

Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации

Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Борцова М. А.

Цель. Оценить изменение активности эргорефлекса (ЭРф) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне сниженной систолической функции левого желудочка в исследовании эффективности курса физических тренировок (ФТ), режим которых рассчитывали по оригинальной методике, по сравнению с ФТ, режим которых рассчитывали традиционно.

Материал и методы. Одноцентровое открытое исследование 297 пациентов с ХСН III функционального класса (ФК). Больных распределяли в две группы: основную (ОГ), пациентам которой интенсивность ФТ рассчитывали на основании определения лактатного порога (ЛП); и группу сравнения (ГС), пациентам которой расчет интенсивности нагрузки осуществляли согласно существующим рекомендациям, на основании 60% VO_{2peak} . Выполнен анализ 1) активности ЭРф, 2) связи ЭРф с толерантностью к физической нагрузке (ТФН), рутинными маркерами системного воспаления, клиническими проявлениями ХСН, 3) ТФН на основании оценки поглощения кислорода на пике ФН (VO_{2peak}).

Результаты. Увеличение скорости ходьбы на уровне ЛП после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 94% (210 человек) ОГ. В ГС через 3 мес. режим ФТ пересчитывали по 60% VO_{2peak} , увеличение скорости ходьбы на этом уровне после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 70% больных ГС (35 человек). Выраженность ХСН уменьшилась в обеих группах, но динамика была более явной в ОГ, где II ФК достигли 75% пациентов (в ГС — 44%, $p=0,003$). В ОГ в большей степени, чем в ГС, увеличилась ТФН. Активность ЭРф (по ΔV_E) снизилась на $\geq 15\%$ у 230 (97%) больных ОГ и у 31 (63%) больного ГС. После завершения периода ФТ, когда у части пациентов ФК ХСН снизилась до II (NYHA), была выявлена прямая ассоциация величины ЭРф (по ΔV_E) с большей выраженностью ХСН ($r=-0,57$, $p=0,01$) и связи между снижением активности ЭРф (по ΔV_E), повышением показателей VO_{2LTP} ($r=-0,55$, $p=0,001$), VO_{2peak} ($r=0,49$, $p=0,001$), снижением содержания моноцитов ($r=0,63$, $p=0,01$).

Заключение. У пациентов с ХСН III ФК, находящихся в стабильном состоянии и получающих максимально возможную болезнь-модифицирующую терапию, активность ЭРф повышена и связана с ФК, ТФН, активностью системного воспаления. В ходе физической реабилитации уменьшение активности ЭРф сопровождается снижением ФК, повышением ТФН, более выраженным на фоне персонализированных аэробных тренировок, режим которых рассчитывали с помощью определения ЛП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эргорефлекс, физическая реабилитация, лактатный порог, биологические резервы адаптации к физической нагрузке.

Отношения и деятельность. Исследование было поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в работе над статьей Галагудза М. М. и Михайлову Е. Н.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Леявина Т. А.* — к.м.н., в.н.с., доцент кафедры патологической физиологии, НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Ситникова М. Ю. — д.м.н., г.н.с., профессор кафедры факультетской терапии, НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Галенко В. Л. — м.н.с., НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-9694-7850.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
leyavina_ta@almazovcentre.ru

ГС — группа сравнения, ДАД — диастолическое артериальное давление, КРТ — кардиореспираторный тест, ЛП — лактатный порог, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — основная группа, СН — сердечная недостаточность, ТФН — толерантность к физическим нагрузкам, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ФТ — физические тренировки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭРф — эргорефлекс, BR — дыхательный резерв, VO_2 — объем поглощенного кислорода, VO_{2peak} — пиковый объем кислорода, VCO_2 — объем выделенной углекислоты, V_E — объем минутной вентиляции, V_E/VCO_2 — вентиляторный эквивалент по углекислому газу.

Рукопись получена 12.03.2022

Рецензия получена 04.05.2022

Принята к публикации 20.05.2022



Для цитирования: Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Борцова М. А. Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4937. doi:10.15829/1560-4071-2022-4937. EDN XYZQNW

Role of ergoreflex activity in the pathogenesis of heart failure. The effectiveness of physical rehabilitation

Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Galenko V. L., Bortsova M. A.

Aim. To assess the change in ergoreflex activity in heart failure patients with reduced left ventricular systolic function in the study of the effectiveness of physical training (PT) with original regimen, compared with PT with conventionally estimated regimen.

Material and methods. Single-center open-label study of 297 patients with class III HF. The patients were divided into two groups: main group (MG) — patients, in whom the PT intensity was estimated based on lactate threshold (LT); comparison group (CG), in whom the PT intensity was estimated based on 60% VO_{2peak} . We analyzed ergoreflex activity, the relationship of ergoreflex with exercise tolerance

(ET), routine systemic inflammation markers, clinical manifestations of HF, and ET based on VO_{2peak} .

Results. An increase in gait velocity at the LT level after 3 months of PT was registered in 94% ($n=210$) of the MG patients. After 3 months, the PT regimen was recalculated according to 60% VO_{2peak} ; an increase in gait velocity at this level after 3 months of PT was registered in 70% of CG patients ($n=35$). The severity of HF decreased in both groups, but the dynamics was more pronounced in the MG, where class II was achieved by 75% of patients (in CG — 44%, $p=0,003$). In the MG, to a greater extent than in the CG, the ET increased. Ergoreflex activity

(according to ΔV_E) decreased by $\geq 15\%$ in 230 (97%) MG patients and in 31 (63%) patients with CG. After the completion of the PT period, when in some patients the HF severity decreased to class II, we revealed a direct association of the ergoreflex value (according to ΔV_E) with a greater severity of HF ($r=-0,57$, $p=0,01$) and the relationship between the decrease in ergoreflex activity (according to ΔV_E), an increase in VO_{2LT} ($r=-0,55$, $p=0,001$), VO_{2peak} ($r=0,49$, $p=0,001$), a decrease in monocyte count ($r=0,63$, $p=0,01$).

Conclusion. In stable patients with class III HF receiving the proper disease-modifying therapy, ergoreflex activity is increased and is associated with functional class, ET, and systemic inflammation activity. In the course of physical rehabilitation, a decrease in ergoreflex activity is accompanied by a decrease in functional class, an increase in EF, which is more pronounced with personalized aerobic exercise using LT regimen assessment.

Keywords: heart failure, ergoreflex, physical rehabilitation, lactate threshold, physical activity adaptation reserves.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-800).

Acknowledgments. The authors are grateful to Galagudz M. M. and Mikhailov E. N. for help in preparing the article.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lelyavina T. A. * ORCID: 0000-0001-6796-4064, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Galenko V. L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850.

*Corresponding author:

lelyavina_ta@almazovcentre.ru

Received: 12.03.2022 **Revision Received:** 04.05.2022 **Accepted:** 20.05.2022

For citation: Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Galenko V. L., Bortsova M. A. Role of ergoreflex activity in the pathogenesis of heart failure. The effectiveness of physical rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4937. doi:10.15829/1560-4071-2022-4937. EDN XYZQNW

Терапевтические стратегии, разработанные на основе нейрогормональной модели патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН), привели к улучшению выживаемости пациентов, имеющих низкую и промежуточную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), тем не менее летальность у таких больных остается высокой и составляет 65% в течение 10 лет [1, 2]. Одним из мало изученных направлений у больных ХСН является модуляция активности вегетативной нервной системы, при этом часть подходов связана со стимуляцией парасимпатического звена, часть — с подавлением симпатической активности. Многие из этих методов находятся на этапе разработки, а крупномасштабные рандомизированные исследования их эффективности не проводились.

Одним из компонентов вегетативного дисбаланса при сердечной недостаточности (СН) является активированный эргорефлекс (ЭРф), связывающий миопатию при СН и прогрессирование заболевания. Вследствие хронической активации ЭРф, несмотря на ингибирующее действие бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нейрогуморальная активация у больных ХСН остается постоянно повышенной [3], поэтому поиск немедикаментозных способов модуляции ЭРф у больных ХСН представляется актуальной задачей. Однако неясно, зависит ли активность ЭРф у больных ХСН от режима физической реабилитации.

Цель исследования: оценить изменение активности ЭРф у больных с ХСН на фоне сниженной систолической функции ЛЖ в исследовании эффективности курса физических тренировок (ФТ), режим которых рассчитывали по оригинальной методике, по сравнению с тренировками, режим которых рассчитывали традиционно.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Одноцентровое открытое исследование, в котором приняли участие 297 больных ХСН III функционального класса (ФК) (212 мужчин). Все пациенты соответствовали критериям включения и подписали информированное согласие.

Расчет требуемого объема выборки для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 при сравнении двух групп производили по таблице по величине d/SD , где d — предварительная оценка величины эффекта (наименьшая разность в средних, которая клинически значима), SD — принятое стандартное отклонение наблюдений, одинаковое в каждой из 2 групп. Расчет требуемого объема выборки выполнили на основании предполагаемых изменений пиковый объем кислорода (VO_{2peak}), ожидаемых на фоне физической реабилитации. Подставив эти данные в таблицу (0,656), получили реальный суммарный объем выборки с учетом выбывания для 2 групп исследования — 98 больных.

Пациентов распределяли методом конвертов 1:4 в две группы: основную (ОГ), пациентам которой интенсивность ФТ рассчитывали на основании определения лактатного порога (ЛП) [2]; и группу сравнения (ГС), пациентам которой расчет интенсивности физической нагрузки (ФН) осуществляли согласно существующим рекомендациям, на основании 60% VO_{2peak} [3, 4]. В результате в ОГ вошло 237 больных, в ГС — 60 больных.

Выполнен анализ 1) активности ЭРф, 2) связи ЭРф с толерантностью к ФН (ТФН), рутинными маркерами системного воспаления, клиническими проявлениями СН, 3) ТФН на основании оценки поглощения кислорода на пике ФН (VO_{2peak}).

Критерии включения: наличие ХСН III ФК, установленной >6 мес. до включения [1], указание в анамнезе на ишемическую болезнь сердца или дилатационную кардиомиопатию в качестве причины ХСН, возраст больных 18-65 лет, индекс массы тела — 19-28 кг/м² — данный диапазон обусловлен необходимостью исключить больных с кахексией и ожирением; стабильное клиническое состояние >2 нед., ФВ ЛЖ <45%, максимально переносимая пациентом болезнь-модифицирующая терапия СН, наблюдение в центре компетенции СН, способность выполнить кардиореспираторный тест (КРТ).

Критерии невключения: перенесенные <6 нед. инфаркт миокарда и тромбоэмболии легочной артерии, и <6 мес. — аортокоронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения; хроническая обструктивная болезнь легких — GOLD 3-4; сахарный диабет; поражение мышц иной этиологии, кроме ХСН; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, содержание гемоглобина в крови <121 г/л у женщин и <131 г/л у мужчин; наличие активного воспаления, инфекции; состояние после оперативного вмешательства, острая воспалительная реакция, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания суставов.

Нагрузочный тест. КРТ (аппаратура “Охусон Про” — Jeger, Германия) выполняли на беговой дорожке GE Medical Systems Information Technologies по оригинальному, унифицированному для определения ЛП рамп-протоколу, состоящему из 49 ступеней длительностью 15 сек каждая. В режиме анализа дыхательного цикла “breath by breath” с автоматическим усреднением данных за 10 сек оценивали: объем минутной вентиляции (V_E), дыхательный резерв (BR), вентиляторный эквивалент по углекислому газу (V_E/V_{CO_2}), объем поглощенного кислорода (VO_2) [5].

Исследование ЭРф выполняли методом постнагрузочной региональной циркуляторной окклюзии по стандартизированной методике Pieroli M, 1996 [6]. Оценивали диастолическое артериальное давление (ДАД), объем выделенной углекислоты (V_{CO_2}), V_E .

Исследование содержания лактата венозной крови в покое и при ФН. Перед проведением КРТ исследуемым устанавливался катетер в локтевую вену. Заборы крови осуществляли исходно и каждую минуту во время выполнения ФН. Содержание лактата венозной крови оценивали на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, США) с помощью наборов картриджа CG4. ЛП фиксировали в момент начала увеличения содержания лактата в крови.

Определение биологического резерва адаптации к ФН. Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов при ФН были оценены методом, описанным ранее [7], по изменению уровня

лактата и pH венозной крови, изменению VO_2 , V_{CO_2} и их соотношения ($RER=V_{CO_2}/VO_2$), V_E , V_E/V_{CO_2} .

Расчет режима тренировочной ходьбы. Пациентам ОГ устанавливали скорость тренировочной ходьбы на уровне 95% от скорости, достигнутой на уровне ЛП [2, 8], и в течение 12 нед. они ежедневно 60 мин ходили с интенсивностью 95% ЛП; после оценки ЛП через 3 мес. интенсивность ходьбы корректировали. Больные ГС, согласно рекомендациям [3, 4], выполняли тренировочную ходьбу 3-5 раз в нед. со скоростью, зарегистрированной на уровне 60% VO_{2peak} . Первые 2 нед. пациенты тренировались под наблюдением кардиолога-специалиста по СН на тредмиле. Затем больные выполняли тренировочную ходьбу в домашних условиях.

Оценка выраженности системного воспаления. Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование крови в соответствии с клиническими стандартами. Забор крови производили между 7.00 и 9.00 утра натощак. Число форменных элементов крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе SISMEX XT-1800. Оценку выраженности системного воспаления выполняли с помощью исследования показателей абсолютного количества форменных элементов белой крови. В качестве маркеров воспалительной реакции оценивали абсолютное количество лейкоцитов и моноцитов, по примеру других исследователей [9, 10].

Статистическая обработка данных. Обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0, различия считали значимыми при уровне значимости $p<0,05$. Категориальные показатели описывались частотами и процентами, для анализа применялись критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполняли проверку нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычисляли коэффициент корреляции Спирмена, оценивающий меру линейной связи между признаками.

Показатели КРТ наряду с клиническими данными оценивали исходно и через 3 и 9 мес.

Ведение пациентов. Больных включали в исследование при условии стабильного состояния и оптимальной максимально переносимой терапии ХСН. При необходимости корректировались дозы диуретиков. Приверженность к терапии оценивалась лечащим вра-

Таблица 1

Ход исследования

Процедура	Визит	Визит включения	3 мес.	9 мес.
Оценка ФК ХСН, физический статус, текущая терапия		+	+	+
Оценка нежелательных явлений		+	+	+
КРТ, определение биологических резервов адаптации к физической нагрузке		+	+	+
Расчет режима тренировочной ходьбы		+	+	
Оценка ЭРф		+		+
Оценка маркеров системного воспаления		+		+

Сокращения: КРТ — кардиореспираторный тест, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭРф — эргорефлекс.

Таблица 2

Исходные характеристики больных ХСН III ФК

Показатель	Группа	ОГ	ГС	p
Число больных, n		237	60	
Мужчины, n (%)		176 (75)	36 (60)	0,03
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]		55,00 [47; 60]	54,50 [43; 60]	0,99
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]		25,00 [21; 27]	24,80 [21; 26]	0,56
ФВ ЛЖ, %, Me [LQ; UQ]		25,00 [20; 30,5]	26,00 [18; 30]	0,071
NT-proBNP, пг/мл, Me [LQ; UQ]		2835,00 [1235; 4634]	2428,00 [1039; 4485]	0,051
ИБС + АГ, n (%)		158 (67)	35 (58)	0,312
ДКМП, n (%)		79 (33)	25 (42)	0,12
АГ в анамнезе, n (%)		130 (55)	30 (50)	0,307
ФП, n (%)		29 (12)	6 (10)	0,04
иАПФ/АРА, n (%)		237 (100)	60 (100)	0,25
β-адреноблокаторы, n (%)		237 (100)	60 (100)	0,19
АМКР, n (%)		212 (90)	54 (91)	0,61
Диуретики, n (%)		237 (100)	60 (100)	0,37
СРТ, n (%)		52 (22)	9 (15)	0,014
АКШ, n (%)		73 (30)	19 (28)	0,10

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ГС — группа сравнения, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — основная группа, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, Me — медиана, LQ — нижний квартиль, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, UQ — верхний квартиль.

чом: если пациент был не привержен, ему предлагали досрочно завершить исследование (табл. 1).

Первичная конечная точка исследования — динамика активности ЭРф (по ΔV_E).

Вторичные конечные точки исследования — динамика выраженности ХСН (ФК NYHA), ТФН (VO_{2peak}).

Критерии ответа на ФТ: снижение активности ЭРф (по ΔV_E) $\geq 15\%$, повышение $VO_{2peak} \geq 10\%$ от исходного уровня.

Результаты

Объем выборки составил 297 больных ХСН (мужчин — 71%; средний возраст 55 [44; 61]): 237 пациентов в ОГ с ФТ по оригинальной методике, основанной на определении ЛП, 60 пациентов в ГС — тренирующихся по традиционному методу.

Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Из 297 больных, исходно включенных в исследование, выбыли 23 человека: 13 больных (5%) — из ОГ, 10 (17%) — из ГС ($p=0,02$); причины: 10 человек — нежелание продолжать ФТ, 5 — трансплантация сердца, 6 — госпитализация по причинам, не связанным с ХСН, 2 — госпитализация, связанная с декомпенсацией ХСН на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Из всех этих больных 10 человек вышли из исследования по причине отсутствия комплаенса: в ОГ — 3 человека, в ГС — 7. Таким образом, завершили исследование в ОГ — 224 (95%), в ГС — 50 (83%) пациентов.

Исходно пациенты в исследуемых группах не отличались по возрасту, индексу массы тела, ФВ ЛЖ. В ОГ исходно было больше мужчин, больше больных после сердечной ресинхронизирующей терапии.

Таблица 3

Динамика исследованных показателей в зависимости от вида ФТ

Показатель	Группа	ОГ		ГС		p
		Исходно	9 мес.	Исходно	9 мес.	
Толерантность к физической нагрузке						
VO _{2лп} , Ме [LQ; UQ]		8,4 [6,5; 9,9]	10,3 [8,9; 12,5]	8,5 [6,6; 10,1]	9,5 [7,6; 10,7]	p=0,07
VO _{2peak} , Ме [LQ; UQ]		14,4 [11,1; 17,1]	18 [15,9; 24,7]	13,8 [11,6; 16,5]	15,1 [12,2; 17,8]	p=0,1
Активность эргорефлекса						
(ДАДА1-ДАДА2), мм рт.ст., Ме [LQ; UQ]		18 [12; 36]	18 [12; 35]	10 [7; 16]	16 [12; 32]	p=0,053
(ΔV _E 1-ΔV _E 2), л/мин, Ме [LQ; UQ]		9 [6,3; 15,7]	3,4 [2; 6]	8,7 [6,5; 15]	7,1 [5,4; 14]	p=0,05
(ΔVCO ₂ 1-ΔVCO ₂ 2), мл/мин/кг, Ме [LQ; UQ]		163 [99; 313]	101 [75; 178]	170 [107; 298]	143 [95; 284]	p=0,2
Маркеры системного воспаления						
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [LQ; UQ]		8,31 [6,1; 9,67]	6,35 [4,32; 6,98]	8,15 [6,55; 9,53]	8,25 [6,55; 9,98]	p=0,066
Моноциты, 10 ⁹ /л, Ме [LQ; UQ]		0,81 [0,75; 0,93]	0,64 [0,58; 0,76]	0,8 [0,75; 0,92]	0,77 [0,73; 0,87]	p=0,09

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, LQ — нижний квартиль, Ме — медиана, V_E — объем минутной вентиляции, VO_{2лп} — объем кислорода, поглощенного на уровне лактатного порога, VO_{2peak} — пиковый объем кислорода, VCO₂ — объем выделенной углекислоты, UQ — верхний квартиль, Δ — динамика исследуемых показателей.

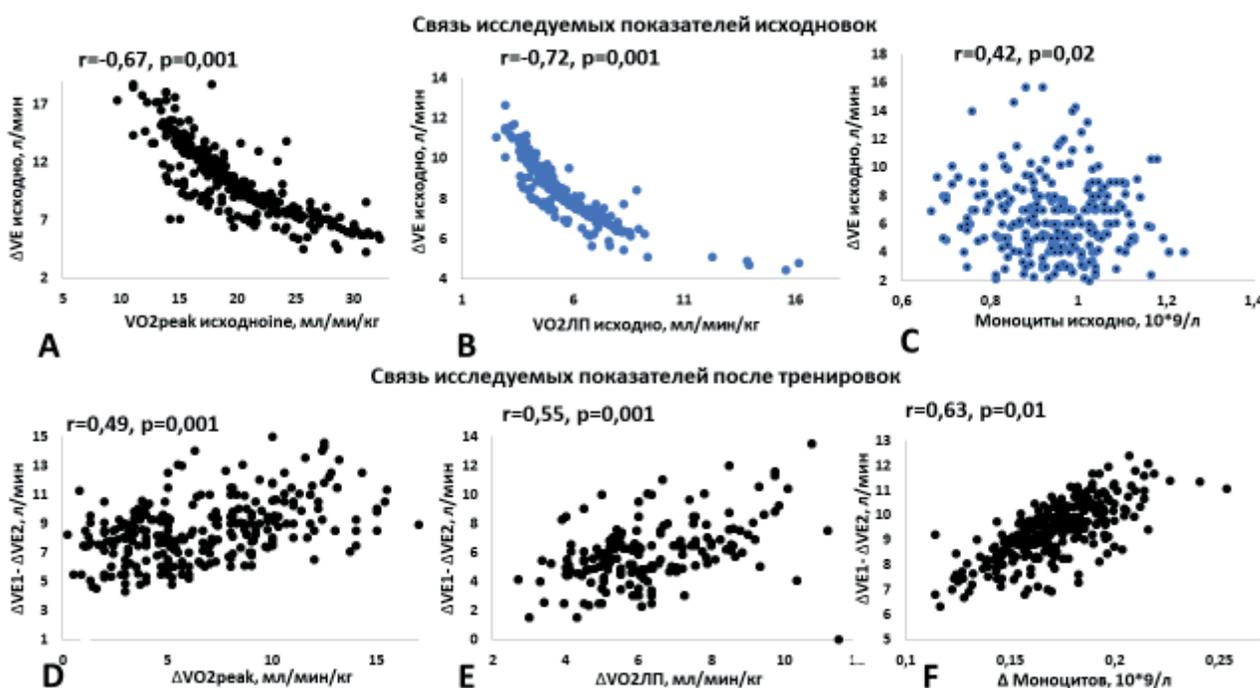


Рис. 1. Связь активности ЭРФ с ТФН и активностью системного воспаления исходно и после курса ФТ. Исходно: **А** — связь активности ЭРФ и VO_{2peak}; **В** — связь активности ЭРФ и VO_{2лп}; **С** — связь активности ЭРФ и содержания моноцитов в крови. После тренировок: **Д** — связь активности ЭРФ и VO_{2peak}; **Е** — связь активности ЭРФ и VO_{2лп}; **Ф** — связь активности ЭРФ и содержания моноцитов в крови.

Сокращения: ΔV_E — отражает активность эргорефлекса исходно, (ΔV_E1-ΔV_E2) — изменение активности эргорефлекса на фоне тренировок, ΔVO_{2peak} и ΔVO_{2лп} — изменение толерантности к физическим нагрузкам на фоне тренировок, Δ моноциты — изменение активности системного воспаления на фоне тренировок.

Увеличение скорости ходьбы на уровне ЛП после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 94% (210 человек) ОГ. В ГС через 3 мес. режим ФТ пересчитывали по 60% VO_{2peak}, увеличение скорости ходьбы на этом уровне после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 70% больных ГС (35 человек).

Результаты ФТ. Выраженность ХСН уменьшилась в обеих группах, но динамика была более явной в ОГ, где II ФК достигли 75% пациентов (в ГС — 44%, p=0,003).

В ОГ в большей степени, чем в ГС, увеличилась ТФН (табл. 3): VO_{2лп} повысилось на 24% и 15% (p=0,005), соответственно; и VO_{2peak} — на 45% и на 17%, соответственно (p=0,0017). VO_{2peak} увеличился на ≥10% у 210 (94%) больных ОГ и у 35 (70%) больных ГС. Активность ЭРФ (по ΔV_E) снизилась на ≥15% у 230 (97%) больных ОГ и у 31 (63%) больного ГС.

В настоящем исследовании прирост VO_{2лп} в ходе ФТ сопровождался снижением абсолютного ко-

личества моноцитов периферической крови ($r=-0,8$, $p=0,01$).

Связь ЭРф и изучаемых показателей. Исходно по результатам корреляционного анализа выявили значимые прямые связи между: активностью ЭРф (по ΔV_E) и VO_{2peak} ($r=-0,67$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и биологическими резервами адаптации к ФН (VO_{2LPP}) ($r=-0,72$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и абсолютным количеством моноцитов периферической крови ($r=0,42$, $p=0,02$). Выявлены слабые, но статистически значимые связи активности ЭРф с возрастом и наличием ФП, $r=0,21$, $p=0,03$ и $r=0,34$, $p=0,01$, соответственно. Связи выраженности ЭРф и этиологии ХСН ($r=0,2$, $p=0,05$), пола ($r=0,18$, $p=0,06$), ФВ ЛЖ ($r=0,22$, $p=0,05$) не регистрировали (рис. 1).

После проведения ФТ у больных ОГ показано более выраженное, по сравнению с больными ГС, снижение активности ЭРф (табл. 3), в ОГ: по уровню ДАД — на 40%, по V_E — на 53%, по VCO_2 — на 38%, а в ГС — на 21%, 23% и 15%, соответственно ($p_{VE}=0,001$, $p_{ДАД}=0,002$, $p_{VCO_2}=0,04$) (табл. 3). После завершения периода ФТ, когда у части пациентов ФК ХСН снизился до II (NYHA), была выявлена прямая ассоциация величины ЭРф (по ΔV_E) с большей выраженностью ХСН ($r=-0,57$, $p=0,01$) и связи между снижением активности ЭРф (по ΔV_E), повышением показателей VO_{2LPP} ($r=-0,55$, $p=0,001$), VO_{2peak} ($r=0,49$, $p=0,001$), снижением содержания моноцитов ($r=0,63$, $p=0,01$) (табл. 3).

Обсуждение

В настоящем исследовании показана большая эффективность тренировочной ходьбы, рассчитанной на основании определения ЛП, в отношении активности ЭРф, выраженности ХСН, ТФН и активности системного воспаления.

Объектом нашего исследования были пациенты с выраженной ХСН (III ФК, NYHA), вследствие сниженной систолической функции ЛЖ находящиеся в стабильном состоянии на фоне оптимизированной комплексной терапии. Мы обнаружили статистически значимую связь ЭРф (по ΔV_E) с выраженностью ХСН, поглощением кислорода на пике ФН и на уровне ЛП, а также с маркерами активности системного воспаления, тенденцию к возрастанию ЭРф (по ΔV_E) у больных ХСН более старшего возраста и не выявили связей активности ЭРф с этиологией ХСН, полом исследованных и величиной ФВ ЛЖ.

Некоторые исследователи отметили у больных ХСН связь активности ЭРф с VO_{2peak} и V_E/VCO_2 [6]. В работе Pardaens S, et al. (2014) при исследовании 24 больных СН с низкой ФВ было показано, что ЭРф повышается только у пациентов с декомпенсацией СН [11]. Другими исследователями, напротив, было продемонстрировано, что ЭРф повышен у больных с ХСН как в стабильном состоянии, так и в состоя-

нии декомпенсации [12]. Notarius CF, et al. на 27 стабильных больных ХСН, получающих оптимальную медикаментозную терапию [13], и Toth MJ, et al. [14] в исследовании с участием 10 больных ХСН на оптимальной терапии, сообщили о снижении активности ЭРф на фоне ФТ. У здоровых лиц при выполнении пробы с циркуляторной окклюзией активность ЭРф не повышена [15].

Существует много свидетельств наличия связи выраженности миопатии при СН с активностью системного воспаления [16, 17]. Данные нашего исследования полностью подтверждают наличие такой ассоциации у больных СН на фоне сниженной систолической функции ЛЖ, компенсированной на уровне III ФК: прямые взаимосвязи активности ЭРф с показателями активности системного воспаления, и обратные — с VO_{2LPP} и VO_{2peak} , являются доказательством тесных патогенетических взаимоотношений между этими паттернами прогрессирования ХСН.

Возможность частичной инволюции как выраженности ЭРф в обеих группах на 15-53%, так и хронического воспаления в ОГ (>20%) выявлена на фоне длительных ФТ. Вероятно, уменьшение активности ЭРф является триггером снижения активности ренин-ангиотензиновой системы, симпатической нервной системы и хронического воспаления.

Выбор того или иного метода тренировок с целью модуляции ЭРф остается открытым вопросом. Мы провели сравнение двух подходов к подбору нагрузки для ФТ. Более выраженная клиническая динамика, наряду с более серьезным улучшением показателей потребления кислорода и более значимой понижающей модуляцией ЭРф были продемонстрированы у пациентов, ФТ которых проводились при учете динамики потребления кислорода на уровне ЛП — VO_{2LPP} (8). Лактат рассматривается [18] как координатор метаболизма, лимитирующий переносимость ФН вследствие развития усталости, поэтому величину VO_{2LPP} мы выбрали в качестве основы для расчета режима ФТ в режиме “без утомления”. Такой режим сохраняет приверженность ФТ и позволяет плавно повышать нагрузку. Недавние исследования [18] подтвердили важность выделения порога биологических резервов, основанного на оценке VO_{2LPP} . Персонализированные ФТ, режим которых рассчитывали на основании оценки VO_{2LPP} , способствуют активации экспрессии генов, ответственных за целостность мышечных волокон, в механодетекцию и механотрансдукцию [19], а также сопровождаются регенерацией поперечнополосатой мышечной ткани [20], нормализацией обменных процессов в мышечных волокнах [20].

Значимое воздействие ФТ на активность ЭРф раскрывает еще один механизм позитивного влияния инверсии миопатии на течение СН, которая в хо-

де комплексного воздействия, включающего максимально возможную медикаментозную коррекцию, создает дополнительный положительный эффект в отношении клинической выраженности ХСН и “золотого стандарта” оценки ее тяжести — показателя VO_{2peak} . Изучение и персонификация подходов к модуляции ЭРф может открыть перспективы оптимального контроля нейрогуморальной активности и выраженности хронического воспаления, которые сохраняются даже на фоне современной комплексной терапии у больных ХСН.

Применение методики расчета режима ФТ на основании определения ЛП в клинической практике позволило персонифицированно рассчитать режим ФТ. Использование персонифицированного подхода в расчете режима ФТ обеспечивает предупреждение развития мышечного утомления и возможность назначения более длительных ФТ. Это может способствовать интенсификации процессов аэробного окисления в мышечном волокне, увеличению ТФН.

В настоящем исследовании показано, что активность ЭРф может служить диагностическим маркером выраженности ХСН и терапевтической мишени при ХСН.

Ограничения исследования. Исследованы больные только с ХСН, не страдающие сахарным диабетом,

кахецией или ожирением, в терапии которых не использовали блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы неприлизина и препараты класса селективных ингибиторов почечного натрий-глюкозного ко-транспортера. Для оценки активности системного воспаления анализировали только некоторые маркеры, доступные при рутинном исследовании.

Заключение

1. У пациентов с ХСН III ФК, находящихся в стабильном состоянии и получающих максимально возможную болезнь-модифицирующую терапию, активность ЭРф повышена и связана с ФК СН, ТФН, активностью системного воспаления.

2. В ходе физической реабилитации уменьшение активности ЭРф сопровождается снижением ФК СН, повышением ТФН, более выраженным на фоне персонифицированных аэробных тренировок, режим которых рассчитывали с помощью определения ЛП.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в работе над статьей Галагудза М. М. и Михайлову Е. Н.

Отношения и деятельность. Исследование было поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

Литература/References

- McDonagh TA, Marco M, Marianna A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2022;42:36:3599-726.
- Giordano A, Biondi-Zoccai G, Finizio F, et al. Characteristics and outcomes of MitraClip in octogenarians: Evidence from 1853 patients in the GIOTTO registry. *Int J Cardiol*. 2021;S0167-5273(21)01220-1. doi:10.1016/j.ijcard.2021.08.010.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YL, et al. Recommendations for the appointment of physical training in patients with chronic heart failure. *Journal of heart failure*. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):41-66.
- Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:S3-S11. doi:10.1513/AnnalsATS.201612-997.
- Piepoli M, Clark A, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*. 1996;93:940-52.
- Lelyavina T, Sitnikova M, Beresina A, et al. New Approaches to Marking Stages of Incremental Physical Work by Example of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Journal of US-China Medical Science*. 2014;11:9-13. doi:10.17265/1548-6648/2014.01.002.
- Lelyavina T, Sitnikova M, Galenko V, et al. Aerobic training in heart failure patients with optimal heart failure therapy — a prospective randomized study. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;6:2:59-67.
- Waterhouse DF, Cahill RA, Sheehan F, et al. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in asymptomatic population. *VascHealthRiskManag*. 2008;V4(1):177-87.
- Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2010;74(7):1384-91. doi:10.1253/circj.CJ-09-0779.
- Pardaens S, Vanderheyden M, Calders P, et al. Activation of the ergoreceptors in cardiac patients with and without heart failure. *J Card Fail*. 2014;20(10):747-54. doi:10.1016/j.cardfail.2014.07.006.
- Ponikowski P, Chua T, Francis D, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(19):2324-30. doi:10.1161/hc4401.098491.
- Notarius C, Millar P, Keir D, et al. Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve activation during mild dynamic exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317:R503-R512. doi:10.1152/ajpregu.00104.2019.
- Toth M, Miller M, Van Buren P, et al. Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels. *J Physiol*. 2012;590:1243-59.
- Aimo A, Saccaro L, Chiara B, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *European Journal of Heart Failure*. 2021;10:1002-9.
- Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu S, et al. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):269-85. doi:10.1038/s41569-019-0315-x.
- Shirazi L, Bissett J, Romeo F, et al. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi:10.1007/s11883-017-0660-3.
- Poole D, Rossiter H, Brooks G. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *Int J Mol Sci*. 2021;599(3):737-67. doi:10.1113/JP279963.
- Lelyavina TA, Galenko VL, Ivanova OA, et al. Clinical Response to Personalized Exercise Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction Accompanied by Skeletal Muscle Histological Alterations. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5514. doi:10.3390/ijms20215514.
- Ivanova OA, Ignatieva EV, Lelyavina TA, et al. Analysis of skeletal muscle transcriptome revealed the effect of physical training on the molecular mechanisms of regulation of growth and metabolism of muscle tissue in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4132. (In Russ.) Иванова О.А., Игнатьева Е.В., Лелявина Т.А. и др. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4132. doi:10.15829/1560-4071-2020-4132.