



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130>
УДК 616.12-008.46-036.12:616.124.2:612.217:612.73/.74:613.7

Комплексные тренировки дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–V функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Дизайн и обоснование

Ю.Л. Беграмбекова¹, Н.А. Каранадзе¹, В.Ю. Мареев¹, Е.А. Колесникова², Я.А. Орлова¹

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Введение. Ремоделирование дыхательной системы играет важную роль в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Снижение оксигенации дыхательных мышц во время интенсивных физических нагрузок (ФН) у пациентов с ХСН может усиливать дыхательную недостаточность и провоцировать гиперактивацию дыхательного метаболического рефлекса, что усугубляет плохую переносимость нагрузок вследствие снижения перфузии скелетной мускулатуры. Тренировка дыхательных мышц может уменьшать гиперактивацию дыхательного метаболического рефлекса и улучшать переносимость и эффективность аэробных тренировок (АТ) умеренной интенсивности.

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное исследование с маскировкой вмешательства. В исследование будут включены 40 взрослых пациентов обоего пола с ХСН II–III функционального класса (ФК) и фракцией выброса (ФВ) $\leq 49\%$. Пациенты будут рандомизированы в соотношении 1 : 1 в активную или контрольную группу. Пациенты из группы активного ведения в течение 4 нед. участвуют в тренировках дыхательной мускулатуры (ДМ) с последующим 12-недельным циклом АТ умеренной интенсивности (ходьба по беговой дорожке). Контрольная группа будет в течение 4 нед. получать имитацию дыхательных тренировок – ДТ (дыхательный тренажер THRESHOLD® IMT с уровнем сопротивления чуть выше 0), также с последующим 12-недельным циклом АТ умеренной интенсивности (ходьба по беговой дорожке).

Основная цель исследования: сравнить влияние различных методов тренировок на функциональные возможности (пик VO_2). Вторичные показатели включают изменения силы дыхательных мышц, сывороточные биомаркеры (NT-proBNP и ST2) и ангиотензин II. Также будут оцениваться качество жизни, связанное со здоровьем (MLWHFQ.23), и психоэмоциональное состояние пациентов. В исследовании запланирован дополнительный анализ с подходящей по характеристикам группой пациентов, которые прошли скрининг, но отказались от участия в исследовании.

Заключение. Пациенты с сердечной недостаточностью (СН) часто отказываются от тренировок из-за симптомов одышки и мышечной слабости. Мы предполагаем, что методика тренировок, основанная на включении тренировок ДМ в качестве первого этапа кардиореабилитации, будет положительно влиять на эффективность последующих АТ у пациентов с ХСН путем уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadrenalной системы (САС) и повышения дыхательной эффективности.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, аэробные упражнения, дыхательные упражнения, кардиореабилитация, мозговой натрийуретический пептид, ангиотензин II.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполняется в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

✉ Беграмбекова Юлия Леоновна, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (протокол № 4/17 от 27 ноября 2017 г.).
Для цитирования:	Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Мареев В.Ю., Колесникова Е.А., Орлова Я.А. Комплексные тренировки дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–V функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Дизайн и обоснование. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):123–130. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130 .

Integrative respiratory and skeletal musculature training in patients with functional class II–IV chronic heart failure and low or intermediate left ventricular ejection fraction: Design and rationale

Julia L. Begrambekova¹, Nino A. Karanadze¹, Vyacheslav Yu. Mareev¹, Elena A. Kolesnikova², Yana A. Orlova¹

¹ Lomonosov Moscow State University,
1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Respiratory system remodeling plays an important role in the progression of congestive heart failure (CHF). Decreased oxygenation of the respiratory muscles during intense physical exertion in patients with CHF may aggravate respiratory failure and provoke hyperactivation of the inspiratory metaboreflex, thereby aggravating exercise intolerance due to a decrease in muscular system perfusion. Respiratory muscle training can minimize the effects of inspiration metaboreflex activation and prolong the duration of exercise.

Trial design. This is a prospective randomized trial with a sham control. The trial will include 40 adult patients of both genders with NYHA II–III CHF and with ejection fraction (EF) \leq 49%. Patients will be randomized in a 1:1 ratio to either Active or Control group. Active group will receive four-week guided respiratory muscles training followed by 12-week guided aerobic training (treadmill walking). Control group will receive four-week sham respiratory muscles training (THRESHOLD® IMT breathing trainer with level slightly above 0), followed by 12 weeks guided aerobic training (treadmill walking). The primary aim is to compare the effect of different training modalities on functional capacity (peak VO_2). Secondary outcome measures include changes in respiratory muscle strength, serum biomarkers (NT-proBNP and ST2) and Angiotensin II. Health-related quality of life (MLwHFQ.23) and psycho-emotional state of patients also will be assessed. The study also planned an additional analysis with a suitable group of patients who were screened but refused to participate in the study.

Conclusion. Heart failure patients often give up exercise due to symptoms of shortness of breath and muscle weakness. We suggest that the training technique based on the inclusion of respiratory muscle training as the first stage of cardiac rehabilitation will positively affect the effectiveness of subsequent aerobic training in patients with heart failure, by reducing the activity of RAAS and SAS and increasing respiratory efficiency.

Keywords:	CHF, aerobic exercise, breathing exercises, cardio rehabilitation, BNP; angiotensin II.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study had no sponsorship.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University M.V. Lomonosov (protocol No. 4/17 from 27.11.2017).

For citation:

Begrambekova J.L., Karanadze N.A., Mareev V.Yu., Kolesnikova E.A., Orlova Ya.A. Integrative respiratory and skeletal musculature training in patients with functional class II–IV chronic heart failure and low or intermediate left ventricular ejection fraction: Design and rationale. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(2):123–130. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130>.

Введение

Патологическое ремоделирование дыхательной системы играет важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), а одышка при нагрузке, а затем и в состоянии покоя является одним из основных симптомов заболевания. Дыхательная мускулатура (ДМ), основным компонентом которой является диафрагма, у пациентов с продвинутыми стадиями ХСН характеризуется усилением активности NADPH-оксидазы 2, приводящим к увеличению синтеза супероксидных радикалов [1], что вызывает увеличение апоптоза миоцитов и повышение перекисного окисления белков миофибрилл [2–4]. В результате происходит снижение массы мышечной ткани диафрагмы и инфильтрация ее жировой и соединительной тканью. Патологические последствия изменений, происходящих в ДМ, включают ухудшение функции очищения дыхательных путей и предрасположенность к развитию пневмонии; формирование поверхностного типа дыхания, а затем и различных видов периодического дыхания, приводящих к снижению вентиляции и газообмена и дополнительной симпатической активации по причине укорочения фазы выдоха; невозможность поддержания адекватного уровня вентиляции во время физической активности. Более подробно сложный комплекс патологических нарушений ДМ при ХСН был описан нами ранее [5]. Показано, что пациенты со слабостью ДМ имеют сниженные функциональные возможности и плохой прогноз независимо от других известных прогностических факторов [6]. Остановимся более подробно на роли саркопенических изменений диафрагмальных мышц в патогенезе снижения толерантности к физической нагрузке (ФН) у пациентов с ХСН. В норме любая мышечная активность достаточной интенсивности приводит не только к увеличению кровотока работающих мышц скелетной мускулатуры, но и к увеличению кровоснабжения ДМ (в основном диафрагмы) для обеспечения возросших энергетических потребностей. У здоровых лиц в покое и при незначительной ФН на долю мышц диафрагмы приходится <5% от общего потребления кислорода, однако параллельно с увеличением интенсивности нагрузки доля диафрагмы также возрастает и составляет уже до 15% от общего кровотока. Этот эффект, впервые исследованный С.А. Nagms и соавт. в 1997 г., известен как метаболический рефлекс вдоха [7, 8]. Целью данного механизма является поддержание достаточной доставки кислорода к ДМ для сохранения адекватного уровня легочной вентиляции и в целом кислотно-основного гомеостаза. При наличии саркопении диафрагмальной мускулатуры избыточная активация дыхательного метаболического рефлекса приводит к дополнительной гиперактивации симпатoadrenalовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так как увеличение кровотока к диафрагме за счет увеличения сердечного выброса невозможно или недостаточно. С усугублением левожелудочковой (ЛЖ) недостаточности гиперактивация метаболического рефлекса диафрагмы происходит уже при незначительных физических усилиях и вносит дополнительный вклад в нейрогуморальный

дисбаланс [9]. Таким образом, снижение гиперактивации метаболического рефлекса вдоха представляется перспективной мишенью терапевтического воздействия при ХСН. В последние годы особое внимание уделяется изолированным тренировкам ДМ как методу, который может повышать эффективность тренировок скелетной мускулатуры, особенно у пациентов со снижением силы ДМ. Показано, что изолированные тренировки ДМ увеличивают ее силу и выносливость, уменьшают одышку, параллельно улучшая и переносимость ФН [10]. Однако с помощью дыхательных тренировок (ДТ) можно не только увеличить силу и выносливость ДМ, но и регулировать состояние вегетативной нервной системы путем произвольного управления ритмом дыхательных движений. Было показано, что медленное дыхание снижает гиперактивацию хеморефлекса и повышает чувствительность барорецепторов как у здоровых, так и у пациентов с ХСН [11]. У пациентов с ХСН снижение частоты дыхания до 6 в минуту уменьшало одышку и улучшало скорость газообмена как в покое, так и во время упражнений [11, 12]. В настоящее время тренировки ДМ рекомендуются в качестве начала кардиореабилитации у пациентов с IV функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности (СН), а аэробные тренировки (АТ) умеренной интенсивности – для пациентов с СН III ФК СН [13]. Гипотезой нашего исследования является возможность положительного влияния тренировок ДМ на эффективность последующих АТ у пациентов с ХСН путем уменьшения гиперактивации метаболического рефлекса вдоха, а также снижения активности РААС и САС. Насколько нам известно, таких исследований пока не проводилось.

В данной статье представлен дизайн и протокол Интервенционного, проспективного, двойного слепого рандомизированного клинического исследования в двух параллельных группах «Оценка эффективности и безопасности комплексных тренировок дыхательной мускулатуры с последовательным подключением аэробных тренировок по сравнению только с аэробными тренировками у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса и низкой фракцией выброса левого желудочка».

Цели и задачи исследования

Проверка гипотезы о том, что начало физической реабилитации пациентов II–III ФК с ДТ с последующим подключением АТ окажет более выраженное воздействие на клинические и функциональные показатели, чем применяемая рутинно в настоящее время кардиореабилитация с использованием только АТ.

Первичные переменные эффективности

Динамика функционального состояния пациентов – динамика показателя Peak $\dot{V}O_2$ за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.)

Вторичные переменные эффективности

1. Динамика силы ДМ [Максимальное давление на вдохе (P_{imax}) за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.)].

2. Динамика биомаркеров, отражающих миокардиальный стресс: proBNP и ST2 . Динамика уровня А II за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

3. Динамика ФК ХСН за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

4. Динамика показателей качества жизни и психологического состояния (Миннесотский опросник качества жизни и HADS) за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

5. Динамика клинического состояния (количество баллов по шкале оценки клинического состояния – ШОКС) за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

Материал и методы

На этапе планирования исследования особое внимание было уделено достижению высокого уровня приверженности к тренировкам под наблюдением специалиста, поскольку было показано, что снижение когнитивных способностей может препятствовать освоению новых навыков у пациентов с ХСН, особенно у пожилых [14]. План исследования предусматривает посещение занятий в Центре не менее 3 раз в неделю в течение 4 мес. Для пациентов с продвинутыми стадиями ХСН логистические проблемы могут быть серьезными особенно зимой. Этот вопрос был учтен при планировании численности изучаемой популяции. Поскольку в исследовании не планировалось оценивать жесткие конечные точки, мы выбрали размер популяции исследования, исходя из соображений возможностей набора и удержания пациентов в исследовании. В исследование планируется включить 40 пациентов в соотношении 1 : 1.

Набор пациентов

Набор пациентов будет проводиться во время госпитализации по поводу ХСН после стабилизации состояния и амбулаторно. В дальнейшем исследование будет проводиться в амбулаторных условиях. В исследовании примут участие пациенты обоего пола с ХСН II–III ФК, фракцией выброса (ФВ) $\leq 49\%$, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения и подписавшие информированное согласие.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность активной фазы исследования для пациента составит 16 нед. Тренировочный процесс состоит из 2 фаз. 1-я фаза (4 нед.) – назначение ДТ или имитации ДТ; 2-я фаза (12 нед.) – АТ умеренной интенсивности. Наблюдение за пациентами будет продолжаться в течение 1 года.

Процедура скрининга

На этапе скрининга всем пациентам будет проведено комплексное обследование: сбор анамнестических данных, объективное обследование, оценка лабораторных показателей (клинический анализ крови, уровень натрия, калия, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации – СКФ по формуле MDRD, мозгового натрийуретического пептида, А II, ST2).

Процедура рандомизации

После получения информированного согласия и прохождения базовых процедур скрининга пациенты рандомизируются в соотношении 1 : 1 в группу дыхательных упражнений или имитации дыхательных упражнений.

В исследовании применяется метод блоковой рандомизации разбивкой по возрасту и полу.

Маскировка вмешательства

Процесс заслепления является исключительно важным методическим инструментом любого рандомизированного клинического исследования, повышающим валидность получаемых данных. Особенно важно минимизировать возможные субъективные составляющие оценки результатов исследования со стороны пациента и исследователя в случае, когда изучаются субъективные/сообщаемые пациентом результаты. На этапе планирования исследования особое внимание было уделено маскировке исследуемого вмешательства. Имитация дыхательных упражнений производится с помощью аппарата для тренировок ДМ Threshold IMT (Healthscan Products Inc., New Jersey, USA). Пациенты проводят тренировки на аппарате с предварительно выставленным давлением, близким к 0, и не осведомлены о том, что их тренировки являются имитацией ДТ.

Мероприятия групп воздействия и контроля

Группа воздействия (ДТ + АТ) – вмешательство представляет собой тренировки ДМ с помощью комплекса дыхательных упражнений в комплексе с АТ.

Группа контроля 1 (иДТ + АТ) – имитация дыхательных упражнений в комплексе с АТ.

Обучение пациентов

Все пациенты, вошедшие в исследование, пройдут обучение и получат образовательные материалы, предоставленные Обществом специалистов по сердечной недостаточности.

Организация и методика проведения тренировок

Тренировки дыхательной мускулатуры

Тренировки ДМ проходят ежедневно в течение 4 нед. как под контролем инструктора (3 раза в неделю), так и самостоятельно дома. Продолжительность одного занятия – от 20 до 30 мин. ДТ начинаются с 10-минутных разминочных комплексов упражнений, включающих движения в крупных суставах верхней части туловища.

Методика проведения дыхательных тренировок в группе воздействия

Первый этап. Неделя 1. Освоение техники вовлечения в процесс дыхания всех групп ДМ и техники замедления дыхательных движений.

1. Освоение техники брюшного дыхания. Упражнение выполняется в положении сидя с прямой спиной. Обе ладони на животе в районе пупка. В течение 10–15 дыхательных циклов пациентам предлагается дышать таким образом, чтобы на вдохе живот вместе с ладонями поднимался, а на выдохе опускался.

2. Освоение техники грудного дыхания. Упражнение выполняется в положении сидя с прямой спиной. В течение 10–15 дыхательных циклов пациентам предлагается дышать таким образом, чтобы на вдохе грудная клетка вместе с ладонями расширялась, двигаясь в стороны и вверх, а на выдохе сжималась.

3. Освоение техники вовлечения в дыхание верхушек легких. Упражнение выполняется в положении сидя с прямой спиной. В течение 10–15 дыхательных циклов пациентам предлагается дышать таким образом, что-

бы на вдохе ключицы двигались вверх, а на выдохе вниз.

4. Завершение упражнения. Спокойное дыхание в течение 1 мин.

5. Освоение техники замедления дыхательных движений.

Техника попеременного дыхания правой и левой ноздрей. Процесс начинается с левой ноздри. Закрыв правую, пациент делает вдох через левую ноздрю. Затем левая ноздря закрывается, правая открывается. Делается выдох правой ноздрей, а затем вдох правой ноздрей. Описанная последовательность составляет один цикл.

Второй этап дыхательных тренировок. Неделя 2–4. Тренировки ДМ и техники замедления дыхательных движений.

1. Освоение техники «полного» дыхания с вовлечением в процесс дыхания всех групп мышц.

2. Повторение техник брюшного, грудного и ключичного дыхания.

3. Техника замедления дыхательных движений.

Аэробные физические тренировки умеренной интенсивности

В дополнение к дыхательным упражнениям как в активной группе, так и в группе контроля назначаются АТ умеренной интенсивности под наблюдением специалиста в соответствии с правилами, сформулированными в Рекомендациях ОССН по назначению физической реабилитации у пациентов с ХСН [15]. АТ проходят в течение 3 мес. с частотой 3 раза в неделю. Для оценки интенсивности тренировок используется метод резерва частоты сердечных сокращений (РЧСС), хорошо проявивший себя в отношении безопасности для пациентов в исследовании HF-ACTION [16]. РЧСС – это разница между пиковым ЧСС и ЧСС покоя. Пиковая ЧСС определяется по кардиопульмональному тестированию (КПНТ), а ЧСС покоя – через 5 мин отдыха в положении сидя. Для первых 6 контролируемых тренировок диапазон сердечных сокращений тренировки вычисляется как 60% от РЧСС и составляет: ЧСС в покое + 0,6 [Пиковая ЧСС – ЧСС в покое] уд./мин. Для пациентов со значительными симптомами СН первые несколько тренировок интенсивность составляет 50% от РЧСС. До и после каждого периода АТ пациенты выполняют 10-минутные разминочные комплексы упражнений и 10-минутные заминочные комплексы упражнений на вытяжение.

Важно! Так как бета-блокаторы влияют как на ЧСС покоя, так и на ЧСС нагрузки, для того, чтобы вариабельность сердечного ритма отвечала реальному ответу на нагрузку, тренировки будут проходить не ранее чем через 3 ч после приема бета-блокатора. Некоторые пациентов в силу особенностей метаболизма бета-блокаторов не будут способны достигать предписанную РЧСС. У таких пациентов интенсивность тренировок определяется по шкале Борга на уровне 12–14 баллов.

Функциональное тестирование

КПНТ выполняется на этапе скрининга для определения переносимости ФН в соответствии с рекомендациями ОССН и American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation для определения исходного уровня толерантности к ФН. В дальнейшем КПНТ повторяется через 1 и 4 мес. после рандомизации у всех пациентов для определения динамики функциональных пара-

метров и переносимости ФН. Во время проведения КПНТ пациенты мотивируются на достижение максимально возможного уровня ФН, соответствующего 16 баллам по 20-балльной шкале Борга и уровню дыхательной эффективности (VCO_2/VO_2) около 1.10. Исследование будет проводиться на тредмиле SCHILLER CARDIOVIT AT 104 PC Ergo-Spiro. В качестве нагрузочного протокола будет использоваться модифицированный протокол Брюсса – ступенчатый протокол с непрерывно возрастающей ФН, в котором увеличение мощности осуществляется каждые 3 мин за счет увеличения угла наклона дорожки на 5 градусов на первых трех ступенях и скорости движения полотна дорожки в последующем. В течение всего периода производится регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, оценка по методике breath-by-breath каждые 30 с потребления кислорода на 1 кг массы тела, углекислого газа (VCO_2), объема минутной вентиляции (VE), дыхательного резерва (BR), дыхательных эквивалентов по углекислому газу (VE/VCO_2), парциального давления в конце выдоха ($PETCO_2$).

Эхокардиография

Базовое эхокардиографическое тестирование проводится на этапе скрининга и затем на 3-м визите (через 4 мес. после рандомизации). Будут регистрироваться следующие параметры: ФВ ЛЖ, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО), давление в легочной артерии, состояние клапанов сердца.

Оценка силы дыхательной мускулатуры

Оценка силы ДМ будет производиться с помощью ручного прибора MicroRPM (MicroMedical, Великобритания). Будут определяться максимальное давление выдоха и вдоха в ротовой полости (MIP, MEP) и максимальное назальное давление вдоха (SNIP). Результаты будут представлены в виде абсолютных значений и процента от половозрастной нормы.

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни будет производиться с использованием Миннесотского опросника. Этот опросник, специально разработанный для больных с ХСН, содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют определить, насколько имеющаяся ХСН ограничивает физические (функциональные) возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками, социально-экономические аспекты и общественные связи пациента, эмоциональное восприятие жизни.

Оценка психоземotionalного состояния

Наличие симптоматики депрессии и тревожности будет оцениваться с помощью теста HADS/14 – Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale), Приложение 6. Шкала предназначена для скринингового выявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов в стационаре. Шкала состоит из 2 подшкал: А (anxious) – «тревога»: D (depression) – «депрессия»: Сумма баллов по каждой из подшкал >10 будет приниматься как критерий наличия клинически выраженной депрессивной и/или тревожной симптоматики. Шкала (HADS) была валидирована у пациентов с инфарктом миокарда, у российских пациентов с ишемической болезнью сердца и в многоцентровом исследовании ШАНС [17]. Анкетирование проводится на этапе

скрининга, на 4-й и 16-й нед. исследования. Пациент заполняет опросник самостоятельно без участия исследователя, до выполнения всех остальных процедур визита.

Статистический анализ

Для сравнения четырех изучаемых групп при нормальном распределении и равенстве дисперсий будет использоваться дисперсионный анализ, а в случае отсутствия нормального распределения и/или равенства дисперсии – тест Краскела – Уоллиса. В случае статистически значимой разницы в последующем будет проведено попарное сравнение с поправкой на множественные сравнения (критерий Тьюки). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения будет осуществляться с помощью критерия Шапиро – Уилка. Анализ категориальных данных будет проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для анализа количественных данных планируется использовать следующие критерии: t-критерий Стьюдента (для независимых и зависимых выборок), непараметрический критерий Манна – Уитни (для независимых выборок) и непараметрический критерий Уилкоксона (для зависимых выборок). Так как заранее неизвестен характер распределения данных, применимость статистических критериев будет оценена после завершения сбора данных.

Финансирование исследования

Исследование выполняется в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Дискуссия

Процесс организации кардиореабилитации для пациентов с ХСН и достижения соответствующего уровня приверженности является чрезвычайно сложной зада-

чей. Многие пациенты с ХСН, особенно при длительном течении заболевания, привыкли к низкому уровню физической активности и в некоторой степени адаптировали свою жизнь в соответствии со своими ограниченными физическими возможностями, создавая своего рода «зону комфорта» как в физическом, так и эмоциональном плане [18–20]. Процесс кардиореабилитации, в отличие от других видов лечения ХСН, с которыми пациент до сих пор сталкивался, требует от него значительных усилий и дисциплины, преодоления физической слабости и страхов, особенно в начале процесса. Одышка и слабость мышц нижних конечностей являются ограничивающими факторами для многих пациентов, особенно в начале тренировочного процесса. Включение дыхательных упражнений в качестве подготовительной стадии перед АТ умеренной интенсивности может оптимизировать тренировочный процесс, подготавливая дыхательную систему к повышенным нагрузкам, а также уменьшая гиперактивацию метаболического рефлекса вдоха. Наше исследование призвано ответить на важные вопросы, связанные с эффективностью такого комбинированного подхода к программе кардиореабилитации с точки зрения улучшения функционального состояния пациентов и влияния на их психологический статус и качество жизни. В исследовании также запланирован дополнительный анализ с подходящей по характеристикам группой пациентов, которые прошли скрининг, но отказались от участия в исследовании. Все пациенты группы контроль 2 будут обследованы по тому же плану, что и пациенты активной группы и группы контроль 1.

Еще одной целью исследования будет изучение возможности влияния тренировки ДМ на уровни нейрогуморальной активации и предотвращение компенсаторного увеличения нейрогуморальной активации на начальных этапах АТ.

Литература

1. Barreiro E. Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions. *Proteomes*. 2016;4(2):18. DOI: 10.3390/teomes4020018.
2. Lenk K., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):9–21. DOI: 10.1007/s13539-010-0007-1.
3. Stasko S.A., Hardin B.J., Smith J.D., Moylan J.S., Reid M.B. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*. 2013;114(11):1629–1636. DOI: 10.1152/jappphysiol.00871.2012.
4. Rosca M.G., Hoppel C.L. New aspects of impaired mitochondrial function in heart failure. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2009;41(2):107–112. DOI: 10.1007/s10863-009-9215-9.
5. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я.А. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(2S):15–24. DOI: 10.18087/cardio.2626.
6. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C., Kirschke A., Schellberg D., Kübler W. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: Clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153–2158. DOI: 10.1161/01.CIR.103.17.2153.
7. Harms C.A., Babcock M.A., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J. Appl. Physiol*. 1997;82(5):1573–1583. DOI: 10.1152/jappphysiol.1997.82.5.1573.
8. Harms C.A., Wetter T.J., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J. Appl. Physiol*. 1998;85(2):609–618. DOI: 10.1152/jappphysiol.1998.85.2.609.
9. Beniaminovitz A., Lang C.C., LaManca J., Mancini D.M. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002;40(9):1602–1608. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02342-2.
10. Mancini D.M., Henson D., La Manca J., Donchez L., Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–329. DOI: 10.1161/01.cir.91.2.320.
11. Joseph C.N., Porta C., Casucci G., Casiraghi N., Maffei M., Rossi M. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714–718. DOI: 10.1161/01.HYP.0000179581.68566.7d.
12. Bernardi L., Gabutti A., Porta C., Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J. Hypertens*. 2001;19(12):2221–2229. DOI: 10.1097/00004872-200112000-00016.
13. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475.
14. Feola M., Garneri S., Vallauri P., Salvatico L., Vado A., Leto L. et al. Relationship between cognitive function, depression/anxiety and functional parameters in patients admitted for congestive heart failure. *Open Cardiovasc. Med. J*. 2013;7:54–60. DOI: 10.2174/1874192401307010054.
15. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л., Орлова Я.А., Рылова А.К., Аронов Д.М. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(1):41–66. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2339.
16. Whellan D.J., O'Connor C.M., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J. et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): Design and rationale. *Am. Heart J*. 2007;153(2):201–211. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.11.007.

17. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Даниелян М.О., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р., Беленков Ю.Н. и др. Какие вопросы задаются, и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(6):383–396.
18. Evangelista L.S., Kagawa-Singer M., Dracup K. Gender differences in

- health perceptions and meaning in persons living with heart failure. *Heart & Lung*. 2001;30(3):167–176. DOI: 10.1067/mhl.2001.114893.
19. Costello J.-A., Boblin S. What is the experience of men and women with congestive heart failure? *Can. J. Cardiovasc. Nurs.* 2004;14(3):9–20.
20. Zambroski C.H. Qualitative analysis of living with heart failure. *Heart & Lung*. 2003;32(1):32–40. DOI: 10.1067/mhl.2003.10.

References

1. Barreiro E. Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions. *Proteomes*. 2016;4(2):18. DOI: 10.3390/proteomes4020018.
2. Lenk K., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):9–21. DOI: 10.1007/s13539-010-0007-1.
3. Stasko S.A., Hardin B.J., Smith J.D., Moylan J.S., Reid M.B. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2013;114(11):1629–1636. DOI: 10.1152/jappphysiol.00871.2012.
4. Rosca M.G., Hoppel C.L. New aspects of impaired mitochondrial function in heart failure. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2009;41(2):107–112. DOI: 10.1007/s10863-009-9215-9.
5. Begrambekova Y.L., Karanadze N.A., Orlova Y.A. Alterations of the respiratory system in heart failure. *Kardiologija*. 2019;59(2S):15–24 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2626.
6. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C., Kirschke A., Schellberg D., Kübler W. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: Clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153–2158. DOI: 10.1161/01.CIR.103.17.2153.
7. Harms C.A., Babcock M.A., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 1997;82(5):1573–1583. DOI: 10.1152/jappp.1997.82.5.1573.
8. Harms C.A., Wetter T.J., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 1998;85(2):609–618. DOI: 10.1152/jappp.1998.85.2.609.
9. Benjaminovitz A., Lang C.C., LaManca J., Mancini D.M. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40(9):1602–1608. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02342-2.
10. Mancini D.M., Henson D., La Manca J., Donchez L., Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–329. DOI: 10.1161/01.cir.91.2.320.

11. Joseph C.N., Porta C., Casucci G., Casiraghi N., Maffei M., Rossi M. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714–718. DOI: 10.1161/01.HYP.0000179581.68566.7d.
12. Bernardi L., Gabutti A., Porta C., Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J. Hypertens.* 2001;19(12):2221–2229. DOI: 10.1097/00004872-200112000-00016.
13. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8–164 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
14. Feola M., Garneri S., Vallauri P., Salvatico L., Vado A., Leto L. et al. Relationship between cognitive function, depression/anxiety and functional parameters in patients admitted for congestive heart failure. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2013;7:54–60. DOI: 10.2174/1874192401307010054.
15. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Begrambekova Yu.L., Orlova Ya.A., Rylova A.K., Aronov D.M. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41–66 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2339.
16. Whellan D.J., O'Connor C.M., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J. et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): Design and rationale. *Am. Heart J.* 2007;153(2):201–211. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.11.007.
17. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Danielyan M.O., Ageev F.T., Gilyarevskiy S.R., Belenkov Yu.N. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(6):383–396 (In Russ.).
18. Evangelista L.S., Kagawa-Singer M., Dracup K. Gender differences in health perceptions and meaning in persons living with heart failure. *Heart & Lung*. 2001;30(3):167–176. DOI: 10.1067/mhl.2001.114893.
19. Costello J.-A., Boblin S. What is the experience of men and women with congestive heart failure? *Can. J. Cardiovasc. Nurs.* 2004;14(3):9–20.
20. Zambroski C.H. Qualitative analysis of living with heart failure. *Heart & Lung*. 2003;32(1):32–40. DOI: 10.1067/mhl.2003.10.

Информация о вкладе авторов

Беграмбекова Ю.Л. – разработка протокола исследования, подготовка текста статьи.

Каранадзе Н.А. – сбор и анализ литературных источников, разработка методик исследования.

Мареев В.Ю. – окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Колесникова Е.А. разработка методик и концепции исследования.

Орлова Я.А. – разработка концепции, окончательное утверждение содержания статьи для публикации.

Сведения об авторах

Беграмбекова Юлия Леоновна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0001-7992-6081.
E-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

Каранадзе Нино Амирановна, научный сотрудник, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-1072-3670.
E-mail: dr.karanadze@gmail.com.

Information on author contributions

Begrambekova Yu.L. – development of research protocol and preparation of the manuscript.

Karanadze N.A. – collection and analysis of literature sources and development of research methods.

Mareev V.Yu. – final approval of the manuscript for publication.

Kolesnikova E.A. – development of research methods and concepts.

Orlova Ya.A. – development of the concept and final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Julia L. Begrambekova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; Leading Research Scientist, Department of Age-Associated Diseases, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0001-7992-6081.
E-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

Nino A. Karanadze, Research Scientist, Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-1072-3670.
E-mail: dr.karanadze@gmail.com.

Vyacheslav Yu. Mareev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow



Мареев Вячеслав Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-7285-2048.

E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

Колесникова Елена Александровна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. ORCID 0000-0001-8675-7167.

E-mail: ekolesnikova2701@gmail.com.

Орлова Яна Артуровна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-8160-5612.

E-mail: 5163002@bk.ru.

 **Беграмбекова Юлия Леоновна**, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

State University. ORCID 0000-0002-7285-2048.

E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

Elena A. Kolesnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0001-8675-7167.

E-mail: ekolesnikova2701@gmail.com.

Yana A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-8160-5612.

E-mail: 5163002@bk.ru.

 **Julia L. Begrambekova**, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

Received March 27, 2020

Поступила 27.03.2020