

<https://doi.org/10.36425/rehab64287>

## Кардиореабилитация

А.М. Сарана<sup>1</sup>, Т.А. Камилова<sup>2</sup>, С.В. Лебедева<sup>2</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>2,3</sup>, А.С. Голота<sup>2</sup>, С.В. Макаренко<sup>2,3</sup>, С.В. Апалько<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Кардиореабилитация на основе лечебной физкультуры — это ценное лечение для пациентов с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний. Современные руководства поддерживают его применение у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, а также после инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, шунтирования коронарной артерии, аортокоронарного шунтирования и операции на клапане. Его использование в этих условиях подтверждается обширными исследованиями, демонстрирующими улучшение клинических результатов. Значительное клиническое улучшение с помощью регулярной лечебной физкультуры у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является результатом сложного взаимодействия различных эффектов: 1) повышения сердечно-легочной эффективности и функциональной работоспособности легких; 2) улучшения перфузии миокарда за счет снижения эндотелиальной дисфункции и индукции неоваскуляризации; 3) увеличения сократительной способности миокарда; 4) противодействия мышечной атрофии и кахексии; 5) снижения системного воспаления; 6) ослабления симпатозобуждения, которое является типичным признаком хронической сердечной недостаточности, даже при сохранении сердечной дисфункции. Несмотря на эти доказательства, направление на кардиологическую реабилитацию и посещаемость остаются низкими, и необходимо разработать меры для увеличения ее использования.

**Ключевые слова:** кардиореабилитация; лечебная физкультура; сердечно-сосудистые заболевания; сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; эндотелиальная дисфункция; скелетная мышца; системное воспаление.

**Для цитирования:** Сарана А. М., Камилова Т. А., Лебедева С. В., Вологжанин Д. А., Голота А. С., Макаренко С. В., Апалько С. В. Кардиореабилитация. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):24–39. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64287>

**Поступила:** 07.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 01.04.2021

### Обоснование

Несмотря на то, что совершенствование диагностики и лечения ведет к постоянному увеличению выживаемости больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), возрастает потребность в эффективных стратегиях вторичной профилактики рецидивов, которая удовлетворяется в недостаточной степени, причем до 40% всех коронарных осложнений возникают у пациентов, которые ранее уже были госпитализированы. Именно поэтому снижение частоты рецидивов за счет повышения эффективности нефармакологических вмешательств должно считаться одним из приоритетов в области кардиологии [1].

Сердечно-сосудистая реабилитация (кардиореабилитация, КР) — это мультидисциплинарный подход к созданию и поддержанию оптимального уров-

ня физического, социального и психологического благополучия больных ССЗ. КР показана при аритмии, атеросклерозе коронарных и периферических артерий, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), стабильной стенокардии, после инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и кардиоваскулярных операций, таких как чрескожная коронарная ангиопластика, замена или протезирование сердечного клапана, аортокоронарное шунтирование, коронарное стентирование, трансплантация сердца или легких. Противопоказаниями к КР являются нестабильная стенокардия, аортальный стеноз, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелая обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, острый сердечный париеальный тромб, острый тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии [2–4].

## Cardiac Rehabilitation

A.M. Sarana<sup>1</sup>, T.A. Kamilova<sup>2</sup>, S.V. Lebedeva<sup>2</sup>, D.A. Vologzhanin<sup>2, 3</sup>, A.S. Golota<sup>2</sup>, S.V. Makarenko<sup>2, 3</sup>, S.V. Apalko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Cardiac rehabilitation based on exercise therapy is a valuable treatment for patients with a broad spectrum of cardiovascular diseases. Current guidelines support its use in patients with stable chronic heart failure and coronary artery disease, after myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, coronary stent placement, and valve surgery. Its use in these conditions is supported by a robust body of research demonstrating improved clinical outcomes. The significant clinical improvement obtained through the regular training in patients with cardiovascular diseases is the result of a complex interplay of different effects: 1) improved cardiopulmonary efficiency and pulmonary functional capacity; 2) amelioration of myocardial perfusion by reducing endothelial dysfunction and by inducing new vessel formation; 3) improved myocardial contractility; 4) counteract the muscle wasting and cachexia; 5) reduction of the systemic inflammation; 6) attenuation of the sympathoexcitation, a typical feature of CHF, even in the persistence of cardiac dysfunction. Despite this evidence, cardiac rehabilitation referral and attendance remains low and interventions to increase its use need to be developed.

**Keywords:** cardiac rehabilitation; exercise therapy; cardiovascular diseases; heart failure; coronary artery disease; myocardial infarction; endothelial dysfunction; skeletal muscle; systemic inflammation.

**For citation:** Sarana AM, Kamilova TA, Lebedeva SV, Vologzhanin DA, Golota AS, Makarenko SV, Apalko SV. Cardiac Rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):24–39. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64287>

**Received:** 07.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 01.04.2021

Эффекты КР включают в себя ослабление факторов риска развития осложнений и рецидивов ССЗ, увеличение переносимости физической нагрузки, устранение неблагоприятного ремоделирования сердца и улучшение системного транспорта кислорода [2]. Малоподвижный образ жизни — самый распространенный фактор риска ССЗ. Осознание полезности лечебной физической культуры (ЛФК) для больных ССЗ — революционное изменение точки зрения, так как в течение длительного времени им назначали физический покой. Больным после сердечно-сосудистых катастроф рекомендовали по меньшей мере 6 нед. постельного режима, однако это было связано с увеличением частоты осложнений. Сегодня используется комплексная программа КР на основе ЛФК (КР/ЛФК) для улучшения клинических исходов у пациентов с ССЗ, которая состоит из трех фаз:

1) КР для стационарных пациентов (ЛФК на уровне слабой активности повседневной жизни, просвещение относительно образа жизни и перехода на амбулаторное лечение) предполагает раннюю мобилизацию при подготовке к выписке;

### Список сокращений

АД — артериальное давление  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 КР — кардиореабилитация  
 ЛФК — лечебная физическая культура  
 ОАС — обструктивное апноэ во сне  
 РКИ — рандомизированное клиническое исследование  
 ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание  
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
 ЧСС — частота сердечных сокращений  
 CO<sub>2</sub> (carbon dioxide) — двуокись углерода, углекислый газ  
 O<sub>2</sub> (oxygen) — диоксиген  
 V (volume) — объем  
 VE (ventilation expired) — минутная вентиляция  
 VO<sub>2</sub> peak (peak oxygen consumption) — пиковое потребление кислорода

- 2) контролируемая врачом амбулаторная программа в течение нескольких месяцев после выписки с периодической переоценкой факторов риска, таких как сахарный диабет, гипертония, профиль липидов/липопротеинов и артериальное давление (АД);
- 3) пожизненная поддерживающая программа ЛФК, выполняемая дома, с контролем факторов риска.

В начале 2-й фазы для каждого пациента формулируется индивидуальный план ЛФК в диапазоне 50–70% максимальной функциональной способности и психосоциальной помощи с целью устранения стресса, тревоги, депрессии и отказа от курения [2, 5].

Регулярная ЛФК улучшает эндотелиальную функцию, резерв миокардиального кровотока; снижает АД; нормализует липидный профиль крови и частоту сердечных сокращений (ЧСС); повышает максимальную аэробную выносливость, антиоксидантную активность; уменьшает прогрессирование коронарного атеросклероза. Эти физиологические изменения приводят к ослаблению диастолической дисфункции, увеличению мышечной массы и улучшению когнитивных способностей [2]. КР также уменьшает депрессию и тревожность, повышает качество жизни пациентов. Депрессия ассоциирована с повышенной (до 4 раз) смертностью пациентов. Симптомы депрессии и смертность снизились более чем на 60 и 70% соответственно у депрессивных пациентов после КР по сравнению с пациентами, не участвовавшими в реабилитации [3]. Зачисление в программу КР получило рекомендацию класса I в руководствах Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) для пациентов со стабильной стенокардией, пациентов после обострения ИБС или операции реваскуляризации коронарных артерий [6–8]. Несмотря на явное преимущество КР для пациентов с ССЗ, их участие в программах КР остается низким. Многие врачи недооценивают значение ЛФК и психосоциальной поддержки пациентов с ИБС, а участие в КР без направления врача маловероятно [3].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению КР в домашних условиях проводятся с 2002 г., особенно среди пациентов с низким риском повторных осложнений ССЗ. У пациентов с ишемическим ССЗ умеренного риска не обнаружено существенных различий между традиционной КР под контролем врача и домашней КР/ЛФК по энергозатратам и восстановлению сердечного ритма [9], а также по результатам теста с 6-минутной ходьбой [10]. Метаанализ 17 РКИ с участием 2172 пациентов не обнаружил существенных различий в смертности, частоте острых осложнений ССЗ, переносимости физических нагрузок и большинстве других марке-

ров ССЗ при сравнении КР на дому и в реабилитационном центре. При этом домашние программы имеют более высокие показатели приверженности ЛФК [11].

### **Кардиореабилитация/лечебная физическая культура у пациентов с сердечной недостаточностью**

ХСН является гетерогенным прогрессирующим синдромом, поэтому единого плана медицинской помощи для всех пациентов с ХСН не существует. Смертность при ХСН достигает 50% в течение 5 лет после первоначальной диагностики. Индивидуально адаптированная к каждому пациенту ЛФК используется для повышения эффективности терапии первой линии. Метаанализ клинических испытаний показал, что ЛФК уменьшает смертность пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка на 45%. Вентиляторный порог, субмаксимальная ЧСС при физической нагрузке, ЧСС в минуту и результаты 6-минутного теста также улучшаются у пациентов, проходящих КР. У пациентов с сохраненной фракцией выброса класса II–III по системе NYHA (New York Heart Association) специальная ЛФК для диастолической сердечной недостаточности улучшает диастолическую функцию, качество жизни и переносимость физической нагрузки, увеличивает пиковое потребление кислорода ( $VO_2peak$ ), независимо ассоциированное с уменьшением смертности от ССЗ [3].

Непереносимость физической нагрузки — особенность всех пациентов с сердечной недостаточностью. Мультисистемная интегральная патофизиология сердечной недостаточности затрудняет выбор эффективной терапии, направленной на повышение толерантности к физической нагрузке. Этот непрояснённый вопрос важен, поскольку хорошо известно, что непереносимость физических упражнений сопровождается ростом частоты госпитализации и смертности по всему спектру сердечной недостаточности. Быстрорастущий массив данных доказывает безопасность индивидуализированной ЛФК, повышающей  $VO_2peak$  и толерантность к физической нагрузке и уменьшающей частоту госпитализаций и смертность от сердечной недостаточности. Преимущества ЛФК при сердечной недостаточности связаны с интегральным увеличением  $VO_2peak$ , силы скелетных мышц, улучшением сердечной функции, циркуляции/перфузии органов и функций нервной системы. Несмотря на достоверные клинические данные в поддержку КР/ЛФК, сохраняется значительный разрыв между научными данными и внедрением этой терапевтической парадигмы в рутинную клиническую практику [12].

У больных сердечной недостаточностью имеется уникальный архетип скелетных мышц, напоминающий сочетание кахексии, саркопении и аномально высокой доли волокон II типа (гликолитических) по сравнению с волокнами I типа. Эта форма патологического ремоделирования тканей скелетных мышц имеет прямое отношение к непереносимости физической нагрузки и прогнозу при сердечной недостаточности. Потеря мышечных волокон I типа означает снижение окислительной метаболической способности и, следовательно, повышенную зависимость от неэффективного неокислительного способа производства энергии во время физических упражнений. Клеточные механизмы, связанные с нарушенной микроциркуляцией, аномальная митохондриальная ферментативная активность (цитохромоксидазы и цитратсинтаза) и/или уменьшенное число митохондрий в скелетной мышце играют ключевую роль в непереносимости физической нагрузки [12].

Метаанализы показали преимущества ЛФК для пациентов с сердечной недостаточностью в плане увеличения физической работоспособности, повышения качества жизни и уровней биомаркеров, выживаемости и снижения частоты госпитализаций. Многоцентровое (82 медицинских центра США, Канады и Франции) исследование (Heart Failure: A Controlled Trial investigating Outcomes of Exercise Training) по изучению влияния ЛФК на клинически стабильных пациентов с систолической сердечной недостаточностью с поправкой на факторы риска (продолжительность сердечно-легочных упражнений, фракция выброса левого желудочка, показатель шкалы депрессии, фибрилляция или трепетание предсердий) выявило снижение смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Пациенты группы ЛФК увеличили расстояние, пройденное во время 6-минутного теста, время сердечно-легочной тренировки и  $VO_2\text{peak}$ . Таким образом, в одном из крупнейших РКИ, которое оценивало добавление ЛФК к обычной терапии, она оказалась безопасной и увеличила функциональную способность и выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью. У пациентов с ИБС также продемонстрирован дозозависимый эффект КР на снижение смертности (от всех причин и ССЗ), частоты госпитализаций (по поводу сердечной недостаточности) и увеличение  $VO_2\text{peak}$  во время ЛФК. Эти результаты согласуются с тем, что неспособность улучшить  $VO_2\text{peak}$  с помощью КР удваивает риск смерти или незапланированной госпитализации, особенно у пожилых пациентов и лиц с низкой приверженностью к выполнению программ ЛФК [5].

### **Кардиореабилитация у пожилых пациентов с систолической сердечной недостаточностью**

Метаанализ 7 РКИ (530 пациентов в возрасте 70 лет — 81 года) показал, что ЛФК увеличила дистанцию 6-минутной ходьбы на 50,5 м и улучшила качество жизни, хотя не повлияла на смертность, частоту госпитализаций и  $VO_2\text{peak}$ . РКИ с участием 343 пациентов старше 70 лет с систолической сердечной недостаточностью и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка показало снижение госпитализации по всем причинам в группе ЛФК, увеличение 6-минутной дистанции и улучшение качества жизни. В моноцентровом РКИ у пациентов с систолической дисфункцией, начавших 4-недельную программу ЛФК максимум через 2 нед. после острого кардиогенного отека легких, увеличились продолжительность тренировок,  $VO_2\text{peak}$  и порог вентиляции в обеих группах. Однако увеличение фракции выброса левого желудочка, максимального систолического объема крови и максимальной объемной скорости сердечного кровотока было более значительным в группе среднего возраста по сравнению с пожилыми пациентами, что указывает на зависимость эффективности ЛФК после острой декомпенсации от возраста. Тем не менее обе группы продемонстрировали улучшение функциональных возможностей [5].

### **Кардиореабилитация у пациентов с вспомогательным устройством поддержки левого желудочка**

Метаанализ клинических исследований показал, что ЛФК повышает максимальную физическую работоспособность, которая считается лучшим предиктором смерти и измеряется в метаболических эквивалентах, выносливость и  $VO_2\text{peak}$  у пациентов с устройством поддержки левого желудочка [3]. Увеличение максимальной работоспособности на один метаболический эквивалент улучшает выживаемость на 12%. В РКИ Rehab VAD (Cardiac Rehabilitation in Patients with Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices) у пациентов с устройством поддержки левого желудочка из группы КР выявлены улучшения по  $VO_2\text{peak}$ , времени на беговой дорожке, 6-минутной ходьбе, силе ноги и тредмил-тесту. Это исследование показало не только улучшенные функциональные возможности и качество жизни, но и относительную безопасность КР у пациентов с устройством поддержки левого желудочка, поскольку серьезных побочных эффектов не обнаружено. Эти результаты согласуются с метаанализом 6 исследований пациентов с устройством поддержки левого желудочка, который также продемонстрировал улучшение функциональ-

ной способности с помощью КР/ЛФК без серьезных побочных эффектов, связанных с ЛФК [5].

### **Кардиореабилитация и порок сердечного клапана**

В то время как ценность КР для пациентов с ИБС надежно доказана, данных о результатах КР у пациентов после операции на клапанах меньше. В небольшом РКИ ( $n=148$ ) программа КР после операции на клапане привела к увеличению физической работоспособности; для оценки других результатов число участников слишком мало. В пилотном РКИ КР после транскатетерного протезирования аортального клапана 8-недельные контролируемые тренировки на выносливость увеличили  $VO_{2peak}$  и силу мышц по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию [3, 13].

### **Кардиореабилитация у больных после инфаркта миокарда**

Данные РКИ показали, что КР/ЛФК у больных после инфаркта миокарда ассоциируется с благоприятным ремоделированием желудочков сердца, более низким риском рецидивирования инфаркта миокарда, снижением частоты осложнений, госпитализации и смертности от всех причин. Метаанализ случайных эффектов показал, что КР/ЛФК сокращает число случаев инфаркта миокарда на 20% независимо от количества минут ЛФК в неделю и типа обычного лечения. Более значительное снижение частоты случаев аортокоронарного шунтирования продемонстрировано в исследованиях пациентов со смешанной этиологией ССЗ, чем в тех, которые включали только пациентов с инфарктом миокарда [1]. По данным многоцентрового РКИ, проведенного в 65 реабилитационных кардиоцентрах ( $n=25\,000$ ), наиболее серьезными осложнениями у пациентов, выполнявших ЛФК, являются острый инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть, как правило, из-за фибрилляции желудочков, особенно у пациентов с дисфункцией левого желудочка [2]. Метаанализ 36 РКИ КР после острого инфаркта миокарда показал снижение частоты повторного инфаркта на 47% [14]. В метаанализе G. van Halewijn и соавт. (18 исследований) КР/ЛФК снизила частоту рецидивов инфаркта миокарда на 30% [15].

### **Кардиореабилитация и ишемическая болезнь сердца**

Хотя преимущества КР/ЛФК во вторичной профилактике ИБС хорошо известны [7], сложный характер этого вмешательства представляет собой серьезную проблему для его реализации. Исследования КР значительно различаются по типу и «дозе» упражнений,

участию в назначении и контроле за тренировками физиотерапевтов и специалистов по ЛФК, сочетанию с другими стратегиями вторичной профилактики, такими как консультирование, просвещение относительно факторов риска и контроль стресса, а также по полноте представления данных, что затрудняет обобщение и перевод этих данных в практику и понимание того, как и какие особенности вмешательства связаны с клиническими исходами. Анализ 69 исследований, оценивающих 72 программы КР/ЛФК (13423 пациентов с ИБС и инфаркт миокарда), эффективно снижающих сердечно-сосудистую и общую смертность, выявил заметные отличия компонентов ЛФК, однако ни один компонент упражнений не был идентифицирован в качестве значимого предиктора смертности, хотя в исследованиях с высоким уровнем приверженности пациентов выполнению ЛФК наблюдалось снижение и общей, и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с более низкими уровнями приверженности независимо от сердечной этиологии. Отмечена некоторая гетерогенность в эффективности КР в снижении общей смертности в зависимости от наличия липидоснижающей терапии. Обнаружена корреляция между длительностью сеанса тренировки, максимальной интенсивностью упражнений и риском инфаркта миокарда, а также с увеличением потребности в чрескожной коронарной ангиопластике. Индивидуальный диапазон интенсивности ЛФК основан на пиковой ЧСС, достигнутой во время максимальных физических нагрузок, ограниченных клиническим состоянием. Минимальная интенсивность ЛФК в этих исследованиях составляла 68% максимальной ЧСС, увеличиваясь до 80% в верхней части предписанного диапазона. Соблюдение предписанного режима упражнений варьировало от 60 до 100% [1].

### **Влияние кардиореабилитации/лечебной физической культуры на смертность**

Исследование более 600 000 участников программы Medicare с ИБС показало снижение смертности на 21–34% через 5 лет после регистрации в программе КР. Метаанализ 63 РКИ с участием 914 000 пациентов показал, что КР значительно снижает смертность от ССЗ и частоту повторной госпитализации. Снижение риска смерти и инфаркта миокарда пропорционально числу сеансов КР [5]. Метаанализ 18 исследований, опубликованных в период с 2010 по 2015 г., с участием 7691 пациента выявил снижение смертности от ССЗ на 58% [15]. Девятилетнее наблюдение пациентов после аортокоронарного шунтирования, прошедших КР, выявило снижение частоты осложнений, госпитализаций и смерти от всех причин независимо от возраста, пола, предшествующего ин-

фаркта миокарда и диабета. Исследование 3975 пациентов после аортокоронарного шунтирования продемонстрировало снижение смертности от всех причин на 20% с помощью фазы 1 КР и на 40% с помощью фазы 2 КР [3]. Эффективность КР/ЛФК для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты инфаркта миокарда у пациентов с ИБС сохраняется при сравнении групп пациентов с различной сердечной этиологией, получавших различные виды обычной терапии и более/менее 150 мин тренировок в неделю. Хотя наибольшую долю включенных в метаанализ исследований и вмешательств составляли традиционные групповые программы контролируемых аэробных (и часто силовых) упражнений, существует широкий спектр вмешательств, включающий в себя программы домашней ходьбы и высокоинтенсивные интервальные тренировки, т. е. предписанная доза ЛФК варьировала в широких пределах. Тем не менее не удалось продемонстрировать эффективность какого-либо одного параметра упражнений, такого как интенсивность, частота, длительность сеанса или тип ЛФК, на снижение смертности. Напротив, обнаружено негативное влияние увеличения предписанной длительности тренировки на риск инфаркта миокарда и интенсивности на риск чрескожной коронарной ангиопластики [1].

Установлено положительное влияние регулярной ЛФК на смертность пациентов с ИБС как одного из основных факторов риска смерти от всех причин и от ССЗ. Систематические обзоры и метаанализы продемонстрировали снижение общей смертности от всех причин на 13–27% и смертности от ССЗ на 26–36%, связанное с КР. Метаанализ 25 рандомизированных и нерандомизированных исследований с участием 219 702 пациентов подтвердил значение КР в общем снижении смертности у пациентов с ИБС, после острого коронарного синдрома и после аортокоронарного шунтирования [16]. Кокрановский метаанализ 63 РКИ за 1970–2014 гг., включивший 14 486 пациентов с ИБС [7], и метаанализ только РКИ за 2010–2015 гг. (18 исследований, 7691 пациент) подтвердили роль контролируемых программ КР/ЛФК в снижении смертности от ССЗ, но не от всех причин [15]. Однако анализ исследований программ КР/ЛФК с контролем основных факторов риска развития ИБС показал значительное снижение смертности и от ССЗ, и от всех причин. Снижение общей смертности более выражено, если исключить исследования со специфической липидснижающей терапией [1, 15]. Хотя преимущества структурированной КР явно перевешивают риски, дополнительные данные по стратификации рисков и профилактическим стратегиям (например, о значении преду-

преждающих симптомов) могут помочь уменьшить частоту осложнений ССЗ, связанных с ЛФК. В настоящее время ведется разработка валидированной шкалы оценки физической активности, основанной на аэробной выносливости, которая прогнозирует смертность от ССЗ и смертность от всех причин [17].

Посещаемость сеансов КР негативно коррелирует со смертностью от всех причин, частотой обострений и повторных госпитализаций, факторами клинического риска (гиперлипидемией, гипертонзией, диабетом, курением) и позитивно — с медикаментозной и диетической приверженностью. Способность достичь целей лечения ассоциирована со знанием пациента персональных факторов риска, которое он должен получать на сеансах КР. Таким образом, эффект соблюдения назначенной КР/ЛФК играет важнейшую роль в достижении клинических результатов. Именно поэтому программы ЛФК, повышающие степень приверженности пациентов, важнее деталей конкретных компонентов программы. Учитывая наблюдаемый эффект высокой приверженности на улучшение результатов, самыми важными могут оказаться программы ЛФК, направленные на достижение более строгого соблюдения предписанного режима тренировок [1].

### **Влияние предписанной дозы лечебной физической культуры**

Метаанализ [18] не обнаружил влияния частоты или продолжительности сеансов ЛФК на улучшение физического состояния пациентов, однако наблюдается значимая взаимосвязь между максимальной интенсивностью упражнений, предписанной пациентам, и повышенным риском чрескожной коронарной ангиопластики. Вероятно, более интенсивные упражнения вызывают повышенную потребность в кислороде (в результате увеличения ЧСС) и ишемию миокарда, которая не наблюдается при меньшей интенсивности [1]. Специфический высокоэнергетический (3000–3500 ккал/нед.) режим ЛФК для пациентов с сердечной недостаточностью, страдающих избыточным весом или ожирением, с использованием менее интенсивных (50–60% пикового  $VO_2$ ), но более частых и продолжительных тренировок приводит к значительно большей потере веса и повышению чувствительности к инсулину по сравнению со стандартными протоколами умеренной интенсивности [2]. По другим данным, наряду с интенсивностью ЛФК важную роль играют частота и оптимальное «дозирование» сеансов. Тридцатиминутные сеансы увеличили эластичность сосудов и улучшили антиоксидантный баланс; однако эти преимущества были утрачены, когда продол-

жительность сеанса увеличили до 60 мин. Чрезмерное увлечение ЛФК не связано с уменьшением риска развития сосудистых заболеваний [19].

### **Влияние кардиореабилитации/лечебной физической культуры на психологическое здоровье и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний**

Участие пациентов с депрессией после тяжелых осложнений ССЗ в программе КР уменьшило депрессивные симптомы на 63% ( $p < 0,0001$ ). Смертность пациентов с депрессией, прошедших КР, на 73% ниже, чем пациентов с депрессией, которые не завершили КР ( $p=0,0005$ ). Уменьшение депрессивных симптомов и смертности связано с улучшением физической формы. Комплексные программы КР, в которых уделяется внимание и другим факторам сердечного риска, таким как гиперлипидемия, гипертония и курение, снижают уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и АД [2, 5, 15], что указывает на критическую роль модификации факторов риска во вторичной профилактике ИБС [2].

### **Виды лечебной физической культуры**

Хотя не существует стандартного плана ЛФК для всех пациентов с сердечной недостаточностью, индивидуализированная КР, исходящая из общих рекомендаций Американской ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации (American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, AACVPR) [20] и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, EACPR) [8], обеспечивает оптимальные результаты. Правильно подобранная КР с использованием комбинаций различных режимов упражнений, акцентирующих двусторонние движения больших мышц, их частоты и продолжительности, может привести к повышению переносимости физической нагрузки с незначительным риском неблагоприятных событий [12]. Наиболее распространенные виды ЛФК — тренировки на выносливость (аэробные тренировки), высокоинтенсивный интервальный тренинг и силовой тренинг [21].

### **Аэробные тренировки**

В кардиореабилитационных центрах оптимальная ЛФК обычно начинается с предварительного тренинга, лимитированного симптоматикой и переносимостью физической нагрузки, после чего выполняются индивидуально подобранный комплекс контролируемых аэробных упражнений и короткая

фаза «охлаждения». Аэробный комплекс состоит из 20–60-минутных упражнений 3–5 дней/нед. с физической нагрузкой 50–80% от максимальной [3]. Метаанализ крупных РКИ по изучению эффективности аэробных тренировок различной интенсивности для повышения физической выносливости при сердечной недостаточности показал, что контролируемые программы КР, включающие в себя умеренные (40–60% максимальной нагрузки), энергичные и/или интенсивные (>60% максимальной интенсивности) тренировочные занятия  $\geq 2$  дней/нед. ( $\geq 45$  мин/сеанс) в течение  $\geq 4$  нед. вызывают значительное увеличение  $VO_2peak$  по сравнению с пациентами, прошедшими тренировку низкой интенсивности. Контролируемая аэробная тренировка при сердечной недостаточности ассоциирована со снижением смертности от всех причин и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Предполагается, что улучшение окислительных метаболических механизмов, специфичных для ремоделирования скелетных мышц, эндотелиальной функции, увеличение микроциркуляции, плотности митохондрий, ферментативной активности играют значимую роль в этих процессах [12].

### **Силовые тренировки**

Упражнения с сопротивлением (силовые тренировки), включенные в ЛФК пациентов с ИБС и ХСН относительно недавно, увеличивают мышечную массу. Увеличение мышечной массы у пациентов всех возрастов ассоциировано с увеличением мышечной силы, плотности костной ткани, процентным содержанием жира в организме, безжировой массой, реакцией инсулина на глюкозную стимуляцию, базальным уровнем инсулина, чувствительностью к инсулину и АД [21].

Силовые тренировки первоначально считались опасными при ССЗ из-за быстрого увеличения ЧСС и АД, однако выяснилось, что силовые упражнения можно безопасно выполнять в рамках КР до 90% от максимального веса, который пациент может поднять [22]. У всех пациентов с ХСН силовые тренировки средней и средневысокой интенсивности приводят к улучшению сердечной и сосудистой функции, увеличению мышечной силы, аэробной емкости и  $VO_2peak$ , улучшению общего физического состояния без повышенного риска побочных эффектов. Увеличение  $VO_2peak$  представляет особый интерес при индивидуализации программы упражнений, чтобы вызвать желаемую физиологическую адаптацию больных. Этот клинически важный объективный критерий принят в подтверждение гипотезы о том, что дисфункция скелетных мышц при

сердечной недостаточности играет ключевую роль в непереносимости физической нагрузки и прогнозе у пациентов с сердечной недостаточностью [12, 23]. Постепенное усиление силовой тренировки путем изменения частоты, времени и интенсивности может существенно увеличить мышечную силу и уменьшить риск смерти. Для КР рекомендована силовая тренировка низкой/умеренной интенсивности с 10–15 повторениями каждого упражнения. Однако существует зависимость доза–ответ в отношении интенсивности силовой тренировки, и мышечная сила увеличивается с повышением интенсивности тренировки даже у людей в возрасте 65 лет. Авторы метаанализа [24] считают, что включение высокоинтенсивной силовой тренировки в КР больных ИБС способствует более раннему возвращению к обычной жизни, т. е. более быстрому достижению целей КР, чем силовой тренировки низкой интенсивности [24].

### **Тренировки на выносливость**

Это тип физической активности, который выполняется в течение длительного периода времени при постоянной нагрузке субмаксимальной интенсивности для увеличения ЧСС. Тренировка на выносливость — самый распространенный вид аэробной тренировки в повседневной жизни: к нему относятся прогулки, скандинавская ходьба, бег, езда на велосипеде, беговые лыжи и плавание. Тренировки на выносливость надежно и воспроизводимо улучшают работоспособность и эффективно снижают смертность от ССЗ и от всех причин. У пациентов со стабильной ИБС три часовых сеанса тренировки на выносливость в неделю с интенсивностью 75–80% максимальной ЧСС за 6 нед. увеличили физическую работоспособность на 21% [21].

Уменьшение ишемии миокарда как положительный эффект тренировки на выносливость сохраняется, если пациенты продолжают тренироваться. У пациентов с нарушенной функцией левого желудочка при ХСН тренировка на выносливость повышает  $VO_{2peak}$ , физическую работоспособность, уменьшает частоту госпитализаций и смертность от всех причин. Связь между длительным выполнением тренировок на выносливость и клиническим результатом наблюдали у пациентов, которые выполняли программу тренировок в течение 10 лет с очень высоким уровнем соблюдения режима терапии. Тренинг умеренной интенсивности (2 раза/нед.) в течение 10 лет поддерживал стойкое улучшение качества жизни, связанное с повышением переносимости физической нагрузки и сокращением числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

В последние годы лечение пациентов с сердечной недостаточностью при сохраненной фракции выброса с помощью ЛФК привлекает внимание, поскольку фармакотерапия приносит только ограниченную пользу пациентам этой группы [21]: 15 мин в день тренировки на выносливость средней интенсивности снижают смертность от всех причин на 14% и увеличивают продолжительность жизни на 3 года [25]. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) рекомендует 30-минутные тренировки умеренной и высокой интенсивности до 3–5 дней/нед. общей продолжительностью не менее 150 мин/нед. [8]. Несмотря на некоторые различия, все рекомендации поддерживают мнение о том, что пациенты с ИБС должны тренироваться 3–5 раз/нед. в течение 30–60 мин/день с минимальной продолжительностью в неделю 150 мин при интенсивности 70% от максимальной ЧСС (ЧСС<sub>макс</sub>). Помимо улучшения физического состояния, тренировки на выносливость также помогают значительно уменьшить тревожность, депрессию и суицидальные мысли [21].

### **Высокоинтенсивный интервальный тренинг**

Это чередование коротких периодов интенсивных упражнений с периодами активного восстановления. Протоколы высокоинтенсивного интервального тренинга, используемые в КР пациентов с ИБС и ХСН, различаются в отношении определения «интервала высокой интенсивности»: 90–95% ЧСС<sub>макс</sub>, 80–90% ЧСС<sub>макс</sub>, 90%  $VO_{2peak}$  [2, 26]. Продолжительность и количество повторений максимальной нагрузки варьируют. Авторы РКИ EXCITE [27] сообщили об одинаково значимом увеличении коллатерального коронарного кровотока в ответ на высокоинтенсивный интервальный тренинг средней и высокой интенсивности. Другие клинические исследования показали, что у пациентов с ИБС и ХСН высокоинтенсивный интервальный тренинг превосходит тренировки на выносливость в отношении улучшения физической работоспособности (по  $VO_{2peak}$ ) [21]. Метаанализы исследований с протоколами ЛФК высокой и средней интенсивности выявили преимущество высокоинтенсивного интервального тренинга перед непрерывными тренировками средней интенсивности, используемыми в качестве текущего стандарта КР, в улучшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы [28] и увеличении  $VO_{2peak}$  [29]. Масштабные национальные исследования по всему миру, в том числе исследование 416175 пациентов [30], поддерживают эти данные. Высокоинтенсивный

интервальный тренинг ассоциирован с более значительным изменением ремоделирования левого желудочка, чем ЛФК более низкой интенсивности [2].

У пациентов со стабильной ишемической кардиомиопатией, рандомизированных либо в группу непрерывной тренировки средней интенсивности при 70% ЧСС<sub>макс</sub>, либо в группу высокоинтенсивного интервального тренинга при 95% ЧСС<sub>макс</sub>, продемонстрировано увеличение  $VO_2\text{peak}$  на 14% в группе непрерывной тренировки и на 46% в группе высокоинтенсивного интервального тренинга. Высокоинтенсивный интервальный тренинг также улучшает функцию эндотелия и увеличивает фракцию выброса левого желудочка в большей степени, чем непрерывные тренировки [3]. Однако интенсивность нагрузки не влияет на эффективность ЛФК в снижении смертности или предотвращении инфаркта миокарда в долгосрочной перспективе [1].

### **Комбинированный аэробный и силовой тренинг**

Рассматривая уникальную для сердечной недостаточности патологию скелетных мышц и эффекты аэробных и силовых тренировок на биоэнергетические пути, из общих соображений можно предположить, что максимальная польза может быть получена с помощью контролируемых гибридных программ, включающих в себя структурные компоненты и аэробной, и силовой тренировки. Эта гипотеза подтверждена тем, что комбинированные программы аэробной и силовой ЛФК восстанавливают глобально нарушенную интегральную цепь транспорта  $O_2$ , силу скелетных мышц, периферическую микроциркуляцию, системную гемодинамику и  $VO_2\text{peak}$ , что приводит к увеличению переносимости физической нагрузки и улучшению прогноза сердечной недостаточности [12]. Метаанализ [24] продемонстрировал повышение  $VO_2\text{peak}$  и максимальной работоспособности, особенно при сочетании комбинированного аэробного и силового тренинга с дыхательными упражнениями. Увеличение  $VO_2\text{peak}$  при комбинированном тренинге высокой интенсивности значительнее, чем при комбинированном тренинге низкой или средней интенсивности. Достаточно надежные данные систематических обзоров и метаанализов исследований, сравнивших комбинированный тренинг с аэробной и силовой тренировкой в отношении кардиореспираторной выносливости,  $VO_2\text{peak}$ , мышечной массы, мышечной силы, максимальной работоспособности (измеренной по длительности тренировки) у пациентов с ССЗ, продемонстрировали значительный эффект в пользу комбинированного тренинга независимо от интенсивности силового компонента [24].

### **Сердечно-легочный нагрузочный тест**

Если у пациентов с ССЗ во время ЛФК появляются такие симптомы, как боль в груди, одышка и/или усталость ног, их нельзя игнорировать, даже если результаты обследования в состоянии покоя отрицательны. Для выявления изменений гемодинамики во время ЛФК у пациентов с ССЗ используют сердечно-легочный нагрузочный тест с протоколом ЛФК постепенно возрастающей интенсивности. Этот протокол позволяет выяснить, как изменяется потребность в кислороде, какая интенсивность упражнений вызывает стенокардию, и определить тяжесть расстройства.

Газоанализатор измеряет содержание  $O_2$  и  $CO_2$  во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, рассчитывает  $VO_2$ , измеряет дыхательный объем и скорость дыхания. По этим параметрам рассчитывается минутная вентиляция (VE). Используя  $VO_2$ , объем выводимого  $CO_2$  ( $VCO_2$ ), VE и ЧСС, рассчитывают отношения  $VE/VCO_2$ ,  $VE/VO_2$  и  $VO_2/ЧСС$ . Газоанализатор также измеряет парциальное давление  $O_2$  и  $CO_2$  в конце спокойного выдоха.  $VO_2$  уменьшается в случае альвеолярной гиповентиляции, ограничения легочного артериального потока, сердечной дисфункции, периферической сосудистой недостаточности, дисфункции скелетных мышц и перераспределения кровотока, т.е. этот параметр отражает факторы, детерминирующие  $VO_2$  — функции легких, скелетных мышц, сердца, легочных и периферических сосудов, вегетативных нервов [31]. Когда процент  $VO_2\text{peak}/ЧСС$  непропорционально меньше процента  $VO_2\text{peak}$ , это означает, что во время тренировки нарушается сердечная функция. Когда процент  $VO_2\text{peak}/ЧСС$  больше процента  $VO_2\text{peak}$ , первичная причина снижения переносимости физической нагрузки заключается в дисфункции скелетных мышц, кроме тех случаев, когда пациент принимает блокаторы бета-адренергических рецепторов, так как бета-блокаторы увеличивают  $VO_2/ЧСС$  [32]. Если коронарный стеноз достаточно тяжелый, чтобы вызвать дисфункцию миокарда,  $VO_2/ЧСС$  не достигает стандартного значения, если коронарный артериальный стеноз не так тяжел, чтобы ишемия миокарда влияла на функцию желудочка,  $VO_2/ЧСС$  достигает нормального значения. Таким образом,  $VO_2/ЧСС$  определяет степень тяжести стенокардии.  $VE/VCO_2$  при ССЗ определяется в основном легочным кровотоком, если у пациента нет тяжелой легочной недостаточности. При ресинхронизирующей терапии следует определить оптимальную атриовентрикулярную задержку, чтобы получить наиболее благоприятный эффект. Поскольку толерантность к физической нагрузке пациента, нужда-

ющегося в сердечной ресинхронизирующей терапии, очень низка, используют нагрузку, соответствующую очень низкой повседневной активности. При этой интенсивности нагрузки атриовентрикулярная задержка дает наибольшее  $VO_2/ЧСС$  и самый низкое  $VE/VCO_2$  [31]. Если сердечная функция зависит от постнагрузки вместо преднагрузки (механическое напряжение мышцы желудочка сердца в момент времени перед началом систолы желудочка), сердечный выброс ритмически изменяется из-за флуктуации диаметра аорты. Это приводит к колебательному паттерну  $VO_2$ ,  $VCO_2$  и  $VE$ . Прогноз для пациентов с колебательной вентиляцией неблагоприятный, но может быть улучшен с помощью КР [33].

Частота повторных госпитализаций снижается у пациентов, которым была проведена КР/ЛФК, при наблюдении пациентов в течение последующих 12 мес. Исследование клиники Майо (2991 пациент с инфарктом миокарда) [34], Кокрановский обзор 2016 г. [7], метаанализ В. Rauch и соавт. (219 702 пациента с ИБС, острым коронарным синдромом и после аортокоронарного шунтирования) [16] и многие другие сообщили о снижении риска повторной госпитализации, связанного с КР.

### **Нарушение дыхания во сне**

Нарушение дыхания во сне в форме синдрома обструктивного апноэ во сне (ОАС), или апноэ центрального происхождения, — важный фактор сердечно-сосудистого риска, который характеризуется повторяющимися эпизодами коллапса верхних дыхательных путей во время сна. В целом 53% пациентов, попадающих в программы КР, имеют либо ОАС, либо высокий риск развития ОАС [35]. Пациенты с нарушением дыхания во сне имеют значительно больший объем инфарктной зоны миокарда и менее выраженное уменьшение размера инфаркта в течение 3 мес после острого инфаркта миокарда. У пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим ОАС значительно уменьшены фракция выброса левого желудочка и индекс сократимости. Из-за гемодинамических нарушений, связанных с ОАС, пациенты подвержены риску возникновения неблагоприятных последствий ЛФК. Именно поэтому раннее распознавание и лечение ОАС должно быть важной частью КР. Основу лечения ОАС при сердечной недостаточности составляет создание постоянного повышенного давления в дыхательных путях путем неинвазивной вентиляции. Это улучшает систолическую функцию, АД, сердечный ритм и уменьшает частоту повторной госпитализации больных сердечной недостаточностью с сопутствующей ОАС. Учитывая потенциальные преимущества для ускорения

восстановления пациентов с ССЗ, улучшения когнитивных функций и качества жизни, скрининг и лечение ОАС следует включить в КР в качестве неотъемлемого компонента терапии этих пациентов [36].

### **Молекулярные механизмы эффектов лечебной физической культуры**

ЛФК вызывает изменения в скелетных мышцах, эндотелии и миокарде на клеточно-молекулярном уровне. Повышенные метаболические потребности во время ЛФК активируют деление митохондрий и энергетические пути в этих органеллах [26]. Увеличение количества митохондрий в мышцах способствует преобладанию окисления жиров над окислением углеводов, благоприятно влияет на ремоделирование сердца и приводит к улучшению сердечной деятельности [37]. Эти эффекты связаны с активацией ангиогенеза в скелетных мышцах, опосредованной  $\beta$ -адренергической стимуляцией роста капилляров ангиогенными факторами VEGF (vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов), PDGF (platelet-derived growth factor — тромбоцитарный фактор роста) и IGF-1 (insulin-like growth factor 1 — инсулиноподобный фактор роста 1), экспрессирующимися пропорционально физической нагрузке [38].

Патологическое кардиальное ремоделирование тесно связано с нейрогуморальной активацией, вызванной усилением симпатического и ослаблением парасимпатического тонуса, и является фактором риска внезапной сердечной смерти после острого инфаркта миокарда [39]. ЛФК способствует стойкому увеличению парасимпатического тонуса и улучшает прогноз [40]. Соответственно, эктопические сокращения желудочков менее распространены у пациентов, проходящих КР/ЛФК после инфаркта миокарда [2]. Улучшение состояния сердечно-сосудистой системы связано с уменьшением реакции ЧСС и АД на ЛФК посредством изменения продукции альдостерона. Уменьшение концентрации альдостерона снижает симпатический тонус в дополнение к эффектам других ЛФК-индуцированных модуляторов парасимпатической активности, таких как адреномедуллин плазмы и натрийуретические пептиды. Эти молекулы снижают АД, улучшая функцию эндотелия [41].

ЛФК защищает от оксидантного стресса, увеличивая биодоступность оксида азота, который обладает антигипертензивными эффектами, и снижая уровни системных воспалительных маркеров у физически активных людей с ИБС — С-реактивного белка и адгезионной молекулы VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) по сравнению с их уровнями у малоподвижных людей. Кроме того, при постепенном увеличении физической активности уровни

адипонектина повышаются, а уровни интерлейкина 6 (IL-6), провоспалительных адипокинов лептина и резистина снижаются, что способствует подавлению системного воспаления [42, 43]. У пациентов с сердечной недостаточностью при регулярной ЛФК снижается локальная экспрессия фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  и IL-6 в скелетных мышцах по сравнению с малоподвижными пациентами. ЛФК улучшает липидный профиль: снижает уровень общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень липопротеинов низкой плотности у пациентов с ИБС [2].

Атрофия скелетных мышц является сильным предиктором смертности. Потеря мышечной массы обусловлена в основном убиквитин-протеасомной системой деградации белка и миостатин-опосредованным сигналингом. В скелетной мышце экспрессируются убиквитинлигазы MuRF1 и MAFbx, которые считаются маркерами атрофии мышц. В скелетных мышцах пациентов с ХСН и ИБС обнаружена повышенная экспрессия белков MuRF1 и MAFbx. ЛФК (тренировка на выносливость в течение 10 нед.), выполняемая пациентами с сердечной недостаточностью при 70% VO<sub>2peak</sub>, снижает экспрессию MuRF1 и MAFbx и уменьшает кахексию мышц [21].

Миостатин, член семейства факторов клеточного роста и дифференцировки TGF (transforming growth factor), продуцируемый миоцитами, является негативным аутокринным регулятором мышечной массы. В экспериментальных моделях инфаркта миокарда показана непосредственная регуляция атрофии скелетных мышц сердечным миостатином [44]. В скелетных мышцах пациентов с ХСН экспрессия миостатина значительно повышена [21]. ЛФК (тренировка на выносливость в течение 12 нед., ежедневно при 60% от ЧСС<sub>макс</sub>) привела к снижению экспрессии миостатина, демонстрируя обратимость кахексии при ХСН [45]. Эти факты позволяют предположить активную роль этой молекулы в повреждении миокарда, а также протективную роль ингибиторов миостатина (например, фоллистатина), индуцированных ЛФК и опосредующих восстановление после острого эпизода ИБС [25].

Помимо усиленной деградации белка, на мышечную массу влияет регуляция синтеза белка анаболическими факторами. Одним из наиболее сильных анаболических факторов является фактор IGF-I (insulin-like growth factor I — *инсулиноподобный фактор роста I*). В биоптатах мышц пациентов со стабильной ИБС через 8 нед. после тренировки на выносливость низкой интенсивности значительно повышены уровни мРНК IGF-I. Выполнение ЛФК в течение 6 мес привело к увеличению экспрес-

сии IGF-I в скелетных мышцах пациентов с ХСН на 81%. Кроме того, упражнения влияют на экспрессию никотинацетилхолиновых рецепторов и целостность нервно-мышечных соединений [21].

Одной из причин одышки у пациентов с ХСН является дисфункция дыхательных мышц. В биоптатах инспираторных мышц диафрагмы пациентов с ХСН наблюдается сдвиг соотношения волокон от типа II к типу I (в отличие от периферических мышц конечностей, где происходит сдвиг от типа I к типу II) и уменьшено содержание тяжелой цепи миозина. Миофибриллярные белки очень восприимчивы к окислительному повреждению, которое вызывает карбонилирование и нитрирование саркомерных белков и способствует уменьшению мышечной силы. В биоптатах скелетных мышц пациентов с ХСН после 6 мес ЛФК нитрирование белков уменьшено на 35%. Карбонилирование сократительных белков (актина и тяжелой цепи миозина) обусловлено увеличением продукции ROS. ЛФК повышает экспрессию глутатионпероксидазы и предотвращает карбонилирование белков, митохондриальные и функциональные нарушения диафрагмы [46].

У больных ХСН и ИБС нарушены биогенез митохондрий и продукция аденозинтрифосфата. ЛФК стимулирует продукцию аденозинтрифосфата, коррелирующую с увеличением VO<sub>2peak</sub>, объема и плотности митохондрий, активирует митохондриальное дыхание. При увеличении напряжения ламинарного сдвига во время ЛФК активация рецепторов VEGFR2 и адгезионной молекулы PECAM1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1) инициирует сигнальный каскад, активирующий эндотелиальную нитрооксидсинтазу eNOS, которая в свою очередь стимулирует биогенез митохондрий. Снижение активности eNOS участвует в патогенезе атеросклероза, гипертензии и ХСН. ЛФК активирует экспрессию eNOS, а также антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [21, 25].

Эндотелиальная дисфункция является предиктором развития атеросклероза и ССЗ и часто используется в клинических исследованиях как суррогатная конечная точка [47]. В сосудистой ткани экспрессируются специфические микроРНК (miR), регулирующие окислительно-восстановительный статус и функцию эндотелия. Модулируя экспрессию miR-221, miR-21, miR-17 и miR-92a, ЛФК (тренировка на выносливость) способствует улучшению эндотелиальной функции. MiR-21 участвует в гемодинамически индуцированной активации eNOS и увеличении продукции оксида азота, тогда как ингибирование miR-21 отменяет эту активацию. Эндотелиальная miR-92a идентифицирована как

atheromiR, экспрессия которой регулируется сочетанием низкого напряжения сдвига и атерогенных окисленных липопротеинов низкой плотности. Гиперэкспрессия miR-92a непосредственно подавляет экспрессию eNOS. Дефицит miR-126 в эндотелиальных клетках вовлечен в процесс сосудистого ремоделирования и атерогенеза. Воздействие ламинарного напряжения сдвига на эндотелий приводит к двукратному повышению экспрессии miR-126. Кроме того, снижение уровня miR-696 и miR-378 в скелетных мышцах после 12 нед. ЛФК (силовая тренировка) способствует биогенезу митохондрий и коррелирует с увеличением мышечной массы тела [21].

Ряд метаанализов привел к выводу, что ЛФК (тренировка на выносливость) улучшает фракцию выброса левого желудочка на 30–35%, отменяет ремоделирование левого желудочка, улучшает конечно-диастолический и конечно-систолический объем. Из-за невозможности молекулярного анализа миокарда можно только предположить, что наблюдаемые эффекты являются вторичными по отношению к уменьшению постнагрузки, улучшению АД и эндотелиальной функции. На экспериментальных моделях ХСН показано, что ЛФК влияет на убиквитин-протеасомную систему и экспрессию миостатина не только в скелетных мышцах, но и миокарде, а также на катаболическую/анаболическую систему, обмен  $Ca_2$  и пролиферацию стволовых клеток. Четырехнедельный тренинг животных с ХСН на беговой дорожке подавляет активность убиквитин-протеасомной системы и миостатина в миокарде, улучшает сократимость кардиомиоцитов, нормализуя обмен и транспорт  $Ca_2$ , концентрация которого в саркоплазматическом ретикулуме сердечной мышцы уменьшена при ХСН.

Парадигма, согласно которой сердце является органом, не способным к регенерации, изменилась. Эндогенные сердечные стволовые клетки обнаружены в биоптатах грызунов, собак и человека. Обновление кардиомиоцитов происходит на уровне 1 и 0,45% в год в возрасте 25 и 75 лет соответственно. Сердце взрослого человека реагирует на увеличение нагрузки активацией эндогенных сердечных стволовых клеток. ЛФК увеличивает количество вновь образованных кардиомиоцитов, особенно при интенсивных тренировках (85–90%  $VO_{2peak}$ ), по сравнению с тренировками на выносливость (55–60%  $VO_{2peak}$ ). Капиллярная плотность также увеличивается, уравнивая генерацию новых кардиомиоцитов. На молекулярном уровне физическая нагрузка подавляет экспрессию транскрипционного фактора C/EBP $\beta$ , который негативно контролирует пролиферацию кардиомиоцитов. Снижение экспрессии C/EBP $\beta$  приводит

к улучшению сердечной функции и повышению устойчивости к патологическому ремоделированию и развитию сердечной дисфункции. Препараты, которые подавляют экспрессию C/EBP $\beta$  в сердце, могут иметь клиническую ценность при ССЗ [21].

### *Экспрессия и секреция миокинов клетками скелетных мышц*

Кахексия, саркопения, ХСН, ИБС, гипертония и цереброваскулярные заболевания связаны с хроническим воспалением, иммуновоспалительной активацией (повышенным уровнем некоторых цитокинов в циркуляции). Регулярная ЛФК предотвращает начало и развитие многих хронических заболеваний, в том числе ССЗ, рака и деменции. Защитные эффекты физической активности связаны с мышечным продуцированием во время и после мышечного сокращения пептидных медиаторов системных эффектов тренинга — миокинов. Скелетные мышцы представляют собой секреторный орган, способный выделять сотни миокинов, которые аутокринно, паракринно и эндокринно активируют специфические метаболические пути в различных тканях. Группу миокинов, высвобождаемую скелетной мышцей в ответ на физические упражнения, определяют как факторы физической активности, которые секретируются в циркуляцию и действуют «гормоноподобным» способом. К ним относятся интерлейкины IL-6, IL-8, IL-15, MCP1 и миостатин. Только об этих молекулах имеется информация в контексте КР [25].

Типичный миокин IL-6 ответственен за высокую метаболическую активность во время физических упражнений, обеспечивающую энергию для сокращения мышц во время тренировки. IL-6 экспрессируется мышечными волокнами обоих типов (I и II) в ответ на сокращение мышцы и действует локально через сигнальный комплекс IL-6Ra/gp130R $\beta$  для усиления поглощения глюкозы и окисления липидов. При физической активности IL-6 играет эндокринную роль: усиливается синтез глюкозы в печени, повышаются уровни циркулирующего инсулина. У пациентов с ХСН ЛФК уменьшает экспрессию IL-6 в скелетных мышцах, хотя базовые уровни IL-6 у этих пациентов выше, чем у здоровых людей. Продукция IL-6 сокращающейся скелетной мышцей является основным источником IL-6 в циркуляции и объясняет индуцированное упражнением повышение его уровня в плазме. Хотя при атеросклерозе регулярные тренировки снижают плазменные уровни IL-6, во время острой физической нагрузки повышенные уровни IL-6 служат для поддержания мышечного и немusшечного метаболизма. Адаптация к тренировкам делает роль IL-6 менее необхо-

димой, циркулирующий уровень его снижается, и во избежание неблагоприятных эффектов хронического повышения ИЛ-6 усиливается клиренс этого цитокина через гепатовисцеральный кровоток.

КР/ЛФК (12–15 нед. упражнений на выносливость) заметно снижает уровни воспалительного маркера атеросклероза хемокина ИЛ-8 у пациентов с ИБС и множественными сердечно-сосудистыми факторами риска.

ИЛ-15 — миокин, синтезируемый в скелетных мышцах человека, который оказывает анаболическое действие на рост мышц. Существует негативная связь между уровнями ИЛ-15 в плазме и жировой массой. Концентрация мРНК ИЛ-15 в скелетной мышце повышается после физической активности, особенно после регулярных тренировок.

МСР1 (monocyte chemotactic protein) — хемокин, высвобождаемый в кровоток из скелетной мышцы после определенных видов упражнений, таких как марафонский бег или силовая тренировка большой продолжительности. После систематической ЛФК у пациентов с ХСН и ИБС поведение плазматического МСР1 аналогично поведению ИЛ-6, ИЛ-8 и других провоспалительных и проатеросклеротических медиаторов: их уровни снижаются.

Экспрессия и секреция миокинов в кровоток скелетной мышцей во время сокращения предполагает связь между миокинами и метаболизмом как в физиологических, так и в патологических состояниях. Поскольку циркулирующие маркеры воспаления хронически повышены при ССЗ, подавление их экспрессии, вызванное физической активностью, может играть определенную роль в лечении этих заболеваний [25].

**Гипертензия.** Основные руководства указывают, что ежедневные упражнения играют фундаментальную роль в профилактике и лечении гипертонии [48]. Метаанализ РКИ показал, что регулярные аэробные тренировки на выносливость наиболее эффективно снижают уровень АД у больных гипертензией, заметное снижение АД обнаружено и у предгипертензивных субъектов. Некоторые данные свидетельствуют о генетической связи между физической нагрузкой и снижением АД. Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), аполипопротеина Е (АроЕ) и липопротеинлипазы (LPL) обнаружен у больных гипертонией, у которых АД и сердечно-сосудистый риск могут быть уменьшены регулярной ЛФК. У лиц с генотипами *ACE II* (insertion/insertion) и *ACE ID* (insertion/deletion), *LPL PvuII<sup>+/+</sup>* и *LPL HindIII<sup>+/+</sup>* АД снижается с помощью тренировки в большей степени, чем у индивидов с генотипами *ACE DD* (deletion/deletion), *LPL PvuII<sup>+/-</sup>*, *PvuII<sup>-/-</sup>*, *HindIII<sup>+/-</sup>* и *HindIII<sup>-/-</sup>*. Трениров-

ки снижают АД у лиц с генотипами *АРОЕ3* и *АРОЕ4*, но не *АРОЕ2*. Эти данные согласуются с данными фармакогенетики о том, что знание генотипа по *АРОЕ*, *АСЕ* и *LPL* помогает индивидуально подбирать антигипертензивные препараты и препараты, которые улучшают липидный профиль [25].

**ХСН.** Хотя основным пораженным органом при ХСН является сердце, у многих больных дисфункция скелетных мышц преобладает над нарушением гемодинамики, вызванным дисфункцией сердца. ЛФК (аэробные тренировки) на протяжении 4–6 мес увеличивают приток крови к периферической мускулатуре и повышают переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСН. Эти изменения сопровождаются снижением экспрессии воспалительных медиаторов TNF $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 скелетными мышцами и системного воспаления [25].

**ИБС.** Продемонстрировано стойкое снижение уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, INF $\gamma$ , а также значительное повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 после 12-недельной программы КР/ЛФК у пациентов с ИБС независимо от терапии статинами и потери веса. Значительное снижение концентрации ИЛ-8 обнаружено у пациентов, перенесших операцию на сердце, после 15-дневной КР/ЛФК. Эти данные показывают, что общий эффект КР/ЛФК у пациентов с ИБС заключается в уменьшении хронического воспаления [25].

## Обсуждение

Имеющиеся данные РКИ, систематических обзоров и метаанализов убедительно свидетельствуют о положительной роли КР/ЛФК у широкого спектра пациентов с ССЗ — сокращении числа рецидивов и повторных госпитализаций, снижении инвалидизации и смертности, повышении кардиореспираторной выносливости, мышечной силы и качества жизни. Включение КР/ЛФК в комплексную программу лечения позволяет значительно улучшить исходы после сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф. Все описанные методы ЛФК оказывают благотворное влияние как на пациентов, так и на здоровых людей. Регулярная физическая активность улучшает контроль факторов сердечно-сосудистого риска (липидный профиль, гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину, АД), улучшает вегетативный тонус, эндотелиальную и сердечную функцию, усиливает коронарный кровоток. Кроме того, физическое воздействие, охватывающее физиологию сердечно-сосудистой, легочной, нейрогормональной и скелетно-мышечной систем, играет фундаментальную роль в первичной и вторичной профилактике

ССЗ, модулируя хроническое воспаление, о котором свидетельствуют уровни циркулирующих воспалительных медиаторов, непосредственно связанных с большинством хронических заболеваний. Совершенствование программ ЛФК способствует дальнейшему повышению эффективности КР. Вклад каждого компонента КР требует уточнения в целях ее оптимизации и индивидуализации.

В последние годы кардиологи и специалисты в области КР пришли к пониманию молекулярных изменений в скелетных мышцах, эндотелии и миокарде, ответственных за непереносимость физической нагрузки, свойственной пациентам с сердечной недостаточностью. Стало известно, что ЛФК вызывает полезные эффекты многофакторным способом. Значительный массив данных свидетельствует о преимуществах регулярной умеренно-интенсивной физической активности при лечении ИБС на молекулярном и физиологическом уровне.

### Заключение

Несмотря на очевидные клинические преимущества программ КР и рекомендации профессиональных обществ, использование и посещаемость КР остаются недостаточными. Повышение способности человека вернуться к повседневной жизни, включая бытовую и профессиональную деятельность, определено как важная цель КР. Следует предпринять дальнейшие усилия для использования комплексных программ КР, которые могут быть адаптированы к индивидуальным потребностям пациентов.

### Список литературы / References

1. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomised controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. *Sports Med Open*. 2017;3(1):19. doi: 10.1186/s40798-017-0086-z
2. Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):103–114. doi: 10.1016/j.pcad.2017.07.002
3. McMahan SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):420–425. doi: 10.1016/j.tcm.2017.02.005
4. Pesah E, Supervia M, Turk-Adawi K, Grace SL. A Review of cardiac rehabilitation delivery around the world. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):267–280.
5. Shah NP, AbuHaniyeh A, Ahmed H. Cardiac rehabilitation: current review of the literature and its role in patients with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11936-018-0611-5
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354–2394. doi: 10.1161/CIR.000000000000133
7. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
9. Bravo-Escobar R, González-Represas A, Gómez-González AM, et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):66. doi: 10.1186/s12872-017-0499-0
  10. Hwang R, Bruning J, Morris NR, et al. Home-based telerehabilitation is not inferior to a centre-based program in patients with chronic heart failure: a randomised trial. *J Physiother*. 2017;63(2):101–107. doi: 10.1016/j.jphys.2017.02.017
  11. Buckingham SA, Taylor RS, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: abridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(2):e000463. doi: 10.1136/openhrt-2016-000463
  12. Van Iterson EH, Olson TP. Therapeutic targets for the multi-system pathophysiology of heart failure: exercise training. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(11):87. doi: 10.1007/s11936-017-0585-8
  13. Pressler A, Christle JW, Lechner B, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: a randomized pilot trial. *Am Heart J*. 2016;182:44–53. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.007
  14. Lawler PR, Fillion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162(4):571–584.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.017
  15. Van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;232:294–303. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.125
  16. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and metaanalysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(18):1914–1939. doi: 10.1177/2047487316671181
  17. Nes BM, Gutvik CR, Lavie CJ, et al. Personalized Activity Intelligence (PAI) for prevention of cardiovascular disease and promotion of physical activity. *Am J Med*. 2017;130(3):328–336. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.031
  18. Uddin J, Zwisler A-D, Lewinter C, et al. Predictors of exercise capacity following exercise-based rehabilitation in patients with coronary heart disease and heart failure: a meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(7):683–693. doi: 10.1177/2047487315604311
  19. Armstrong ME, Green J, Reeves GK, et al. On behalf of the Million Women Study Collaborators. Frequent Physical Activity May Not Reduce Vascular Disease Risk as Much as Moderate Activity: Large Prospective Study of Women in the United Kingdom. *Circulation*. 2015;131(8):721–729. doi: 10.1161/circulationaha.114.010296
  20. American Association of Cardiovascular Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs-(with web resource). Champaign: Human Kinetics; 2013. 336 p.
  21. Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(1):H72–H88. doi: 10.1152/ajpheart.00470.2016
  22. Yamamoto S, Hotta K, Ota E, et al. Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiol*. 2016;68(2):125–134. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.005
  23. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, et al. The effects of resistance training on muscles strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure — A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:413–423. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.023
  24. Xanthos PD, Gordon BA, Kingsley MI. Implementing resistance training in the rehabilitation of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;230:493–508. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.076
  25. Di Raimondo D, Miceli G, Musiari G, et al. New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention. *Ann Transl Med*. 2017;5(15):300. doi: 10.21037/atm.2017.07.30
  26. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol (Lond)*. 2017;595(9):2915–2930. doi: 10.1113/JP273196
  27. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation*. 2016;133(15):1438–1448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442
  28. Weston M, Weston KL, Prentis JM, Snowden CP. High-intensity interval training (HIT) for effective and time-efficient pre-surgical exercise interventions. *Perioper Med (Lond)*. 2016;5:1. doi: 10.1186/s13741-015-0026-8
  29. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, et al. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a metaanalysis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(2):149–157. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.001
  30. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6
  31. Adachi H. Cardiopulmonary exercise test. *Int Heart J*. 2017;58(5):654–665. doi: 10.1536/ihj.17-264
  32. Murata M, Adachi H, Oshima S, Kurabayashi M. Influence of stroke volume and exercise tolerance on peak oxygen pulse in patients with and without beta-adrenergic receptor blockers in patients with heart disease. *J Cardiol*. 2017;69(1):176–181. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.02.017
  33. Yamauchi F, Adachi H, Tomono J, et al. Effect of a cardiac rehabilitation program on exercise oscillatory ventilation in Japanese patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2016;31(10):1659–1668. doi: 10.1007/s00380-015-0782-x

34. Dunlay SM, Pack QR, Thomas RJ, et al. Participation in cardiac rehabilitation, readmissions, and death after acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2014;127(6):538–546. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.008
35. Le Grande MR, Neubeck L, Murphy BM, et al. Screening for obstructive sleep apnoea in cardiac rehabilitation: a position statement from the Australian centre for heart health and the Australian cardiovascular health and rehabilitation association. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(14):1466–1475. doi: 10.1177/2047487316652975
36. Jafari B. Rehabilitation of cardiovascular disorders and sleep apnea. *Sleep Med Clin.* 2017;12(2):193–203. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.01.001
37. Wilson MG, Ellison GM, Cable NT. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Br J Sports Med.* 2016;50(2):93–99. doi: 10.1136/bjsports-2014-306596rep
38. Roof SR, Boslett J, Russell D, et al. Insulin-like growth factor 1 prevents diastolic and systolic dysfunction associated with cardiomyopathy and preserves adrenergic sensitivity. *Acta Physiol.* 2016;216(4):421–434. doi: 10.1111/apha.12607
39. Lin CY, Chang SL, Lin YJ, et al. An observational study on the effect of premature ventricular complex burden on long-term outcome. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(1):e5476. doi: 10.1097/MD.0000000000005476
40. Jørgensen RM, Abildstrøm SZ, Levitan J, et al. Heart rate variability density analysis (dyx) and prediction of long-term mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(1):60–68. doi: 10.1111/anec.12297
41. Krzeminski K. The role of adrenomedullin in cardiovascular response to exercise — a review. *J Hum Kinet.* 2016; 53:127–142. doi: 10.1515/hukin-2016-0017
42. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):239–247. doi: 10.3904/kjim.2016.229
43. Vella CA, Allison MA, Cushman M, et al. Physical activity and adiposity-related inflammation: The MESA. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(5):915–921. doi: 10.1249/MSS.0000000000001179
44. Castillero E, Akashi H, Wang C, et al. Cardiac myostatin upregulation occurs immediately after myocardial ischemia and is involved in skeletal muscle activation of atrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;457(1):106–111. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.057
45. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3): 404–411. doi: 10.1177/1741826711402735
46. Bowen TS, Rolim NP, Fischer T, et al; Optimex Study Group. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):263–272. doi: 10.1002/ejhf.239
47. Van Craenenbroeck EM, Frederix G, Pattyn N, et al. Effects of aerobic interval training and continuous training on cellular markers of endothelial integrity in coronary artery disease: a SAINTEX-CAD substudy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(11):H1876–H1882. doi: 10.1152/ajpheart.00341.2015
48. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

## Информация об авторах

**Макаренко Станислав Вячеславович** [Stanislav V. Makarenko, MD]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9 [address: 7/9 Universitetskaya Embankment, 199034, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: st.makarenko@gmail.com; eLibrary SPIN: 8114-3984

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

**Сарана Андрей Михайлович**, к.м.н. [Andrey M. Sarana, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: asarana@mail.ru; eLibrary SPIN: 7922-2751

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Лебедева Светлана Владимировна** [Svetlana V. Lebedeva]; e-mail: dr.lebedeva@gmail.com

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н., [Dmitry A. Vologzhanin, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент [Alexander S. Golota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

**Апалько Светлана Вячеславовна**, к.б.н. [Svetlana V. Apalko, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: svetlana.apalko@gmail.com; eLibrary SPIN: 7053-2507

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>