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проведено на базе Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, одобрено локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В.Ломоносова (протокол № 4/17 от от 27 ноября 2017 г.).

На **1 этапе** работы был выполнен одномоментный опрос пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Пациентам был предложен опросник для самостоятельного заполнения, содержащий вопросы о социальном и образовательном статусе, отношении к физическим нагрузкам как методу лечения СН, текущей вовлеченности в тренировки, а также о факторах, которые мотивируют или препятствуют тренировкам (Приложение 1).

Разделы опросника, касающиеся медицинской информации (ФК СН, фракция выброса, продолжительность заболевания), а также сопутствующих заболеваний, заполнялись врачом. Анкета не содержала персональной информации, для идентификации участников использовались кодовые номера. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На **2 этапе** исследования были обследованы 102 пациента с ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса, которые наблюдались в Медицинском научно-образовательном центре МГУ имени М.В.Ломоносова.

Набор пациентов проводился в амбулаторных условиях. На этапе скрининга всем пациентам со стабильным течением ХСН было проведено комплексное обследование: сбор анамнестических данных, объективное обследование, оценка лабораторных показателей. Симптоматика пациентов оценивалась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации

В.Ю. Мареева.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет и старше.
2. Пациенты со стабильной сердечной недостаточностью II-III функционального класса
3. Фракция выброса левого желудочка $\leq 49\%$.
4. Пациенты, способные понимать цели настоящего исследования и соблюдать требования протокола.
5. Наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Сердечная недостаточность I и IV функционального класса
2. Фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$.
3. Инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, хирургические операции на сердце, чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование, проведенное менее чем за 3 месяца до рандомизации.
4. Нестабильная или рефрактерная стенокардия.
5. Легочное сердце.
6. Констриктивный перикардит.
7. Гипертрофическая кардиомиопатия.
8. Амилоидная кардиомиопатия.
9. Синдром преждевременного возбуждения желудочков.
10. Необходимость проведения чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования в ближайшем будущем.
11. Синдром дисфункции синусового узла.
12. Наличие кардиостимулятора.
13. Наличие диагностируемых внесердечных причин ХСН.
14. Любое внесердечное заболевание, сокращающее ожидаемую продолжительность жизни менее чем до 2 лет с момента рандомизации.

15. Инсульт менее чем за 1 месяц до рандомизации или инсульт с выраженными продолжающимися неврологическими нарушениями.

16. Ортопедические нарушения, препятствующие проведению физических тренировок.

17. ХОБЛ, бронхиальная астма. Другое заболевание легких, способное повлиять на результаты КПНТ.

18. Существенное нарушение функции почек (креатинин в плазме крови 220 мкмоль/л или выше).

19. Существенное нарушение функции печени (повышение уровня АЛТ или АСТ более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы).

20. Обструктивная или рестриктивная кардиомиопатия.

21. Острый миокардит.

22. Гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, требующие хирургического вмешательства.

23. Трансплантация сердца в анамнезе или текущее ожидание трансплантации сердца.

24. Наркомания, токсикомания, алкоголизм, употребление наркотиков в анамнезе.

25. Психические, физиологические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.

26. Неспособность/нежелание пациента предоставить подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Таким образом, в исследование включались пациенты обоего пола с ХСН II-III функционального класса, $ФВ \leq 49\%$, соответствующие критериям включения, не имеющие критериев невключения и подписавшие информированное согласие.

На этапе 3 исследования было проведено изучение динамики клинических, инструментальных и лабораторных показателей 20 пациентов,

включенных в исследование, которые в течение 4 недель участвовали в тренировках ДМ с последующим 12-ти недельным циклом АТ умеренной интенсивности (ходьба по беговой дорожке).

Общая продолжительность исследования для пациента составляла 16 недель.

Для дыхательных тренировок использовался тренажер THRESHOLD IMT. Пациенты должны были тренироваться 5-7 раз в неделю по 10-15 минут. Так как тренировки ДМ проводились пациентами дома самостоятельно, была выбрана умеренная интенсивность тренировок - 40% от максимальной силы вдоха, поскольку такая нагрузка не вызывала у пациентов головокружения и других нежелательных явлений.

Аэробные тренировки проходили под контролем инструктора 3 раза в неделю продолжительностью по 40 минут и включали разминку, ходьбу по беговой дорожке и заминку. В первую очередь оценивалось влияние последовательного назначения тренировок дыхательной мускулатуры и АТ на изменение силы дыхательных мышц, показатели кардиореспираторной выносливости (пик VO_2) и толерантность к физической нагрузке по динамике 6МТХ.

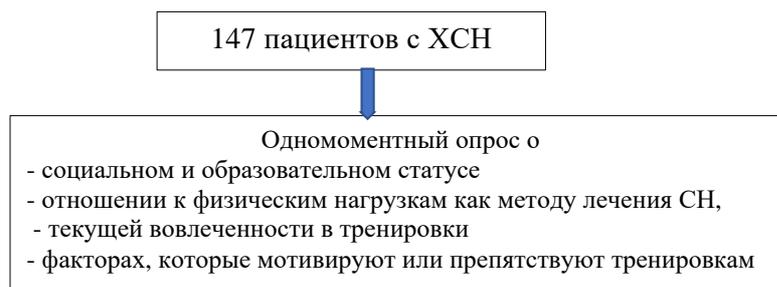
Вторичные показатели эффективности включали уровни сывороточных биомаркеров (NTproBNP и ST2) и ангиотензина II. Также оценивалось качество жизни, связанное со здоровьем, и психоэмоциональное состояние пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

Для оценки связи объективного и психологического статуса пациентов был проведен анализ исходных данных группы пациентов, прошедших скрининг, но отказавшихся от продолжения исследования в сравнении с пациентами, участвовавшими в тренировках.

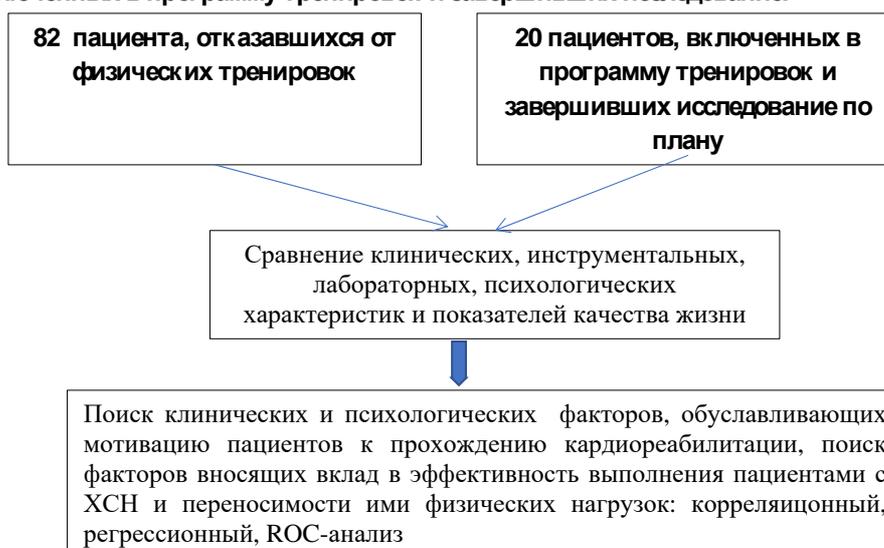
Всем пациентам выполнялось кардиопульмональное нагрузочное тестирование с использованием модифицированного протокола Брюса. Были проанализированы следующие параметры КПНТ: пиковое потребление

кислорода (пик VO_2), дыхательный эквивалент (VE/VCO_2). Другие исследования включали эхокардиографию, 6-минутный тест ходьбы (6МТХ), общий анализ крови, определение уровней сывороточного железа и концентрации NTproBNP. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Этап 1 - Оценка вовлеченности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в физические тренировки. Поиск факторов, определяющих мотивацию пациентов с хронической сердечной недостаточностью к физической активности



Этап 2 - Сравнительный анализ характеристик пациентов, прошедших 1 визит, но отказавшихся от участия в исследовании, с исходными данными пациентов, включенных в программу тренировок и завершивших исследование.



Этап 3 - Анализ динамики клинических, психологических, инструментальных и лабораторных показателей пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексных тренировок

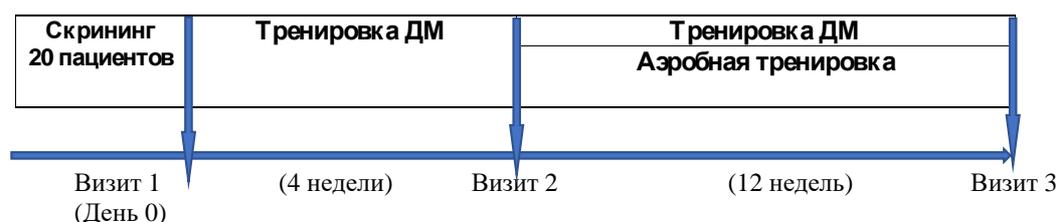


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

2.2 Характеристика клинического материала

В первую часть работы были включены 147 пациентов с ХСН, из них 76 (52%) женщин и 71 (48%) мужчина, медиана возраста составила 66,0 лет, интерквартильный размах (ИКР) - 59,2-74,5 лет. Женщины были в среднем на 3 года старше мужчин.

Во вторую часть работы были включены 102 пациента с СНпФВ и СНсФВ, в том числе 72 мужчины (70,6%) и 30 женщин (29,4%). Возраст участников исследования на момент включения составил от 44 лет до 94,7 года. Медиана [интерквартильный размах - ИКР] возраста обследованных пациентов составили 71,3 [62,6-76,4] года.

Из общей выборки 16 пациентов (15,7%) курили, количество выкуриваемых сигарет за сутки у этих участников исследования составляло 20,0 [15,0-30,0]. Максимальное число выкуриваемых сигарет за сутки достигало 60. У 30 пациентов (29,4%) был сахарный диабет 2 типа.

По результатам антропометрии медианы роста и веса обследованных пациентов составили 173,0 [162,0-178,0] см и 90,0 [70,0-102,0] кг, соответственно. ИМТ участников исследования находился в диапазоне от 20,9 до 40,8 кг/м², медиана данного показателя составила 28,9 [24,8-32,9] кг/м².

Клиническая оценка по функциональной классификации ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) показала, что в исследуемой выборке преобладали пациенты с III функциональным классом ХСН – их доля составила 64,7% (n=66). У остальных 35,3% обследованных больных (n=36) был диагностирован II функциональный класс ХСН по классификации НУНА.

В таблице 2.1 представлено распределение пациентов по частоте приема различных групп лекарственных средств (ЛС) на момент включения в исследование. В целом выборка обследованных пациентов характеризовалась высокой частотой применения основных классов ЛС, показанных при ХСН в соответствии с действующими рекомендациями. Так, все обследованные

пациенты получали препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), либо блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (БРА), либо ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ). Доли больных, принимающих препараты указанных групп, составили 76,5% (n=78), 15,7% (n=16) и 9,8% (n=10), соответственно.

Доля больных, получавших бета-адреноблокаторы, составила 92,2% (n=94). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМК) получали 90 пациентов (88,2%), в то время как диуретические препараты получали 86,3% участников исследования (n=88).

Таблица 2.1

Характеристика медикаментозной терапии пациентов, скринированных в исследовании (n=102)

Группы лекарственных средств	Количество	
	Абс.	%
Антагонисты РАС:		
- иАПФ	78	76,5
- БРА	16	15,7
- АРНИ	10	9,8
Бета-блокаторы	94	92,2
АМК	90	88,2
Диуретики	88	86,3

Клиническая оценка выраженности симптомов ХСН с использованием шкалы ШОКС на момент включения пациентов в исследование была в диапазоне от 4 до 9 баллов, медиана оценки по ШОКС составила 6,0 [5,0-8,0] балла (таблица 2.2).

Таблица 2.2

Результаты теста с 6-минутной ходьбой и оценка по ШОКС пациентов, скринированных в исследование (n=102)

Показатели	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, м	360,0 [280,0-430,0]
Оценка состояния по ШОКС, баллы	6,0 [5,0-8,0]

2.3. Методы исследования

Всем пациентам выполнялось кардиопульмональное нагрузочное тестирование с использованием модифицированного протокола Брюса (Приложение 2) [105].

Кардиопульмональное тестирование проводили на этапе скрининга для определения переносимости физических нагрузок в соответствии с рекомендациями ОССН и American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation для определения исходного уровня физической выносливости (толерантности к физической нагрузке) и стратификации риска.

В дальнейшем КПНТ повторяли через 1 и 4 месяца после включения в исследование у всех пациентов для определения динамики функциональных параметров и переносимости физических нагрузок и оценки эффективности проводимого лечения /реабилитации.

Тестирование выполнялось врачом-исследователем в специально оборудованном помещении. Исследование проводилось на тредмиле SCHILLER CARDIOVIT AT 104 PC Ergo-Spiro.

Нагрузочное тестирование включало следующие фазы: претест 0-1 минуты, непосредственно нагрузка 8-12 минут и период восстановления 3-5 минут. В качестве нагрузочного протокола использовался модифицированный

протокол Брюса - ступенчатый протокол с непрерывно возрастающей физической нагрузкой, в котором увеличение мощности осуществляется каждые 3 минуты за счет увеличения угла наклона дорожки на 5 градусов на первых трех ступенях, и скорости движения полотна дорожки и угла в последующем.

В течение всего периода КПНТ производили регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, по методике breath-by-breath каждые 30 секунд оценивали следующие показатели: потребление кислорода в пересчете на 1 кг массы тела, выделение углекислого газа (VCO_2), объем минутной вентиляции (VE), дыхательный резерв (BR), дыхательный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO_2).

Во время проведения КПНТ все пациенты получали мотивацию на достижение максимально возможного уровня физической нагрузки, соответствующего 16 баллам по 20 бальной шкале Борга (Приложение 3) и уровню дыхательной эффективности (VCO_2/VO_2) не менее 1.10.

Критериями прекращения исследования являлись:

снижение САД на ≥ 10 мм рт. ст. ниже исходного уровня, несмотря на увеличение рабочей нагрузки (при других признаках ишемии миокарда);
подъем АД выше 250/115 мм рт. ст.;

возникновение приступа стенокардии умеренной или большой интенсивности;

появление церебральной симптоматики (атаксия, головокружение, синкопе);

признаки гипоперфузии (цианоз или бледность);

усиление боли в грудной клетке;

появление резкой общей слабости;

возникновение выраженной одышки;

появление боли в икрах или перемежающейся хромоты;

отказ больного от дальнейшего проведения пробы;

технические проблемы;

возникновение многофокусной ЖЭ, триплетов ЖЭ, наджелудочковой тахикардии, АВ-блокады и брадиаритмии;

появление блокады ножки пучка Гиса или замедление внутрисердечной проводимости, по морфологии не отличимых от ЖТ;

изменение комплекса QRS и сегмента ST в виде выраженной горизонтальной или косонисходящей депрессии ST более чем на 2,0 мм или значительные изменения электрической оси сердца;

достижение величины 16 по шкале Борга, RER =1,1.

При проведении **нагрузочного тестирования** производили **оценку следующих параметров:** пиковое потребление кислорода (пик VO_2), угол наклона кривой VE/VCO_2 , потребление кислорода в пересчете на 1 кг массы тела, максимально выполненная работа, выделение углекислого газа (VCO_2), объема минутной вентиляции (VE), дыхательного резерва (BR), дыхательные эквиваленты по углекислому газу (VE/VCO_2), RER.

Оценку силы дыхательной мускулатуры производили с помощью ручного прибора для оценки силы дыхательной мускулатуры MicroRPM (Micro Medical, Великобритания). Определяли максимальное давление вдоха и выдоха в ротовой полости (MIP, MEP) в см вод. ст.

Эхокардиография. Базовое эхокардиографическое тестирование проводили на этапе скрининга. Регистрировали следующие параметры: ФВ ЛЖ, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы (КДО, КСО), давление в легочной артерии, состояние клапанов сердца.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония. Исследование биохимических показателей крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия.

Оценку качества жизни пациентов проводили с использованием

Миннесотского опросника. Этот опросник, специально разработанный для больных с ХСН, содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют определить, насколько имеющаяся сердечная недостаточность ограничивает физические (функциональные) возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками, социально-экономические аспекты и общественные связи пациента, эмоциональное восприятие жизни. Ответы на 21 предложенный вопрос должны быть даны больными самостоятельно. Пациентом может быть набрана сумма баллов от 0 (абсолютно хорошее качество жизни) до 105 (катастрофически низкое качество жизни). При анализе результатов большая величина показателя качества жизни свидетельствует о более низком (худшем) уровне качества жизни, и, наоборот, меньшая величина показателя - о более высоком (лучшем) уровне качества жизни.

Оценка психоэмоционального состояния. Наличие симптоматики депрессии и тревожности оценивали с помощью теста HADS/14 — Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale). Шкала предназначена для скринингового выявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов в стационаре. Шкала состоит из 2 подшкал: А (anxious) — «тревога»: D из подшкал — 21 балл. (depression) — «депрессия»: Каждому утверждению соответствуют 3 варианта ответа с использованием шкалы Ликерта. Сумма баллов по каждой из подшкал >10 принимается как критерий наличия клинически выраженной депрессивной и/или тревожной симптоматики. Шкала (HADS) была валидирована у пациентов с ИМ, перевод шкалы был также валидирован у российских пациентов с ИБС как в общесоматическом стационаре, так и в рамках многоцентрового исследования ШАНС [1].

2.4. Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка данных произведена при помощи компьютерной программы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США).

Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана, верхний и нижний квартили в виде: $Me [Q_1; Q_3]$, в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием модифицированного критерия Шапиро-Вилка. Анализ динамики различных показателей во временной точке 2 по сравнению с временной точкой 1, а также во временной точке 3 по сравнению с временными точками 1 и 2 проводился с использованием непараметрического рангового критерия Уилкоксона.

Поиск значимых факторов, вносящих вклад в эффективность выполнения пациентами с ХСН и переносимости ими физических нагрузок, начинали с проведения корреляционного анализа. Осуществляли поиск взаимосвязи показателей дыхательной эффективности, 6-минутного теста ходьбы, ФК сердечной недостаточности с показателями возраста пациентов, лабораторными показателями, эхографическими и психологическими характеристиками пациентов с ХСН, рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки влияния исследуемого показателя с учетом вклада остальных влияющих переменных применяли модели множественной линейной и логистической регрессии. Анализ динамики различных показателей как множественное сравнение связанных показателей проводили с использованием Friedman ANOVA. В модель однофакторного анализа включалась лишь одна предикторная переменная. Статистическая значимость модели оценивалась методом максимального правдоподобия. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Для долей представлены границы точных доверительных интервалов, как и для параметров полиномиального распределения (программа StatXact-8). Границы ДИ для разности и для отношения долей рассчитаны с использованием метода MOVER (программы MOVER-D и MOVER-R соответственно). Для вычисления точного mid-p использовали интерактивный калькулятор (Fisher's exact test p-value calculator, 2x2 and 2x3).

Для оценки влияния некардиальных показателей на результаты КПНТ с учетом вклада различных факторов применяли модели множественной линейной и логистической регрессии. Статистическую значимость модели оценивали методом максимального правдоподобия. Для этих моделей приведены значения статистики Вальда и соответствующий уровень значимости. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Также в рамках анализа различий выраженности взаимосвязи показателя динамики пикового потребления кислорода с исходными оценками тревоги/депрессии/суммарного балла по шкале HADS и взаимосвязи динамики дистанции в тесте 6MTX с исходными оценками тревоги/депрессии/суммарного балла по шкале HADS был проведен сравнительный ROC-анализ. Динамику зависимых переменных оценивали в абсолютных значениях в первой временной точке и обозначали как «Наличие положительной динамики» (=1) или «Отсутствие положительной динамики» (=0).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка вовлеченности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в физические тренировки

Анализ социально-демографических характеристик пациентов, включенных в опрос, представлен в таблице 3.1. Из 147 пациентов с ХСН было 78 (53,1%) женщин и 69 (46,9%) мужчины. Медиана возраста пациентов во всей выборке составила 66,0 лет, при этом женщины были в среднем на 3 года старше мужчин.

ХСН с низкой фракцией выброса была диагностирована у 40,1% пациентов. 66,6% (n=98) пациентов имели сопутствующие заболевания, основные из которых сахарный диабет (40%) и заболевания опорно-двигательного аппарата (25%).

Таблица 3.1 - Социодемографические и клинические характеристики пациентов (n=147)

Параметр	Значения показателей
Возраст, годы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	66,0 [57,3; 72,4]
Женщины, n (%)	78 (53%)
Мужчины, n (%)	69 (47%)
Образование среднее, n (%)	37 (25%)
Образование среднее спец., n (%)	56 (38%)
Образование неоконч. высшее, n (%)	3 (2%)
Образование высшее, n (%)	51 (35%)
ХСН ФК II, n (%)	69 (47%)
ХСН ФК III, n (%)	78 (53%)
ХСНнФВ, n (%)	60 (41%)
ХСНпФВ, n (%)	87 (59%)

В целом отмечалась низкая информированность о пользе тренировок для состояния здоровья пациентов с ХСН и это, на наш взгляд, являлось

важным фактором, во многом определяющим крайне низкий уровень вовлеченности пациентов в тренировки. Всего 80 (54%) пациентов знали, что ФТ могут быть методом лечения СН, при этом только 40 (50%) пациентов получили эту информацию от лечащего врача.

Из 147 опрошенных пациентов только 17,7% ($n=26$) сообщили о том, что уже занимаются ФТ.

Пациенты с более высоким уровнем образования (высшее и неоконченное высшее) чаще, чем пациенты со средним образованием, либо уже тренировались, либо выражали желание начать тренировки (ОШ= 2,3, 95% ДИ: 1,5–4,3; $p<0,001$). Отношение к тренировкам в зависимости от возраста пациентов представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Частота ответов о вовлеченности в тренировки или желании начать тренироваться у лиц старше и моложе 65 лет

Возраст		Желание тренироваться			mid- p	
		Уже тренируются	Да	Нет		
<66 лет	n	16	29	28	<0,001	
	(%)	21,9	39,7	38,4		
≥ 66 лет	n	10	23	41		
	(%)	13,5	31,1	55,4		
p -значение		0,52				

Примечание: mid- p – точное p -значение с поправкой на дискретность.

Неоднородность и зависимость ответов от возраста были статистически значимы (mid- $p<0,001$). Это обусловлено различием в частотах ответа «нет»: пациенты 66 лет и старше в 1,46 раза чаще дали этот ответ. Частота ответов «да» и «уже» статистически значимо не зависят от возраста опрашиваемых ($p=0,52$). По данным логистического регрессионного анализа, пациенты моложе 66 лет тренировались чаще по сравнению с более старшими пациентами

(ОШ=2,0, 95% ДИ: 1,2–2,9; $p<0,001$).

Так как в нашем исследовании женщины были статистически значимо старше, чем мужчины, мы оценили уровень вовлеченности в тренировки или желание тренироваться также в зависимости от медианного возраста отдельно в подгруппе мужчин и женщин (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Частота ответов о вовлеченности в тренировки или желании начать тренироваться в зависимости от возраста

Пол	Возраст выше и ниже медианы (лет)		Хотите ли вы начать тренировки			<i>p</i> -value	
			Уже тренируюсь	Да	Нет		
Мужчины	≤ 64	<i>n</i>	8	13	14	0.872	
		(%)	22,8	37,1	40,0		
Женщины	≤ 67	<i>n</i>	9	15	14		
		(%)	23,6	39,5	36,8		
Мужчины	>64	<i>n</i>	5	13	18		0.251
		(%)	13,9	36,1	50,0		
Женщины	>67	<i>n</i>	4	10	24		
		(%)	10,5	26,3	65,8		
<i>p</i> -value			0.673				
			<0.001				

Неоднородность частоты ответов была статистически значимой ($p<0,001$), при этом частота ответов «уже тренируюсь» и «да» статистически значимо не различалась ($p=0,673$). Частоты всех трех ответов у мужчин и женщин моложе и старше медианы возраста были статистически однородны ($p=0,872$ и $p=0,251$ соответственно). Показано, что и мужчины, и женщины старше медианного возраста реже выражали желание тренироваться ($p<0,001$).

В качестве основного барьера для участия в тренировках 92 пациента (62%) указали плохое состояние здоровья.

3.2 Факторы, определяющие мотивацию пациентов с хронической сердечной недостаточностью к физической активности

Ответы на вопросы о мотивации к участию в тренировках дали 119 пациентов - 57 женщин и 62 мужчины. Результаты опроса представлены на рисунке 3.1. Возможность влиять на течение заболевания - «ощущение, что я контролирую свою жизнь» - являлась наиболее важным мотивирующим фактором к тренировкам как для мужчин, так и для женщин, независимо от возраста. Доли ответивших утвердительно на этот вопрос, составили - 45,5% (5) для мужчин и 46,7% (7) для женщин.

Для женщин также были важны факторы, связанные с эмоциональной сферой – атмосфера на занятиях и улучшение настроения после занятий, а для мужчин – улучшение настроения и польза для здоровья.

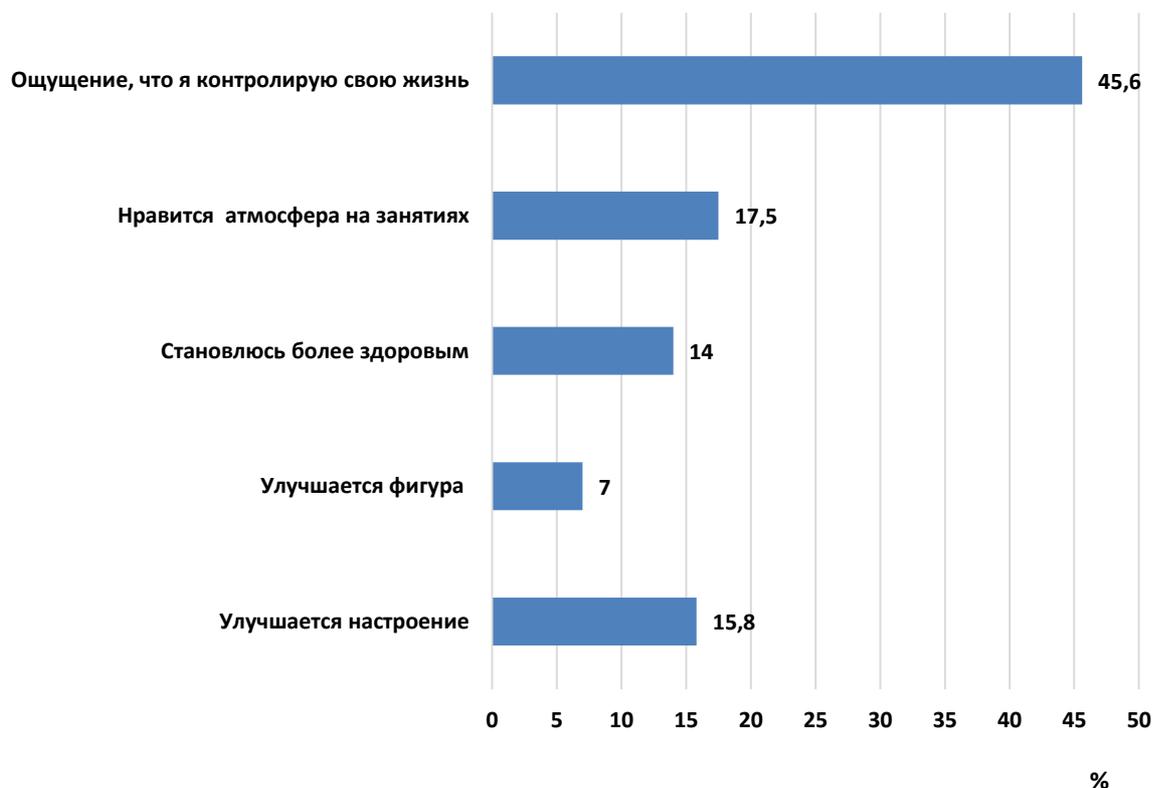


Рисунок 3.1 - Факторы, мотивирующие продолжать тренировки (у женщин). Обозначения: 1 - ощущение, что я контролирую свою жизнь; 2 - мне нравится атмосфера на занятиях; 3 - становлюсь более здоровым; 4 - у меня улучшается фигура; 5 - у меня улучшается настроение

Как видно из рисунка 3.2, для мужчин, также как и для женщин, было наиболее важным ощущение «я контролирую свою жизнь», значительно меньше, чем для женщин, была важна атмосфера, но в большей степени мужчины придавали значение улучшению настроения и полностью не учитывали такой мотив, как улучшение фигуры.

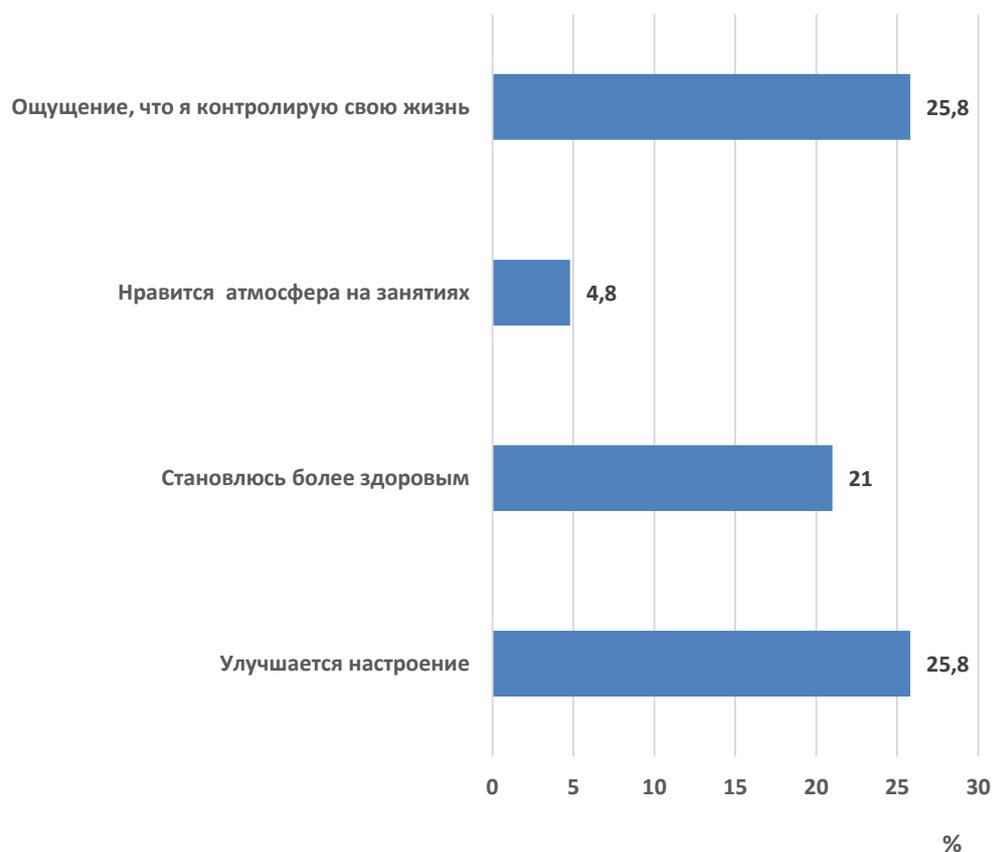


Рисунок 3.2 - Факторы, мотивирующие продолжать тренировки (у мужчин). Обозначения: 1 - ощущение, что я контролирую свою жизнь; 2 - мне нравится атмосфера на занятиях; 3 - становлюсь более здоровым; 4 - у меня улучшается фигура; 5 - у меня улучшается настроение

Частоты вариантов ответов на вопрос о мотивации статистически значимо не различались у мужчин и женщин ($\text{mid-p} = 0,67$).

3.3 Сравнительный анализ характеристик пациентов, прошедших скрининг, но отказавшихся от физических тренировок, с исходными данными пациентов, включенных в программу тренировок и завершивших исследование

Характеристики гемодинамики и результаты эхокардиографического исследования. Уровни артериального давления в начале исследования у большинства пациентов были в пределах целевых значений и составили 115,0 [105,0; 130,0] мм рт. ст. для систолического АД и 80,0 [70,0; 85,0] мм рт. ст. для диастолического АД (таблица 3.4). Минимальные значения САД и ДАД при исходной оценке в выборке исследования составили 85 и 55 мм рт. ст., соответственно, в то время как максимальные значения достигали 155 и 95 мм рт. ст., соответственно.

Исходные показатели ЧСС у обследованных пациентов были в диапазоне от 52 до 97 уд/мин, медиана составила 70,0 [64,0; 77,0] уд/мин.

Таблица 3.4 - Показатели гемодинамики пациентов (n=102)

Показатели	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Систолическое АД, мм рт. ст.	115,0 [105,0; 130,0]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 85,0]
ЧСС, уд./мин	70,0 [64,0; 77,0]

Медиана фракции выброса левого желудочка обследованных пациентов в начале исследования составила 40,0 [34,0; 46,0] %, при этом минимальные показатели ФВ левого желудочка достигали 16%.

Медианы конечного систолического и конечного диастолического объемов (КСО и КДО) были равны 86,0 [56,0; 124,0] и 134,0 [104,0; 193,0] мл,

соответственно. Максимальные значения КСО и КДО по результатам исходной эхокардиографии составили 276 и 325 мл, соответственно.

В таблице 3.5 представлены результаты кардиореспираторного нагрузочного тестирования, проведенного на скрининговом обследовании. Как видно, медианы пикового потребления кислорода и потребления кислорода на уровне анаэробного порога составили 13,10 [9,95; 15,85] мл/мин/кг и 12,5 [9,2; 14,9] мл/мин/кг, соответственно.

Значение отношения минутного дыхательного объема к продукции CO_2 (вентиляционного компонента по CO_2) в начале наблюдения было равно 29,40 [25,12; 36,39]. Медиана пиковой ЧСС при исходной оценке достигала 122,0 [109,0; 146,0] уд./мин.

Медианы показателей максимального инспираторного и экспираторного давления в ротовой полости при включении пациентов в исследование составили 74,0 [58,0; 90,0] % от должного и 121,0 [98,0; 144,0] % от должного, соответственно.

Таблица 3.5 - Результаты кардиореспираторного тестирования пациентов (n=102)

Показатели	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	13,10 [9,95; 15,85]
Отношение минутного дыхательного объема к продукции CO_2 (вентиляционный эквивалент по CO_2), б/р	29,40 [25,12; 36,39]
Потребление кислорода на уровне анаэробного порога, мл/мин/кг	12,5 [9,2; 14,9]
Пиковая ЧСС, уд./мин	122,0 [109,0; 146,0]
Максимальное инспираторное давление в ротовой полости, % от должного	74,0 [58,0; 90,0]
Максимальное экспираторное давление в ротовой полости, % от должного	121,0 [98,0; 144,0]

Лабораторные исследования. В рамках лабораторного обследования пациентов определяли ряд маркеров сердечной недостаточности (в том числе уровни NT-proBNP, ангиотензина II типа и sST2), а также показателей, связанных с обменом железа: уровни железа (Fe) и гемоглобина, а также параметры анизоцитоза эритроцитов в относительном и абсолютном измерении – RDW-CV и RDW-SD, соответственно.

Установлено, что медиана NTproBNP на старте наблюдения составила 660,7 [312,2; 1242,0] пг/мл, при этом максимальное значение NTproBNP достигало 3956,0 пг/мл (таблица 3.6).

Медиана уровня ангиотензина II типа при исходной оценке была равна 171,6 [107,1; 225,6] пг/мл. Медиана показателя концентрации sST2 в крови на данном этапе исследования составила 16,5 [10,5; 20,1] пг/мл.

Таблица 3.6 - Оценка уровней маркеров сердечной недостаточности в крови пациентов, скринированных в исследование (n=102)

Показатели	Me [Q ₁ ; Q ₃]
NT-pro-BNP, пг/мл	660,7 [312,2; 1242,0]
Ангиотензин II типа, пг/мл	171,6 [107,1; 225,6]
sST2, нг/мл	16,5 [10,5; 20,1]

Уровень гемоглобина на момент включения пациентов в исследование составил 143,0 [127,0-152,0] г/л, то есть находился практически в пределах референсных значений лаборатории, при этом минимальное значение концентрации гемоглобина достигало 83 г/л, что соответствовало анемии средней степени тяжести (таблица 3.7).

Значения показателей RDW-CV и RDW-SD составили 13,9 [13,1; 15,2] % и 47,7 [45,0; 51,8] фл., соответственно, что свидетельствовало об увеличении анизоцитоза эритроцитов у пациентов с ХСН, включенных в исследование.

Максимальная величина RDW-CV достигала 22,5 %, в то время как наибольшее значение RDW-SD было равно 64,6 фл, что в обоих случаях было существенно выше верхней границы референсных значений.

Значения показателя концентрации железа в крови находились в диапазоне от 3,2 до 32,5 мкмоль/л, в то время как медиана этого параметра составила 14,5 [8,9; 18,0] мкмоль/л, что в целом свидетельствовало о наличии дефицита железа у значительной доли обследованных пациентов с ХСН (более 25%).

Таблица 3.7 - Показатели обмена железа пациентов, скринированных в исследовании (n=102)

Показатели	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Уровень Hb, г/л	143,0 [127,0; 152,0]
RDW-CV, %	13,9 [13,1; 15,2]
RDW-SD, фл	47,7 [45,0; 51,8]
Уровень железа, мкмоль/л	14,5 [8,9; 18,0]

Оценка выраженности тревоги и депрессии и уровень качества жизни обследуемых пациентов. Оценку тревоги и депрессии проводили с использованием шкалы HADS, качество жизни пациентов с ХСН анализировали с использованием Миннесотского опросника. Установлено, что медианы шкал депрессии и тревоги в начале исследования составили 6,0 [2,0; 9,0] и 4,0 [2,0; 7,0] балла, соответственно, их значения не выходили за пределы состояния «субклинически выраженной депрессии/тревоги» (таблица 3.8). Максимальные уровни показателей в этот срок исследования достигали 14 и 18 баллов, соответственно. Суммарная оценка по шкале HADS составила от 0 до 27 баллов, в то время как медиана данного показателя была равна 9,0 [5,0; 16,0]

балла.

Оценка качества жизни пациентов с ХСН, включенных в исследование, показала широкий разброс значений показателя Миннесотского опросника - от 1 до 82 баллов (максимально возможное значение по опроснику – 105 баллов – соответствует наихудшему качеству жизни). Исходное значение показателя составило 32,0 [18,0; 46,0] балла, что свидетельствовало об умеренном снижении качества жизни обследованных пациентов с ХСН.

Таблица 3.8 - Результаты оценки по шкале HADS и Миннесотскому опроснику пациентов с ХСН (n=102)

Показатели	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Оценка депрессии по шкале HADS, баллы	6,0 [2,0; 9,0]
Оценка тревоги по шкале HADS, баллы	4,0 [2,0; 7,0]
Суммарная оценка по шкале HADS, баллы	9,0 [5,0; 16,0]
Оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику, баллы	32,0 [18,0; 46,0]
Оценка состояния по ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 8,0]

Следует отметить, что значительная часть пациентов (n=82), прошедших скрининг, отказались в дальнейшем от прохождения программы тренировок. В то же время все пациенты, включенные в программу тренировок, завершили исследование (n=20). 65 пациентов в качестве основной причины отказа от тренировок назвали опасения, связанные с состоянием здоровья. Далее по частоте отказа следовали логистические проблемы (n=26), 11 пациентов обусловили свой отказ отсутствием мотивации к прохождению тренировок.

Учитывая вышеизложенное, было принято решение сравнить

характеристики пациентов, скринированных в исследование, но отказавшихся от дальнейшего участия в нем с исходными данными пациентов, завершивших программы тренировок.

Как видно из таблицы 3.9, пациенты, отказавшиеся от участия в тренировках, имели статистически значимые различия в показателях АД, по сравнению с теми, кто прошел полный цикл тренировок. У пациентов, отказавшихся от тренировок, был выявлен значительно худший уровень качества жизни по сравнению с лицами, завершившими программу исследования.

Таблица 3.9 - Сравнение базовых характеристик пациентов, завершивших программу тренировок и отказавшихся от тренировок

Показатели	Подгруппа 1 (скринированные) n = 82	Подгруппа 2 (завершившие исследование) n = 20	P
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Возраст, лет	71,5 [64,3; 76,4]	67,0 [58,7; 74,3]	0,307
Систолическое АД, мм рт. ст.	110,0 [105,0; 122,0]	130,0 [120,0; 135,0]	0,012
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,0 [70,0; 80,0]	87,5** [80,0; 90,0]	<0,001
ЧСС, уд./мин	70,0 [64,0; 78,0]	68,5 [63,0; 75,0]	0,599
6МТХ, м	360,0 [280,0; 430,0]	355,0 [320,0; 420,0]	0,319
ШОКС, баллы	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,551
VO ₂ пик, мл/мин/кг	13,8 [10,1; 15,8]	12,5 [6,8; 16,9]	0,591
ФВ, %	40,0 [34,0; 46,0]	40,0 [38,0; 44,0]	0,770
КСО, мл	89,0 [56,0; 137,0]	73,5 [59,0; 107,0]	0,665
КДО, мл	146,0 [103,0; 195,0]	129,0 [115,0; 172,0]	0,770
NTproBNP, пг/мл	660,7 [339,9; 1323,0]	668,7 [145,8; 1153,0]	0,526
Ангиотензин II, пг/мл	163,4 [91,9; 223,6]	195,9 [173,0; 225,6]	0,158
sST2, нг/мл	16,3 [10,0; 20,1]	17,5 [14,9; 22,3]	0,344
Суммарная оценка по шкале HADS, баллы	11,0 [6,0; 16,0]	7,0 [2,0; 8,0]	0,134
Оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику, баллы	39,0 [19,0; 49,0]	21,5 [10,0; 28,0]	0,036

В то же время не было отмечено статистически значимых межгрупповых отличий по эхокардиографическим параметрам, выраженности клинической симптоматики, а также по характеристикам назначенной медикаментозной терапии (таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Характеристики медикаментозной терапии, которую получали пациенты, завершившие программу тренировок и отказавшиеся от тренировок

Группы препаратов	Подгруппа 1 (скринированные) n = 82		Подгруппа 2 (завершившие исследование) n = 20		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Антагонисты РААС:					
- иАПФ	59	72,0	18	90,0	0,417
- БРА	15	18,3	0	0	0,329
- АРНИ	8	9,8	2	10,0	>0,999
Бета-блокаторы	72	87,8	20	100,0	0,573
АМКР	70	85,4	20	100,0	0,331
Диуретики	68	82,9	20	100,0	0,320

3.4 Взаимосвязь показателей переносимости физической нагрузки пациентами с хронической сердечной недостаточностью с клиническими, инструментальными и психологическими характеристиками

На следующем этапе исследования был выполнен корреляционный анализ показателей дыхательной эффективности, 6-минутного теста ходьбы и наличия сердечной недостаточности, с одной стороны, с такими параметрами, как возраст пациентов, их инструментальными, лабораторными и психологическими характеристиками пациентов с ХСН, с другой. Коэффициенты корреляции и их уровни значимости приведены в таблице 3.11.

Как видно, показатель пик VO_2 имел достоверную положительную связь

умеренной силы с уровнем ФВ, показателями шкалы HADS и уровнем гемоглобина. Уровень показателя VE/VCO₂ имел достоверные положительные ассоциации умеренной силы с уровнями ФВ и гемоглобина, при этом отрицательные статистически значимые корреляции с возрастом, показателями NTproBNP и HADS.

Таблица 3.11 - Взаимосвязь показателей дыхательной эффективности, 6-минутного теста ходьбы, наличия сердечной недостаточности с показателями возраста пациентов, лабораторными, эхографическими и психологическими характеристиками пациентов с ХСН (коэффициенты корреляции Спирмена)

Показатели	пикVO ₂	VE/VCO ₂	6МТХ
Возраст	-0,198 (p=0,115)	-0,322 (p<0,001)	-0,387 (p=0,031)
RDW-CV	-0,482 (p=0,014)	-0,395 (p<0,001)	-0,455 (p=0,028)
Нб	0,368 (p=0,029)	0,431 (p=0,009)	0,284 (p=0,082)
Уровень железа	0,322 (p=0,214)	0,289 (p=0,176)	0,396 (p=0,048)
Уровень NTproBNP	-0,263 (p=0,214)	-0,325 (p=0,017)	-0,373 (p=0,002)
ФВ ЛЖ	0,563 (p=0,005)	0,423 (p=0,012)	0,339 (p=0,014)
HADS	0,328 (p=0,005)	-0,419 (p=0,031)	-0,379 (p=0,011)

Для показателя 6МТХ были характерны достоверные положительные ассоциации умеренной силы с уровнями ФВ и железа, при этом установлены отрицательные статистически значимые корреляции с возрастом, показателями RDW-CV, NTproBNP и величиной показателя шкалы HADS.

Поиск значимых факторов в отношении динамики параметра пикVO₂ у пациентов с ХСН с помощью многомерного регрессионного анализа показал, что к таковым можно отнести величину RDW-CV, уровень Нб и значение фракции выброса (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Поиск значимых факторов в отношении параметра VO_2 пик (результаты многомерного регрессионного анализа)

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,64 (0,11 – 3,88)	0,355
RDW-CV	3,97 (1,69 – 6,21)	0,031
Нб	3,25 (1,46 – 5,10)	0,005
Уровень железа	0,18 (0,06 – 0,84)	0,151
Уровень NTproBNP	1,22 (0,56 – 2,50)	0,267
ФВ	4,12 (1,87 – 6,24)	0,021
HADS	3,44 (1,54 – 5,15)	0,033

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Результаты анализа факторов, вносящих статистически значимый вклад в формирование соотношения VE/VCO_2 , свидетельствовали, что к ним можно отнести: возраст пациента, величину RDW-CV, уровень NTproBNP, значение фракции выброса и показатели шкалы HADS (таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Поиск значимых факторов в отношении параметра VE/VCO_2 (результаты многомерного регрессионного анализа)

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	2,15 (1,21 – 5,43)	0,012
RDW-CV	4,29 (1,22 – 7,31)	0,003
Нб	0,25 (0,06 – 3,10)	0,345
Уровень железа	1,68 (0,32 – 3,34)	0,161
Уровень NTproBNP	3,65 (1,24 – 9,17)	0,005
ФВ	3,52 (1,38 – 6,67)	0,011
HADS	3,24 (1,44 – 6,29)	0,041

Поиск факторов, вносящих существенный вклад в формирование величины показателя дистанции ходьбы, свидетельствовал, что к таковым можно отнести возраст, величину RDW-CV, уровень Нб, железа, уровень NTproBNP, значение фракции выброса и показатели шкалы HADS (таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Поиск значимых факторов в отношении параметра 6МТХ (результаты многомерного регрессионного анализа)

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	4,21 (1,12 – 7,24)	0,003
RDW-CV	3,22 (1,26 – 6,76)	0,040
Нь	5,65 (1,14 – 8,17)	0,022
Уровень железа	2,45 (1,12 – 5,23)	0,006
Уровень NTproBNP	4,35 (1,24 – 7,17)	0,014
ФВ	4,11 (1,34 – 6,68)	0,007
HADS	2,85 (1,05 – 5,21)	0,023

3.5 Результаты поиска взаимосвязей объемной характеристики эритроцитов (RDW) с показателями переносимости физических нагрузок пациентами с хронической сердечной недостаточностью

Показатели ширины распределения эритроцитов у пациентов с ХСН достоверно коррелировали с рядом показателей клинического состояния и функционального статуса (таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Связь ширины распределения эритроцитов с показателями функционального статуса, возрастов и уровнем NTproBNP у пациентов с ХСН (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена)

Показатель	Возраст	NTproBNP	ФВ ЛЖ	VO ₂ пик	АПВО ₂	VE/VCO ₂	6МТХ
RDW – CV	-0,02 p>0,05	0,480 p<0,05	-0,374 p<0,05	-0,482 p<0,05	-0,382 p<0,05	-0,395 p<0,001	-0,455 p<0,05
RDW – SD	-0,08 p>0,05	0,597 p<0,01	-0,346 p=0,07	-0,178 p>0,05	-0,210 p>0,05	-0,234 p>0,05	-0,373 p<0,05

Величины RDW – CV и RDW – SD не были достоверно связаны с уровнем сывороточного железа (r=0,165 и r=0,176 соответственно) и гемоглобина (r=-0,224, p=0,096 и r=0,016 соответственно) в нашей выборке

пациентов с ХСН без признаков анемии.

Однофакторный линейный регрессионный анализ показал достоверную связь параметра VO_2 пик с $RDW - SD$ ($p=0,039$) и тенденцию к наличию связи с $RDW-CV$ ($p=0,068$). При многофакторном линейном регрессионном анализе с введением поправок на ФВ ЛЖ уровень гемоглобина и возраст пациентов, достоверной связи VO_2 пик с показателями RDW выявлено не было. Дистанция, пройденная при 6-минутном тесте ходьбы, была достоверно ассоциирована с $RDW - SD$ и $RDW-CV$ при однофакторном регрессионном анализе. Эта связь подтвердилась при введении в модель ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина и возраста пациентов для $RDW-CV$ (0,043) (таблица 3.16). При этом важно, что включенные в модель факторы определяли дистанцию ходьбы более, чем на 50% (коэффициент детерминации модели $R^2=0,517$, p для модели $<0,0001$).

Таблица 3.16 - Влияние $RDW-CV$ на дистанцию ходьбы с учетом других факторов ($R^2=0,517$, $p<0,0001$)

Показатели	БЕТА	Станд ошибка БЕТА	Р
$RDW-CV$	-0,233	0,112	0,043
HGB	0,070	0,122	0,568
ФВ ЛЖ	0,249	0,104	0,021
Возраст	-0,623	0,113	$<0,001$

Дальнейшая оценка влияния ширины распределения эритроцитов на уровень переносимости физической нагрузки, измеренной при 6МТХ, проводилась с помощью многофакторного логистического анализа. Для этого дистанция ходьбы была разделена по медиане ($360 \text{ м} \geq / 360 \text{ м} <$) и принята как бинарная зависимая переменная. Для влияющих переменных - $RDW-CV$, ФВ ЛЖ, уровень гемоглобина, уровень сывороточного железа и возраст пациентов – использовались непрерывные значения. Из модели, представленной в таблице 3.17, видно, что повышение $RDW-CV$ уменьшало вероятность пройти более 360

м, независимо от возраста пациента, ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина. Подобные данные были получены при введении в модель вместо гемоглобина показателя сывороточного железа. Введение обоих этих показателей в одну модель представлялось невозможным из-за их высокого коэффициента корреляции ($r=0,68$, $p<0,01$).

Таблица 3.17 - Вклад RDW-CV и других факторов в уровень толерантности к физической нагрузке (дистанция ходьбы $360 \text{ м} \geq / 360 \text{ м} <$) с учетом других факторов (p для модели 0,00015)

Статистические характеристики	Показатели			
	RDW-CV	Возраст	ФВ	Нб
Wald's Chi-square	7,123	7,751	1,822	0,095
ОШ	0,433	0,888	1,062	0,979
95% ДИ	0,230-0,815	0,815-0,968	0,971-1,162	0,849-1,128
P	0,010	0,008	0,184	0,759

В этой модели основными факторами, определяющими дистанцию ходьбы, были RDW-CV и возраст. Именно эти параметры были включены в следующую модель (таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Вклад RDW-CV в толерантность к физической нагрузке (дистанция ходьбы $360 \text{ м} \geq / 360 \text{ м} <$) с учетом возраста (p для модели 0,00003)

Статистические характеристики	Возраст	RDW-CV
Wald's Chi-square	7,828	8,821
ОШ	0,896	0,484
95% ДИ	0,828-0,970	0,296-0,791
p	0,005	0,003

Графическое выражение зависимости дистанции ходьбы при 6МТХ от возраста и RDW- CV представлено на рисунке 3.3.

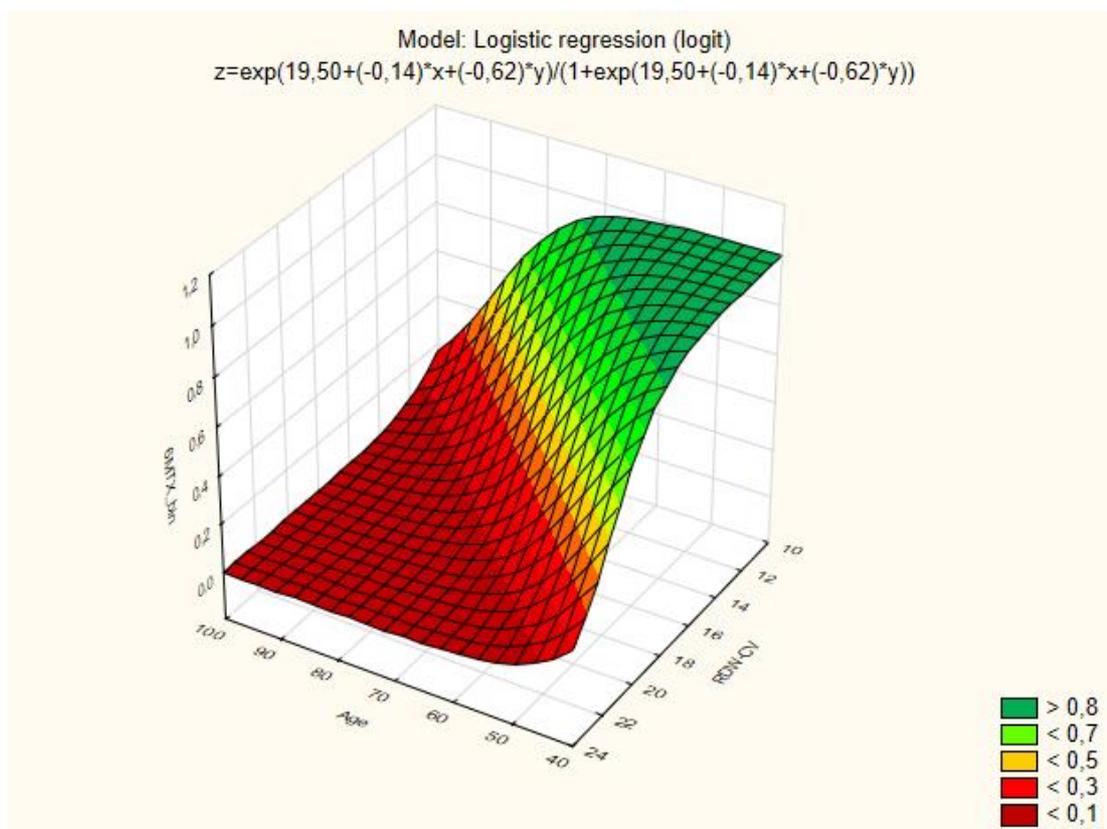


Рисунок 3.3 - Зависимость дистанции ходьбы при 6MTX от возраста и ширины распределения эритроцитов (RDW-CV)

Как видно, определяющее влияние RDW-CV на дистанцию ходьбы при превышении величины этого показателя 16% практически полностью теряет связь с возрастом. Основываясь на этих данных, нами была построена модель бинарной логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной была использована дистанция ходьбы ($360 \text{ м} \geq / 360 \text{ м} <$), в качестве влияющей - возраст (непрерывные значения) и RDW- CV (бинарная – $16\% \geq / 16\% <$) (таблица 3.19).

Таблица 3.19 - Влияние RDW- CV ($16\% \geq / 16\% <$) на дистанцию 6MTX (дистанция ходьбы $360 \text{ м} \geq / 360 \text{ м} <$) с учетом возраста пациентов (p для модели $< 0,0001$)

Показатели	ОШ	ДИ 95,0%	P
Возраст (годы)	0,862	0,786-0,944	0,001
RDW-CV ($16\% \geq / 16\% <$)	0,536	0,556-0,855	0,007

Полученные результаты свидетельствуют, что уровень RDW-CV более 16% уменьшает шанс пациента пройти дистанцию более 360 м почти на 46,4%. Таким образом, величина RDW-CV более 16% статистически значимо связана с низкой толерантностью к физической нагрузке у пациентов с ХСН независимо от возраста.

Подобный анализ был проведен и для разброса показателя ширины распределения эритроцитов (RDW – SD). Показатель RDW – SD сохранял достоверную связь с дистанцией ходьбы при поправке на возраст пациентов ($p=0,014$), но при введении модель ФВ ЛЖ и уровня гемоглобина статистическая связь между этими параметрами утрачивалась.

3.6 Динамика клинических, инструментальных и лабораторных показателей пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне комплексных тренировок

3.6.1 Динамика клинических показателей

На следующем этапе исследования был проведен анализ изменений основных показателей гемодинамики пациентов с ХСН в различные сроки наблюдения.

Систолическое АД за период наблюдения несколько снизилось с 130,0 [120,0; 135,0] мм рт. ст. до 120,0 [110,0; 135,0] мм рт. ст., однако при анализе с использованием непараметрического рангового критерия Уилкоксона для связанных выборок (с учетом малого объема выборки, $n=20$) различия в динамике не достигли уровня статистической значимости ($p=0,066$) (рисунок 3.4).

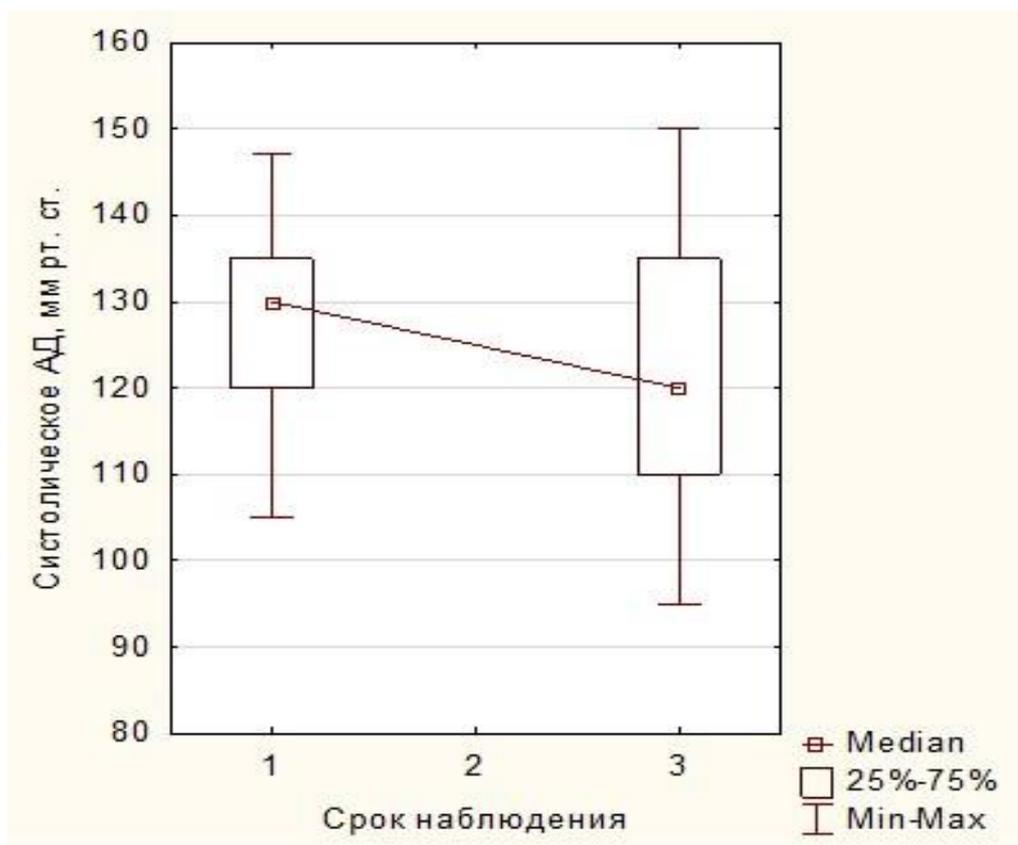


Рисунок 3.4 - Динамика систолического АД у пациентов, завершивших программы тренировок. Примечание: на сроке 4 недели (2) оценка АД в рамках исследования не проводилась

Диастолическое АД также снизилось с 87,5 [80,0; 90,0] до 82,5 [80,0; 85,0] мм рт. ст., выявленные различия были статистически значимыми ($p=0,0166$, критерий Уилкоксона) (рисунок 3.5).

ЧСС у обследуемых пациентов основной группы практически не изменилась, величина данного показателя составила 68,5 [63,0; 75,0] уд./мин в начале исследования и 67,0 [64,0; 68,0] уд./мин в конце наблюдения ($p=0,359$, критерий Уилкоксона).

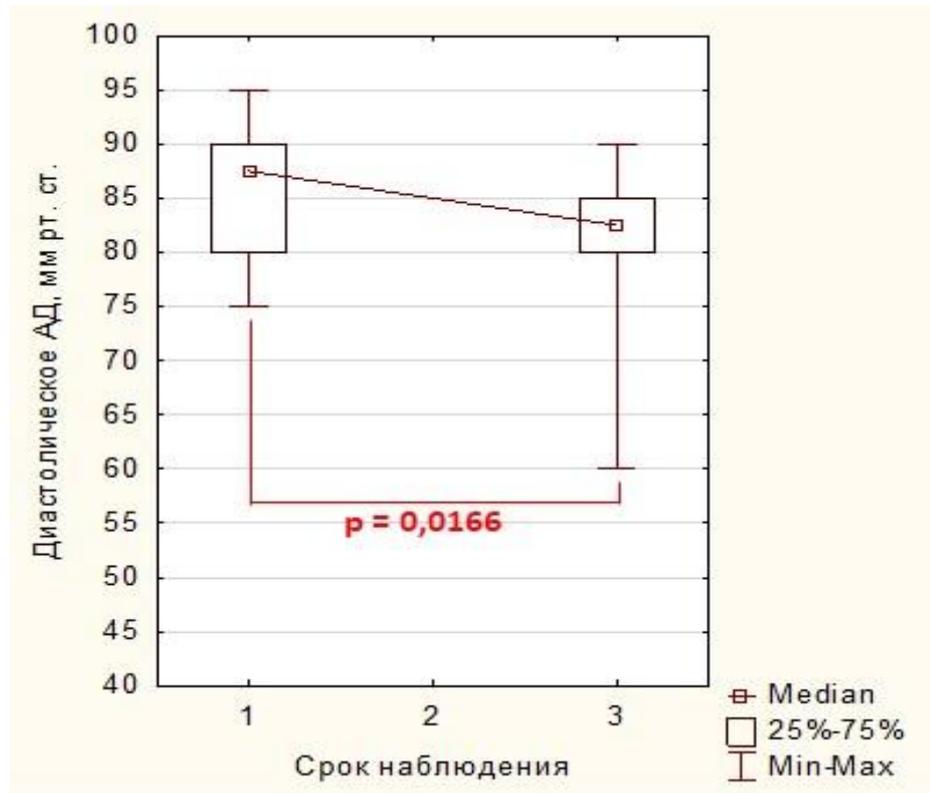


Рисунок 3.5 - Динамика диастолического АД у пациентов, завершивших программы тренировок. Примечание: на сроке 4 недели (2) оценка АД в рамках исследования не проводилась

Оценка клинического состояния пациентов основной группы по шкале ШОКС за время наблюдения статистически значительно улучшилась: исходное значение показателя составило 6,0 [5,0; 7,0] балла, в то время как в динамике на сроке 4 недели и в конце наблюдения (через 16 недель) медиана показателя была равна 5,0 [4,0; 6,0] балла (рисунок 3.6).

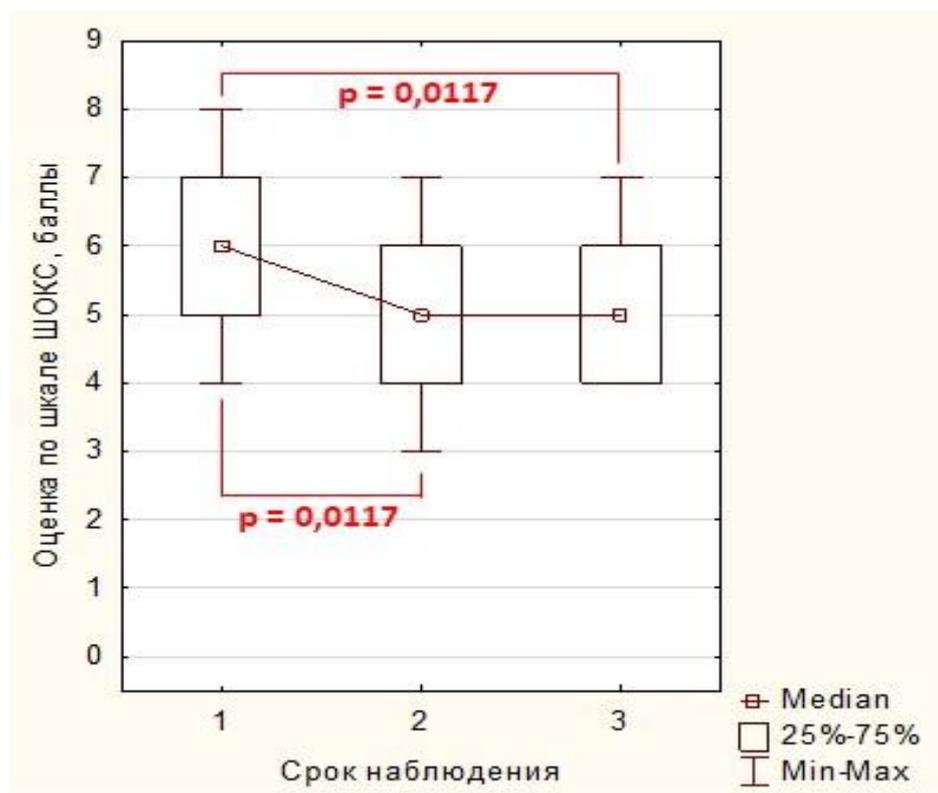


Рисунок 3.6 - Динамика оценки по ШОКС в основной группе у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Статистическая значимость динамики оценки по шкале ШОКС при множественных повторных измерениях была подтверждена с использованием статистического метода Friedman ANOVA для анализа множественных связанных выборок ($p=0,0025$), а также при попарных сравнениях с использованием критерия Уилкоксона ($p=0,0117$ при сравнениях показателей в начале наблюдения, через 4 недели, а также при сравнении исходного значения и величины показателя через 16 недель). При этом значения показателя ШОКС через 4 и 16 недель были сопоставимы между собой ($p>0,9999$, критерий Уилкоксона).

Дистанция 6МТХ статистически значимо увеличивалась в каждый срок наблюдения: в начале исследования медиана данного показателя составила 355,0 [320,0; 420,0] м, через 4 недели увеличилась до 385,0 [330,0; 440,0] м, а по окончании исследования, через 16 недель, достигла 415,0 [360,0; 490,0] м

(рисунок 3.7).

Анализ с использованием Friedman ANOVA продемонстрировал статистическую значимость динамики данного показателя при множественных повторных измерениях ($p=0,0001$). Попарные сравнения с использованием критерия Уилкоксона подтвердили статистическую значимость динамики в каждой временной точке наблюдения ($p=0,0173$ при попарном сравнении значений в точках 1-2; $p=0,0051$ при попарном сравнении значений в точках 1-3 и 2-3).

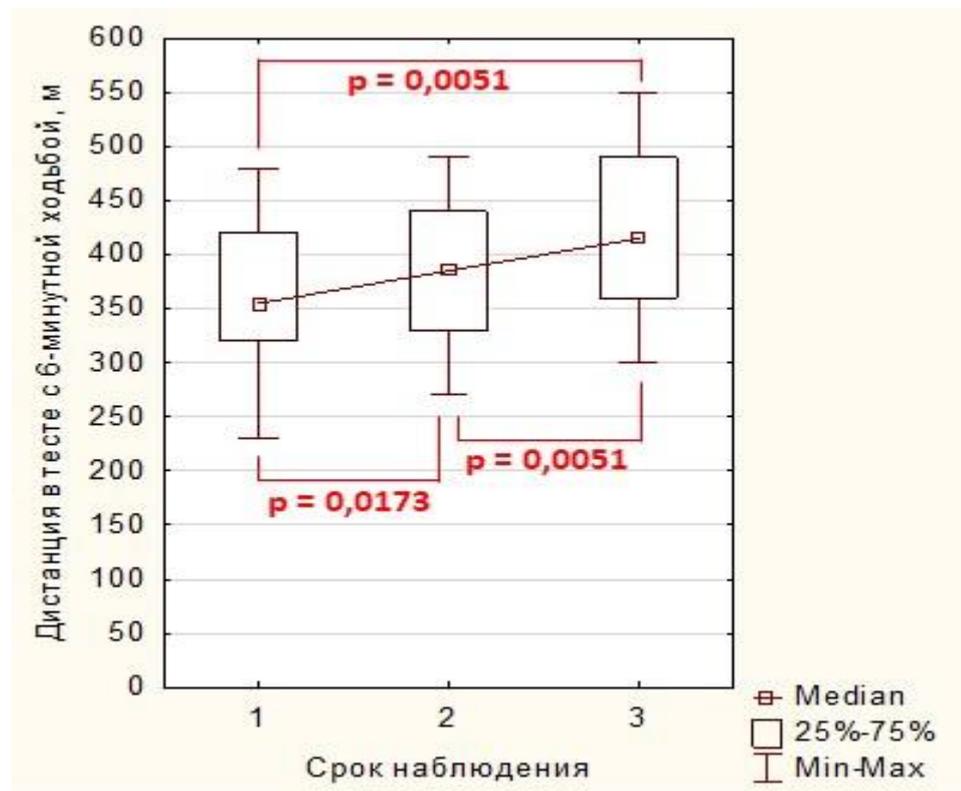


Рисунок 3.7 - Динамика показателя дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

3.6.2 Динамика показателей кардиореспираторного нагрузочного тестирования

Анализ динамики показателей пикового потребления кислорода и потребления кислорода на уровне анаэробного порога показал их увеличение за время наблюдения – с 12,5 [6,8; 16,9] до 14,8 [9,6; 19,8] мл/мин/кг и с 11,9 [6,8; 16,6] до 14,1 [12,4; 15,8] мл/мин/кг, соответственно (рисунки 3.8 и 3.9).

Однако, выявленная динамика была статистически незначимой ($p=0,273$ и $p=0,479$, соответственно, при анализе множественных повторных измерений с использованием Friedman ANOVA; $p=0,386$ и $p=0,508$ при попарных сравнениях в точках 1-2 с использованием критерия Уилкоксона; $p=0,139$ и $p=0,263$, соответственно, при попарных сравнениях в точках 1-3, критерий Уилкоксона; $p=0,333$ и $p=0,445$, соответственно, при попарных сравнениях показателей в точках 2-3, критерий Уилкоксона).

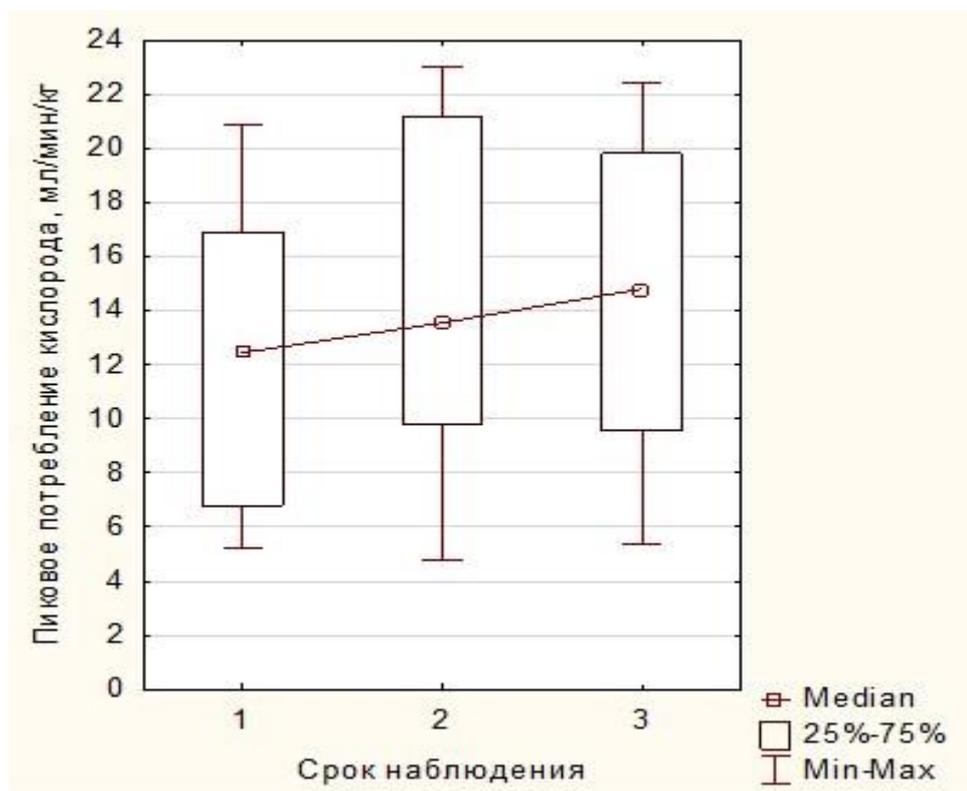


Рисунок 3.8 - Динамика пикового потребления кислорода у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

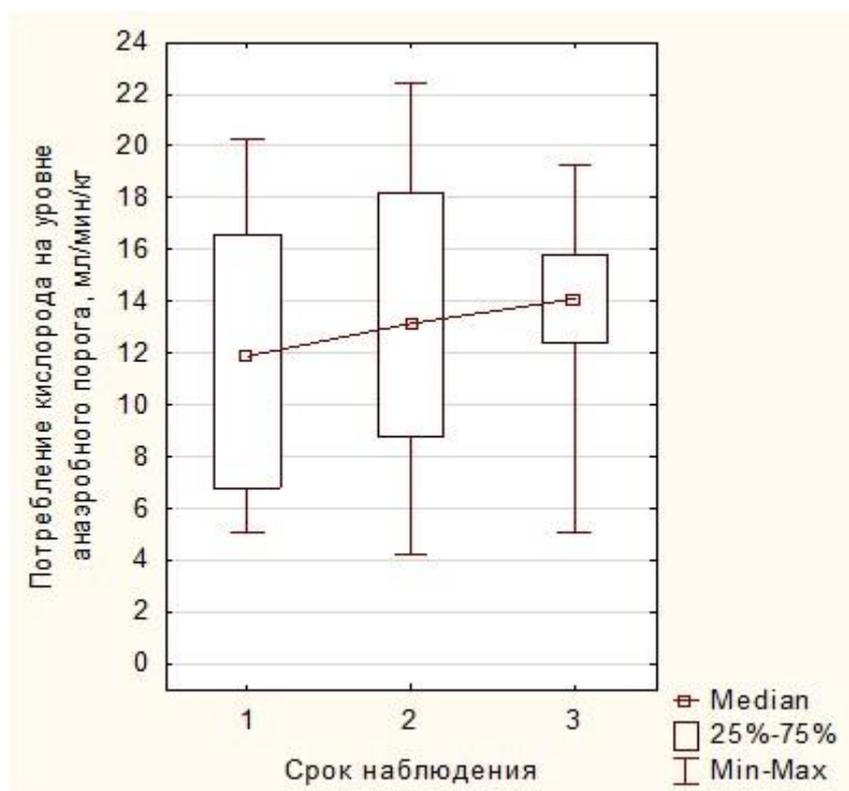


Рисунок 3.9 - Динамика потребления кислорода на уровне анаэробного порога у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Значение пиковой ЧСС также несколько увеличилось в течение периода наблюдения: медиана этого показателя в начале наблюдения составила 121,5 [113,0; 146,0] уд./мин, через 4 недели – 128,0 [114,0; 142,0] уд./мин, в конце исследования, через 16 недель, значение показателя было на уровне 130,0 [114,0; 146,0] уд./мин (рисунок 3.10). Однако изменения данного показателя также не достигали уровня статистической значимости ($p=0,479$ при анализе множественных повторных измерений, Friedman ANOVA; $p=0,684$, $p>0,999$ и $p=0,445$ при попарных сравнениях показателей в точках 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно, критерий Уилкоксона).

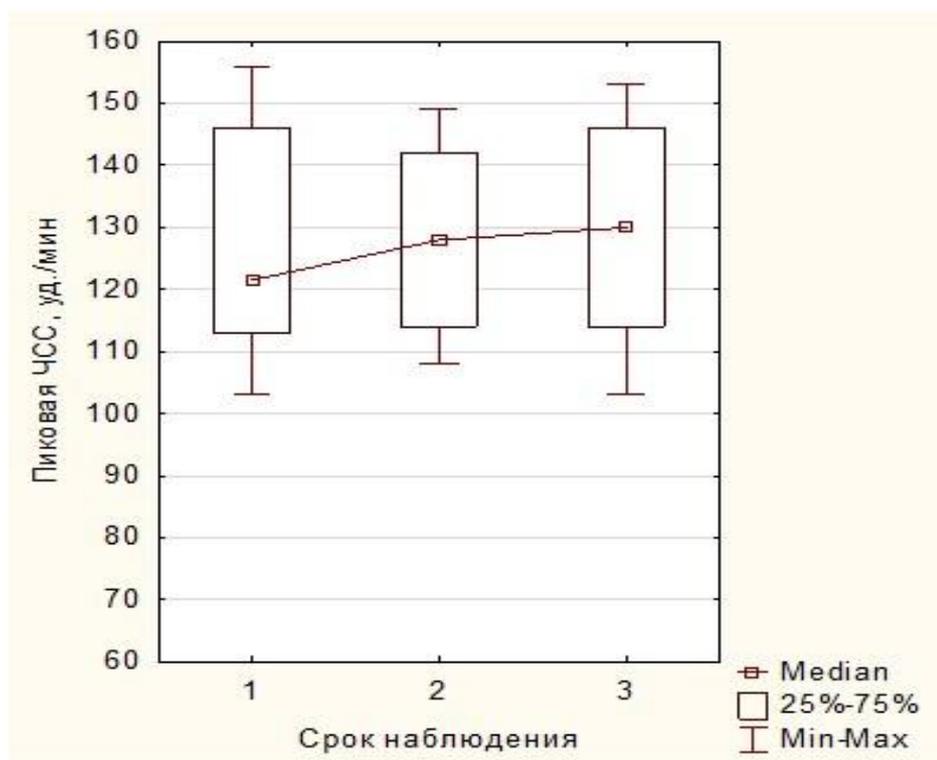


Рисунок 3.10 - Динамика пиковой ЧСС у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Показатель отношения минутного дыхательного объема к продукции CO_2 (вентиляционный эквивалент по CO_2) за время наблюдения практически не изменился (рисунки 3.11). Так, медианы вентиляционного эквивалента по CO_2 в начале наблюдения и при финальной оценке составили 32,63 [27,24; 39,24] и 30,46 [25,60; 34,46], соответственно ($p=0,3777$ при анализе множественных повторных измерений, Friedman ANOVA; $p=0,260$, $p=0,139$ и $p=0,260$ при попарных сравнениях показателей в точках 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно, критерий Уилкоксона).

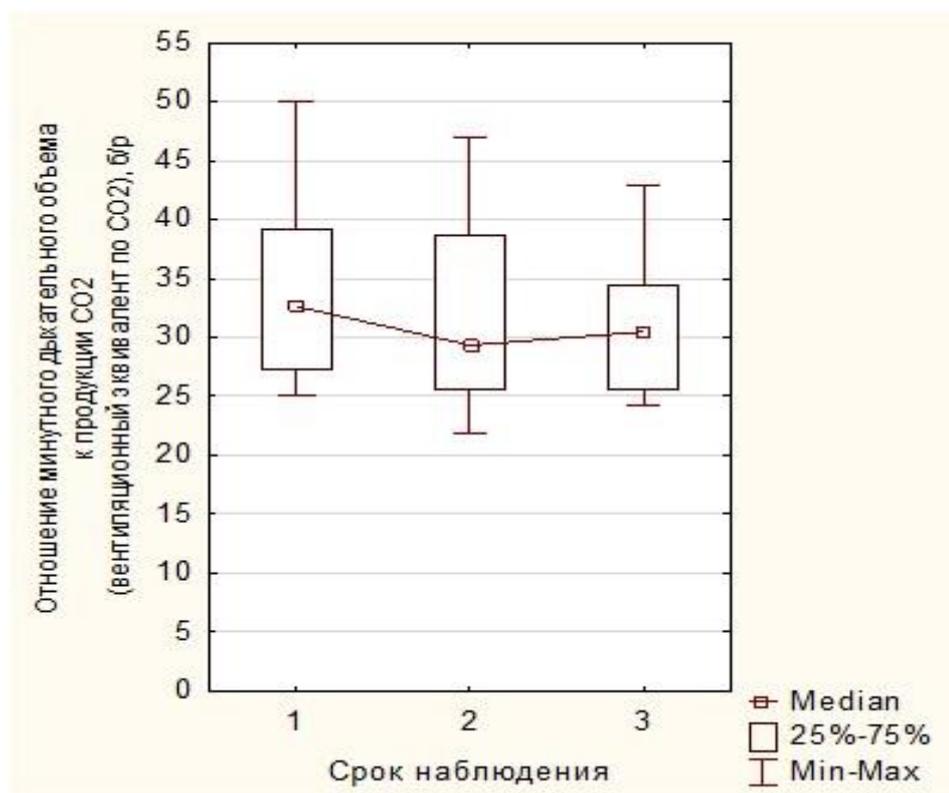


Рисунок 3.11 - Динамика вентиляционного эквивалента по CO_2 у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Показатели максимального инспираторного и экспираторного давления несколько увеличились за время наблюдения – соответственно с 80,0 [57,0; 91,0] до 84,0 [75,0; 104,0] % от должного и 128,0 [102,0; 154,0] до 138,0 [125,0; 178,0] % от должного (рисунки 3.12, 3.13). При этом динамика максимального инспираторного давления во все сроки исследования не достигала уровня статистической значимости, хотя наблюдалась тенденция к увеличению показателя во временных точках 2 (4 недели) и 3 (16 недель) по сравнению с исходным значением при пограничных уровнях значимости ($p=0,1539$ при анализе множественных повторных измерений, Friedman ANOVA; $p=0,0580$, $p=0,0593$ и $p=0,1851$ при попарных сравнениях показателей в точках 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно, критерий Уилкоксона).

В то же время в отношении показателя максимального экспираторного давления была выявлена тенденция к повышению его значения в динамике при

анализе множественных повторных измерений ($p=0,0581$, Friedman ANOVA), а также статистически значимый прирост показателя при заключительном обследовании по сравнению с исходным значением ($p=0,0367$ при попарном сравнении во временных точках 1 и 3, критерий Уилкоксона). При попарных сравнениях значений данного параметра во временных точках 1-2 и 2-3 статистически значимых различий отмечено не было ($p=0,1097$ и $p=0,2411$, соответственно).

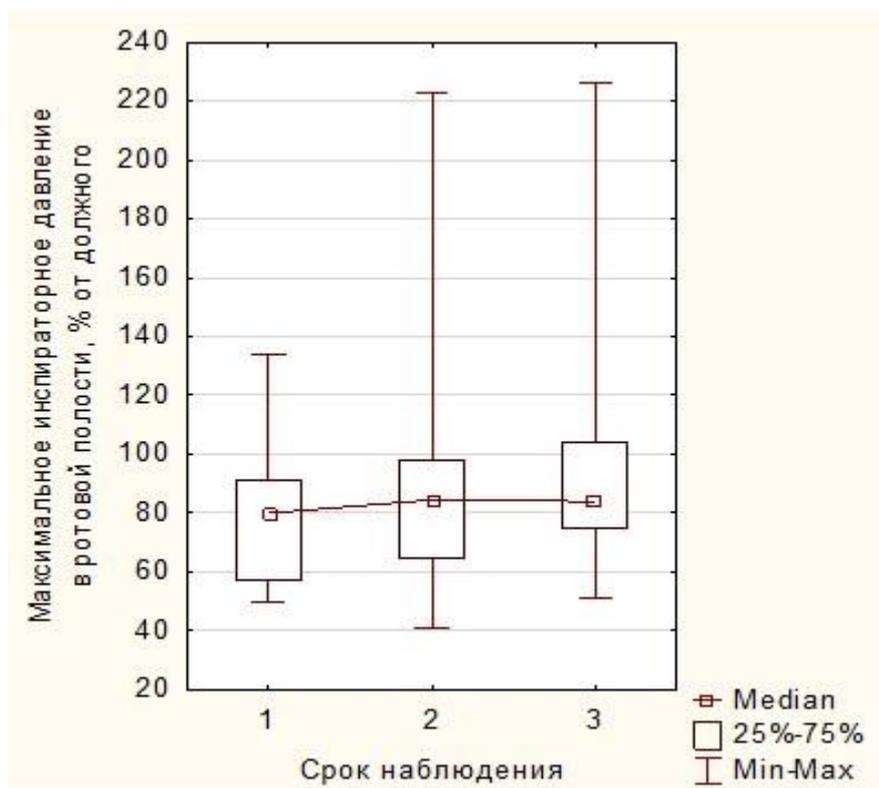


Рисунок 3.12 - Динамика максимального инспираторного давления в ротовой полости у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

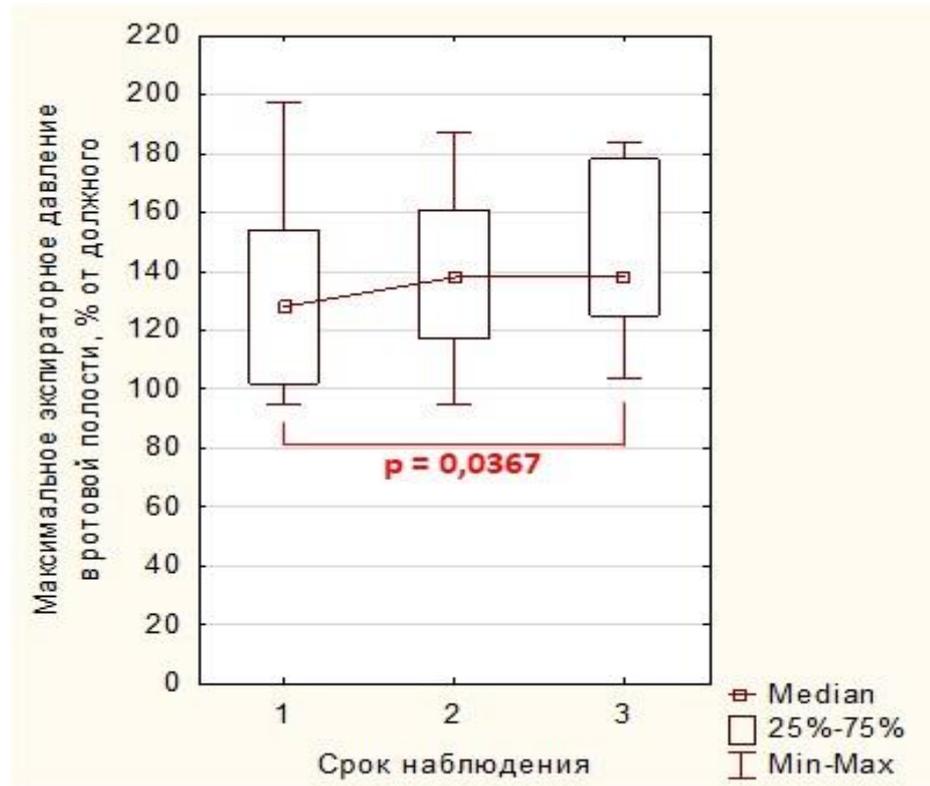


Рисунок 3.13 - Динамика максимального экспираторного давления в ротовой полости у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Оценка динамики коэффициента коэффициента легочного газообмена свидетельствовала о его статистически значимом увеличении в течение всего периода наблюдения ($p=0,0382$) (рисунок 3.14).

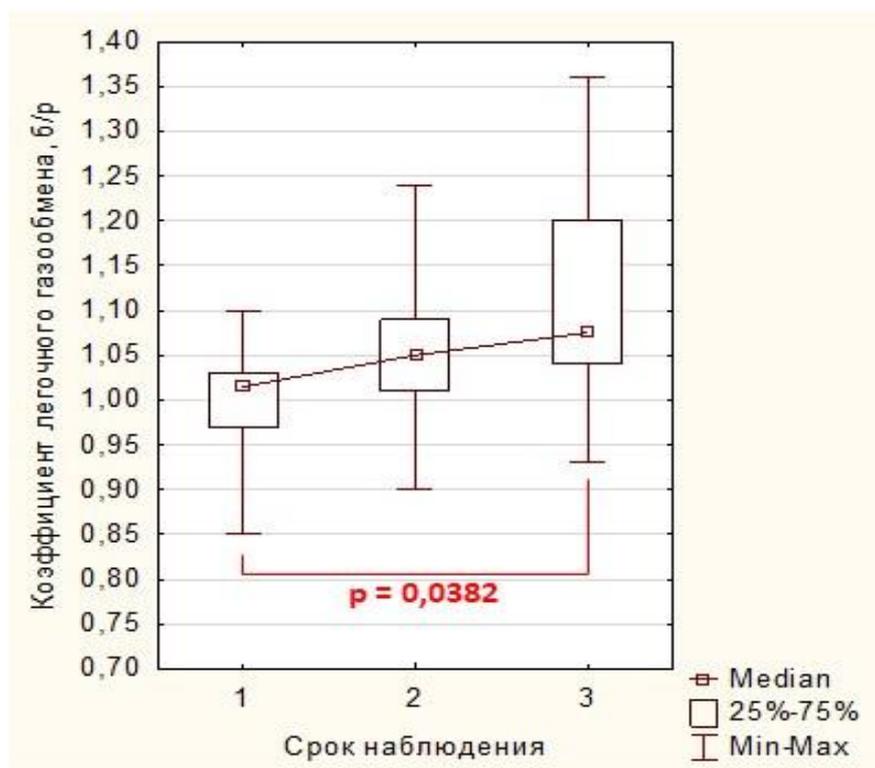


Рисунок 3.14 - Динамика коэффициента легочного газообмена у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

3.6.3 Динамика лабораторных показателей

Динамический контроль маркеров сердечной недостаточности показал, что уровни NTproBNP и sST2 за время наблюдения у пациентов, завершивших программы тренировок, существенно не изменились. В то же время было отмечено некоторое снижение концентраций этих маркеров на промежуточном этапе наблюдения (4 недели) с дальнейшим повышением при финальной оценке (16 недель) практически до исходных значений (таблица 3.20). Так, концентрации NTproBNP в начале исследования, через 4 и 16 недель составили 668,7 [145,8; 1153,0] , 510,75 [142,1; 825,3] и 678,8 [99,5; 999,1] пг/мл, соответственно; все различия показателей в динамике были статистически незначимыми ($p=0,0821$ при анализе множественных повторных измерений, Friedman ANOVA; $p=0,0745$, $p=0,7213$ и $p=0,5076$ при попарных сравнениях

показателей в точках 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно, критерий Уилкоксона).

Таблица 3.20 - Динамика маркеров сердечной недостаточности у пациентов, завершивших программу тренировок (n=20)

Показатели	Неделя 0	Неделя 4	Неделя 16
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]
NTproBNP, пг/мл	668,7 [145,8; 1153,0]	510,75 [142,1; 825,3]	678,8 [99,5; 999,1]
sST2, нг/мл	17,5 [14,9; 22,3]	14,0 [11,2; 20,4]	15,8 [14,8; 20,5]

Аналогично медианы показателя sST2 в указанные сроки наблюдения составили 17,5 [14,9; 22,3], 14,0 [11,2; 20,4] и 15,8 [14,8; 20,5] нг/мл, соответственно; все уровни данного маркера в разные периоды динамического наблюдения также были сопоставимы между собой ($p=0,273$ при анализе множественных повторных измерений, Friedman ANOVA; $p=0,241$, $p=0,647$ и $p=0,333$ при попарных сравнениях показателей в точках 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно, критерий Уилкоксона).

Уровень ангиотензина II типа у пациентов, завершивших программы тренировок в ходе исследования также вначале снизился: от 195,9 [173,0; 225,6] пг/мл в начальный срок наблюдения до 186,7 [160,5; 212,3] пг/мл при промежуточной оценке ($p=0,575$ при попарном сравнении, критерий Уилкоксона), – а затем повысился – до 212,6 [188,5; 231,2] пг/мл, статистически значимо превысив соответствующее значение показателя в промежуточной точке наблюдения ($p=0,037$, критерий Уилкоксона) и незначительно превысив при этом исходные значения ($p=0,241$, критерий Уилкоксона) (рисунок 3.15).

Общая динамика этого показателя по результатам анализа множественных повторных измерений была статистически незначимой ($p=0,301$, Friedman ANOVA).

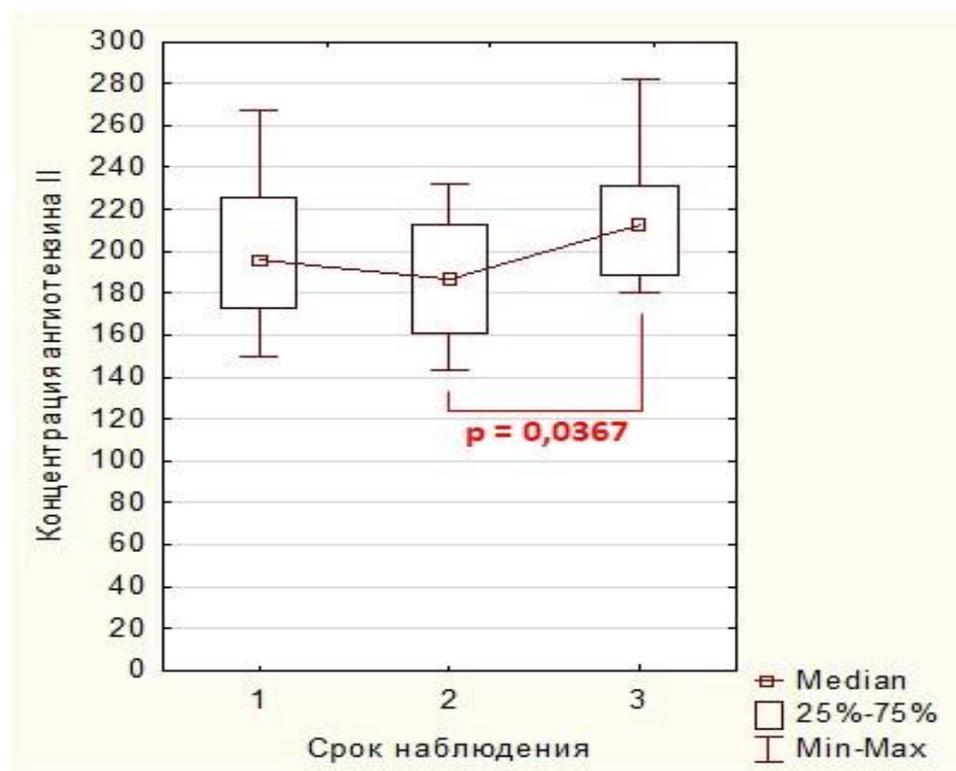


Рисунок 3.15 - Динамика концентрации ангиотензина II (пг/мл) у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

3.6.4 Динамика психологических характеристик и показателей качества жизни пациентов, завершивших программу тренировок

В ходе динамической оценки психологического состояния пациентов с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS было установлено, что показатель уровня тревоги несколько снизился в течение периода наблюдения – с 3,0 [1,0; 5,0] баллов в начале наблюдения до 2,5 [1,0; 5,0] баллов через 16 недель, однако статистически значимых различий как при анализе множественных повторных измерений, так при попарных сравнениях в отдельных временных точках выявлено не было ($p > 0,9999$ при анализе множественных повторных измерений, Friedman ANOVA; $p = 0,8127$, $p = 0,6858$ и $p = 0,7671$ при попарных сравнениях показателей в точках 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно, критерий Уилкоксона) (рисунок 3.16).

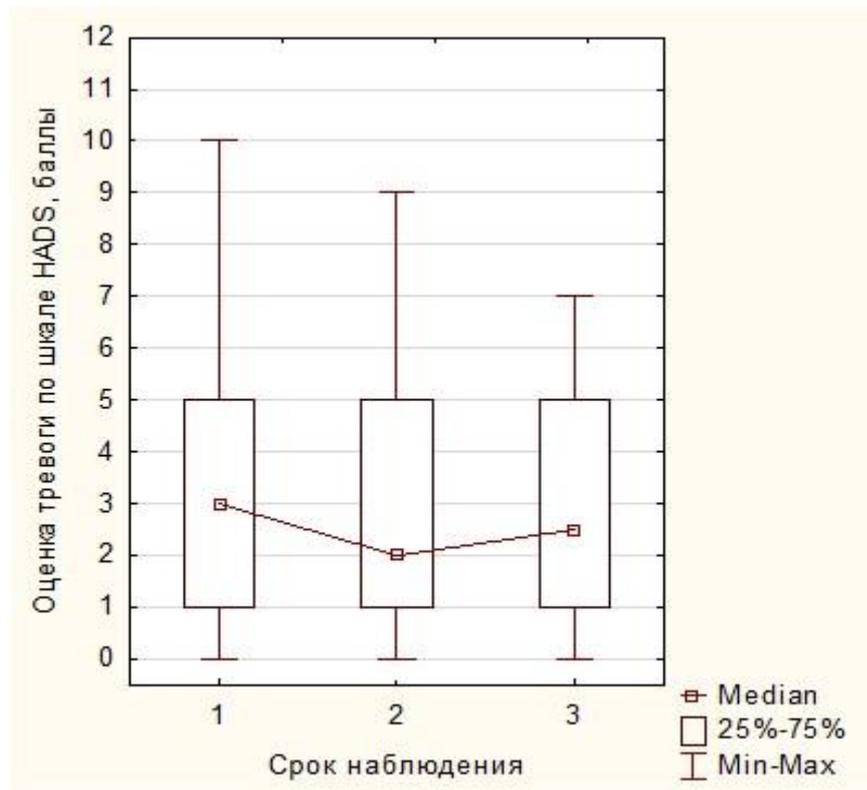


Рисунок 3.16 - Динамика оценки тревоги по шкале HADS у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Исходный уровень оценки выраженности депрессии по шкале HADS, значения показателя на промежуточном этапе (4 недели) и по завершении исследования (16 недель) составили 3,0 [1,0; 5,0], 4,0 [2,0; 6,0] и 2,5 [0; 4,0] балла, соответственно (рисунок 3.17).

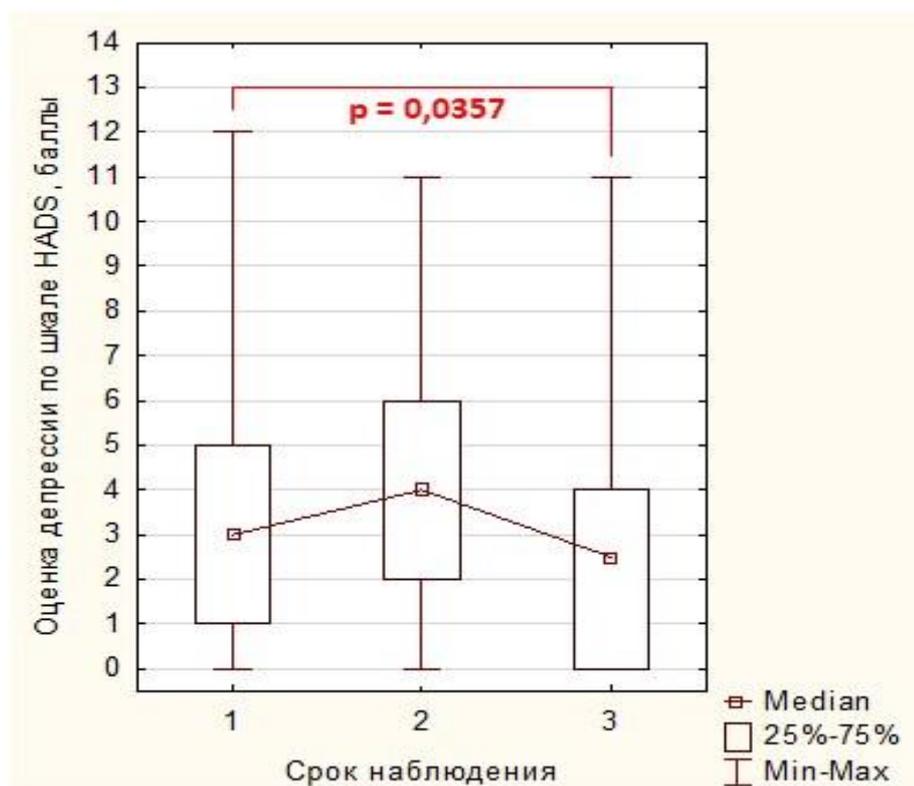


Рисунок 3.17 - Динамика оценки депрессии по шкале HADS у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Медианы суммарного балла по шкале HADS в указанных временных точках были равны 7,0 [2,0; 8,0], 4,5 [3,0; 13,0] и 5,0 [2,0; 9,0] баллов, соответственно (рисунок 3.18).

Анализ множественных повторных измерений с использованием Friedman ANOVA в отношении оценки депрессии и суммарного балла по шкале HADS не выявил статистически значимой динамики ($p=0,0743$ и $p=0,1778$, соответственно), однако при попарных сравнениях в динамике с использованием критерия Уилкоксона для обоих указанных параметров было показано статистически значимое снижение в конце наблюдения по сравнению с исходной оценкой ($p=0,0375$ и $0,0346$, соответственно), хотя величины данных показателей на промежуточном этапе наблюдения (4 недели) были сопоставимы как с исходным уровнем ($p=0,9188$ и $p=0,6744$, соответственно), так и с уровнем финальной оценки (16 недель) ($p=0,0519$ и $p=0,1097$, соответственно).

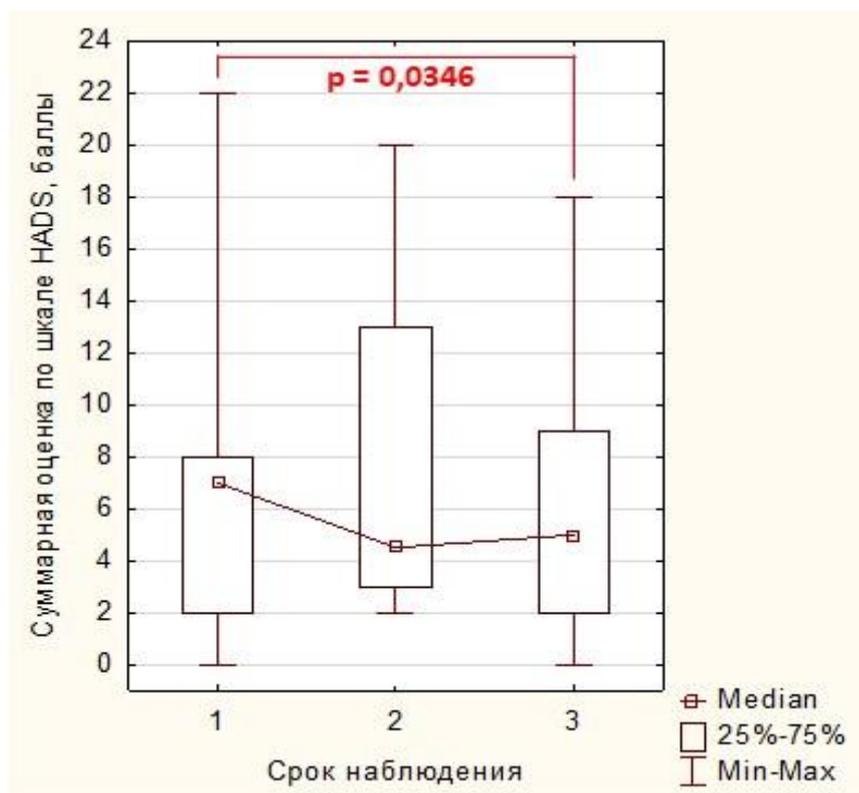


Рисунок 3.18 - Динамика суммарного балла по шкале HADS у пациентов, завершивших программы тренировок. Сроки наблюдения: неделя 0 (1), неделя 4 (2), неделя 16 (3)

Качество жизни пациентов основной группы исследования согласно оценке с использованием Миннесотского опросника последовательно повышалось во все сроки наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Как видно из таблицы 3.21, медиана оценки качества жизни составила 21,5 [10,0; 28,0] балла в начале наблюдения, 18,0 [10,0; 30,0] баллов в промежуточный срок (4 недели) и 16,0 [10,0; 28,0] баллов при финальной оценке (16 недель). В то же время различия по данному показателю в динамике были статистически незначимыми как при анализе множественных повторных измерений ($p=0,3128$, Friedman ANOVA), так и при попарных сравнениях в отдельно взятых временных точках ($p=0,7223$, $p=0,1235$ и $p=0,1688$ при попарных сравнениях показателей в точках 1-2, 1-3 и 2-3, соответственно, критерий Уилкоксона).

Таблица 3.21 - Динамика показателя качества жизни пациентов, завершивших программы тренировок (n=20)

Показатель	Неделя 0	Неделя 4	Неделя 16
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику, баллы	21,5 [10,0; 28,0]	18,0 [10,0; 30,0]	16,0 [10,0; 28,0]

В рамках анализа различий по выраженности взаимосвязи показателя динамики пикового потребления кислорода по данным кардиореспираторного нагрузочного тестирования с исходными оценками тревоги/депрессии/суммарного балла по шкале HADS и взаимосвязи динамики дистанции в 6МТХ с исходными оценками тревоги/депрессии/суммарного балла по шкале HADS был проведен сравнительный ROC-анализ. При этом динамику зависимых переменных оценивали в абсолютных значениях в первой временной точке и обозначали как «Наличие положительной динамики» (=1) или «Отсутствие положительной динамики» (=0).

Полученные данные демонстрируют достоверное увеличение дистанции, преодолеваемой пациентом в тесте 6-минутной ходьбы, в то время как результаты КПНТ имеют только тенденцию к увеличению.

Мы предположили, что на результаты 6МТХ в большей степени, чем на параметры КПНТ, может оказывать влияние улучшение эмоционального состояния пациентов в процессе тренировок. Исходно количество баллов по шкале HADS было связано с толерантностью к нагрузкам. Однако, по результатам анализа полученных нами данных эта гипотеза не получила надежного подтверждения, что, возможно, обусловлено небольшим размером выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Вовлечение пациентов с ХСН в программы кардиореабилитации представляет проблему для здравоохранения многих стран [133]. В последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что постепенное снижение двигательной активности этого контингента больных является важным фактором прогрессирования заболевания. Известно, что пациенты с ХСН с трудом выходят из созданной ими в процессе адаптации к болезни своеобразной «зоны комфорта» [86].

Одной из задач настоящего исследования мы рассматривали определение уровня вовлеченности пациентов с СН в тренировки, под которыми подразумевался любой вид физических упражнений, выполняемых регулярно самостоятельно или под наблюдением специалиста. Также проводили анализ анамнестических и психосоциальных факторов, влияющих на мотивацию рассматриваемой группы больных к участию в тренировках.

В настоящее время общепризнанно, что дыхательные тренировки показаны пациентам с ХСН всех функциональных классов [14; 39; 216; 276;]. Однако, частота назначения ФТ у пациентов с сердечной недостаточностью остается очень низкой. По данным анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database — EuroCaReD), в 2014 г. наиболее частым поводом для направления российских пациентов на программу кардиореабилитации была перенесенная операция аорто-коронарного шунтирования (35,8%) и перенесенный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (25,8%). Однако, ни одного пациента с ХСН не было направлено на кардиореабилитацию [18]. В Европейском исследовании, в рамках которого в 70 медицинских центрах в разных странах проводилось изучение эффективности тренировок у пациентов с искусственным левым желудочком (ExTraHF and LVAD Survey: European Survey on Exercise Training in Heart Failure and LVAD) у 76 214 пациентов с СН было показано, что только

49 % пациентов были направлены на физическую реабилитацию [48]. Установлено также, что к факторам, положительно влияющим на готовность тренироваться, относятся принадлежность пациентов к мужскому полу, более высокий уровень образования и более молодой возраст и лучшее восприятие состояния собственного здоровья [86].

По данным Doukky R. et al. (2016), анализ результатов исследования HART (HF Adherence and Retention Trial) показал, что сниженная ФА у пациентов с ХСН связана с более высоким риском общей (OR=2.01; 95% ДИ 1.47 - 3.00; $p < 0.001$) и сердечно-сосудистой смертности (OR=2.01; 95% ДИ 1.28 - 3.17; $p = 0.002$). В то же время даже незначительное повышение уровня ФА ассоциировано с улучшением прогноза у этих больных [79].

Следует отметить, что полученные нами данные в отношении факторов, способствующих и препятствующих участию пациентов с СН в тренировках, согласуются с результатами зарубежных авторов. В то же время наши результаты свидетельствуют о том, что пациенты, воспринимавшие свой уровень здоровья как плохой и очень плохой были менее мотивированы тренироваться. Эти данные указывают на то, что у данного контингента больных не сформировано отношение к тренировкам как к методу лечения СН, чему способствует также выявленный факт чрезвычайно низкого уровня рекомендаций специалистами в отношении прохождения тренировок и занятий ФА в целом, что было зарегистрировано в нашем исследовании.

Lobelo F., de Quevedo I.G. (2016) был выполнен анализ результатов исследований, в которых изучалась связь уровня ФА врачей с частотой и эффективностью профилактического консультирования пациентов в отношении этого вида активности. При этом было показано, что врачи и медицинские сестры, придерживающиеся здорового образа жизни и достигавшие рекомендованного ВОЗ уровня физической активности, более часто и настойчиво рекомендовали тренировки своим пациентам. Подобная зависимость актуальна и в отношении других профилактических мероприятий,

таких как отказ от курения, употребление алкоголя, улучшение диеты, регулярные медицинские осмотры или прививки [173; 52].

Исходя из вышеизложенного, актуальность мероприятий, направленных на снижение поведенческих рисков в целом и повышение уровня ФА в частности представляется сложной задачей, особенно в ситуации, когда врач сам не является в этом отношении ролевой моделью для пациента. Именно отношение врача к соблюдению правил здорового образа жизни и его собственные паттерны поведения играют важную роль в формировании мотивации пациентов к участию в тренировках.

Следует отметить, что регулярные аэробные нагрузки умеренной интенсивности указываются в качестве обязательного компонента лечения ХСН как в Европейских, так и в Российских рекомендациях [21; 208]. При этом общепризнанно, что АТ улучшают функциональное состояние пациентов, снижают выраженность симптоматики [80], улучшают психоэмоциональное состояние [73] и повышают КЖ пациентов с ХСН [188]. Показано, что АТ приводят в действие механизмы центральной и периферической адаптации, вызывая улучшение эндотелиальной функции, снижение активности РААС и САС, уровня системного воспаления [269]. Однако, в наиболее крупном на сегодняшний день контролируемом рандомизированном клиническом исследовании HF-ACTION, в которое был включен 2331 пациент, хотя и было продемонстрировано статистически значимое улучшение КЖ и функциональных характеристик пациентов по сравнению с контрольной группой, тем не менее отмечен только незначительный эффект по влиянию на первичную конечную точку исследования (смертности от всех причин и госпитализации из-за сердечно-сосудистых заболеваний) [190].

В многоцентровом РКИ TELEREN-HF 850 пациентов с ХСН_нФВ I-III ФК через 6 месяцев после госпитализации были рандомизированы на участие в программе реабилитации с использованием телемедицинских технологий в течение 9 недель, тогда как в контрольной группе применялись стандартные

методы ведения пациентов. Очевидный положительный эффект в отношении суррогатных конечных точек (пик VO_2 и показатели КЖ) в группе телереабилитации по сравнению с группой контроля, так же, как и в исследовании HF-ACTION, не сопровождался достоверным влиянием использованной программы реабилитации на показатели конечных точек в течение длительного периода наблюдения (до 26 месяцев) [212].

В исследовании ARISTOS была оценена возможность оптимизации режима тренировок с помощью добавления к режиму АТ умеренной интенсивности тренировок дыхательной мускулатуры и/или силовых тренировок [140]. Гипотеза авторов была основана на том, что снижение толерантности к нагрузке у пациентов с ХСН связано не только со снижением мышечной выносливости, но также с ослаблением и снижением функционального резерва ДМ, что приводит к усилению таких симптомов СН как слабость и одышка во время нагрузки. Установлено, что все режимы тренировок способствуют увеличению пикового VO_2 и ФВ ЛЖ без существенных различий между группами, что свидетельствовало об эффективности тренировок и важности участия в этих программах пациентов с ХСН. Была установлена тенденция к более выраженному увеличению пикового значения VO_2 в группе трехкомпонентного тренинга ARIS по сравнению со всеми другими группами, процентное соотношение увеличения пикового VO_2 составило 19% для ARIS, 9% для программы АТ/СТ, 11% для АТ/Аэробный и дыхательный тренинг и 10% для группы только АТ. Хотя в исследовании ARISTOS были получены важные данные в отношении влияния разных комбинаций тренировок на показатели КПНТ, функции сердечной мышцы, толерантности к нагрузке и КЖ, однако дизайн исследования не позволял оценить влияние различных компонентов тренировок на клинические и лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, а также на показатели, характеризующие силу ДМ.

В нашем исследовании, как и в работах других авторов,

предусматривающих активное вовлечение пациентов в процесс исследования (частые визиты, участие в тренировках), серьезной проблемой являлось включение и удержание пациентов в исследовании. К факторам, положительно влияющим на готовность больных тренироваться, как было показано ранее на российской популяции, относятся принадлежность к мужскому полу, более высокий уровень образования, более молодой возраст и лучшее восприятие состояния собственного здоровья.

В рамках настоящей работы было проведено изучение динамики показателей функционального, клинического и психологического состояния у пациентов с ХСН II-III ФК, проходивших комплексную реабилитацию, состоящую из тренировок ДМ, в качестве подготовительного этапа перед АТ умеренной интенсивности. При этом также было выполнено сравнение демографических, клинических и психологических особенностей пациентов, согласившихся принять участие в исследовании по сравнению с пациентами, отказавшимися от участия.

В целом полученные данные показали, что комплексные физические тренировки позволили улучшить функциональное состояние пациентов, КЖ и психологическое состояние, уменьшить выраженность симптоматики СН. Дыхательные тренировки, проводимые в первый месяц, повысили эффективность дыхательной мускулатуры и внесли существенный вклад в увеличение переносимости физических нагрузок в дальнейшем.

Полученные результаты показали, что тренировки ДМ, предшествующие аэробным тренировкам, приводили к изменениям силы дыхательных мышц и достоверному увеличению дистанции 6МТХ уже на этапе дыхательных тренировок. Однако мы не выявили статистически значимых изменений параметров КПНТ - пикового потребления кислорода и показателей дыхательной эффективности. Исходно показатель пик VO_2 составил 12,5 (6,8-16,9) мл/мин/кг. Разница VO_2 пик после окончания этапа дыхательных тренировок (визит 2) и аэробных тренировок умеренной интенсивности (визит

3) составила 1,1 и 1,2, соответственно; разница между исходными значением и визитом 3 составила 2,3 мл/мин/кг. $VO_{2\text{пик}}$ в конце исследования составил 14,8 (9,6-19,8) мл/мин/кг.

В настоящее время $VO_{2\text{пик}}$ в диапазоне от 10 до 14 мл/мин/кг признается критерием для проведения трансплантации сердца. Эти данные указывают, что величина эффекта в нашем исследовании, хотя и не достигла статистической значимости, имела важное клиническое значение в отношении оценки со стороны пациентов [161].

Следует отметить, что в исследовании HF-ACTION было показано, что каждые 6% увеличения пикового VO_2 с поправкой на значимые предикторы связаны со снижением смертности пациентов с ХСН от всех причин на 5% [73]. Основным недостатком данного показателя как прогностического фактора является зависимость этого показателя от приложенных усилий, и, соответственно, от мотивации пациента при проведении тестирования [161]. В качестве наиболее широко используемого объективного критерия оценки усилия при выполнении тестирования применяется пиковое соотношение дыхательного обмена (RER) [37]. Согласно текущим рекомендациям величина пикового значения $RER \geq 1,10$ считается показателем максимальных усилий. К сожалению, опыт показывает, что примерно половина пациентов не могут достичь пикового значения $RER \geq 1,10$ при проведении КПНТ [190].

В нашем исследовании только 10% пациентов достигали уровня $RER \geq 1,10$ при проведении КПНТ на первом визите, медиана RER составила 1,015 [0,955 -1,03], а по завершении исследования значение этого показателя составило 1,1 (1.0-1.2). Сравнение показателей RER в точках 1 и 3 показало наличие статистически значимых различий ($p = 0,038$), что может означать изменение в положительную сторону восприятия пациентами своих физических возможностей.

Учитывая отмеченные ограничения интерпретации $VO_{2\text{пик}}$, были предложены независимые от усилий пациента параметры, в частности, наклон

кривой - VE/VCO_2 . Этот показатель связан с повышением давления в легочной артерии и увеличением симпатической активности и является независимым прогностическим индексом у пациентов с ХСН. По мнению некоторых авторов, данный параметр характеризуется более высокой прогностической способностью по сравнению с $VO_{2\text{пик}}$ [37; 61]. В нашем исследовании показатель VE/VCO_2 исходно составил 32,63 (27,24-39). После окончания этапа дыхательных тренировок (визит 2) и аэробных тренировок умеренной интенсивности (визит 3) разница VE/VCO_2 между последовательными визитами составила 3,29 и 1,12 соответственно, разница между исходным значением и визитом 3 составила 2,17 ($p > 0,05$).

Статистически значимое увеличение дистанции, проходимой пациентами при 6МТХ, и отсутствие статистически значимых изменений параметров КПНТ, установленные по результатам нашего исследования, могут быть объяснены как небольшим размером выборки пациентов, так и тем, что $VO_{2\text{пик}}$ является комплексным параметром, который зависит от состояния системы транспорта кислорода, а также от массы и функциональных характеристик работающей мускулатуры. Возможно, проведение тренировок в течение 3 месяцев является недостаточным для статистически значимого увеличения значения VO_2 пик у пациентов с ХСН. Так, в исследовании HF-ACTION через 3 месяца тренировок $VO_{2\text{пик}}$ увеличился в среднем лишь на 4%.

В работе Belardinelli R. et al. (1999) уровень $VO_{2\text{пик}}$ повысился в среднем на 18%, к этому значению близки данные, полученные в нашем исследовании. По-нашему мнению, важным результатом проведенного исследования является выявленная тенденция к увеличению пикового содержания кислорода уже на этапе тренировок дыхательной мускулатуры. В вышеупомянутом исследовании ARISTOS повышение значения пикового VO_2 составило 11% для группы АТ/ДТ, 11% и 10 % для группы только аэробных тренировок [140]. Следует отметить, что уже на первом этапе тренировок наблюдалось значимое увеличение дистанции 6МТХ и КЖ пациентов.

Полученные нами результаты соответствуют итогам метаанализа Smart N.A. et al. (2013), в который были включены данные 11 исследований. По сравнению с группой контроля пациенты, участвовавшие в тренировках дыхательной мускулатуры, демонстрировали выраженное увеличение пикового VO_2 (+1.83 мл/кг/мин, 95% ДИ=1.33 - 2.32 мл/кг/мин, $p<0.001$); 6МТХ (+34.35 м, 95% ДИ= 22.45 - 46.24 м, $p<0.001$); статистически значимое снижение показателя Миннесотского опросника (-12.25 баллов, 95% ДИ=17.08 - -7.43 баллов, $p<0.001$); увеличение МПР (+20.01, 95% ДИ=13.96 - 26.06, $p<0.001$) и снижение показателя дыхательной эффективности VE/VCO_2 (-2.28, 95% ДИ=-3.25 - -1.30, $p<0.001$). Одышка и слабость мышц нижних конечностей является ограничивающим фактором для многих пациентов, особенно в начале тренировочного процесса. Таким образом, включение дыхательных упражнений в качестве подготовительной стадии перед АТ умеренной интенсивности помогает оптимизировать тренировочный процесс, подготавливая дыхательную систему к повышенным нагрузкам.

Сравнение результатов обследования группы пациентов, прошедших скрининг, но в дальнейшем отказавшихся от участия в исследовании, выполненное в рамках нашего исследования, подтвердило, что более выраженная мотивация пациентов к участию в тренировках связана с психологическими факторами, такими как лучшее восприятие состояния собственного здоровья, и практически не определяется реальным клиническим состоянием. Полученные результаты свидетельствовали, что группы пациентов статистически значимо не различались ни по одному параметру, за исключением уровня АД. Как отмечено выше, к факторам, положительно влияющим на готовность тренироваться, относятся принадлежность к мужскому полу, более высокий уровень образования, более молодой возраст, а также лучшее восприятие состояния собственного здоровья [133]. В то же время полученные нами данные о том, что пациенты, воспринимавшие свой уровень здоровья как плохой и очень плохой, были менее мотивированы тренироваться,

свидетельствуют о том, что у пациентов не сформировано отношение к ФТ как к методу лечения СН.

Переходя к рассмотрению факторов, влияющих на толерантность к физической нагрузке и показатели функционального состояния пациентов, определяемые в ходе выполнения КПНТ - пиковое потребление кислорода (VO_2 пик) и показатель дыхательной эффективности (VE/ VCO_2), необходимо отметить, что в ряде исследований была продемонстрирована их большая или сравнимая ценность для прогноза у пациентов с СН, чем показателей сердечного выброса [29]. Известно, что нарушение толерантности к нагрузкам является одним из самых первых и в то же время наиболее специфичных симптомов ХСН. Данное состояние может быть обусловлено комплексом причин, среди которых: снижение сердечного выброса, патологическое ремоделирование дыхательной системы и дисфункция скелетной мускулатуры. Постепенное снижение переносимости физических нагрузок и сопутствующее снижение ФА образуют своего рода порочный круг. Гиподинамия усугубляет нарушения периферического кровообращения и дисфункцию скелетной мускулатуры, а патологические изменения в скелетных мышцах играют ведущую роль не только в ограничении функциональной способности пациентов, но и в усугублении отмеченной выше гиперактивации ренин-ангиотензин- альдостероновой и симпато-адреналовой систем.

В последнее время широко обсуждается вклад некардиальных механизмов снижения толерантности к физической нагрузке. В частности, недостаточная способность крови к эффективному связыванию и доставке кислорода является важным фактором, влияющим на переносимость физических нагрузок. Установлено, что дефицит железа, даже вне связи с наличием анемии, ассоциирован со снижением функциональных способностей пациентов с ХСН [191; 122].

Опубликованы данные о том, что эритроциты могут представлять собой своеобразный «датчик» состояния общего и сердечно-сосудистого здоровья

человека. Ширина распределения эритроцитов (RDW) является количественной мерой анизоцитоза - изменчивости размера циркулирующих эритроцитов, который долгое время считали исключительно показателем дефицита железа, витамина В12 или фолиевой кислоты, маркером повышенной деструкции эритроцитов вследствие гемолиза или после переливания крови. Однако, в последние годы появляется все больше доказательств того, что RDW представляет собой комплексный показатель, отражающий совокупность связанных между собой патологических процессов, происходящих при тяжелых хронических заболеваниях, в частности, ишемической болезни сердца, хронической почечной недостаточности, ХСН [117; 62; 29]. Среди этих патологических процессов, кроме дефицита микронутриентов, вследствие мальабсорбции важная роль также принадлежит нарушению функции почек и дефициту эритропоэтина, застою в системе воротной вены и системному воспалению. Предполагается, что повышенная величина RDW может быть интегральным индикатором нескольких потенциально важных патофизиологических процессов при СН. Помимо функции транспорта кислорода и углекислого газа эритроциты являются скавенджерами активных форм кислорода и азота, содержание которых повышается в условиях хронического воспаления. Для выполнения этих критически важных функций необходима адекватная деформируемость эритроцитов - характеристика, которая рутинно измеряется в автоматическом режиме как компонент общего анализа крови.

В рамках выполнения настоящей работы нами была проведена проверка гипотезы о том, что повышенные значения RDW у пациентов с ХСН могут быть связаны с низкой кардиореспираторной выносливостью и плохой переносимостью физических нагрузок. Полученные результаты свидетельствовали о том, что высокий показатель ширины распределения эритроцитов у пациентов с ХСН без анемии является предиктором низких показателей толерантности к ФН независимо от возраста пациентов, степени

нарушения систолической функции ЛЖ, уровня гемоглобина крови и сывороточного железа. Как в нашей работе, так и в сообщениях других исследователей, изменение RDW не имело выраженной связи с концентрацией гемоглобина и сохраняло прогностическую ценность независимо от уровня гемоглобина. Так, RDW оставался независимым предиктором результата после поправки на гемоглобин и был более мощным предиктором достижения конечных точек, чем гемоглобин, в субанализе исследования CHARM, а также предиктором смертности в Duke Databank [85]. При анализе обеих баз RDW демонстрировала лишь незначительную умеренную отрицательную корреляцию с сывороточным гемоглобином (коэффициент корреляции -0,27 в программе CHARM и -0,40 в банке данных Duke). В нашей выборке имели место близкие значения коэффициентов корреляции гемоглобина и RDW, при этом их различия не достигали статистической значимости. Возможно, это было связано малым размером выборки. Полученные нами данные, как и результаты других исследователей, позволяют предполагать, что повышение RDW у пациентов с СН даже в отсутствие анемии и дефицита железа отражает, по-видимому, следующие процессы: прогрессирование неэффективного эритропоэза, нарушение способности использовать доступное железо, снижение эффективности функционирования гемоглобина и, как следствие, развитие гипоксии. Этот комплекс патологических изменений закономерно отражается на способности пациентов переносить физическую нагрузку.

Также имеются данные о том, что показатель RDW является высокочувствительным и ранним интегральным критерием, отражающим неэффективный эритропоэз, обусловленный спектром патологических нарушений, ассоциированных с хроническим воспалением. Так, в исследовании FörhécZ Z. et al. (2009) было показано, что значения маркеров воспаления, уровней эритропоэтина и снижение функциональной доступности железа коррелируют с величиной RDW. В исследовании Emans M.E. et al. (2011) функциональная доступность железа, активность эритропоэза и уровень ИЛ-6

были определены как независимые предикторы уровня RDW, в то время, как резистентность к эритропоэтину не продемонстрировала такой ассоциации.

В ряде исследований была оценена возможность влияния различных терапевтических стратегий на показатели RDW у пациентов с ХСН. В контексте переносимости физической нагрузки интересные данные были получены Nishiyama Y. et al. (2016), которые изучали влияние тренировок в течение 30 дней у пациентов с ХСН на величину RDW и связанных с ним показателей кроветворения. Было показано, что уровень RDW и концентрация эритропоэтина в сыворотке снижались в группе тренировок (от $44,4 \pm 4,7$ до $43,4 \pm 3,8$ мкл, $p < 0,01$, и от $27,9 \pm 15,8$ до $22,9 \pm 8,2$ мМЕ/мл, $p < 0,005$ соответственно), однако эти параметры не изменились в контрольной группе. В группе тренировавшихся пациентов RDW отрицательно коррелировал с пиковым потреблением кислорода ($r = -0,55$, $P < 0,01$), однако не было установлено значимой связи между изменением RDW и динамикой пикового потребления кислорода.

В работах других авторов также показано, что ширина распределения эритроцитов являлась маркером низкой толерантности к ФН [113; 256]. При этом физические тренировки приводят к снижению величины RDW по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), независимо от исходного уровня пик VO_2 , гемоглобина и уровней NTproBNP [256], что позволяет предполагать положительное влияние ФН на эффективность эритропоэза.

В нашем исследовании значение RDW теряло статистически значимую связь с уровнем VO_2 пик при введении в модель показателя ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина и возраста пациентов. Возможно, это связано с тем, что показатель VO_2 отражает с одной стороны уровень функциональной способности легких, сердца и крови доставлять кислород, с другой стороны - способность периферической мускулатуры при нагрузке извлекать переносимый кровью кислород. Интегральный характер VO_2 пик позволяет рассматривать его в качестве «золотого стандарта» определения кардиопульмональной

выносливости и в то же время может объяснять отсутствие независимой связи VO_2 и RDW, установленное в исследовании Nishiyama Y. et al. (2016), а также и в нашем исследовании.

Ассоциация RDW с переносимостью ФН и, что еще более важно, с прогнозом пациентов, обуславливает необходимость более глубокого изучения данного аспекта патогенеза ХСН. Потенциально показатель ширины распределения эритроцитов может рассматриваться и как маркер неэффективного эритропоза, и как интегральный маркер системного хронического воспаления.

Таким образом, в нашем исследовании увеличение показателя ширины распределения эритроцитов (RDW) являлось предиктором низкого уровня переносимости физических нагрузок, независимо от возраста, систолической функции левого желудочка, гемоглобина крови и сывороточного железа. Значение RDW более 16% значимо уменьшало вероятность пациента пройти дистанцию более 360 м за 6 минут. Полученные данные создают предпосылки для планирования будущих исследований с целью поиска новых мишеней для вмешательств, направленных на повышение толерантности к нагрузкам пациентов с ХСН.

Таким образом, процесс тренировок требует от пациента волевых усилий, преодоления физической слабости и страхов. Кроме того, не стоит недооценивать и логистические трудности, возникающие у пациентов с СН, особенно в условиях мегаполиса и в холодное время года. Таким образом, возможно, для нашей страны более перспективной и реализуемой является модель кардиореабилитации с использованием телемедицинских технологий, особенно в период продолжающейся пандемии инфекции COVID-19 [212]. Также перспективным в отношении проведения кардиореабилитации и повышения приверженности пациентов как в рамках будущих исследований, так и в клинической практике, представляется их одновременное участие в образовательных программах, поскольку такой подход позволяет как увеличить

включение пациентов в программы кардиореабилитации, так и повысить их приверженность режиму тренировок [157].

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью характерен низкий уровень вовлеченности в физические тренировки (17,7%) и информированности (54%) об их пользе для состояния здоровья. Пациенты с более высоким уровнем образования в 2,7 раза чаще вовлечены в физические тренировки или сообщают о желании их начать ($p < 0,001$). Возраст моложе 66 лет также увеличивает вероятность вовлечения в тренировки (ОШ=2,0, 95% ДИ: 1,2–2,9; $p < 0,001$). Возможность влиять на течение заболевания является наиболее важным мотивирующим фактором для участия в физических тренировках. Вероятность этого ответа составляет 45,5% для мужчин и 46,7% для женщин.

2. Отказ пациентов от тренировок обусловлен преимущественно субъективным восприятием своего здоровья. Две трети пациентов с ХСН указали плохое состояние здоровья в качестве основного барьера для участия в тренировках, при этом группы пациентов, тренировавшихся и отказавшихся от участия в тренировках, значимо не отличались по основным объективным характеристикам: клиническому состоянию, эхокардиографическим и лабораторным параметрам, особенностям медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности.

3. Высокие значения показателя ширины распределения эритроцитов (RDW – CV) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является предиктором низкого уровня толерантности к физической нагрузке независимо от возраста пациентов, систолической функции левого желудочка, уровня гемоглобина и концентрации железа в сыворотке крови. Вероятность пройти дистанцию более 360 метров за 6 минут значимо ниже у пациентов с RDW – CV выше 16% и не зависит от возраста.

4. Дистанция ходьбы в шестиминутном тесте у пациентов с хронической сердечной недостаточностью отрицательно связана с уровнем шкалы тревоги и депрессии HADS ($r = -0,51$, $p < 0,05$), и положительно коррелирует с величиной силы мышц вдоха (MIP) ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Пиковое потребление кислорода также демонстрирует отрицательную связь с показателем шкалы HADS ($r = -0,44$; $p < 0,05$) и положительную связь с уровнем гемоглобина ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

5. Все 100% пациентов, давшие согласие на участие в тренировках, завершили четырехмесячный тренировочный цикл. Комплексные физические тренировки позволили улучшить их функциональное состояние пациентов, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличение дистанции при 6МТХ на 60 м (16,9%, $p = 0,005$), уменьшение выраженности симптоматики сердечной недостаточности по шкале ШОКС на 16,7% ($p = 0,012$), уменьшение количества баллов по субшкале депрессии на 16,7 %, ($p = 0,038$) и суммарного показателя HADS на 28,6%, ($p = 0,004$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости более широкого информирования пациентов с хронической сердечной недостаточностью о потенциальной пользе физических тренировок, а также включения в работу с этой категорией больных методов мотивационного консультирования.

2. Рекомендуется включение в программу реабилитационных мероприятий, проводимых пациентам с хронической сердечной недостаточностью, тренировок дыхательной мускулатуры с последующим подключением аэробных тренировок, поскольку последовательное применение этих методов способствует выраженной положительной динамике клинических и функциональных показателей функционального состояния больных.

3. Величину ширины распределения эритроцитов (RDW – CV) более 16% возможно использовать в качестве маркера низкой толерантности к физическим тренировкам при планировании программ реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АМК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ – ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина
- АТ – аэробная тренировка
- АТУИ - аэробная тренировка умеренной интенсивности
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВИИТ – высокоинтенсивная интервальная тренировка
- ВРС – взвешенная разность средних
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
- ДИ – доверительный интервал
- ДР – дыхательный резерв
- ДТ – дыхательная тренировка
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИКР – интерквартильный размах
- ИМТ – индекс массы тела
- КДО – конечный диастолический объем
- КЖ – качество жизни
- КСО – конечный систолический объем
- ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛС – лекарственные средства
- ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
- ОАС – обструктивное апноэ сна

ОШ – отношение шансов

ПД – периодическое дыхание

Пик VO_2 - пиковое поглощение кислорода

РАС – ренин-ангиотензиновая система

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САД – систолическое артериальное давление

СВД – система внешнего дыхания

СН – сердечная недостаточность

СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

СНсФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

СТ- силовые тренинги

ТДМ – тренировка дыхательной мускулатуры

ТИМ - тренировка инспираторных мышц

ФВ – фракция выброса

ФН - физическая нагрузка

ФТ – физические тренировки

ФЭС – функциональная электрическая стимуляция

ХБ – хронический бронхит

ХКЗ – хеморецепторы каротидной зоны

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

фракцией левого желудочка

ЦАС – центральное апноэ сна

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

6МТХ- 6 минутный тест ходьбы

ARIS- трехкомпонентный тренинг АТУИ+ТДМ+СТ

BR - дыхательного резерва

NTproBNP – натрийдиуретический пептид

MEP – максимальное экспираторное давление (в ротовой полости)

MIP – максимальное инспираторное давление (в ротовой полости)

MLwHFQ.25 - Миннесотский опросник качества жизни

O₂- пульс – кислородный пульс

VCO₂ выделение углекислого газа

VE объема минутной вентиляции

VE peak – пиковая вентиляция

АП – потребление кислорода на уровне анаэробного порога

VE/VCO₂ – вентиляционный эквивалент по CO₂

Q_i E_x – дыхательные упражнения техники Ци

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Перспективы внедрения специализированных форм активного амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС» / Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев, Е.М. Середенина, Ю.Н. Беленков // Сердечная Недостаточность. - 2004. - Т.5, № 6. - С.268-270.
2. Арутюнов, Г.П. Индивидуальные подходы к тренировкам дыхательной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса. / Г.П. Арутюнов, К.В. Ильина, Е.А. Колесникова и др. // Московская медицина. – 2019. – № 6 (34). – С. 12.
3. Арутюнов, Г.П. 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 (100). – С. 41-66.
4. Базылев, В.В. Физическая реабилитация пациентов в ранние сроки после операции коронарного шунтирования. / В.В. Базылев, Н.В. Гальцева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 124-130.
5. Борцова, М.А. Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III-IV функционального класса. / М.А. Борцова, Е.А. Демченко, П.А. Федотов и др. // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 6-12.
6. Васильева, Л.И. Физическая реабилитация пациентов с легочной гипертензией. / Л.И. Васильева, Е.Д. Егудина, О.С. Калашникова и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96, № 5. – С. 51-60.
7. Вершинин, А.А. Возможности количественной оценки

функциональных резервов сердечно-сосудистой системы в профилактической и реабилитационной медицине. / А.А. Вершинин, Е.А. Колесникова, И.А. Беляева и др. // Доктор.Ру. – 2014. – № 6-1 (94). – С. 10-14.

8. Гиоева, З.М. Разработка системы дифференцированной физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела. / З.М. Гиоева, А.Р. Богданов // Доктор.Ру. – 2017. – № 10 (139). – С. 26-31.

9. Гридин, Л.А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. / Л.А. Гридин // Медицина. – 2016. – Т. 4, № 3 (15). – С. 45-68.

10. Иноземцева, А.А. Эффективность и безопасность ранних физических тренировок в реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. / А.А. Иноземцева, Ю.А. Аргунова, С.А. Помешкина и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 6 (114). – С. 33-42.

11. Беграмбекова, Ю.Л. Комплексная физическая реабилитация пациентов с ХСН: влияние на клиничко-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование. / Ю.Л. Беграмбекова, Н.А. Каранадзе, А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова // Российский кардиологический журнал. – 2020 - Т.25 (11) - С.21-28

12. Куимов, А.Д. Кардиореабилитация: новый взгляд на старые проблемы. / А.Д. Куимов, И.В. Москаленко // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1 (85). – С. 5-11.

13. Кутузова, А.Э. Физическая активность как компонент кардиоваскулярной профилактики и реабилитации. / А.Э. Кутузова, А.Е. Евдокимова, М.В. Милюкова, Н.В. Черныш // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2017. – № 6 (144). – С. 48-55.

14. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации ОССН-РКО- РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин,

Ф.Т. Агеев и др. // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 148-158.

15. Мареев, В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1 (100). – С. 3-40.

16. Мещерякова, Н.Н. Легочная реабилитация - методики тренировки и тренажеры. / Н.Н. Мещерякова // Астма и аллергия. – 2017. – № 2. – С. 3-6.

17. Мухарлямов, Ф.Ю. Интервальные гипоксические тренировки в комплексном лечении сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. / Ф.Ю. Мухарлямов // Доктор.Ру. – 2013. – № 10 (88). – С. 20-26.

18. Погосова, Н.В. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database - EuroCaReD) с участием 13 стран. / Н.В. Погосова, О.Ю. Соколова, Ю.М. Юферева и др. // Кардиология. - 2015. - Т.55 (2). - С.49–56.

19. Поляков, Д.С. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф. Ю. Валикулова, А. Р. Вайсберг // Терапевтический Архив. - 2016. - Т.88(9). - С.17–22.

20. Репкина, Т.В. Хроническая сердечная недостаточность. актуальные аспекты немедикаментозной реабилитации. / Т.В. Репкина // Вестник алтайской науки. – 2014. – № 4 (22). – С. 263-266.

21. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. - 2020; Т.25(11) С.-311-374

22. Шварц, Ю.Г. Анализ изменения белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. / Ю.Г. Шварц, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович // Саратовский научно-медицинский журнал. -

2013. - № 9 (1). - C. 78–82.

23. Abdelbasset, W.K. Examining the impacts of 12 weeks of low to moderate-intensity aerobic exercise on depression status in patients with systolic congestive heart failure - A randomized controlled study. / W.K. Abdelbasset, B.A. Alqahtani, A.A. Elshehawy et al. // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2019. – Vol. 74. – e1017.

24. Adamopoulos, S. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The VentHeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. / S. Adamopoulos, J.P. Schmid, P. Dendale et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2014. - Vol. 16. - P.574-582.

25. Adams, V. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. / V. Adams, A. Linke, E. Winzer // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2017. - Vol.14. - P. 489–497.

26. Agostoni, P. Exercise-Induced Pulmonary Edema in Heart Failure. / P. Agostoni // *Circulation*. - 2003. -Vol.108(21). - P.2666–2671.

27. Ahmad, T. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. / T. Ahmad, M. Fiuzat, D. Mark et al. // *Am. Heart J.*- 2014. - Vol.167. - P.193–202.

28. Alcaíno, H. Red cell distribution width as a risk marker in patients with cardiovascular diseases. / H. Alcaíno, J. Pozo, M. Pavez, H. Toledo // *Rev. Med Chil.* - 2016. - Vol.144(5). - P.634–642.

29. Allen, L.A. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. / L.A. Allen, G.M. Felker et al. // *J. Cardiac Failure*. - 2010. - Vol.16(3). - P.230–238.

30. Al-Omary, M.S. Mortality and Readmission Following Hospitalisation for Heart Failure in Australia: A Systematic Review and Meta Analysis. / M.S. Al-Omary, A.J. Davies, T.J. Evans et al. // *Heart Lung Circ.* - 2018. - Vol.27. - P.917-927.

31. Ambrosino, N. Non invasive ventilation as an additional tool for exercise training. / N. Ambrosino, P. Cigni // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2015. – Vol. 10 (1). – P. 14.

32. Ambrosy, A.P. Prevalent digoxin use and subsequent risk of death or hospitalization in ambulatory heart failure patients with a reduced ejection fraction-Findings from the Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) randomized controlled trial. / A.P. Ambrosy, A.S. Bhatt, A.L. Stebbins et al. // *Am. Heart J.* – 2018. – Vol. 199. – P. 97-104.
33. Anagnostakou, V. Effects of interval cycle training with or without strength training on vascular reactivity in heart failure patients. / V. Anagnostakou, K. Chatzimichail, S. Dimopoulos et al. // *J. Card Fail.* - 2011.- Vol. 17.- P. 585–591.
34. Antunes-Correa, L.M. Effects of aerobic and inspiratory training on skeletal muscle microRNA-1 and downstream-associated pathways in patients with heart failure. / L.M. Antunes-Correa, P.F. Trevizan, A.V.N. Bacurau et al. // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 89-102.
35. Araujo, B.T.S. 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. Araujo, J.C. Leite, H.K.B. Fuzari et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2019. – Vol. 39 (5). – P. 293-298.
36. Arena, R. Exercise Training in Group 2 Pulmonary Hypertension: Which Intensity and What Modality. / R. Arena, C.J. Lavie, A. Borghi-Silva et al. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 59 (1). – P. 87-94.
37. Arena, R. Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Core Assessment for Patients With Heart Failure. / R. Arena, J. Myers, M. Guazzi // *Congestive Heart Failure.* - 2011. - Vol.17(3). - P.115–119.
38. Ark, H.Y.V. Red cell distribution width predicts length of stay in patients with acutely decompensated heart failure. / H.Y.V. Ark // *Eur. J. Health Sci.* - 2015. - Vol.1(1). - P.1–8.
39. Arutyunov, G.P. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. / G.P. Arutyunov, E.A. Kolesnikova, Yu.L. Begrambekova et al. // *Russian Heart Failure Journal.* - 2017. - Vol.18(1). - P.41–66.

40. Aslan, G.K. A randomized controlled trial on inspiratory muscle training in pulmonary hypertension: Effects on respiratory functions, functional exercise capacity, physical activity, and quality of life. / G.K. Aslan, B. Akıncı, I. Yeldan, G. Okumus // *Heart Lung*. – 2020. – Mar 3. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.01.014. [Epub ahead of print].
41. Aspenes, S.T. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. / S.T. Aspenes, T.I. Nilsen, E.A. Skaug et al. // *Med. Sci Sports Exerc.* - 2011. - Vol. 43 .- P.1465-1473.
42. Au, J.S. Unaltered left ventricular mechanics and remodelling after 12 weeks of resistance exercise training - a longitudinal study in men. / J.S. Au, S.Y. Oikawa, R.W. Morton et al. // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2019. – Vol. 44 (8). – P. 820-826.
43. Balady, G.J. 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.159. - P.3417-3424.
44. Ballesta García, I. High-intensity Interval Training Dosage for Heart Failure and Coronary Artery Disease Cardiac Rehabilitation. A Systematic Review and Meta-analysis. / I. Ballesta García, J.Á. Rubio Arias, D.J. Ramos Campo et al. // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. - 2019. - Vol.72. - P.233-243.
45. Barreiro, E. Role of Protein Carbonylation in Skeletal Muscle Mass Loss Associated with Chronic Conditions. / E. Barreiro // *Proteomes*. - 2016. - Vol.4(2). - P.18.
46. Bektas, S. Impact of airflow limitation in chronic heart failure. / S. Bektas, F.M.E. Franssen, V. van Empel et al. // *Neth. Heart J*. – 2017. – Vol. 25 (5). – P. 335-342.
47. Belardinelli, R. A. 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.1173–1182.

48. Ben Gal, T. Exercise programs for LVAD supported patients: A snapshot from the ESC affiliated countries. / T. Ben Gal, M.F. Piepoli, U. Corrà et al. // *Int. J. Cardiology.* - 2015. - Vol.201. - P.215–219.

49. Benjamin, E.J. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway et al. // *Circulation.* - 2018. - Vol. 137. - P.467-492.

50. Billebeau, G. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. / G. Billebeau, N. Vodovar, M. Sadoune et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2017. - Vol. 24. - P. 1127–1135.

51. Bittencourt, H.S. Addition of non-invasive ventilatory support to combined aerobic and resistance training improves dyspnea and quality of life in heart failure patients: a randomized controlled trial. / H.S. Bittencourt, C.G. Cruz, B.C. David et al. // *Clin. Rehabil.* – 2017. – Vol. 31 (11). – P. 1508-1515.

52. Bleich, S.N. Impact of Physician BMI on Obesity Care and Beliefs. / S.N. Bleich, W.L. Bennett, K.A. Gudzone, L.A. Cooper // *Obesity.* - 2012. - Vol.20(5). - P.999–1005.

53. Blumenthal, J.A. Effects of Exercise Training on Depressive Symptoms in Patients with Chronic Heart Failure: The HF-ACTION Randomized Trial. / J.A. Blumenthal, M.A. Babyak, C. O'Connor et al. // *JAMA.* - 2012. - Vol.308 (5). - P.465–474.

54. Bobenko, A. Exercise training in patients with a left ventricular assist device (Ex-VAD): rationale and design of a multicentre, prospective, assessor-blinded, randomized, controlled trial. / A. Bobenko, F. Schoenrath, J.H. Knierim et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (9). – P. 1152-1159.

55. Bosnak-Guclu, M. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. / M. Bosnak-Guclu, H. Arikan, S. Savci et al. // *Respir. Med.* - 2011. - Vol. 105. - P. 1671–1681.

56. Bouchla, A. The addition of strength training to aerobic interval training: Effects on muscle strength and body composition in CHF patients. / A. Bouchla, E. Karatzanos, S. Dimopoulos et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* - 2011. - Vol.31. - P. 47–51.
57. Cahalin, L.P. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. / L.P. Cahalin, R. Arena, M. Guazzi et al. // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2013. - Vol.11. - P. 161-177.
58. Cahalin, L.P. Breathing exercises and inspiratory muscle training in heart failure. / L.P. Cahalin, R.A. Arena // *Heart Fail Clin.* - 2015. - Vol.11. - P.149-172.
59. Caminiti, G. Tai chi enhances the effects of endurance training in the rehabilitation of elderly patients with chronic heart failure. / G. Caminiti, M. Volterrani, G. Marazzi et al. // *Rehabil. Res. Pract.* - 2011; 2011: 761958.
60. Chaimani, A. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* / A. Chaimani, D. Caldwell, T. Li et al. // London: Cochrane, 2018. - 556 p.
61. Chase, P.J. Effects of Respiratory Exchange Ratio on the Prognostic Value of Peak Oxygen Consumption and Ventilatory Efficiency in Patients With Systolic Heart Failure. / Chase P.J., Kenjale A., Cahalin L.P. et al. // *JACC: Heart Failure.* - 2013. - Vol.1(5). - P.427–432.
62. Chen, X. The Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Patients on Maintenance Hemodialysis. / X. Chen, B. Shen, J. Zou et al. // *Blood Purification.* - 2016.- Vol.42(4). - P.314–321.
63. Chen, Y.M. Combined endurance-resistance training improves submaximal exercise capacity in elderly heart failure patients: A systematic review of randomized controlled trials. / Y.M. Chen, M. Zhu, Y.X. Zhang // *Int. J. Cardiol.* - 2013. - Vol.166. - P. 250–252.
64. Chen, Z.F. Application of active respiratory rehabilitation training in

improving exercise tolerance of elderly patients with heart failure. / Z.F. Chen, S.Z. Chen, X.Q. Wang, Q.L. Li // *Modern Hospital*. - 2015. - Vol.15. - P. 75-77.

65. Chou, C.H. High-intensity interval training enhances mitochondrial bioenergetics of platelets in patients with heart failure. / C.H. Chou, T.C. Fu, H.H. Tsai et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 274. – P. 214-220.

66. Collamati, A. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. / A. Collamati, E. Marzetti, R. Calvani et al. // *J Geriatr Cardiol JGC*. - 2016. - Vol.13(7). - P.615–624.

67. Conraads, V.M. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. / V.M. Conraads, P. Beckers, J. Vaes et al. // *Eur. Heart J*. - 2004. - Vol.25. - P. 1797–1805.

68. Conrad, N. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. / N. Conrad, A. Judge, J. Tran et al. // *Lancet*. - 2018. - Vol. 391. - P. 572-580.

69. Cornelis, J. Exercise Training in Heart Failure Patients With Persistent Atrial Fibrillation: a Practical Approach. / J. Cornelis, J. Myers, H. Heidbuchel et al. // *Card Fail Rev*. – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 107-111.

70. Corrà, U. 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. - P.3-15.

71. Cowie, M.R. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. / M.R. Cowie, H. Woehrle, K. Wegscheider et al. // *N Engl J Med*. - 2015. - Vol. 373. - P.1095-1105.

72. Dall’Ago, P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. / P. Dall’Ago, G. Chiappa, H. Guths et al. // *JACC J. Am. Coll Cardiol*. - 2006. - Vol.47. - P. 757–763.

73. Das A. Comparison of treatment options for depression in heart failure:

A network meta-analysis. / A. Das, B. Roy, G. Schwarzer et al. // *J. Psychiatric Research*. - 2019. - Vol.108. - P.7–23.

74. De Abreu, R.M. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. / R.M. De Abreu, P. Rehder-Santos, V. Minatel et al. // *Auton. Neurosci.* – 2017. – Vol. 208. – P. 29-35.

75. Del Rio, R. Carotid Chemoreceptor Ablation Improves Survival in Heart Failure. / R. Del Rio, N.J. Marcus, H.D. Schultz // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. - Vol.62(25). - P.2422–2430.

76. Dhakal, B.P. Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance. / B.P. Dhakal, G.D. Lewis // *World J. Cardiol.* - 2016. - Vol. 8. - P. 258–266.

77. Doletsky, A. Interval training early after heart failure decompensation is safe and improves exercise tolerance and quality of life in selected patients. / A. Doletsky, D. Andreev, I. Giverts et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 25 (1). – P. 9-18.

78. Dontje, M.L. Effect of diagnosis with a chronic disease on physical activity behavior in middle-aged women. / M.L. Dontje, W.P. Krijnen, M.H. de Greef et al. // *Preventive Medicine*. - 2016. - Vol.83. - P.56–62.

79. Doukky, R. Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients With Heart Failure. / R. Doukky, A. Mangla, Z. Ibrahim et al. // *Am. J. Cardiology*. - 2016. - Vol.117(7). - P.1135–1143.

80. Edelmann, F. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. / F. Edelmann, G. Gelbrich, H.D. Düngen et al. // *J. Am. College of Cardiology*. - 2011. - Vol.58(17). - P.1780–1791.

81. Ellingsen, O. SMARTERX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. Highintensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. / O. Ellingsen,

M. Halle, V. Conraads et al. // *Circulation*.- 2017. - Vol. 135. - P.839–849.

82. Emans, M.E. Determinants of Red Cell Distribution Width (RDW) in Cardiorenal Patients: RDW is Not Related to Erythropoietin Resistance. / M.E. Emans, K. van der Putten, K.L. van Rooijen et al. // *J. Cardiac Failure*. - 2011. - Vol.17(8). - P.626–633.

83. Fang, J.C. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. / J.C. Fang, T. DeMarco, M.M. Givertz et al. // *J. Heart Lung Transplant*. - 2012. - Vol.31(9). - P.913–933.

84. Felix, A.C.S. Physical training promotes similar effects to the blockade of angiotensin-converting enzyme on the cardiac morphology and function in old female rats subjected to premature ovarian failure. / A.C.S. Felix, S.G.V. Dutra, A.C. Gastaldi et al. // *Exp. Gerontol.* – 2018. – Vol. 109. – P. 90-98.

85. Felker, G.M. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure. / G.M. Felker, L.A. Allen, S.J. Pocock et al. // *J. Am. College of Cardiology*. - 2007. - Vol. 50(1). - P. 40–47.

86. Flora, P.K. Illness perceptions and adherence to exercise therapy in cardiac rehabilitation participants. / P.K. Flora, T.J. Anderson, LR. Brawley // *Rehabilitation Psychology*. - 2015. - Vol.60(2). - P.179–186.

87. Flynn, K.E. HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. / K.E. Flynn, I.L. Pina, D.J. Whellan et al. // *JAMA*. - 2009. - Vol. 301. - P.1451–1459.

88. Förhécz, Z. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. / Z. Förhécz, T. Gombos, G. Borgulya et al. // *American Heart Journal*. - 2009. - Vol.158(4). - P.659–666.

89. Frankenstein, L. Validity, prognostic value and optimal cutoff of

respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure changes with beta-blocker treatment. / L. Frankenstein, M. Nelles, F.J. Meyer et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2009. - Vol. 16. - P.424–429.

90. Fu, T.C. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. / T.C. Fu, C.H. Wang, P.S. Lin et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2013. - Vol.167. - P. 41–50.

91. Fulster, S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). / S. Fulster, M. Tacke, A. Sandek et al. // *Eur. Heart J.* - 2013. - Vol. 34. - P.512–519.

92. Galie, N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). / N. Galie, M. Humbert, J.L. Vachiery et al. // *Eur. Heart J.* - 2016. - Vol.37(1). - P.67–119.

93. Garatachea, N. Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. / N. Garatachea, Lucia A. // *AGE.* - 2013. - Vol.35(1). - P.207–233.

94. Gary, R.A. Exercise and Cognitive Training as a Strategy to Improve Neurocognitive Outcomes in Heart Failure: A Pilot Study. / Gary R.A., Paul S., Corwin E. et al. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 27 (8). – P. 809-819.

95. Georgantas, A. Beneficial effects of combined exercise training on early recovery cardiopulmonary exercise testing indices in patients with chronic heart failure. / A. Georgantas, S. Dimopoulos, A. Tasoulis et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* - 2014. - Vol.34. - P. 378–385.

96. Gevaert, A.B. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. / A.B. Gevaert, J.R.A. Boen,

V.F. Segers, E.M. Van Craenenbroeck // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 638.

97. Giallauria, F. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. / F. Giallauria, L. Piccioli, G. Vitale, F.M. Sarullo // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* – 2018. – Vol. 88 (3). – P. 987.

98. Giannoni, A. Combined Increased Chemosensitivity to Hypoxia and Hypercapnia as a Prognosticator in Heart Failure. / A. Giannoni, M. Emdin, F. Bramanti et al. // *J. Am. Coll Cardiol.* - 2009. - Vol.53(21). - P.1975–1980.

99. Giuliano, C. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure – a meta-analysis. / C. Giuliano, A. Karahalios, C. Neil et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2017. - Vol. 227. - P. 413–423.

100. Gohl, O. Respiratory Muscle Training: State of the Art. / O. Gohl, D.J. Walker, S. Walterspacher et al. // *Pneumologie.* – 2016. – Vol. 70 (1). – P. 37-48.

101. Gok Metin, Z. Mind Body Interventions for Individuals With Heart Failure: A Systematic Review of Randomized Trials. / Z. Gok Metin, D. Ejem, J.N. Dionne-Odom et al. // *J. Card Fail.* - 2018. - Vol. 24. - P. 186-201.

102. Gomes-Neto, M. The impact of high-intensity inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. / M. Gomes-Neto, F. Ferrari, L. Helal et al. // *Clin. Rehabil.* – 2018. – Vol. 32 (11). – P. 1482-1492.

103. Gomes-Neto, M. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. / M. Gomes-Neto, A.R. Durães, L.S. Conceição et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2018. - Vol.261. - P.134-141.

104. Gomes-Neto, M. Effect of combined aerobic and resistance training on peak oxygen consumption, muscle strength and health-related quality of life in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. / M. Gomes-Neto, A.R. Duraes, L.S.R. Conceicao et al. //

Int. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 293. – P. 165-175.

105. Guazzi, M Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. / M Guazzi, V Adams, V Conraads et al. //Circulation. 2012; Vol. 126(18) – 2261 P. 74.

106. Guazzi, M. High intensity exercise training in heart failure: Understanding the exercise ‘overdose’. / M. Guazzi // Eur. J. Prev. Cardiol. - 2016. - Vol. 23. - P. 1940–1942.

107. Hägglund, E. Effects of yoga versus hydrotherapy training on health-related quality of life and exercise capacity in patients with heart failure: A randomized controlled study. / Hägglund E., Hagerman I., Dencker K., Strömberg A. // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. - 2017. - Vol. 16. - P.381-389.

108. Hallal, P.C. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. / P.C. Hallal, L.B. Andersen, F.C. Bull et al. // The Lancet. - 2012. - Vol.380 (9838). - P.247–257.

109. Hansen, D. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. / D. Hansen, P. Dendale, K. Coninx et al. // Eur. J. Prev. Cardiol. - 2017. - Vol. 24. - P. 1017–1031.

110. Harms, C.A. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. / C.A. Harms, M.A. Babcock, S.R. McClaran et al. // J. Appl. Physiol. - 1997. - Vol.82(5). - P.1573–1583.

111. Harms, C.A. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. / C.A. Harms, T.J. Wetter, S.R McClaran et al. // J. Appl. Physiol. - 1998. - Vol.85(2). - P.609–618.

112. Hirai, D.M. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. / D.M. Hirai, T.I. Musch, D.C. Poole // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2015. – Vol. 309 (9). – P. 1419-1439.

113. Hong, S.-J. Red Cell Distribution Width as an Independent Predictor of Exercise Intolerance and Ventilatory Inefficiency in Patients with Chronic Heart Failure. / S.-J. Hong, J.-C. Youn, J. Oh et al. // *Yonsei Medical Journal*. - 2014. - Vol.55(3). - P.635.

114. Hooijman, P.E. Diaphragm Muscle Fiber Weakness and Ubiquitin–Proteasome Activation in Critically Ill Patients. / P.E. Hooijman, A. Beishuizen, C.C. Witt et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 2015. - Vol.191(10). - P.1126–1138.

115. Hornikx, M. Effectiveness of high intensity interval training supplemented with peripheral and inspiratory resistance training in chronic heart failure: a pilot study. / M. Hornikx, R. Buys, V. Cornelissen et al. // *Acta Cardiol*. – 2020. - Vol. 75. - P. 339–347.

116. Hossein Pour, A.H. The effect of inspiratory muscle training on fatigue and dyspnea in patients with heart failure: A randomized, controlled A.H. trial. / Hossein Pour, M. Gholami, M. Saki, M. Birjandi // *Jpn. J. Nurs Sci*. – 2020. - Vol. 17 (2) - e12290.

117. Huang, S. Association between red blood cell distribution width and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. / S. Huang, Q. Zhou, N. Guo et al. // *Medicine*. - 2021. - Vol.100(15). - e25404.

118. Iliou, M.C. CREMS-HF (Cardiac REhabilitation and electrical MyoStimulation-Heart Failure) study group. Effects of combined exercise training and electromyostimulation treatments in chronic heart failure: A prospective multicentre study. / M.C. Iliou, B. Verges-Patois, B. Pavy et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol*. - 2017. - Vol. 24. - P. 1274–1282.

119. Isaksen, K. Effects of interval training on inflammatory biomarkers in patients with ischemic heart failure. / K. Isaksen, B. Halvorsen, P. S. Munk et al. // *Scand. Cardiovasc. J*. – 2019. – Vol. 53 (4). – P. 213-219.

120. Ito, S. High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases - The key to an efficient exercise protocol. / S. Ito // *World. J. Cardiol*. – 2019. – Vol. 11 (7). – P. 171-188.

121. Jaenisch, R.B. Respiratory muscle training decreases diaphragm DNA damage in rats with heart failure. / R.B. Jaenisch, G.P. Stefani, C. Durante et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 96 (3). – P. 221-226.

122. Jankowska, E.A. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients With Systolic Chronic Heart Failure. / E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska et al. // *J. Cardiac Failure.* - 2011.- Vol.17(11). - P. 899–906.

123. Jankowska, E.A. The 12-week progressive quadriceps resistance training improves muscle strength, exercise capacity and quality of life in patients with stable chronic heart failure. / E.A. Jankowska, K. Wegrzynowska, M. Superlak et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 130. - P. 36–43.

124. Jernberg, T. Long-Term Effects of Oxygen Therapy on Death or Hospitalization for Heart Failure in Patients With Suspected Acute Myocardial Infarction. / Jernberg T., Lindahl B., Alfredsson J. et al. // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138 (24). – P. 2754-2762.

125. Jewiss, D. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. / D. Jewiss, C. Ostman, N.A. Smart // *Int. J. Cardiol.* - 2016. - Vol. 221. - P.674–681.

126. Johnson P. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. / P. Johnson // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 1249–1253.

127. Johnson T.J. Depression predicts repeated heart failure hospitalizations. / T.J. Johnson // *J. Card. Fail.* - 2012. - Vol. 18 (3). - P. 246–252.

128. Karavidas, A. Functional electrical stimulation is more effective in severe symptomatic heart failure patients and improves their adherence to rehabilitation program. / A. Karavidas, J.T. Parissis, V. Matzaraki et al. // *J. Card. Fail.* - 2010. - Vol.16. - P. 244–249.

129. Karlsen, T. Baseline and Exercise Predictors of VO₂ peak in Systolic Heart Failure Patients: Results from SMARTEX-HF. / T. Karlsen, V. Videm, M. Halle et al. // *Med. Sci Sports Exerc.* - 2020. - Vol.52(4). - P.810-819.

130. Kawauchi, T.S. Is there any benefit using low-intensity inspiratory and peripheral muscle training in heart failure? A randomized clinical trial. / T.S. Kawauchi, I.I.K. Umeda, L.M. Braga et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2017. – Vol. 106 (9). – P. 676-685.

131. Keech, A. High-intensity interval training for patients with coronary artery disease: Finding the optimal balance. / A. Keech, K. Holgate, J. Fildes et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2020. - Jan 1;298:8-14.

132. 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.

133. Khadanga, S. Predictors of Cardiac Rehabilitation Participation: OPPORTUNITIES TO INCREASE ENROLLMENT. / S. Khadanga, P.D. Savage, D.E. Gaalema et al. // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.* - 2021. - Vol.41(5). - P.322–327.

134. Krishna, B.H. Yoga improves quality of life and functional capacity in heart failure patients. / B.H. Krishna, P. Pal, G.K. Pal et al. // *Biomedical Research.* - 2014. - Vol.25. - P. 178-182.

135. Lage, S.M. Can diaphragmatic breathing modify chest wall volumes during inspiratory loaded breathing in patients with heart failure?/ S.M. Lage, R.R. Britto, D.C. Brandao et al. // *Braz. J. Phys. Ther.* – 2018. – Vol. 22 (6). – P. 452-458.

136. Lan, N.S.R. The Impact of Distinct Exercise Training Modalities on Echocardiographic Measurements in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction./ N.S.R. Lan, K. Lam, L.H. Naylor et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33 (2). – P. 148-156.

137. Laohachai, K. Inspiratory Muscle Training Is Associated With Improved Inspiratory Muscle Strength, Resting Cardiac Output, and the Ventilatory Efficiency of Exercise in Patients With a Fontan Circulation. / K. Laohachai, D. Winlaw, H. Selvadurai et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6 (8). – e005750.

138. Laoutaris, I. Immune response to inspiratory muscle training in patients

with chronic heart failure. / I. Laoutaris, A. Dritsas, M. Brown et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2007. - Vol.14. - P. 679–685.

139. Laoutaris, I. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. / I. Laoutaris, S. Adamopoulos, A. Manginas et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2013. - Vol. 167. - P. 1967-1972.

140. Laoutaris, I.D. 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. of Preventive Cardiology.* - 2020.- zwaa091. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa091.

141. 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.

142. Laoutaris, I.D. Inspiratory work capacity is more severely depressed than inspiratory muscle strength in patients with heart failure: Novel applications for inspiratory muscle training. / I.D. Laoutaris, S. Adamopoulos, A. Manginas et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 622-626.

143. Laoutaris, I.D. Benefits of inspiratory muscle training in patients with pulmonary hypertension: A pilot study. / I.D. Laoutaris, A. Dritsas, P. Kariofyllis et al. // *Cardiol.* – 2016. – Aug 20. doi: 10.1016/j.hjc.2016.05.008. [Epub ahead of print].

144. Laviertes, M.H. Inspiratory Muscle Weakness in Diastolic Dysfunction. / M.H. Laviertes, C.M. Gerula, K.G. Fless et al. // *Chest.* - 2004. - Vol.126(3). - P.838–844.

145. Leggio, M. Effects of exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic literature review. / M. Leggio, A. Fusco, C. Loreti et al. // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Aug 9. doi: 10.1007/s10741-019-09841-x. [Epub ahead of print].

146. Leite, J.J. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. / J.J. Leite, A.J. Mansur, H. de Freitas et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol.41(12). - P.2175–2181.
147. Lenk, K. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. / K. Lenk, G. Schuler, V. Adams // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2010.- Vol.1(1).- P.9–21.
148. Lesyuk, W. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. / W. Lesyuk, C. Kriza, P. Kolominsky-Rabas // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2018. - Vol. 18: 74.
149. Leung, C.C. Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients With Elevated Pulmonary Venous Pressure and Preserved Ejection Fraction. / C.C. Leung, V. Moondra, E. Catherwood, B.W. Andrus // *Am. J. Cardiol.* - 2010. - Vol.106(2). - P.284–286.
150. Li, N. Red blood cell distribution width: A novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases. / N. Li, H. Zhou, Q. Tang // *Dis. Markers.* - 2017;2017:7089493.
151. Liao, Y. Change of short-chain acyl-CoA dehydrogenase in heart failure after myocardial infarction in rats and the intervention of aerobic exercise. / Y. Liao, Z. Li, Z. Shu et al. // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2019. – Vol. 31 (2). – P. 172-177.
152. Lin, N. Effects of breathing exercises on exercise tolerance in patients with chronic heart failure. / N. Lin, X.F. Wang // *Chin. J. Nurs.* - 2011. - Vol.46. - P. 1082-1084.
153. Lippi, G. Red blood cell distribution width: A marker of anisocytosis potentially associated with atrial fibrillation. / G. Lippi, G. Cervellin, F. Sanchis-Gomar // *World J. Cardiol.* - 2019. - Vol.11(12). - P.292-304.
154. Liu, S. Predictive values of red blood cell distribution width in assessing severity of chronic heart failure. / S. Liu, P. Wang, P.P. Shen, J.H. Zhou // *Med Sci*

Monit. - 2016. - Vol.22. - P.2119–2125.

155. Lobelo, F. The Evidence in Support of Physicians and Health Care Providers as Physical Activity Role Models. / Lobelo F., de Quevedo I.G. // *Am. J. Lifestyle Medicine*. - 2016. - Vol.10(1). - P.36–52.

156. Long, L. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. / L. Long, I.R. Mordi, C. Bridges et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 1. – CD003331.

157. Lynggaard, V. The patient education — Learning and Coping Strategies — improves adherence in cardiac rehabilitation (LC-REHAB): A randomised controlled trial. / V. Lynggaard, C.V. Nielsen, A.-D. Zwisler et al. // *Int. J. Cardiology*. - 2017.- Vol.236. - P.65–70.

158. Machado, A.C. Carotid chemoreflex and muscle metaboreflex interact to the regulation of ventilation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. / A.C. Machado, L.C. Vianna, E.A.C. Gomes et al. // *Physiol. Rep.* – 2020. – Vol. 8 (3). – e14361.

159. Maldonado-Martín, S. Association Between 6- Minute Walk Test Distance and Objective Variables of Functional Capacity After Exercise Training in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Exercise Trial. / S. Maldonado-Martín, P.H. Brubaker, J. Eggebeen et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 2017. - Vol. 98. - P. 600-603.

160. Mancini, D. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. / D. Mancini, D. Henson, J. Manca et al. // *Circulation*. - 1995. - Vol.91. - P.320–329.

161. Mancini, D.M. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. / D.M. Mancini, H. Eisen, W. Kussmaul et al. // *Circulation*. - 1991. - Vol.83 (3).- P.778–786.

162. Mandic, S. Effects of aerobic or aerobic and resistance training on cardiorespiratory and skeletal muscle function in heart failure: A randomized

controlled pilot trial. / S. Mandic, W. Tymchak, D. Kim et al. // *Clin. Rehabil.* - 2009. - Vol.23. - P.207–216.

163. Mangner, N. Skeletal muscle alterations in chronic heart failure: Differential effects on quadriceps and diaphragm. / N. Mangner, B. Weikert, T.S. Bowen et al. // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2015. - Vol.6. - P.381–390.

164. Mann, D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present and the foreseeable future. / D.L. Mann // *Circ. Res.*- 2002. - Vol. 91. - P. 988–998.

165. Marco, E. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: A prospective randomized trial. / E. Marco, A.L. Ramirez-Sarmiento, A. Coloma et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2013. - Vol.15. - P. 892–901.

166. Matsuki, R. Characteristics of Patients with Severe Heart Failure Exhibiting Exercise Oscillatory Ventilation. / R. Matsuki, T. Kisaka, R. Ozono et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* - 2013. - Vol.35(4). - P.267–272.

167. Mazzoni, G. A moderate 500-m treadmill walk for estimating peak oxygen uptake in men with NYHA class I-II heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. / G. Mazzoni, B. Sassone, G. Pasanisi et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* - 2018. - Vol. 18. - P. 67.

168. McArthur, D. Factors influencing adherence to regular exercise in middle-aged women: a qualitative study to inform clinical practice. / D. McArthur, A. Dumas, K. Woodend et al. // *BMC Women's Health.* - 2014. - Vol.14:49.

169. Mediano, M.F.F. Influence of Baseline Physical Activity Level on Exercise Training Response and Clinical Outcomes in Heart Failure: The HF-ACTION Trial. / M.F.F. Mediano, E.S. Leifer, L.S. Cooper et al. // *JACC Heart. Fail.* – 2018. – Vol. 6 (12). – P. 1011-1019.

170. Meijers, W.C. Exercise and heart failure: Improve your functional status and your biomarker profile. / W.C. Meijers, R.A. de Boer // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2017. - Vol.24. - P.1358–1359.

171. Melin, M. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure. / M. Melin, A.

Montelius, L. Ryden et al. // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 118-127.

172. Mello, P.R. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. / P.R. Mello, G.M. Guerra, S. Borile et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* - 2012. - Vol. 32. - P. 255-261.

173. Meshefedjian, G.A. Physician smoking status may influence cessation counseling practices. G.A. Meshefedjian, A. Gervais, M. Tremblay et al. // *Can. J. Public Health.* - 2010. - Vol.101(4). - P.290–293.

174. Metra, M. Acute heart failure in the elderly: differences in clinical characteristics, outcomes, and prognostic factors in the VERITAS Study. / M. Metra, G. Cotter, J. El-Khorazaty et al. // *J. Card. Fail.* - 2015. - Vol. 21. - P.179-188.

175. Miller, W.L. Clinical Features, Hemodynamics, and Outcomes of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. / W.L. Miller, D.E. Grill, B.A. Borlaug // *JACC Heart Fail.* - 2013. - Vol.1(4). - P.290–299.

176. Montemezzo, D. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. / D. Montemezzo, G.A. Fregonezi, D.A. Pereira et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 2014. - Vol.95.- P.1398–1407.

177. Mor, A. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based study. / A. Mor, R.W. Thomsen, S.P. Ulrichsen, H.T. Sorensen // *Eur. J. Intern. Med.* - 2013.- Vol.24(4). - P.349–353.

178. Moreno, A.M. Erratum in: *Clin Res Cardiol.* – 2017 Jul 10. – Vol. . – P. . Inspiratory Muscle Training Improves Intercostal and Forearm Muscle Oxygenation in Patients With Chronic Heart Failure: Evidence of the Origin of the Respiratory Metaboreflex. / A.M. Moreno, A.C. Toledo-Arruda, J.S. Lima et al. // *J. Card. Fail.* – 2017. – Vol. 23 (9). – P. 672-679.

179. Moser, D.K. Identification of symptom clusters among patients with

heart failure: an international observational study. / D.K. Moser, K.S. Lee, J.R. Wu et al. // *Int. J. Nurs Stud.* - 2014. - Vol.51. - P.1366-1372.

180. Motoki, H. Impact of inpatient cardiac rehabilitation on Barthel Index score and prognosis in patients with acute decompensated heart failure. / H. Motoki, M. Nishimura, M. Kanai et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 293. – P. 125-130.

181. Munch, G.W. Effect of 6 wk of high-intensity one-legged cycling on functional sympatholysis and ATP signaling in patients with heart failure. / G.W. Munch, U.W. Iepsen, C.K. Ryrso et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2018. – Vol. 314 (3). – P. H616-H626.

182. Munch, G.W. Comparative Effectiveness of Low-Volume Time-Efficient Resistance Training Versus Endurance Training in Patients With Heart Failure. / G.W. Munch, J.B. Rosenmeier, M. Petersen et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 175-181.

183. Murphy, R.M. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: An indicator of impaired hemodynamic response to exercise. / R.M. Murphy, R.V. Shah, R. Malhotra et al. // *Circulation.* - 2011. - Vol.124. - P.1442–1451.

184. Nakagawa, N.K. Risk Factors for Inspiratory Muscle Weakness in Chronic Heart Failure. / N.K. Nakagawa, M.A. Diz, T.S. Kawauchi et al. // *Respir. Care.* – 2019. – Dec 10. doi: 10.4187/respcare.06766. [Epub ahead of print].

185. Nakashima, K. Prognostic significance of red cell distribution width in hospitalized older patients with heart failure or infection. / K. Nakashima, E. Ohgami, K. Kato et al. // *Geriatr. Gerontol. Int.* - 2019. - Vol.19(10). - P.988-992.

186. Neto, M.G. Combined Exercise and Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: a systematic review and meta-analysis. / M.G. Neto, B.P. Martinez, C.S. Conceicao et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2016. – Vol. 36 (6). – P. 395-401.

187. Nishiyama, Y. Effect of Exercise Training on Red Blood Cell Distribution Width as a Marker of Impaired Exercise Tolerance in Patients With Coronary Artery Disease./ Y. Nishiyama, H. Niiyama, H. Harada et al.//

International Heart Journal. - 2016. - Vol. 57(5). - P. 553–557.

188. Nolte, K. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. / K. Nolte, C. Herrmann-Lingen, R. Wachter et al. // Eur. J. Preventive Cardiology. - 2015. - Vol.22(5). - P.582–593.

189. Notarius, C.F. Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve activation during mild dynamic exercise. / C.F. Notarius, P.J. Millar, D.A. Keir et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2019. – Vol. 317 (4). – P. R503-R512.

190. O’Connor, C.M. 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.

191. Okonko, D.O. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure. / D.O. Okonko, A.K.J. Mandal, C.G. Missouris, P.A. Poole-Wilson // J. Am. Coll. Cardiology. - 2011. - Vol. 58(12). - P. 1241–1251.

192. Oldenburg, O. Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen bei ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz. / O. Oldenburg, B. Lamp, V. Topfer et al. // DMW - Dtsch Med Wochenschr. - 2007. - Vol.132(13). - P.661–666.

193. Oliveira, M.F. Safety and Efficacy of Aerobic Exercise Training Associated to Non-Invasive Ventilation in Patients with Acute Heart Failure. / M.F. Oliveira, R.C. Santos, S.A. Artz et al. // Arq. Bras. Cardiol. – 2018. – Vol. 110 (5). – P. 467-475.

194. Olson, T.P. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure. / T.P. Olson, M.J. Joyner, N.M. Dietz et al. // J. Physiol. - 2010. - Vol.588. - P.2487–2501.

195. Ostman, C. The Effect of Exercise Training Intensity on Quality of Life in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. / C. Ostman, D. Jewiss, N.A. Smart // Cardiology. - 2017. - Vol. 136. - P.79-89.

196. Padula, C. A home-based nurse coached inspiratory muscle training intervention in heart failure. / C. Padula, E. Yeaw, S. Mistry // *Appl. Nurs Res.* - 2009. - Vol.22. - P. 18–25.
197. Palau, P. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. / P. Palau, E. Domínguez, E. Núñez et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2014. - Vol. 21. - P. 1465-1473.
198. Palau, P. Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Study Design of a Prospective Randomized Controlled Trial. / P. Palau, E. Dominguez, L. Lopez et al. // *Clin. Cardiol.* – 2016. – Vol. 39 (8). – P. 433-439.
199. Palau, P. Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial. / P. Palau, E. Dominguez, L. Lopez et al. // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* – 2019. – Vol. 72 (4). – P. 288-297.
200. Palau, P. Home-based inspiratory muscle training for management of older patients with heart failure with preserved ejection fraction: does baseline inspiratory muscle pressure matter? / P. Palau, E. Dominguez, J.M. Ramon et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2019. – Vol. 18 (7). – P. 621-627.
201. Pan Q.Q. Effect of fast inhalation-slow exhalation rehabilitation training on exercise tolerance in patients with chronic heart failure. / Q.Q. Pan // *China Med. Engineering.*- 2017. - Vol.25.- P. 48-52.
202. Panagopoulou, N. Exercise training improves characteristics of exercise oscillatory ventilation in chronic heart failure. / N. Panagopoulou, E. Karatzanos, S. Dimopoulos et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2017. - Vol.24. - P.825–832.
203. Papathanasiou, J. Are group-based high-intensity aerobic interval training modalities the future of the cardiac rehabilitation? / J. Papathanasiou, D. Dimitrova, N. Dzhafer et al. // *Hellenic J. Cardiol.* – 2019. – Nov 16. doi: 10.1016/j.hjc.2019.10.015. [Epub ahead of print].

204. Papathanasiou, J.V. Group-based cardiac rehabilitation interventions. A challenge for physical and rehabilitation medicine physicians: a randomized controlled trial. / J.V. Papathanasiou, I. Petrov, M.P. Tokmakova et al. // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* - 2020. - Jan 23. [Epub ahead of print]

205. Pattyn, N. Aerobic Interval vs. Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease or Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Secondary Outcomes. / N. Pattyn, R. Beulque, V. Cornelissen // *Sports Med.* – 2018. – Vol. 48 (5). – P. 1189-1205.

206. Pearson, M.J. Effect of aerobic and resistance training on inflammatory markers in heart failure patients: systematic review and meta-analysis. / M.J. Pearson, S.F. Mungovan, N.A. Smart // *Heart Fail Rev.* – 2018. – Vol. 23 (2). – P. 209-223.

207. Piepoli, M.F. Exercise training metaanalysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). / M.F. Piepoli, C. Davos, D.P. Francis // *BMJ.* - 2004. - Vol.328 (7433). - P.189.

208. Piepoli, M.F. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. / M.F. Piepoli, V. Conraads, U. Corra et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2011. - Vol. 13. - P.347–357.

209. Piepoli, M.F. The ‘skeletal muscle hypothesis in heart failure’ revised. / M.F. Piepoli, A.J. Coats // *Eur. Heart J.* - 2013. - Vol.34. - P. 486–488.

210. Piepoli, M.F. Working Group ‘Exercise Physiology, Sport Cardiology and Cardiac Rehabilitation’, Italian Society of Cardiology. Exercise intolerance in chronic heart failure: Mechanisms and therapies. Part II. / M.F. Piepoli, M. Guazzi, G. Boriani et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2010. - Vol.17. - P. 643–648.

211. Pinna, G.D. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. / G.D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, M.T.L. Rovere // *Am. J. Physiol-Heart Circ. Physiol.* - 2000. - Vol.278 (3). - P.932–941.

212. Piotrowicz, E. Effects of a 9-Week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Program on Long-term Outcomes in Patients With Heart Failure:

The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. / E. Piotrowicz, M.J. Pencina, G. Opolski et al. // *JAMA Cardiol.* - 2020. - Vol.5(3). - P.300.

213. Pitanga, F.J. Factors associated with leisure time physical inactivity in black individuals: hierarchical model. / F.J. Pitanga, I. Lessa, P.J. Barbosa et al. // *Peer J.* - 2014. - Vol.2. - e577.

214. Plentz, R.D. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: Meta-analysis of randomized trials. / R.D. Plentz, G. Sbruzzi, R.A. Ribeiro et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2012. - Vol. 99. - P. 762–771.

215. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2016. - Vol.18. - P. 891–975.

216. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. // *Eur. Heart J.* - 2016. - Vol.37 (27). - P.2129–2200.

217. Prasun, M.A. The Importance of Heart Rate in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. / M.A. Prasun, N.M. Albert // *J. Cardiovasc. Nurs.* - 2018. - Vol. 33. - P.453-459.

218. Rehn, T.A. Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: A disease-specific myopathy or a result of deconditioning? / T.A. Rehn, M. Munkvik, P.K. Lunde et al. // *Heart Fail. Rev.* - 2012. - Vol. 17. - P. 421–436.

219. Ren, X. The Effects of Tai Chi Training in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. / X. Ren, Y. Li, X. Yang et al. // *Front.*

Physiol. - 2017. - Vol.8. - P. 989.

220. Ribeiro, J.P. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. / J.P. Ribeiro, G.R. Chiappa, J.A. Neder et al. // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2009. - Vol.6. - P. 95–101.

221. Rosca, M.G. Mitochondrial dysfunction in heart failure. / M.G. Rosca, C.L. Hoppel // *Heart Fail Rev.* - 2013. - Vol.18(5). - P.607–622.

222. Rosenkranz, S. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. / S. Rosenkranz, J.S. Gibbs, R. Wachter et al. // *Eur. Heart J.* - 2016. - Vol.37 (12). - P.942–954.

223. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options. / S. Rosenkranz // *Clin. Res. Cardiol.* - 2015. - Vol.104 (3). - P.197–207.

224. Roth S.M. Genetic aspects of skeletal muscle strength and mass with relevance to sarcopenia. / S.M. Roth // *BoneKEy Rep.* - 2012. - Apr 4;1:58.

225. Sadek, Z. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. / Z. Sadek, A. Salami, W.H. Joumaa et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 25 (16). – P. 1691-1701.

226. Sandri, M. Chronic heart failure and aging – effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. / M. Sandri, M. Viehmann, V. Adams et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2016. - Vol. 23. - P.349–358.

227. Santos, F.V. Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. / F.V. Santos, G.R. Chiappa, S.H.R. Ramalho et al. // *Heart. Fail. Rev.* – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 73-89.

228. Santoso, A. Exercise Training Improved Longitudinal Intrinsic Left Ventricle Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. / A. Santoso, S.L. Purwowiyoto, B.S. Purwowiyoto, A.M. Soesanto // *Int. J. Angiol.* – 2019. – Vol.

28 (1). – P. 44-49.

229. Scardovi, A.B. A case for assessment of oscillatory breathing during cardiopulmonary exercise test in risk stratification of elderly patients with chronic heart failure. / A.B. Scardovi, R. De Maria, A. Ferraironi et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2012. - Vol.155(1). - P.115–119.

230. Schmidt, H. Relation of impaired interorgan communication and parasympathetic activity in chronic heart failure and multiple-organ dysfunction syndrome. / H. Schmidt, U. Lotze, A. Ghanem et al. // *J. Crit. Care.* - 2014. - Vol.29(3). - P.367–373.

231. Schuttler, D. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. / D. Schuttler, Clauss S., L.T. Weckbach, S. Brunner // *Cells.* – 2019. – Vol. 8 (10). – E1128.

232. Seo, Y. A Home-Based Diaphragmatic Breathing Retraining in Rural Patients With Heart Failure. / Y. Seo, B. Yates, L. LaFramboise et al. // *West J. Nurs. Res.* - 2016. - Vol. 38. - P. 270-291.

233. Seo, Y.G. What Is the Optimal Exercise Prescription for Patients With Dilated Cardiomyopathy in Cardiac Rehabilitation? A systematic review. / Y.G. Seo, M.J. Jang, G.Y. Lee et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2019. – Vol. 39 (4). – P. 235-240.

234. Shi, Y. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. / Y. Shi, W. Zhou, X. Liu et al. // *J. Hypertens.* - 2018. - Vol.36. - P. 995-1004.

235. Sieck, G.C. Diaphragm motor unit recruitment during ventilatory and nonventilatory behaviors. G.C. Sieck, M. Fournier // *J. Appl Physiol Bethesda Md.* - 1989. - Vol.66(6). - P.2539–2545.

236. Slimani, M. The Effects of Physical Training on Quality of Life, Aerobic Capacity, and Cardiac Function in Older Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis. / M. Slimani, R. Ramirez-Campillo, A. Paravlic et al. // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1564.

237. Sloan, R.P. Aerobic Exercise Training and Inducible Inflammation: Results of a Randomized Controlled Trial in Healthy, Young Adults. / R.P. Sloan, P.A. Shapiro, P.S. McKinley et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7 (17). – e010201.
238. Smart, N. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. / N. Smart, T.H. Marwick // *Am. J. Med.* - 2004. - Vol.116(10). - P.693–706.
239. Smart, N.A. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. / N.A. Smart, B. Haluska, L. Jeffriess, D. Leung // *Congest. Heart Fail.* - 2012. - Vol.18(6). - P.295–301.
240. Smart, N.A. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. / N.A. Smart, F. Giallauria, G. Dieberg // *Int. J. Cardiol.* - 2013. - Vol.167. - P.1502–1507.
241. Smolis-Bak, E. Exercise training program in patients with NYHA III class systolic heart failure - Parallel comparison to the effects of resynchronization therapy. / E. Smolis-Bak, T. Chwyczko, I. Kowalik et al. // *Adv. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 64 (2). – P. 241-245.
242. Snoek, J.A. Impact of a Graded Exercise Program on VO₂ peak and Survival in Heart Failure Patients. / J.A. Snoek, T.M.H. Eijsvogels, A.W.J. Van't Hof et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2018. – Vol. 50 (11). – P. 2185-2191.
243. Spee, R.F. Effects of highintensity interval training on central haemodynamics and Bjarnason-Wehrens and Predel 1689 skeletal muscle oxygenation during exercise in patients with chronic heart failure. / R.F. Spee, V.M. Niemeijer, P.F. Wijn et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2016. - Vol. 23. - P. 1943–1952.
244. Stasko, S.A. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. / S.A. Stasko, B.J. Hardin, J.D. Smith et al. // *J. Appl. Physiol.* - 2013. - Vol.114(11). - P.1629–1636.

245. Stupka, J.E. Community-acquired pneumonia in elderly patients. / J.E. Stupka, E.M. Mortensen, A. Anzueto, M.I. Restrepo // *Aging Health*. - 2009. - Vol.5(6). - P.763–774.
246. Taylor, R.S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. / R.S. Taylor, V.A. Sagar, E.J. Davies et al. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2014. - Vol.4. - CD003331.
247. Taylor, R.S. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. / R.S. Taylor, E.J. Davies, H.M. Dalal et al. // *Int. J. Cardiology*. - 2012. - Vol.162(1). - P.6–13.
248. Thomsen, R.W. The Impact of Pre-existing Heart Failure on Pneumonia Prognosis: Population-based Cohort Study. / R.W. Thomsen, N. Kasatpibal, A. Riis et al. // *J. Gen. Intern. Med.* - 2008. - Vol.23(9). - P.1407–1413.
249. Tkaczyszyn, M. Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure. / M. Tkaczyszyn, M. Drozd, K. Wegrzynowska-Teodorczyk et al. // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2018. – Vol. 9 (3). – P. 547-556.
250. Trachsel, L.D. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction-A randomized training intervention pilot study. / L.D. Trachsel, L.P. David, M. Gayda et al. // *Clin. Cardiol.* – 2019. – Vol. 42 (12). – P. 1222-1231.
251. Tucker, W.J. Pathophysiology of Exercise Intolerance and Its Treatment With Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. / W.J. Tucker, S.S. Angadi, M.J. Haykowsky et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2020. – Vol. 40 (1). – P. 9-16.
252. Tucker, W.J. Meta-analysis of Exercise Training on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A 10-year Update. / W.J. Tucker, R.I. Beaudry, Y. Liang et al. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 62 (2). – P. 163-171.

253. Tucker, W.J. Mechanisms of the Improvement in Peak VO₂ With Exercise Training in Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction. / W.J. Tucker, C.C. Lijauco, C.M. Jr. Hearon et al. // *Heart Lung Circ.* – 2018. – Vol. 27 (1). – P. 9-21.
254. Ueshima, K. Clinical Significance of Awake Oscillatory Ventilation in Patients with Heart Failure and Effects of Open-Heart Surgery. / K. Ueshima, N. Kobayashi, T. Yamazaki et al. // *Clin. Cardiol.* - 2010. - Vol.33(7). - P.20–23.
255. Vachieri, J.-L. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. / J.-L. Vachieri, Y. Adir, J.A. Barbera et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. - Vol.62(25). - P.100–108.
256. Van Craenenbroeck, E.M. Red cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with chronic heart failure. / E.M. Van Craenenbroeck, A.J. Pelle, P.J. Beckers et al. // *Eur. J. Heart Failure.* - 2012. - Vol.14(1). - P.54–60.
257. Van De Heyning, C.M. Impact of aerobic interval training and continuous training on left ventricular geometry and function: a SAINTEX-CAD substudy. / C.M. Van De Heyning, C. De Maeyer, N. Pattyn et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 257. – P. 193-198.
258. Vanhees, L. Writing Group, EACPR. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). / L. Vanhees, B. Rauch, M. Piepoli et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2012. - Vol. 19. - P.1333–1356.
259. Vigorito, C. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. / C. Vigorito, A. Abreu, M. Ambrosetti et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2017. - Vol.24. - P.577–590.
260. Von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia / S. Von Haehling // *Proc Nutr Soc.* - 2015. - Vol.74(04). - P.367–377.
261. Wang, M.H. Respiratory training interventions improve health status of

heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. / M.H. Wang, M.L. Yeh // *World J. Clin. Cases.* – 2019. – Vol. 7 (18). – P. 2760-2775.

262. Wang, Z. Effects of combined aerobic and resistance training in patients with heart failure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. / Z. Wang, X. Peng, K. Li, C.J. Wu // *Nurs. Health Sci.* – 2019. – Vol. 21 (2). – P. 148-156.

263. Warriner, D. Heart failure: not a single organ disease but a multisystem syndrome. / D. Warriner, P. Sheridan, P. Lawford // *Br. J. Hosp. Med.* - 2015. - Vol.76(6). - P.330–336.

264. Wehmeier, U.F. Effects of high-intensity interval training in a three-week cardiovascular rehabilitation: a randomized controlled trial. / U.F. Wehmeier, A. Schweitzer, A. Jansen et al. // *Clin. Rehabil.* - 2020. - Mar 16:269215520912302.

265. Weiner, P. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. / P. Weiner, R. Magadle, N. Berar-Yanay et al. // *Clin. Cardiol.* - 1999. - Vol.22. - P. 727–732.

266. Weinsier, R.L. Reexamination of the relationship of resting metabolic rate to fat-free mass and to the metabolically active components of fat-free mass in humans. / R.L. Weinsier, Y. Schutz, D. Bracco // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1992. - Vol.55. - P. 790-794.

267. Wewege, M.A. High-Intensity Interval Training for Patients With Cardiovascular Disease-Is It Safe? A Systematic Review. / M.A. Wewege, D. Ahn, J. Yu et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7 (21). – e009305.

268. Winkelmann, E.R. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. / E.R. Winkelmann, G.R. Chiappa, C.O. Lima et al. // *Am. Heart. J.* - 2009. - Vol.158. - P.768.e7.

269. Wisloff, U. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: A randomized study. /

U. Wisloff, A. Stoylen, J.P. Loennechen et al. // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 3086–3094.

270. Wong, E. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. / E. Wong, S. Selig, D.L. Hare // *Heart Lung Circ*. - 2011. - Vol. 20. - P. 289–294.

271. Wu, J.R. Health-Related Quality of Life, Functional Status, and Cardiac Event-Free Survival in Patients With Heart Failure. / J.R. Wu, T.A. Lennie, S.K. Frazier et al. // *J. Cardiovasc. Nurs*. - 2016. - Vol. 31. - P.236-244.

272. Wu, J. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. / J. Wu, L. Kuang, L.Fu // *Congenit. Heart Dis*. – 2018. – Vol. 13 (2). – P. 194-202.

273. Xanthopoulos, A. In-hospital red blood cell distribution width change in patients with heart failure. / A. Xanthopoulos, M. Papamichalis, A. Zajichek et al. // *Eur. J. Heart Fail*. - 2019. - Vol.21(12). - P.1659-1661.

274. Yamada, K. Inspiratory Muscle Weakness Is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. / K. Yamada, Y. Kinugasa, T. Sota et al. // *J. Card. Fail*. -2016. - Vol.22(1). - P.38–47.

275. Yancy, C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // *Circulation*. - 2013. - Vol.128. - P.1810-1852.

276. Yancy, C.W. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // *Circulation*. - 2017. - Vol.136(6). - P.137–161.

277. Yao, C.D. Effects of Shadow boxing on rehabilitation in patients with chronic heart failure. / C.D. Yao, F. Li, Y.B. Ma // *Chin. J. Cardiopulm. Rehabil*.

Med. - 2010. - Vol. 19. - P.456-462.

278. Yeh, G.Y. Effects of tai chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. / G.Y. Yeh, M.J. Wood, B.H. Lorell et al. // Am. J. Med. - 2004. - Vol. 117. - P. 541-548.

279. Yeh, G.Y. Tai chi in patients with heart failure with preserved ejection fraction. / G.Y. Yeh, M.J. Wood, P.M. Wayne et al. // Congest Heart Fail. - 2013. - Vol. 19. - P. 77-84.

280. Yousefi, B. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Multiple Clinical Studies. / B. Yousefi, S. Sanaie, A.A. Ghamari et al. // Indian J. Crit. Care Med. - 2020. - Vol.24(1). - P.49–54.

281. Zaidi, H. Effects of exercise training on markers of adipose tissue remodeling in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: sub study of the randomized controlled EXCADI trial. / H. Zaidi, R. Byrkjeland, I.U. Njerve et al. // Diabetol. Metab. Syndr. – 2019. – Vol. 11. – P. 109.

282. Zhong, J. Effect of Abdominal Breathing Combined with Ankle Pump Exercise on the Exercise Tolerance of Chronic Heart Failure Patients. / J. Zhong, S.M. Zhong, P.Y. Ge // Today Nurse. - 2016. - P. 50-51.

283. Zizola, C. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure. / C. Zizola, P.C. Schulze // Heart Fail. Rev. - 2013. -Vol. 18. - P. 623–630.

Приложение 1

ОПРОСНАЯ АНКЕТА

Общество специалистов по сердечной недостаточности совместно с Медицинским научно-образовательным центром МГУ имени М.В.Ломоносова убедительно просят Вас ответить на вопросы анкеты. Выберите один или несколько из предложенных ответов и поставьте «галочку». Если рядом с поставленной Вами «галочкой» находится указание перейти к вопросу с определенным номером, переходите, сразу к ответу на этот вопрос или группу вопросов. От полноты и искренности Ваших ответов будет зависеть ценность результатов опроса и возможность дальнейшего их использования в работе. Анкета является анонимной. Никакие ваши личные данные не будут нигде указываться.

1. Укажите Ваш пол

- Мужской
- Женский

2. Укажите Ваш возраст (в годах)

3. Укажите Ваше образование (укажите один из вариантов)

- начальное
- незаконченное высшее
- среднее
- высшее
- среднее специальное

4. Опишите ваш уровень физической активности в настоящее время: (укажите один из вариантов)

- Я практически не выхожу из дома. с трудом обслуживаю себя
- Я самостоятельно обслуживаю себя, делаю работу по дому, хожу в магазин, но только по необходимости
- Я живу достаточно активной жизнью, много хожу пешком, гуляю
- Я очень активен (активна) делаю работу по дому, гуляю, занимаюсь физическими упражнениями

5. Опишите ваш уровень физической активности в настоящее время: (укажите один из вариантов)

- Практически все время на работе я провожу сидя. Добираюсь на работу на личном транспорте. Хожу пешком не более 10-15 минут в день.
- У меня сидячая работа. Я не занимаюсь никаким спортом. Гуляю с ребенком или собакой.
- Моя работа связана с физическими нагрузками я много хожу пешком. Дополнительно спортом не занимаюсь
- Я очень активный человек, много хожу пешком. Занимаюсь спортом не реже 2 раз в неделю.
- Я много занимаюсь спортом (5-7 раз в неделю.) Прохожу в день не менее 3-5 км.

- 6. Укажите по каким темам вы получали информацию**
 Общая информация о ХСН Диета
 Режим дня Физические нагрузки
 Медикаментозная терапия Методы самоконтроля
 Опасные симптомы
- 7. Какой информации вам не хватает/по каким вопросам у вас есть недопонимание**
 Режим дозирования лекарств, Опасные симптомы при сердечной
 их побочные свойства недостаточности
 Образ жизни, путешествия, Диета при сердечной
 физическая активность, недостаточности
 сексуальная жизнь
- 8. Считаете ли Вы, что физические тренировки могут быть способом лечения сердечной недостаточности?**
 Да (перейдите к вопросу 17) Нет (перейдите к вопросу 18)
- 9. Почему вы думаете, что физические тренировки могут быть способом лечения сердечной недостаточности**
 Я слышал об этом по телевизору (интернет) Мне сказал об этом медицинский работник
- 10. Хотели бы вы начать тренироваться?**
 Да (перейдите к вопросу 19)
 Нет (перейдите к вопросу 20)
 Я уже тренируюсь (перейдите к вопросу 21-30)
- 11. Что вам нужно, чтобы начать тренироваться**
 Рекомендации лечащего врача
 Дополнительная информация (брошюры)
 Я хотела бы присоединиться к группе
 Мне требуется дополнительное обследование
- 12. Укажите причину, по которой вы не хотите начинать тренироваться.**
 Я никогда не занимался спортом и не хочу начинать
 Мой лечащий врач не рекомендует
 Я боюсь, что занятия мне навредят
 У меня излишний вес и я чувствую смущение при групповых занятиях
 Мое состояние здоровья не позволит мне заниматься
 У меня нет времени

- Мои финансовые возможности не позволяют
- Я пытался заниматься раньше и мое состояние ухудшилось.

13. Как давно вы тренируетесь?

- Менее 2 -х недель
- От 2 недель до 6 месяцев
- Больше 6 месяцев

14. Если вы уже тренируетесь, ответьте, пожалуйста на следующие вопросы

Как часто вы тренируетесь?

- 1-2 раза в неделю
- 3-4 раза в неделю
- Каждый день

15. Как организованы ваши занятия

- Я занимаюсь в группе на базе медицинского учреждения (центра здоровья)
- Я занимаюсь в спортивном клубе
- Занимаюсь самостоятельно
- Я начал тренировки в группе под контролем врача, а затем продолжил дома

16. Как Вы контролируете уровень нагрузки и свое состояние во время занятий?

Измеряю АД

Контролирую пульс

Контролирую одышку и другие симптомы

- Другое (укажите)

17. Как вы можете охарактеризовать свое физическое состояние после начала тренировок

Мое состояние значительно улучшилось

Мое состояние незначительно улучшилось

Мое состояние не изменилось

Мое состояние ухудшилось

18. Как вы можете охарактеризовать свое психологическое состояние после начала тренировок

У меня улучшилось настроение

Уменьшилось чувство тревожности

Затрудняюсь ответить

19. Как бы вы охарактеризовали пользу, которую вы получаете от тренировок?

Я стал (стала) сильнее
 Я могу выполнять больше работы, чем раньше
 У меня стал шире круг общения
 Я стал(а) более уверен в своих физических возможностях
 Мое психологическое состояние улучшилось
 Мой сон улучшился

20. Расскажите нам как вы тренируетесь

Дозированная ходьба	Йога
Бег	Другое (укажите)
Плавание	Упражнения общей физической подготовки
Занятия на тренажерах или с утяжелителями	

21. Что больше всего мотивирует вас в ваших занятиях

Ощущение, что я контролирую свою жизнь
 Мне нравится атмосфера на занятиях
 Я становлюсь более здоровым
 У меня улучшается фигура
 У меня улучшается настроение

22. С какими трудностями вам приходится сталкиваться?

Мои родные меня не поддерживают	Трудно добираться до места занятий
Мне тяжело найти время для занятий	Занятия проходят в неудобное время
Те лекарства, которые я принимаю, ограничивают мои возможности	Симптомы сердечной недостаточности часто ограничивают меня

Ответьте на эти вопросы, если в настоящее время вы не занимаетесь физическими упражнениями регулярно.

23. Были ли у вас госпитализации по причине сердечной недостаточности в последние 6 месяцев

нет	2
1	3 и более

24. Принимаете ли вы все прописанные вам лекарственные препараты

для лечения сердечной недостаточности?

Да

Иногда пропускаю

Принимаю только при ухудшении состояния

Благодарим Вас за ответы на вопросы

Следующая информация заполняется медицинским работником.

Как давно установлен диагноз ХСН

В этом году

1-3 года назад

4-5 лет назад

5-7 лет назад

7-10 лет назад

Более 10 лет назад

ФК ХСН

I

II

III

IV

Стадия ХСН

I

IIA

IIIB

III

Классификация ХСН по ФВ

ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ)

ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ)

ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)

Другие заболевания Сердечно-сосудистой системы)

Инфаркт миокарда

Стенокардия

Артериальная гипертензия (Гипертоническая болезнь)

Порок сердца

Кардиомиопатия

Сопутствующие заболевания?

Сахарный диабет

Заболевание легких

Заболевания суставов

Онкологические заболевания

Инсульт

Приложение 2

Протокол модифицированный R. Bruce (MOD BRUCE)

Степень	Скорость		Угол наклона, %	Длительность, мин
	миль/ч	Км/ч		
Протокол модифицированный R. Bruce (MOD BRUCE)				
1	1.7	2.7	0.0	3
2	1.7	2.7	5.0	3
3	1.7	2.7	10.0	3
4	2.5	4.0	12.0	3
5	3.4	5.4	14.0	3
6	4.2	6.7	16.0	3
7	5.0	8.0	18.0	3
8	5.5	8.8	20.0	3
9	6.0	9.6	22.0	3

Приложение 3

Шкала Борга

Баллы	Интенсивность нагрузки
20	Максимально тяжело
19	Очень, очень тяжело
18	Очень тяжело
17	Очень тяжело
16	Трудно/тяжело
15	Трудно/тяжело
14	Довольно тяжело
13	Немного тяжело
12	Легко (комфортно)
11	Довольно легко
10	Очень легко
9	Очень легко
8	Исключительно легко
7	Исключительно легко
6	Очень, очень легко