

На правах рукописи

Токмачев Роман Евгеньевич

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЫ
РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Кравченко Андрей Яковлевич

**Официальные
оппоненты:**

**Вербовой Андрей
Феликсович** Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Скибицкий Виталий
Викентьевич** Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 19 апреля 2018 года в 12.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность темы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из серьезнейших проблем современной медицины. Социальная значимость ХСН определяется ее широкой распространенностью, сравнительно неблагоприятным прогнозом и значительными экономическими затратами на лечение пациентов (Фомин И.В., 2010; Мареев В.Ю. и соавт., 2017; Ponikowski P.A. и соавт., 2016).

Согласно эпидемиологическим данным последнего десятилетия, проанализированным в рамках исследований ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ) и ЭПОХА-О-ХСН (22 региона РФ), диагноз ХСН был установлен у 7,9 млн. человек (7,0% всего населения страны), из них 4,5% населения (5,1 млн. человек) имели ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), 2,1% (2,4 млн. человек) страдали от наиболее тяжелых форм ХСН (III-IV ФК) (Мареев В.Ю. и соавт., 2013).

В последние годы развивается новая иммуновоспалительная концепция патогенеза ХСН, связывающая декомпенсацию сердечной деятельности с активацией хронического субклинического воспаления (Беленков Ю.Н. и соавт., 2009; Кравченко А.Я. и соавт., 2014; Ferrari R., 2000). Повышение синтеза нейрогормонов при ремоделировании сердца приводит к активации воспалительных цитокинов, которые обладают рядом негативных эффектов. В частности, ИЛ-6 является маркером неблагоприятного прогноза при ХСН. С тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона при декомпенсации прямо коррелирует уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) (Сидоренко Б.А. и соавт., 2014; Wedel H. и соавт., 2009; Rajendiran K.S. и соавт., 2014).

Еще одну глобальную проблему представляет метаболический синдром (МС), под которым понимается сочетание определенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно многочисленным данным (Шляхто Е.В. и соавт. 2007; Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2011) распространенность МС приобретает характер пандемии: избыточный вес или ожирение определяются у 1,7 млрд. человек, то есть приблизительно у каждого 3-го жителя планеты. У лиц с нарушением толерантности к углеводам МС диагностируется в 84 % случаев. В России избыточный вес имеют около 30 % населения, а у 25 % - ожирение разной степени выраженности (Шевченко О.П. и соавт., 2014; Dandona P. и соавт., 2015; Вербовой А.Ф., 2010).

Метаболические изменения, оказывая прогипертензивный и атерогенный эффект, приводят к структурным и функциональным изменениям миокарда, возникновению и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ), а также повышают риск развития ишемической болезни сердца и ХСН. Компоненты МС (абдоминальное ожирение, АГ, нарушения углеводного, липидного обменов) являются одновременно и факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (Глуткина Н.В. и соавт., 2012; Цанавя И.А. и соавт., 2017). Ключевое звено, связывающее ХСН и компоненты МС – развитие системного субклинического воспаления (Макконен К.Ф. и соавт., 2012; Wedel Н. и соавт., 2009).

В клинических руководствах по сердечной недостаточности (СН) с целью повышения эффективности профилактики заболевания и реабилитации соответствующей категории больных рекомендовано чаще использовать дозированные тренирующие нагрузки, которые обеспечивают улучшение метаболизма, автономной регуляции, легочной вентиляции, физической работоспособности, перфузии сердца, мозга и скелетных мышц, а также психоэмоционального статуса (Арутюнов Г.П. и соавт., 2017).

Степень разработанности проблемы.

В настоящее время активно изучается негативная роль МС в развитии, прогрессировании и прогнозе ХСН. Однако особенности сочетанного течения ХСН и МС с оценкой параметров клинико-инструментального, лабораторного статуса, качества жизни (КЖ) пациентов изучены недостаточно, практически отсутствуют исследования эффективности программ реабилитации у больных ХСН, адаптированных с учетом наличия МС, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этой области.

Цель исследования.

Разработать комплексную программу лечебно-профилактических мероприятий, включающую обучение и физические тренировки больных ХСН, адаптированную с учетом наличия МС, и оценить ее эффективность.

Задачи исследования.

1. Изучить особенности клинического течения ХСН у пациентов с МС.
2. Проанализировать влияние компонентов МС и показателей провоспалительного статуса (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) на клиническое течение ХСН, сердечно-сосудистое ремоделирование, толерантность к физическим нагрузкам (ФН), КЖ больных ХСН.

3. Разработать устройство для контроля состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время выполнения физических нагрузок больными ХСН с МС.
4. Оценить клиническую эффективность комплексной программы лечебно-профилактических мероприятий у больных ХСН и МС, включающих обучение пациентов и физическую реабилитацию, адаптированную с учетом наличия МС.

Научная новизна исследования.

1. Показано негативное влияние МС и характерного для него хронического субклинического воспаления на клинико-лабораторные и инструментальные характеристики больных ХСН.
2. Применен комплексный подход к разработке системы лечебно-профилактических мероприятий, включающих обучение и физическую реабилитацию больных ХСН, адаптированную с учетом наличия МС.
3. Продемонстрирована клиническая эффективность обучения пациентов и физической реабилитации для больных ХСН с МС, заключающаяся в улучшении клинического течения ХСН, замедлении прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования, снижении активности системного воспалительного ответа, достоверном улучшении переносимости ФН, а также повышении КЖ и физических возможностей пациентов с ХСН.
4. Разработан комплекс кардиореспираторного анализа, регистрирующий при проведении теста с 6-ти минутной ходьбой (ТШХ) параметры пульсоксиметрии, электрокардиограммы (ЭКГ), позволяющий оценить состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время физических тренировок и провести коррекцию их интенсивности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана методика оценки реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время теста с дозированной физической нагрузкой, позволяющая индивидуализировать темп и объем нагрузки.

Реализован индивидуальный подход к каждому пациенту при составлении лечебно-профилактических алгоритмов у больных с ХСН и МС.

Комплексная программа реабилитации, адаптированная с учетом наличия МС, включающая обучение пациентов и физические тренировки, способствует улучшению клинического течения ХСН, замедлению прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования, повышению переносимости ФН и улучшению КЖ пациентов с ХСН и МС.

Методология и методы исследования. Исследование являлось открытым, наблюдательным, проспективным. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Клинические методы: толерантность к физической нагрузке определялась с помощью теста шести минутной ходьбы (ТШХ); тяжесть клинических проявлений оценивалась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю. Мареева (2000); исследование качества жизни проводилось с помощью опросника MLHFQ; количественная оценка одышки производилась по шкале Борга. Лабораторные методы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический и иммуноферментный анализы крови с определением концентраций маркеров воспаления в крови (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и уровня NT-pro-BNP - при поступлении в стационар и через 12 месяцев после выписки из стационара. Инструментальные методы: ЭКГ, Эхо-КГ, биоимпедансометрия. На протяжении всего времени пациенты вели дневники самоконтроля, в которых указывали цифры артериального давления, частоту сердечных сокращений.

Достоверность и обоснованность результатов обеспечивается представительностью выборки больных, количественным и качественным анализом достаточного обширного первичного материала, последовательностью исследовательских процедур, использованием современных методов математической и статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Компоненты МС: ожирение с накоплением преимущественно внутреннего (эндогенного) жира, АГ, нарушения липидного и углеводного обменов, снижение мышечной массы, задержка жидкости в организме, повышенная активность системного воспалительного ответа неблагоприятно влияют на течение ХСН, ухудшая клиническую симптоматику, снижая толерантность к ФН и КЖ больных ХСН.

2. Применение комплексной программы реабилитации у пациентов с ХСН и МС, включающей обучение пациентов и физические тренировки, способствует повышению эффективности коррекции компонентов МС.

3. Комплексная программа реабилитации повышает клиническую эффективность лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХСН и МС, способствуя снижению степени выраженности клинических проявлений

ХСН, активности системного воспалительного ответа, повышению КЖ и физических возможностей пациентов данной категории.

4. В алгоритмы лечебно-профилактических мероприятий больных ХСН и МС целесообразно включать комплексную программу реабилитации, основанную на обучении пациентов и физических тренировках, с целью повышения КЖ пациентов, улучшения результатов лечения и профилактики.

Личный вклад автора. Диссертанту принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации дизайна исследования. Им лично проведены анализ отечественных и зарубежных источников, набор пациентов, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое клиническое наблюдение больных, анализ, интерпретация, статистическая обработка полученных клинико-инструментальных, лабораторных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций, а также подготовка и публикация статей по теме диссертации. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследования с долей личного участия автора 90%.

Апробация работы. Основные положения, результаты и выводы докладывались и обсуждались на следующих конференциях и конгрессах:

X российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва, 22-25 сентября 2015 г.),

Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (г. Самара, 2015 г.),

V конгрессе врачей первичного звена здравоохранения Юга России,

XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) юга России «Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию» (Ростов-на-Дону, 2016),

9-м китайско-российском медицинском симпозиуме (Харбин, Китай, 2017),

3-ей китайско-российской конференции молодых ученых по кардиологии (г. Харбин, Китай, 2017 г.),

расширенном совещании кафедр общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО и факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (2017 г.).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностический процесс бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «ВГКБСМП №1» (главный

врач – к.м.н. И.Н. Банин) и учебный процесс на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ в региональных и центральных изданиях, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в журналах, индексируемых аналитическими базами данных Scopus и Web of Science, 3 – в журналах, индексируемых аналитической базой данных РИНЦ; получен 1 патент РФ на изобретение № RU 2637917 С1.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав с результатами исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 177 источников, из них 81 отечественных и 96 зарубежных, приложений. Диссертация содержит 37 таблиц и 34 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «ВГКБСМП №1» и кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России в 2014-2017 гг.

В исследование было включено 124 человека с диагнозом ХСН – 60 мужчин (48,4%) и 64 женщины (51,6%), средний возраст больных – $64,50 \pm 0,73$ лет. В исследование были включены больные в возрасте от 40 до 75 лет, с установленным диагнозом ХСН, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов моложе 40 и старше 75 лет, пациентов с тяжелыми нарушениями ритма сердца и проводимости, с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, пациентов с установленным диагнозом СД, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями, пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, другой тяжелой сопутствующей патологией и ее осложнениями.

Диагноз ХСН был установлен на основании «Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности», разработанных Рабочей группой по диагностике и лечению острой и хронической СН Европейского Общества кардиологов (ESC) при участии Ассоциации

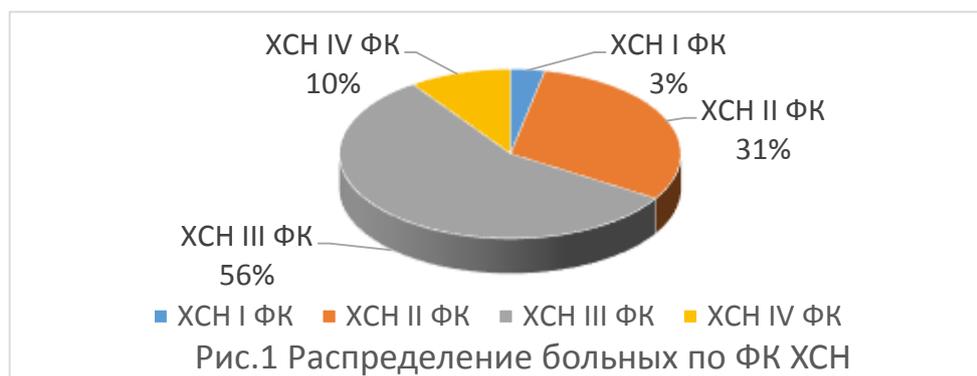
Сердечной Недостаточности (АСН) в составе ESC (2016). Определение функционального класса (ФК) ХСН проводилось согласно классификации New York Heart Association (NYHA) (1994), по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Стандартное медикаментозное лечение ХСН включало индивидуально подобранные дозы иАПФ, β -блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (альдостерона). В случае необходимости пациентам в индивидуальном порядке рекомендовались диуретики, блокаторы АТ₁ рецепторов ангиотензина II, сердечные гликозиды.

Исследование состояло из 2-х этапов. На первом этапе изучали особенности клиничко-инструментального, лабораторного статуса у больных ХСН с МС, проводили анализ влияния компонентов МС на течение заболевания, клиничко-инструментальные, лабораторные показатели, физическую активность, КЖ больных ХСН, разработали комплекс кардиореспираторного анализа, комплексную программу реабилитации больных ХСН и МС.

На втором этапе оценивали влияние комплексной программы реабилитации у больных ХСН, адаптированной с учетом наличия МС, на клиничко-инструментальные, лабораторные показатели, КЖ пациентов.

В общей группе пациенты распределились по функциональным классам (ФК) ХСН следующим образом: I ФК имели 4 пациента, II ФК – 38 пациентов, III ФК – 70 пациентов, IV ФК – 12 пациентов (рис. 1).



На **первом этапе** все пациенты с ХСН, включенные в исследование, по наличию или отсутствию у них диагностических критериев МС были разделены на 2 группы. Первая группа – 61 больной ХСН без МС, из них 29 мужчин (47,5%) и 32 женщины (52,5%), средний возраст – $64,90 \pm 1,01$ лет. МС диагностировался в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с МС МЗ РФ (2013). Основной критерий – центральный тип ожирения – окружность талии (ОТ)

у женщин более 80 см, у мужчин более 94 см. Шестьдесят три больных ХСН и МС составили вторую группу, из них 31 мужчина (49,2%) и 32 женщины (50,8%), средний возраст – $64,12 \pm 1,05$ лет.

На **втором этапе исследования** из пациентов, имеющих диагностические критерии МС, в зависимости от уровня медикаментозного комплаенса и проводимых реабилитационных мероприятий было сформировано 2 подгруппы.

Первая подгруппа – 31 пациент (16 мужчин (51,6%) и 15 женщин (48,4%), $64,06 \pm 1,68$ лет – средний возраст) с диагнозом ХСН и МС с высоким и средним уровнем медикаментозного комплаенса, которые прошли курс обучения и физических тренировок на фоне стандартного лечения ХСН.

Разработанная программа реабилитации для больных ХСН и МС включала обучение пациентов, дозированные физические тренировки, диетические рекомендации. Обучение включало:

1) Семинарские занятия в группах по 5-6 человек. В течение 1 недели проводили 5 семинаров длительностью 60-90 мин. с перерывом, 3 семинара были посвящены вопросам ХСН, 1 семинар – МС, последовательность тем занятий строго выдерживалась. Для курящих пациентов и пациентов с ожирением дополнительно проводилось по 1 семинару.

2) Физические тренировки, которые выполнялись согласно методическим рекомендациям (текст диссертации, Приложение 1) и проводились под контролем исследователя в течение 8 недель после обучения. Определялись индивидуальный ответ на физическую нагрузку, клиническая стабильность признаков и симптомов. С целью оценки состояния сердечно-сосудистой и дыхательной системы во время занятий, а также коррекции дозированной ФН использовался комплекс кардиореспираторного анализа для проведения функциональных медицинских тестов, оценивающий при проведении теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) параметры пульсоксиметрии, электрокардиографии (ЭКГ).

После групповых занятий под контролем исследователя данный комплекс физических тренировок рекомендовался для самостоятельного продолжения.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm CO$, где M – выборочное среднее, CO – стандартное отклонение. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher. Сравнение

количественных показателей проводили с помощью рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U-теста Mann-Whitney (для независимых групп). Для изучения зависимостей между показателями, характеризующими ХСН и компонентами МС, показателями клинко-инструментального, лабораторного статуса больных использовали корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена. Оценка корреляционных связей производилась в соответствии с классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова (1992): сильная или тесная связь при коэффициенте корреляции $r \geq 0,71$; средняя – при $r \geq 0,51$ и $\leq 0,70$; слабая – при $r \geq 0,30$ и $\leq 0,50$; очень слабая – при $r \leq 0,29$. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне $p < 0,05$. Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физикальное, лабораторное и инструментальное обследование больных ХСН без МС и больных ХСН и МС выявило статистически значимые различия по ряду исследуемых показателей.

При этом в группе больных ХСН без МС и в группе больных ХСН и МС тяжесть клинических проявлений ХСН по ШОКС достоверно не различалась и составила $6,70 \pm 0,28$ и $6,83 \pm 0,19$ баллов соответственно ($p=0,7257$) (рис. 2).

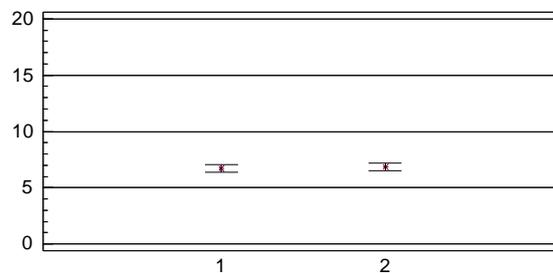


Рис. 2. Средние значения тяжести клинических проявлений ХСН по ШОКС в баллах и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН без МС (1) и у больных ХСН и МС (2)

Данные ТШХ продемонстрировали статистически значимо более низкую толерантность к ФН у больных ХСН и МС по сравнению с больными ХСН без МС. Результаты ТШХ у больных ХСН и МС были достоверно ниже на 33,3 м по сравнению с больными ХСН без МС и составили $222 \pm 9,8$ и $256 \pm 9,4$ м соответственно ($p=0,0159$) (рис. 3).

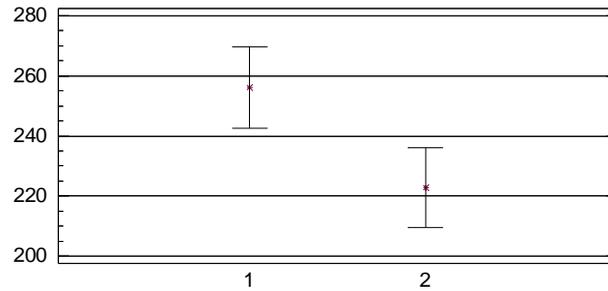


Рис. 3. Средние значения ТШХ в метрах и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН без МС (1) и у больных ХСН и МС (2)

По шкале Борга у больных ХСН и МС степень выраженности одышки после ТШХ была достоверно выше в 1,9 раза по сравнению с больными ХСН без МС и составила $4,73 \pm 0,12$ и $2,84 \pm 0,13$ баллов соответственно ($p < 0,001$) (рис. 4).

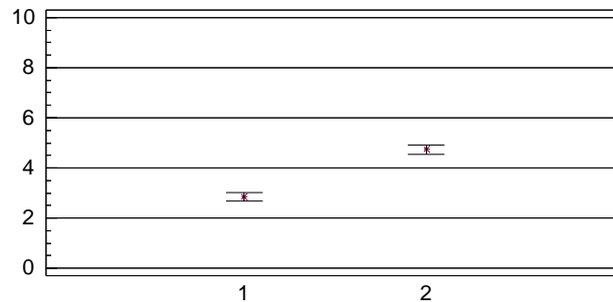


Рис. 4. Средние значения степени выраженности одышки по шкале Борга в баллах и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН без МС (1) и у больных ХСН и МС (2)

Выявлены достоверные различия уровня NT-proBNP сыворотки крови у больных ХСН без МС и у больных ХСН и МС: $1217 \pm 44,25$ и $2077 \pm 61,29$ пг/мл соответственно, т.е. в 1,7 раз ($p < 0,001$) (рис. 5).

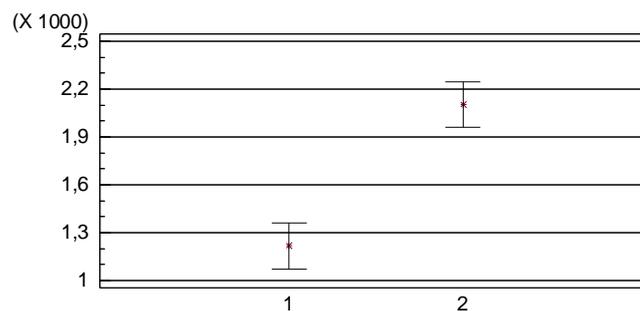


Рис. 5. Средние значения уровня NT-proBNP сыворотки крови в пг/мл и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН без МС (1) и у больных ХСН и МС (2)

Выявлены достоверные различия показателей провоспалительного профиля у больных ХСН без МС и у больных ХСН и МС. Так, в группе больных ХСН и МС среднее значение уровня ИЛ-1 β было достоверно выше в 1,9 раза по сравнению с больными ХСН без МС ($p < 0,001$), среднее значение уровня ИЛ-6 – выше в 1,7

раза ($p < 0,001$), среднее значение уровня ФНО- α – выше в 1,5 раза соответственно ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 6).

Таблица 1

Показатели провоспалительного профиля

Показатели, пг/мл	Больные ХСН без МС, n=61	Больные ХСН и МС, n=63
ИЛ-1 β	9,63 \pm 0,23	19,09 \pm 0,29
ИЛ-6	18,06 \pm 0,49	31,11 \pm 0,19
ФНО- α	20,57 \pm 0,24	32,21 \pm 0,29

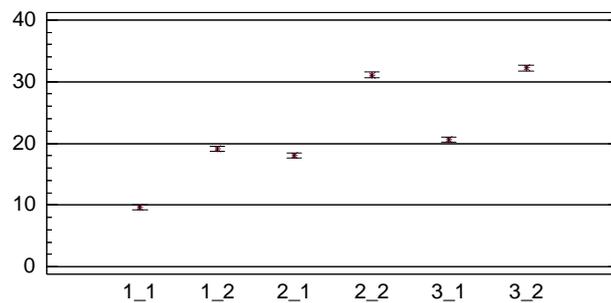


Рис. 6. Средние значения уровней ИЛ-1 β (1), ИЛ-6 (2), ФНО- α (3) в пг/мл и их 95%-доверительные интервалы больных ХСН без МС (индекс 1) и у больных ХСН и МС (индекс 2)

Выявлены достоверные различия показателей, определяемых по данным биоимпедансометрии, в сравниваемых группах. Так, в группе больных ХСН и МС по сравнению с больными ХСН без МС среднее значение общей массы жира составило 37,67 \pm 0,62 и 20,86 \pm 0,80% соответственно, т.е. достоверно выше в 1,8 раза ($p < 0,001$), среднее значение массы эндогенного жира – 16,08 \pm 0,47 и 9,04 \pm 0,39% соответственно, т.е. достоверно выше в 1,8 раза ($p < 0,001$), среднее содержание жидкости – 46,22 \pm 0,79 и 40,32 \pm 0,81% соответственно, т.е. достоверно выше в 1,2 раза ($p < 0,001$) (рис. 7).

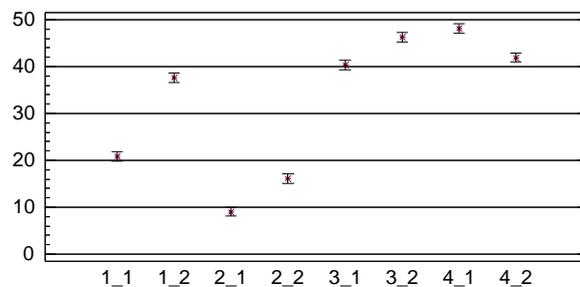


Рис. 7. Средние значения общей массы жира (1), массы эндогенного жира (2), жидкости (3) и их 95%-доверительные интервалы больных ХСН без МС (индекс 1) и у больных ХСН и МС (индекс 2)

Анализ Эхо-КГ у больных ХСН без МС и у больных ХСН и МС выявил как статистически значимые, так и незначимые различия оцениваемых параметров (табл. 24). Например, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ у больных ХСН и МС были достоверно больше по сравнению с больными ХСН без МС – $5,63 \pm 0,09$ и $5,25 \pm 0,05$ см ($p=0,0003$); $4,11 \pm 0,07$ и $4,06 \pm 0,06$ см соответственно ($p=0,0038$) (рис. 18). ФВ ЛЖ у больных ХСН и МС была достоверно ниже по сравнению с больными ХСН без МС – $40,03 \pm 1,23$ и $44,18 \pm 0,65\%$ соответственно, т.е. на 4,15 % ($p=0,0038$).

Остальные оцениваемые параметры Эхо-КГ у больных ХСН без МС и у больных ХСН и МС достоверных различий не имели ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Эхо-КГ

Показатели	Больные ХСН без МС, n=61		Больные ХСН и МС, n=63	
	Значение	p-значение	Значение	p-значение
КДР ЛЖ, см	$5,25 \pm 0,05$	$p=0,0003$	$5,63 \pm 0,09$	
КСР ЛЖ, см	$4,06 \pm 0,06$	$p=0,0038$	$4,11 \pm 0,07$	
ПЖ, см	$2,46 \pm 0,05$	$p=0,7763$	$2,48 \pm 0,05$	
ЛП, см	$4,51 \pm 0,12$	$p=0,3216$	$4,34 \pm 0,12$	
ТМЖП, см	$1,18 \pm 0,03$	$p=0,0909$	$1,24 \pm 0,02$	
ТЗС ЛЖ, см	$1,14 \pm 0,05$	$p=0,7045$	$1,17 \pm 0,02$	
ФВ ЛЖ, %	$44,18 \pm 0,65$	$p=0,0038$	$40,03 \pm 1,23$	

Сравнительная оценка КЖ по результатам опросника MLHFQ выявила статистически значимые различия между больными ХСН без МС и больными ХСН и МС. У больных ХСН и МС по сравнению с больными ХСН без МС достоверно ниже был оцениваемый параметр – $63,17 \pm 1,96$ и $32,88 \pm 1,48$ баллов соответственно, т.е. на 30,29 баллов ($p < 0,001$) (рис. 8).

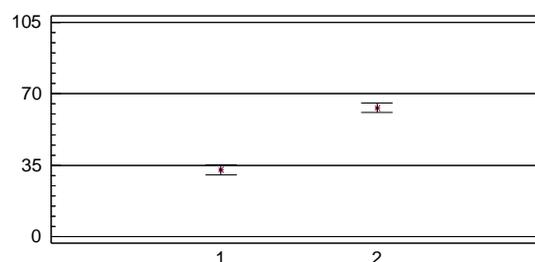


Рис. 8. Средние значения КЖ по опроснику MLHFQ в баллах и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН без МС (1) и у больных ХСН и МС (2)

Полученные результаты подтвердились проведенным корреляционным анализом между показателями, характеризующими ХСН, и компонентами МС, показателями клиничко-инструментального, лабораторного статуса больных.

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа (табл. 3) наличие компонентов МС (ожирение с накоплением преимущественно внутреннего жира, АГ, нарушения углеводного и липидного обменов), задержка жидкости, активность системного воспалительного ответа (повышенный уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), ассоциируется с более тяжелым течением ХСН с выраженными клиническими проявлениями (низкой толерантностью к ФН, более выраженным сердечно-сосудистым ремоделированием, более низким КЖ). Все это позволяет рассматривать МС как один из независимых факторов формирования и прогрессирования ХСН.

Рисунок 9 наглядно демонстрирует зависимость уровня NT-pro-BNP (показателя дисфункции миокарда) и уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, имеющей характер линейной регрессии. Анализируя данный график, можно сказать, что увеличение степени тяжести ХСН сопровождается повышением активности провоспалительных цитокинов, что влияет на состояние миокарда и выработку NT-pro-BNP.

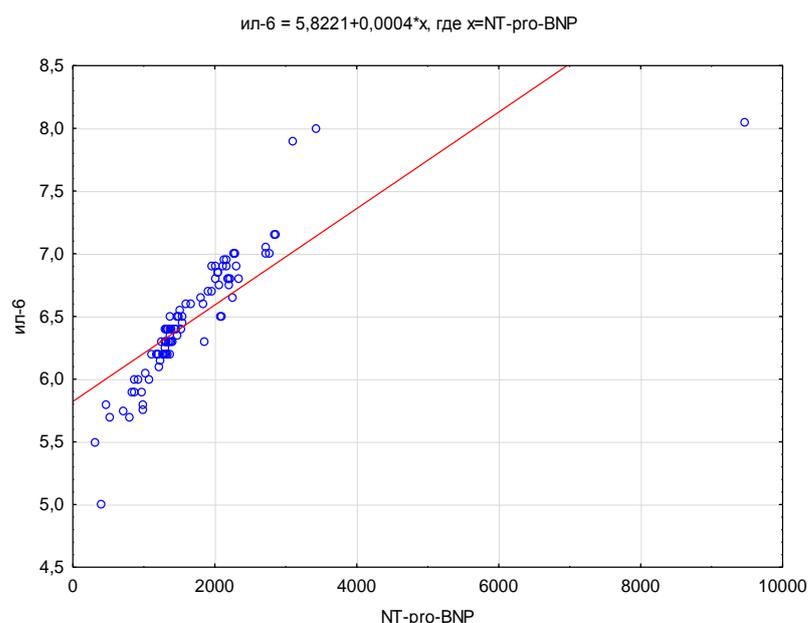


Рис. 9. График линейной регрессионной зависимости между ИЛ-6 и NT-pro-BNP

Корреляция исследуемых параметров

Параметры	ФК ХСН	ШОКС	NT-pro-BNP	КДР ЛЖ	КСР ЛЖ	ПЖ	ЛП	ТМЖП	ТЭС ЛЖ	ФВ ЛЖ	ТШХ	Одышка (шкала Борга)	MLHFQ
ОТ	0,63	0,60	0,52	0,41	0,59	0,09	0,34	0,31	0,30	-0,51	-0,75	0,59	0,64
ИМТ	0,53	0,49	0,42	-0,12	0,36	0,15	0,36	0,14	-0,26	-0,47	-0,85	0,58	0,62
САД	0,60	-0,33	0,69	0,32	0,37	-0,05	0,40	0,42	0,39	-0,54	-0,74	0,51	0,59
ДАД	0,54	0,18	0,54	0,04	0,06	-0,06	0,32	0,34	-0,15	-0,44	-0,70	0,50	0,58
ТГ	0,35	0,39	0,40	0,16	0,18	-0,10	-0,15	-0,17	-0,20	-0,36	-0,55	0,40	0,31
ХС ЛПВП	-0,39	-0,40	-0,35	-0,17	-0,05	-0,20	-0,02	-0,05	-0,04	0,35	0,60	-0,33	-0,30
ХС ЛПНП	0,48	0,45	0,43	0,09	0,13	-0,02	0,12	-0,05	0,16	-0,47	-0,52	0,38	0,46
НТГ	0,32	0,03	0,08	0,03	-0,15	-0,09	-0,14	0,03	0,21	-0,37	-0,38	0,31	0,33
НГН	0,40	-0,17	-0,04	0,04	0,22	0,20	-0,02	0,01	-0,07	-0,42	-0,41	0,31	0,31
НГН+НТГ	0,46	0,05	-0,04	0,11	0,21	0,27	0,15	0,05	0,03	-0,49	-0,48	0,40	0,40
Общая масса жира	0,72	0,49	0,52	-0,08	-0,03	0,06	-0,03	0,06	-0,10	-0,69	-0,82	0,71	0,66
М эндогенного жира	0,75	0,52	0,48	0,38	0,41	0,33	0,49	0,41	0,38	-0,67	-0,85	0,80	0,67
Мышечная масса	-0,69	-0,68	-0,63	-0,54	-0,50	0,24	0,08	-0,17	0,06	0,71	0,92	-0,73	-0,64
Жидкость	0,77	0,43	0,49	0,49	0,43	0,03	0,08	0,27	-0,21	-0,45	-0,83	0,87	0,66
ИЛ-1 β	0,71	0,75	0,81	0,52	0,39	-0,26	0,32	-0,12	0,19	-0,80	-0,64	0,50	0,71
ИЛ-6	0,89	0,88	0,90	0,68	0,65	0,06	0,34	0,40	0,43	-0,92	-0,62	0,48	0,80
ФНО- α	0,79	0,74	0,78	0,49	0,47	0,16	0,36	-0,13	-0,21	-0,74	-0,68	0,45	0,74

В таблице 3 полужирным начертанием выделены статистически значимые ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции в соответствии с классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова (1992).

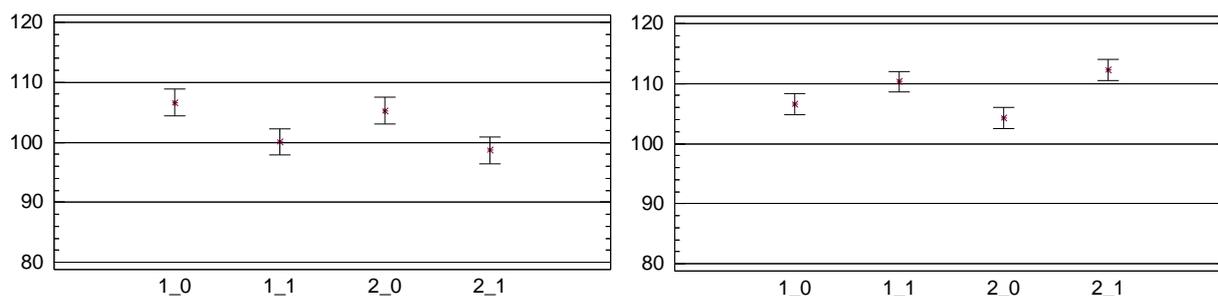
Оценка клинической эффективности комплексной программы реабилитации у пациентов с ХСН и МС

В группе больных ХСН и МС на фоне обучения и физических тренировок (первая группа) через 12 месяцев ОТ у мужчин достоверно уменьшилась 6,5 см, т.е. на 6,3% ($F=6,76$; $p=0,0117$), у женщин – на 6,6 см, т.е. на 6,2% ($F=32,06$; $p=0,0013$). Также достоверно снизился ИМТ на 1,6 кг/м² (на 5%, $p<0,001$) (табл. 4, рис. 10-11).

Динамика указанных показателей в группе больных ХСН и МС, которые получали только стандартное лечение сердечно-сосудистой патологии (вторая группа), была достоверно отрицательной. Так, ОТ у мужчин увеличилась на 3,7 см, т.е. 3,5% на ($F=15,18$; $p=0,0002$), у женщин – на 8 см, т.е. на 7,12% ($F=29,12$; $p<0,001$). В этой группе больных выявлено увеличение ИМТ на 1,3 кг/м², т.е. на 4% ($p<0,001$) (табл. 4, рис. 10-11).

Динамика ОТ и ИМТ

Показатели	Первая группа (ОФР), n=31		Вторая группа (СМТ), n=32	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	через 12 месяцев
ОТ у мужчин, см	106,61±2,12	100,06±1,36	106,56±1,43	110,31±1,39
ОТ у женщин, см	105,23±1,91	98,65±1,42	104,25±1,08	112,31±1,03
ИМТ, кг/м ²	32,39±0,21	30,84±0,18	32,16±0,25	33,46±0,19



Больные ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации

Больные ХСН и МС на фоне стандартного лечения

Рис. 10. Средние значения ОТ и их 95%-доверительные интервалы у мужчин (1) и женщин (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

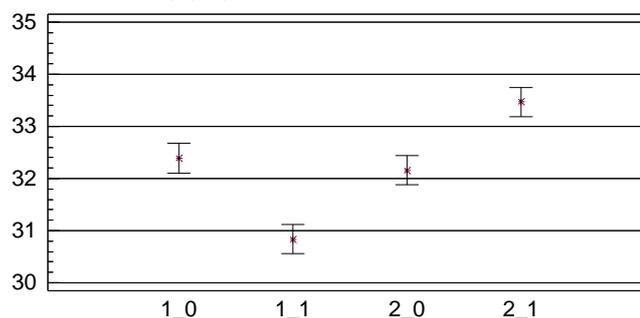


Рис. 11. Средние значения ИМТ и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации (1) и у больных ХСН и МС на фоне стандартного лечения (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

Так, в первой группе больных на фоне обучения и физической реабилитации среднее значение тяжести клинических проявлений ХСН по ШОКС достоверно снизилось в 1,4 раза ($F=41,48$; $p<0,001$) (табл. 5, рис. 12). Динамика исследуемого показателя во второй группе была статистически значимо отрицательной: т.е. увеличилась в 1,2 раза ($F=13,53$; $<0,001$) (табл. 5, рис. 12).

Таблица 5

Динамика тяжести клинических проявлений ХСН по ШОКС

Показатель, баллы	Первая группа (ОФР), n=31		Вторая группа (СМТ), n=32	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	через 12 месяцев
ШОКС	6,83±0,24	5,03±0,14	6,81±0,31	8,53±0,27

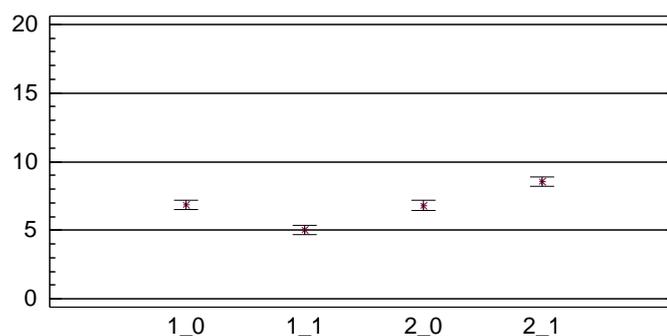


Рис. 12. Средние значения тяжести клинических проявлений ХСН по ШОКС и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации (1) и у больных ХСН и МС на фоне стандартного лечения (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

Анализ данных ТШХ через 12 месяцев выявил достоверную динамику роста толерантности к ФН в первой группе больных ХСН и МС: повышение на 41,0 м ($F=7,28$; $p=0,0090$) (табл. 6, рис. 13). Во второй группе больных через 12 месяцев выявлено достоверное отрицательное изменение толерантности к ФН по ТШХ: снижение на 20,0 м ($F=6,73$; $p=0,0118$) (табл. 6, рис. 13).

Таблица 6

Динамика толерантности к ФН

Показатель, м	Первая группа (ОФР), n=31			Вторая группа (СМТ), n=32		
	исходно	через 12 месяцев	p	исходно	через 12 месяцев	p
ТШХ	222±14,8	263±8,53	0,009	221±8,08	201±9,23	0,02

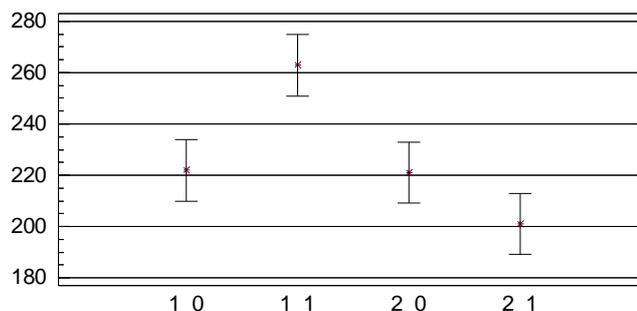


Рис. 13. Средние значения ТШХ в метрах и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации (1) и у больных ХСН и МС на фоне стандартного лечения (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

У больных первой группы на фоне обучения и физической реабилитации получена значимая положительная динамика степени выраженности одышки после ТШХ по шкале Борга - снижение в 1,3 раза ($F=22,56$; $p<0,001$) (табл. 7, рис.14). Во второй группе больных, которые получали только стандартное лечение сердечно-сосудистой патологии, через 12 месяцев динамика исследуемого показателя была достоверно отрицательной- повышение в 1,2 раза ($F=17,19$; $p<0,001$) (табл. 7, рис. 14).

Динамика степени выраженности одышки по шкале Борга

Показатель, баллы	Первая группа (ФР), n=31			Вторая группа (СМТ), n=32		
	исходно	через 12 месяцев	р	исходно	через 12 месяцев	р
Одышка (шкала Борга)	4,74±0,19	3,68±0,13	<0,001	4,71±0,16	5,59±0,14	<0,001

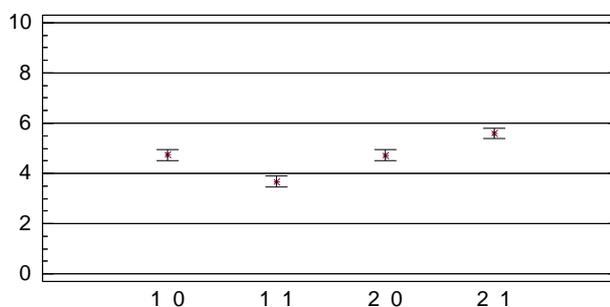


Рис. 14. Средние значения степени выраженности одышки по шкале Борга в баллах и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации (1) и у больных ХСН и МС на фоне стандартного лечения (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

У больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации по результату иммуноферментного анализа сыворотки крови достоверных различий среднего значения уровня NT-pro-BNP через 12 месяцев не было выявлено: увеличение на 55 пг/мл ($F=0,27$; $p=0,6023$). Следует подчеркнуть, что у больных второй группы получена отрицательная динамика этого показателя с тенденцией к статистически значимой: повышение на 178 пг/мл, т.е. в 1,1 раз ($F=3,85$; $p=0,0542$) (табл. 8).

Таблица 8

Динамика уровня NT-pro-BNP сыворотки крови

Показатель, пг/мл	Первая группа (ФР), n=31			Вторая группа (СМТ), n=32		
	исходно	через 12 месяцев	р	исходно	через 12 месяцев	р
NT-pro-BNP	1991±56,0	2046±41,9	0,60	1995±69,6	2173±32,2	0,05

У больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации получено снижение уровня показателей провоспалительного цитокинового профиля с тенденцией к статистически значимому: ИЛ-1 β – в 1,04 раза ($F=3,69$; $p=0,0596$), ИЛ-6 – в 1,02 раза ($F=3,89$; $p=0,0533$) и ФНО- α – в 1,03 раза ($F=3,82$; $p=0,0554$) (табл. 9).

Динамика уровня показателей провоспалительного цитокинового профиля во второй группе больных ХСН и МС была статистически значимо отрицательной: увеличение уровня ИЛ-1 β – в 1,1 раз ($F=23,01$; $p<0,001$), ИЛ-6 – в 1,1 раз ($F=14,05$; $p<0,001$) и ФНО- α – в 1,1 раз ($F=11,08$; $p=0,0015$) (табл. 9).

Динамика показателей провоспалительного профиля

Показатель, пг/мл	Первая группа (ОФР), n=31		Вторая группа (СМТ), n=32	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	через 12 месяцев
ИЛ-1 β	19,13 \pm 0,43	18,25 \pm 0,13	19,06 \pm 0,39	21,13 \pm 0,18
p	0,059		<0,001	
ИЛ-6	31,16 \pm 0,28	30,54 \pm 0,14*	31,06 \pm 0,27	32,50 \pm 0,27
p	0,053		<0,001	
ФНО- α	32,16 \pm 3,82	31,13 \pm 0,17	32,25 \pm 0,32	33,59 \pm 0,24
p	0,055		<0,001	

Анализ показателей, определяемых по данным биоимпедансометрии, в сравниваемых группах показал статистически значимые различия исходно и через 12 месяцев. Так, в первой группе больных статистически значимо снизилась общая масса жира на 6,07% (F=42,99; p<0,001), масса эндогенного жира на 2,55% (F=15,08; p<0,001), количество жидкости на 4,53% (F=19,58; p<0,001), увеличилась мышечная масса на 16 % (F=29,91; p<0,001) (табл. 10). Во второй группе больных, получавших только стандартное лечение сердечно-сосудистой патологии, статистически значимо увеличилась общая масса жира на 4,58% (F=16,49; p<0,001), масса эндогенного жира на 4,92% (F=24,38; p<0,001), количество жидкости на 5,25% (F=12,70; p<0,001), снизилась мышечная масса на 8,2 % (F=6,83; p=0,0113) (табл. 10).

Таблица 10

Динамика показателей биоимпедансометрии

Показатели	Первая группа (ФР), n=31		Вторая группа (СМТ), n=32	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	через 12 месяцев
Общая масса жира, %	37,91 \pm 0,89	31,84 \pm 0,24**	37,44 \pm 0,87	42,02 \pm 0,72
	p<0,001		p=0,0001	
Масса эндогенного жира, %	16,09 \pm 0,59	13,54 \pm 0,27	16,05 \pm 0,73	20,97 \pm 0,68
	p<0,001		p<0,001	
Жидкость, %	45,75 \pm 1,27	41,22 \pm 0,63	46,13 \pm 1,09	51,38 \pm 0,99
	p<0,001		p<0,001	
Мышечная масса, кг	41,86 \pm 1,03	48,77 \pm 0,83	41,97 \pm 1,19	38,53 \pm 0,56
	p<0,001		p=0,0113	

У больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации по данным Эхо-КГ достоверных различий исследуемых параметров не было выявлено (p > 0,05). Так, средние значения ФВ ЛЖ составили исходно 40,03 \pm 0,69% и через 12 месяцев – 40,74 \pm 0,56% (F=0,16; p=0,69). Следует подчеркнуть, у больных второй группы получена отрицательная динамика

параметров Эхо-КГ с тенденцией к статистически значимой ($p \geq 0,05$). Среднее значение ФВ ЛЖ составляло исходно $40,04 \pm 0,81\%$, а через 12 месяцев – $38,86 \pm 0,46\%$ ($F=3,43$; $p=0,06$).

Анализ показателей КЖ по результатам опросника MLHFQ показал статистически значимые различия исходно и через 12 месяцев у больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации и у больных ХСН и МС, которые получали только стандартное лечение сердечно-сосудистой патологии. Так, в первой группе больных произошло статистически значимое снижение оцениваемого параметра на 13,1 баллов ($F=20,42$; $p<0,001$) (табл. 11, рис. 15). В группе больных ХСН и МС, которые получали только стандартное лечение сердечно-сосудистой патологии, оцениваемый параметр статистически значимо повысился на 18,06 баллов ($F=38,14$; $p<0,001$) (табл.11, рис. 15).

Таблица 11

Динамика КЖ по опроснику MLHFQ

Показатель, баллы	Первая группа (ОФР), n=31		Вторая группа (СМТ), n=32	
	исходно	через 12 месяцев	исходно	через 12 месяцев
MLHFQ	$63,13 \pm 2,72$	$50,03 \pm 1,02$	$63,22 \pm 2,05$	$81,28 \pm 1,64$
	$p<0,001$		$p<0,001$	

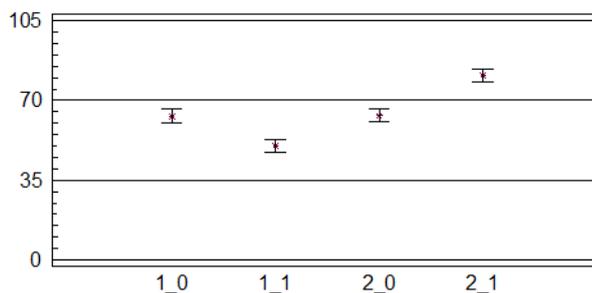


Рис. 15. Средние значения КЖ по опроснику MLHFQ в баллах и их 95%-доверительные интервалы у больных ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации (1) и у больных ХСН и МС на фоне стандартного лечения (2) (индекс 0 – исходно, 1 – через 12 месяцев)

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН и МС по сравнению с больными без МС отмечается более низкая толерантность к ФН, более высокая активность системного воспалительного ответа, повышенное накопление эндогенного жира, задержка жидкости в организме, более низкий процент мышечной массы, что обуславливает более выраженную клиническую симптоматику ХСН, усиление сердечно-сосудистого ремоделирования, негативное восприятие болезни и низкое КЖ.

2. Компоненты МС: ожирение с накоплением преимущественно внутреннего жира, артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обменов, а также дефицит мышечной массы, задержка жидкости в

организме, повышенная активность системного воспалительного ответа (повышенный уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) у больных с ХСН коррелируют с тяжестью клинических проявлений ХСН, уровнем NT-pro-BNP и низким КЖ пациентов.

3. У пациентов с ХСН и МС после проведения комплексной программы обучения и физических тренировок снизилась степень выраженности клинических проявлений ХСН, уменьшилась активность системного воспалительного ответа, снизились общая масса жира на 6,07%, масса эндогенного жира на 2,55%, содержание жидкости в организме на 4,53%, увеличилась мышечная масса на 16 %. У больных, получавших стандартную медикаментозную терапию сердечно-сосудистой патологии, наблюдалась отрицательная динамика изучаемых показателей.

4. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХСН и МС на фоне обучения и физической реабилитации выявлена достоверная положительная динамика КЖ, коррелирующая с улучшением клинических, инструментальных и лабораторных показателей больных, в сравнении с группой больных ХСН и МС, получавших стандартную медикаментозную терапию сердечно-сосудистой патологии.

5. Использование разработанного и апробированного комплекса кардиореспираторного анализа для проведения функциональных медицинских тестов, оценивающего состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время физических тренировок, позволяет реализовать индивидуальный подход к каждому пациенту с ХСН и МС, проводить коррекцию дозированных ФН в ходе лечебно-профилактических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Одним из вариантов профилактики прогрессирования ХСН у пациентов с сопутствующим МС может быть применение комплексной программы реабилитации, адаптированной с учетом наличия МС и включающей обучение пациентов и физические тренировки.

Для реализации индивидуального подхода и проведения коррекции дозированных ФН при разработке индивидуальных программ физической реабилитации для больных с ХСН и МС рекомендуется использование разработанного нами комплекса кардиореспираторного анализа.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ)

- 1. Токмачев Р.Е. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром: особенности клинико-инструментального, лабораторного статуса и качество жизни больных с сочетанной патологией / Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова // Врач-аспирант. - 2017. - Т. 82, № 3. - С. 52-59.**

2. Токмачев Р.Е. Хроническая сердечная недостаточность в сочетании с метаболическим синдромом: оптимизация лечебно-профилактических мероприятий / Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2017. - Т. 16, № 3. - С. 493-502.
3. Tokmachev R.E. The possibility of non-pharmacological methods in increasing clinical efficiency of treating patients with chronic heart failure and metabolic syndrome / R.E. Tokmachev, A.V. Budnevsky, A.Ya. Kravchenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. - 2017. - N. 8 (6). - P. 832-839.
4. Токмачев Р.Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко // Терапевтический архив. - 2016. - Т. 88, № 9. - С. 106-110.
5. Дробышева Е.С. Прогностическое значение биомаркеров сердечной кахексии при хронической сердечной недостаточности / Е.С. Дробышева, Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 80-83.
6. Токмачев Р.Е. Оценка этиологической структуры хронической сердечной недостаточности с помощью регионального регистра / Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский, Е.В. Токмачев, Е.С. Дробышева, Е.С. Овсянников, А.А. Феськова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Т. 14, № S2. - С. 115-116.
7. Токмачев Р.Е. Активация провоспалительных цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с метаболическим синдромом / Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский, Е.В. Токмачев, Л.В. Трибунцева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Т. 14, № S2. - С. 116-117.
8. Токмачев Р.Е. Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев // Молодой ученый. - 2015. - № 3 (83). - С. 296-298.
9. Патент РФ на изобретение № RU 2637917 С1 «Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния» / Р.Е. Токмачев, А.В. Максимов, А.В. Будневский, Г.А. Батищева, Е.С. Овсянников, А.Я. Кравченко, С.Д. Кургалин; патентообладатель ФГБОУ ВО ВГУ, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Заявка № 2016148274; заявление 09.12.2016; регистр. 07.12.2017.- 10 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ-1 β , -6 – интерлейкин-1 β , -6;

НГН – нарушенная гликемия натощак;

ОФР – обучение и физическая реабилитация;

ПНУП – предсердный натрийуретический пептид;

СМТ – стандартная медикаментозная терапия;

ШОКС – шкала оценки клинического состояния;

GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15;

MLHFQ – Миннесотский опросник оценки качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью;

NT-pro-BNP – натрийуретический гормон (В-типа) N-концевой пропептид.