

А. Г. Обрезан<sup>1,2</sup>, Д. Н. Перуцкий<sup>3</sup>, А. А. Зарудский<sup>3</sup>

## МЕХАНИЗМЫ СНИЖЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> Международный медицинский центр «СОГАЗ»,  
Российская Федерация, 199000, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8

<sup>3</sup> Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Российская Федерация, 308000,  
Белгород, ул. Некрасова, 8/9

В течение последних пяти лет количество больных с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса увеличилось с 38 до 54 %. Рост продолжительности жизни, а следовательно, и числа пациентов с картиной хронической сердечной недостаточности, в частности с сохранной фракцией выброса, формирует научный интерес к данной проблеме. Патофизиологические изменения в организме, определяющие развитие симптомокомплекса, характерного для данной патологии, в настоящее время активно изучаются. В данном обзоре представлены основные механизмы, ответственные за появление симптомов, характерных для пациентов с хронической сердечной недостаточностью: мышечная слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышка. Детально освещены патофизиологические и патогенетические процессы, сопряженные с мышечной слабостью и одышкой у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как сохранной, так и сниженной фракцией выброса. Библиогр. 46 назв.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, одышка, мышечная слабость.

## MECHANISM OF PHYSICAL INTOLERANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

A. G. Obrezan<sup>1,2</sup>, D. N. Perutsky<sup>3</sup>, A. A. Zarudsky<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University,  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>2</sup> International Medical Centre “SOGAZ”,  
8, Malaya Konyushennaya ul., St. Petersburg, 199000, Russian Federation

<sup>3</sup> Belgorod Regional Clinical Hospital St. Ioasaf,  
8/9, ul. Nekrasova, Belgorod, 308000, Russian Federation

During the last five years the number of patients with chronic heart failure has increased from 38% to 54%. The interest in such disease arises owing to the increase of life expectancy and the resultant increase in the population with chronic heart failure, in particular with preserved ejection fraction. The pathophysiologic alterations marking the progression of the set of symptoms that characterize heart failure have yet to be clearly determined and are under active investigation. In our review we tried to show the main mechanisms which are responsible for the development of symptoms in the patient with chronic heart failure. The most principle of them are: muscle fatigue, exercise intolerance and breathlessness. The pathophysiologic and pathogenetic mechanisms of these symptoms in the case of decreased ejection fraction and preserved ejection fraction of the left ventricle was comprehensively covered. Refs 46.

*Keywords:* chronic heart failure, ejection fraction, breathless, muscle fatigue.

## Введение

Одними из главных манифестирующих симптомов сердечной недостаточности (СН) являются одышка и слабость, ограничивающие переносимость физических нагрузок (ФН). При дальнейшем неблагоприятном развитии заболевания, последующими симптомами СН могут быть ассоциированные с застойными явлениями в малом круге кровообращения хрипы в легких и удушье в покое, а также ассоциированные с застойными явлениями в большом круге кровообращения отеки нижних конечностей — следствие нарушения функции печени и почек. Представленный симптомокомплекс может быть следствием патологии клапанного аппарата, перикарда, крупных сосудов, метаболических нарушений; тем не менее наиболее частой причиной симптомов СН является патология левого желудочка (ЛЖ), связанная как с нарушением его сократительной способности, так и с нарушением его наполнения.

Классическое представление о снижении переносимости ФН у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обусловленное нарушением центральных гемодинамических механизмов на фоне снижения сердечного выброса, в настоящее время претерпело заметные изменения. Современные представления указывают на комплексные нарушения на различных уровнях со снижением функциональных резервов у пациентов с ХСН во время выполнения ФН. Во-первых, вовлечение механизмов снижения вентиляционных показателей в легких обуславливается нарушением механики дыхания и снижением диффузии газов. Во-вторых, повышенный запрос мышечной ткани в кислороде во время ФН не обеспечивается компенсаторным увеличением сердечного выброса (СВ) вследствие снижения хронотропного рефлекса, уменьшения желудочковой контрактильности, развития сопутствующей анемии. Далее, при осуществлении ФН изменения диастолической функции (ДФ) в условиях тахикардии и увеличенного венозного возврата приводят к повышению давления наполнения ЛЖ и нарушению сердечно-сосудистого сопряжения. Кроме того, при выполнении нагрузки у больных ХСН нарушение периферического потребления кислорода зачастую ограничено снижением капиллярной плотности и митохондриального объема, селективной потерей мышечных волокон первого типа, нарушением афферентной иннервации мышечной ткани.

### **Основные патогенетические механизмы возникновения одышки у больных ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ**

Субъективно у большинства пациентов с ХСН при выполнении ФН наиболее часто встречаемой симптом-ограничивающей жалобой является одышка. По данным ученых, среди 222 пациентов, включенных в исследование, у 160 больных доминантной жалобой, ограничивающей выполнение нагрузки, являлась одышка [1]. Слабость в нижних конечностях, ограничивающая выполнение нагрузки, находится по частоте встречаемости на втором месте [2]. При детальном анализе частоты встречаемости данных симптомов у пациентов с ХСН во время ФН выяснилось, что вариант выполняемой нагрузки играет важную роль. Среди пациентов с быстрым увеличением степени нагрузки более часто проба прекращалась из-за одышки, тогда как в случае с постепенно нарастающей интенсивностью, ограничением продолжения выступала слабость в нижних конечностях [3]. Также немаловажное

значение имеет и вид ФН: так, пациентами, выполняющими пробу на велоэргометре, нагрузка наиболее часто прекращается из-за слабости в ногах; напротив, при проведении тестирования на тредмиле наиболее часто лимитирующей причиной выступает одышка [4].

Итак, одним из доминирующих симптомов у пациентов с ХСН является симптом одышки во время ФН, приводящий к существенному ограничению двигательной активности и снижению качества жизни. Говоря о патогенетической причине одышки у пациентов с ХСН, логически на первый план должны выходить факторы, приводящие к нарушению центральной гемодинамики: снижение СВ и, следовательно, наступающая гипоперфузия тканей. Однако существует довольно обширный ряд исследований, свидетельствующих о незначительном вкладе насосной функции левого и правого желудочков в развитие одышки у пациентов с ХСН. В 1992 г., а затем и в 2004 г. исследования показали, что фракции выброса левого и правого желудочков не обладают взаимосвязью с переносимостью ФН [5; 6]. При анализе инвазивных показателей гемодинамики не обнаружено корреляций между сердечным индексом (СИ), давлением в легочной артерии и пиковым потреблением кислорода во время выполнения ФН [7]. Напротив, скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, измеренная посредством тканевой доплерографии, ассоциирована как с потреблением кислорода, так и с уровнем переносимости ФН [8].

Двумя основными причинами развития у пациентов с ХСН чувства нехватки воздуха во время выполнения ФН являются нарушение дыхательного паттерна (снижение жизненного объема легких) и чрезмерная гипервентиляция [9]. У пациентов с ХСН во время ФН регистрируется заведомо высокая вентиляторная реакция, которая заключается в диспропорционально высокой вентиляции в ответ на повышение концентрации/продукции  $\text{CO}_2$ , что, в свою очередь, приводит к нарушению соотношения физиологического мертвого объема легких к их жизненной емкости ( $\text{VD}/\text{VT}$ ). В ответ на увеличение концентрации  $\text{CO}_2$  на  $1 \text{ л/мин}^{-1}$  у здорового человека минутная вентиляция (МВ) должна составлять  $20\text{--}25 \text{ л/мин}^{-1}$ , а у пациентов с ХСН для нейтрализации такого же количества углекислоты требуется объем МВ около  $30\text{--}50 \text{ л/мин}^{-1}$  [10]. Увеличение концентрации  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХСН при ФН малой интенсивности ниже анаэробного порога объясняется дополнительной буферизацией молочной кислоты [11]. Развивающаяся во время ФН у пациентов с ХСН гипервентиляция приводит к увеличению объема легких в конце выдоха, формированию «рестриктивного» ограничения жизненной емкости с последующим снижением МВ и появлением симптомов одышки [12]. Таким образом, у пациентов с ХСН во время ФН происходит увеличение отношения  $\text{VD}/\text{VT}$  в условиях гипервентиляции.

С позиции газообмена увеличение отношения  $\text{VD}/\text{VT}$  при отсутствии увеличения гипоксемии или артериовенозной разницы по кислороду у пациентов с ХСН свидетельствует об отсутствии выраженного перфузионно/вентиляционного несоответствия. Однако с позиции альвеолярной вентиляции нарушение перфузии легочной ткани приводит к увеличению венозного давления с еще большим снижением перфузии легочной ткани. Помимо этого, повышению венозного давления способствуют тромбоз сосудов на фоне хронического стаза в легочной ткани, снижение продукции оксида азота и увеличение концентрации эндотелина-1.

Данные вазоконстрикторные механизмы препятствуют возникновению трансудации из капиллярного русла и развитию отека легких, однако снижают перфузию легочной ткани, формируя порочный круг [13; 14]. Нарушению вентиляционно-перфузионных отношений на уровне альвеол также способствует длительное remodeling альвеолярно-капиллярной мембраны, которое заключается в нарастающем фиброзе легочной паренхимы, увеличении доли соединительной ткани [15].

Свой вклад в нарушение вентиляционно-перфузионных отношений во время ФН у пациентов с ХСН, а следовательно, и в развитие одышки вносит центральная нервная система и система хемо- и эргорефлексов. Исследования, проведенные на животных, показали, что при наличии ХСН увеличение активности хеморефлексов сопряжено с характерной для данных больных гипервентиляцией [16]. Зарегистрировано, что чувствительность хеморецепторов к гипоксии и гиперкапнии у пациентов с ХСН значительно выше и ассоциируется с избыточным вентиляторным ответом на ФН [17]. Тем не менее данная теория имеет противников, так как у пациентов с ХСН на протяжении длительной ФН регистрируются допустимые уровни парциального напряжения артериального кислорода и концентрации  $\text{CO}_2$  [18].

Еще одной причиной нарушенного вентиляторного ответа на ФН у пациентов с ХСН является нарушение функционирования механо- и метаборецепторов, относящихся к эргорецепторам. Вместе данные рецепторы формируют ответ на физическую нагрузку в виде симпатического тонуса, тахикардии, вазодилатации в мышечной ткани, увеличения легочной вентиляции, что в комплексе представляет собой эргорефлекс. Волокна данных рецепторов состоят из миелинизированных или демиелинизированных аферентных волокон, берущих начало в мышечной ткани и следующих в латеральный спино-таламический путь [19]. Механорецепторы воспринимают механические стимулы с работающей мускулатуры, а метаборецепторы стимулируются посредством нарастания ацидоза, увеличения концентрации простагландинов и брадикинина. Среди здоровых людей активация эргорефлекса лежит в основе адаптации кардиореспираторной системы к ФН, а среди пациентов с ХСН чрезмерная активация эргорефлекса приводит к непропорциональному гипервентиляционному ответу на ФН [20].

Таким образом, нарушение дыхания у пациентов с ХСН имеет под собой комплексную основу, характеризующуюся нарушением функции центральной и периферической нервных систем, нарушением перфузионно-вентиляционных отношений в легочной ткани, снижением параметров центральной гемодинамики.

### **Роль изменений скелетной мускулатуры в формировании симптомокомплекса у больных ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ**

Важную роль в развитии слабости во время ФН у пациентов с ХСН играют нарушения скелетной мускулатуры, а представление о первостепенной роли данных нарушений формирует мышечную теорию слабости у больных СН. Классическое представление о ведущей роли уменьшения кровотока в скелетной мускулатуре вследствие снижения насосной функции сердца как об основной причине слабости во время ФН в настоящее время подвергается сомнению [21]. Ряд авторов указывает, что структурные изменения в мышечной ткани протекают конкурентно с изменениями перфузии ткани. Этим можно объяснить то, что у 26 % пациентов с ХСН

и выраженной слабостью во время ФН регистрируется отсутствие признаков гипоперфузии мышечной ткани. Тем не менее при ФН данные пациенты демонстрируют достоверное повышение уровня молочной кислоты, что может свидетельствовать о нарушениях мускулатуры на структурном уровне [22]. Авторы вышеописанного исследования проводили оценку кровотока в нижних конечностях с помощью прямого измерения в венозной системе. Напротив, по данным другой группы ученых, у пациентов с ХСН в 1999 г. зарегистрировано достоверное снижение капиллярной плотности в мышечной ткани, и данное снижение прямо пропорционально пиковому потреблению кислорода [23]. Аналогичные данные были получены в 2011 г.: с помощью инфракрасной спектроскопии было показано, что у пациентов с ХСН периферическая микроциркуляция достоверно снижена по сравнению со здоровыми людьми и достоверно коррелирует со степенью выраженности ХСН [24]. Тем не менее, на сегодня нет убедительного представления о том, являются ли изменения в мускулатуре у пациентов с ХСН самостоятельным процессом или они — следствие снижения системного кровотока. Однако процессы, протекающие в мышечной ткани при симптомокомплексе ХСН, равномерны и заключаются в нарушении сосудистого тонуса, снижении ответа на эндогенные вазодилаторные стимулы, повышенном уровне эндотелина, увеличении периферической сосудистой резистентности [25].

У пациентов с ХСН морфологическим, гистологическим, энзиматическим и метаболическим нарушениям подвержены как периферическая мускулатура, так и респираторные группы мышц, что формирует симптомокомплекс миопатии. Гистологические изменения мышечной ткани у больных ХСН заключаются в атрофии волокон, снижении изометрической силы сокращения и нарушении васкуляризации. Также регистрируется изменение пропорции мышечных волокон (уменьшение волокон 2-го и 1-го типа), которое происходит посредством инсулиноподобного фактора роста и кальциневрина [26].

Одними из механизмов, которые приводят к мышечной атрофии, являются процессы апоптоза, запускающиеся посредством цитокиназной и убиквитин/протеасомной реакций, а также при участии фактора некроза опухоли. Уровень активности процессов апоптоза у пациентов с ХСН достоверно коррелирует со степенью выраженности симптомов и степенью снижения толерантности к ФН [27]. Нарушения на молекулярном уровне представлены снижением оксидативной активности энзимов, а также снижением уровня концентрации фосфокреатина. Данные изменения вследствие снижения анаэробного порога приводят к более быстрому развитию ацидоза во время ФН. Помимо этого, раннему наступлению анаэробного порога, а следовательно, и развитию ацидоза в мышечной ткани способствует увеличение доли мышечных волокон 2-го типа, которые являются гликолитическими и не обладают способностью к длительному сокращению [28].

Зарегистрированная с помощью электромиографии нейромышечная активность у пациентов с ХСН была снижена как во время максимального сокращения волокна, так и во время максимального изометрического сокращения [29]. Данные нарушения имеют под собой патогенетическую основу, так как у пациентов с ХСН регистрируется нарушение процессов «возбуждения — сокращения» не только на уровне кардиомиоцитов, но и на уровне скелетной мускулатуры. Нарушение работы рианодинновых рецепторов первого типа, регистрирующееся в модели на живот-

ных, приводит к увеличению концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , что, в свою очередь, ведет к нарушению процесса сокращения мышечного волокна, а также имеет ряд токсических эффектов (нарушение транскрипции белка, стимулирование процессов апоптоза, нарушение энергетического баланса) [30].

На клеточном уровне у пациентов с ХСН происходит уменьшение митохондриальной плотности и активности митохондриальных ферментов, вовлеченных в окислительный процесс. Данные нарушения достоверно коррелируют с уменьшением толерантности к ФН и пикового потребления кислорода во время спирометрии [31]. Тем не менее, понимание процессов, происходящих на клеточном уровне, остается неполным и противоречивым. Несмотря на доказанную сниженную ферментативную митохондриальную активность у пациентов с ХСН, оксидативная активность митохондрий у пациентов с СН и здоровых людей не отличается и не лимитируется активностью ферментов [32].

### **Эндокринный фон у пациентов со снижением фракции выброса ЛЖ и его роль в развитии симптомов ХСН**

Согласно нейрогормональной теории, у больных ХСН регистрируется анаболический/катаболический дисбаланс с преобладанием процессов катаболизма, сопряженный с нарушением гормональной активности и играющий центральную роль в развитии миопатии. Данная теория подразумевает первостепенную роль патологических эндокринных и нейрогормональных нарушений в ответ на изменение работы сердечно-сосудистой системы с угнетением системной циркуляции. Активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем приводит к прогрессирующему ухудшению гемодинамических параметров в условиях снижения сердечного выброса, а в дальнейшем приобретает черты порочного круга [33]. У пациентов с ХСН, подверженных кахексии, регистрируется высокий уровень концентрации норэпинефрина, эпинефрина, кортизола и фактора некроза опухоли. Напротив, концентрация гормонов, отвечающих за процессы анаболизма (дегидроэпиандростерона и тестостерона), снижена [34]. У пациентов с ХСН вне зависимости от причины развития заболевания (ишемическая болезнь сердца, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия) были зарегистрированы достоверно меньшие концентрации инсулиноподобного фактора роста, соматотропного гормона и свободного тестостерона по сравнению со здоровыми людьми [35].

Описанные патогенетические механизмы ответственны за развитие непереносимости ФН у пациентов со снижением глобальной фракции выброса ЛЖ, что подразумевает под собой снижение СИ с последующим развитием патологического замкнутого круга. Тем не менее вне зависимости от типа ХСН — со снижением (СН-НФВ) или нормальной фракцией выброса (СН-СФВ) — основными симптомами заболевания являются мышечная слабость и одышка при ФН. Однако если патогенетические механизмы, ответственные за развитие симптомов у пациентов со снижением фракции выброса широко изучены и представлены выше, то причины непереносимости ФН среди пациентов с СН-СФВ освещены не так полно. Среди известных в настоящее время механизмов, ответственных за развитие симптомокомплекса у пациентов с СН-СФВ, условно можно выделить несколько групп

нарушений: нарушение центральной гемодинамики, связанное со снижением СВ; нарушение периферического кровообращения; изменения со стороны скелетной мускулатуры.

### **Патогенетические механизмы, ответственные за непереносимость физической нагрузки у больных ХСН с нормальной фракцией выброса ЛЖ**

Первые сообщения о снижении СВ у пациентов с СН-СФВ появились в 1991 г. Выяснили, что у пациентов данной группы одной из причин развития симптомо-комплекса СН выступает нарушение механизма Франка—Старлинга с последующим снижением СВ [36]. В 2011 г. другая группа ученых выявила, что у пациентов с СН-СФВ регистрируется меньший СВ во время ФН и, как следствие, снижение артериовенозной разницы по кислороду и пикового потребления кислорода. Недостаточное увеличение СВ во время ФН у пациентов с СН-СФВ, по мнению исследователей, происходит вследствие недостаточного хронотропного резерва и снижения сократимости миокарда ЛЖ [37]. Серия новых исследований показала, что у пациентов с СН-СФВ низкий СВ играет первостепенную роль в снижении толерантности к ФН, а нарушения хронотропного и инотропного резерва, а также сниженная сосудистая резистентность играют второстепенную роль, так как вместе с артериовенозной разницей по кислороду не отличаются у здоровых и пациентов с СН-СФВ [38]. Необходимо отметить, что у здоровых пациентов во время ФН происходит увеличение потребления кислорода более чем в 6 раз, так как растет СВ вследствие увеличения частоты сердечных сокращений и ударного объема левого желудочка (УО); улучшение экстракции кислорода периферическими тканями и, как следствие, рост артериовенозной разницы по кислороду [39]. У пациентов с СН-СФВ во время ФН не происходит должного увеличения СВ, что является первопричиной снижения толерантности к ФН как за счет мышечной слабости, так и за счет одышки. Для необходимого во время ФН увеличения конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов с СН-СФВ требуется более чем трехкратное увеличение давления наполнения ЛЖ, что, в свою очередь, приводит к увеличению давления в малом круге кровообращения и, следовательно, к снижению насосной функции правого желудочка со снижением СВ. Так, у больных ХСН со сниженной фракцией выброса зарегистрировано только 16-процентное увеличение ударного объема ЛЖ, что в совокупности с нарушением хронотропного резерва также приводит к недостаточному увеличению СВ во время ФН [40].

Исследование, посвященное оценке артериовенозной разницы по кислороду у пациентов с СН-СФВ, СН-НФВ и здоровых, дало максимально противоположные результаты. Выявлено, что у пациентов с СН-СФВ артериовенозная разница по кислороду является наиболее значимым фактором, ограничивающим ФН, тогда как СВ имеет меньшее значение. Были получены данные, согласно которым у 40 % больных ХСН с фракцией выброса причиной нарушения толерантности к ФН является нарушение периферической утилизации кислорода, в то время как у пациентов с СН-НФВ данная причина была первостепенной только в 2 % случаев. При этом степень снижения пикового потребления кислорода между пациентами с СН-СФВ и больными СН-НФВ была приблизительно одинакова ( $13,9 \pm 0,5$  мл/кг/мин и  $12,1 \pm 0,5$  мл/кг/мин соответственно) и не имела достоверной связи со значени-

ем УО ЛЖ при ФН. Также обращает на себя внимание то, что увеличение УО ЛЖ во время ФН среди исследуемых групп было неоднородно. В группе СН-СФВ ударный объем при ФН был зарегистрирован в пределах  $88 \pm 3,6$  мл, у пациентов группы СН-НФВ  $68 \pm 2,8$  мл и у здоровых лиц  $103 \pm 4,3$  мл, т.е. у пациентов с СН-СФВ и СН-НФВ ударный объем во время ФН был достоверно меньше, чем у здоровых лиц. Снижение хронотропного резерва регистрировалось у 75 % пациентов в группе СН-НФВ и 73 % в группе СН-СФВ, из чего следует, что у пациентов с ХСН вне зависимости от значения ФВ регистрировалось неадекватное увеличение СВ. Получив данные результаты, авторы полагают, что нарушение периферической утилизации кислорода вследствие нарушения пассивной диффузии кислорода в мышечном микроциркуляторном русле обусловлено нарушенной емкостью сосудистого русла и имеет первостепенное значение в развитии мышечной слабости у пациентов с СН-СФВ и, следовательно, снижение СВ у пациентов с СН-СФВ имеет непервостепенное значение [42].

Данная теория не находит подтверждения в исследовании 2015 г., согласно которому у пациентов с СН-СФВ именно отсутствие необходимого увеличения СВ вследствие относительно низкого УО и неадекватного увеличения ЧСС играет первостепенную роль в развитии симптомокомплекса СН. Также авторами не было выявлено снижения артериовенозной разницы по кислороду, что свидетельствует об отсутствии значимого нарушения периферической утилизации кислорода у больных ХСН-СФВ [43].

Таким образом, результаты исследований указывают на две противоположные точки зрения относительно причин снижения толерантности к нагрузкам: отсутствие должного увеличения СВ во время ФН и периферическое нарушение утилизации кислорода вследствие нарушения микроциркуляции. Существует мнение, что результаты приведенных выше исследований представляют собой звенья одной цепи. Так, у здоровых лиц до 50 % ударного объема распределяется в почках, печени и остальных паренхиматозных органах, однако во время ФН из-за вазоконстрикции во внутренних органах и вазодилатации в мышечной ткани происходит перераспределение кровотока с максимальной интенсивностью в поперечно-полосатой мускулатуре. У больных СН-СФВ сопутствующее физической нагрузке симпатолитическое расширение сосудистого русла может быть нарушено, а это, в свою очередь, приводит к нарушению утилизации кислорода и снижению толерантности к ФН [43]. В исследовании [43] у пациентов с СН регистрировалось увеличение артериального давления, что также свидетельствует о нарушении механизма периферического перераспределения кровотока. Таким образом, мышечная слабость у пациентов с СН-СФВ, вероятно, в первую очередь обусловлена отсутствием должного увеличения УО и сниженным хронотропным резервом, а следовательно, и снижением СВ с последующим нарушением периферического кровотока.

Как было представлено выше, у пациентов с СН-НФВ по сравнению со здоровыми регистрируется значительное количество изменений в мышечной ткани, что обеспечивает снижение толерантности к ФН. Напротив, «периферические» изменения в мышечной ткани, присущие пациентам с СН-СФВ, широко не изучены. У больных с СН-СФВ по сравнению со здоровыми лицами регистрируется снижение процентного соотношения мышечных волокон 1-го типа к мышечным волокнам 2-го типа, а также снижение соотношения плотности капилляров к мышеч-

ному волокну [34]. Также были получены данные о корреляции между степенью снижения мышечных волокон 1-го типа, степенью снижения плотности капилляров и пиковым потреблением кислорода. Ученые пришли к выводу, что изменения, обнаруженные в мышечном волокне пациентов с СН-СФВ и пациентов с СН-НФВ, идентичны [44]. С пиковым потреблением кислорода и, следовательно, с переносимостью ФН у пациентов с СН-СФВ связано повышенное соотношение объема внутримышечного жира и объема мышечной ткани [45].

Более того, у пациентов старших возрастных групп с признаками СН-СФВ регистрируется уменьшение чистой мышечной массы, что также коррелирует с пиковым потреблением кислорода во время ФН. Наряду с пациентами со снижением ФВ у больных с СН-СФВ регистрируется нарушение эндотелиальной функции, которое выражается в недостаточном снижении периферической резистентности артерий во время ФН и снижении кровотока [46]. Изменение сердечно-сосудистого сопряжения у пациентов с СН-СФВ также занимает важное место в снижении толерантности к ФН. В норме конечно-систолический эластанс во время ФН увеличивается, и это увеличение превосходит изменение эффективного артериального эластанса, что характеризуется периферической вазодилатацией, увеличением ФВ и УО. У пациентов с картиной СН-НФВ не происходит должного изменения сердечно-сосудистого сопряжения, что отражается в отсутствии увеличения СВ и периферической вазоконстрикции [46].

### Заключение

Таким образом, у пациентов с картиной ХСН вне зависимости от значения фракции выброса патогенетические изменения носят униформный характер. У пациентов как с низкой, так и с сохранной фракцией выброса регистрируется ряд идентичных нарушений, возникающих во время ФН (отсутствие увеличения СВ, снижение хронотропного ответа, нарушение периферической утилизации кислорода), а также ряд патоморфологических изменений мышечной ткани и эндокринной системы, которые сопряжены с течением данного заболевания в целом. Тем не менее, несмотря на активное изучение данной проблемы, существует ряд принципиальных разногласий на важнейшие патогенетические механизмы развития симптомокомплекса ХСН, а влияние глобальной ФВ ЛЖ на патогенез развития данного симптомокомплекса у пациентов с ХСН требует дальнейшего изучения.

### References

1. Hamilton A. L., Killian K. J., Summers E., Jones N. L. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, vol. 152, pp. 2021–2031.
2. Clark A. L., Sparrow J. L., Coats A. J. Muscle fatigue and dyspnea in chronic heart failure: two sides of the same coin? *Eur. Heart Journal*, 1995, vol. 16, pp. 49–52.
3. Lipkin D. P., Canepa-Anson R., Stephens M. R., Poole-Wilson P. A. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br. Heart J.*, 1986., vol. 55, pp. 439–445.
4. Witte K. K., Clark A. L. Cycle exercise causes a lower ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Heart*, 2005, vol. 91, pp. 225–226.
5. Davies S. W., Fussell A. L., Jordan S. L., Poole-Wilson P. A., Lipkin D. P. Abnormal diastolic filling patterns in chronic heart failure: relationship to exercise capacity. *Eur. Heart J.*, 1992, vol. 13, pp. 749–757.

6. Witte K. K., Nikitin N. P., De Silva R., Cleland J. G., Clark A. L. Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart*, 2004, vol. 90, pp. 1144–1150.
7. Wilson J. R., Rayos G., Yeoh T. K., Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, vol. 26, pp. 429–435.
8. Ciampi Q., Pratali L., Porta M. D., Petruzzello B., Manganiello V., Picano E. et al. Tissue Doppler systolic velocity change during dobutamine stress echocardiography predicts contractile reserve and exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2013, vol. 14, pp. 102–109.
9. Woods P. R., Olson T. P., Frantz R. P., Johnson B. D. Causes of breathing inefficiency during exercise in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 835–842.
10. Agostoni P., Bussotti M., Cattadori G., Margutti E., Contini M., Muratori M., Marenzi G., Fiorentini C. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006, vol. 27, pp. 2538–2543.
11. Wasserman K., Zhang Y.-Y., Gitt A., Belardinelli R., Koike A., Lubarsky L., Agostoni P. G. Lung function and exercises gas exchange in chronic heart failure. *Circulation*, 1997, vol. 96, pp. 2221–2227.
12. Agostoni P., Pellegrino R., Conca C., Rodarte J. R., Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J. Appl. Physiol.*, 2002, vol. 92, pp. 1409–1416.
13. Bocchi E. A., Bacal F., Costa Auler J. O., Carvalho Carmone J. M., Bellotti G., Pillegi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonale edema in stable severe heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1994, vol. 74, pp. 70–72.
14. Ontrean M., Gay R., Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity on experimental model of chronic heart failure. *Circ. Res.*, 1991, vol. 69, pp. 1088–1096.
15. Agostoni P. G., Guazzi M., Bussotti M., Grazzi M., Palermo P., Marenzi G. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, vol. 36, pp. 1600–1604.
16. Chugh S. S., Chua T. P., Coats A. J. Peripheral chemoreflex in chronic heart failure: friend and foe. *Am. Heart J.*, 1996, vol. 132, pp. 900–904.
17. Chua T. P., Clark A. L., Amadi A. A., Coats A. J. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, vol. 27, pp. 650–657.
18. Wasserman K., Beaver W. L., Sun X. G., Stringer W. W. Arterial H<sup>+</sup> regulation during exercise in humans. *Respiratory physiology and neurobiology*, 2011, vol. 178, no. 2, pp. 191–195.
19. Piepoli M., Ponikowski P., Clark A. L., Banasiak W., Capucci A., Coats A. J. A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am. Heart J.*, 1999, vol. 137, pp. 1050–1056.
20. Adreani C. M., Hill J. M., Kaufman M. P. Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1997, vol. 82, pp. 1811–1817.
21. Minotti J. R., Pillay P., Oka R., Wells L., Christoph L., Massie B. M. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. *J. Appl. Physiol.*, 1993, vol. 75, pp. 373–381.
22. Libera L. D., Vescovo G., Volterrani M. Physiological basis for contractile dysfunction in heart failure. *Current Pharmaceutical Design*, 2008, vol. 14, pp. 2572–2581.
23. Massie B., Conway M., Yonge R., Frostick S., Ledingham J., Sleight P. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation*, 1987, vol. 76, pp. 1009–1019.
24. Schulze P. C., Linke A., Schoene N., Winkler S. M., Adams V., Conradi S., Busse M., Schuler G., Hambrecht R. Functional and morphological skeletal muscle abnormalities correlate with reduced electromyographic activity in chronic heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2004, vol. 11, no. 2, pp. 155–161.
25. Middlekauff H. R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circulation Heart Failure*, 2010, vol. 3, no. 4, pp. 537–546.
26. Massie B. M., Simonini A., Sahgal P., Wells L., Dudley G. A. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive HF. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, vol. 27, pp. 140–145.
27. Williams A. D., Selig S., Hare D. L., Hayes A., Krum H., Patterson J., Geerling R. H., Toia D., Carey M. F. Reduced exercise tolerance in CHF may be related to factors other than impaired skeletal muscle oxidative capacity. *J. Card. Failure*, 2004, vol. 10, pp. 141–148.
28. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, vol. 20, pp. 248–254.

29. Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P., Harrington D., Swan J.W., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A. J. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*, 1997, vol. 96, pp. 526–534.
30. Kontoleon P.E., Anastasiou-Nana M.I., Papapetrou P.D., Alexopoulos G., Ktenas V., Rapti A.C., Tsagalou E.P., Nanas J.N. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2003, vol. 87, no. 2, pp. 179–183.
31. Sullivan M.J., Knight J.D., Higginbotham M.B. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1989, vol. 80, pp. 769–781.
32. Wilson J.R., Mancini D.M., Dunkman W.B. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation*, 1993, vol. 87, pp. 470–475.
33. Duscha B.D., Kraus W.E., Keteyian S.J., Sullivan M.J., Green H.J., Schachat F.H., Phippen A.M., Brawner C.A., Blank J.M., Annex B.H. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II–III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 33, pp. 1956–1963.
34. Manetos C., Dimopoulos S., Tzani G., Vakrou S., Tasoulis A., Kapelios C., Agapitou V., Ntaliansis A., Terrovitis J., Nanas S. Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 2011, vol. 30, no. 12, pp. 1403–1408.
35. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, vol. 28, pp. 1092–1102.
36. Kitzman D.W., Higginbotham M.B., Cobb F.R., Sheikh K.H., Sullivan M.J. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, vol. 17, pp. 1065–1072.
37. Haykowsky M.J., Brubaker P.H., John J.M., Stewart K.P., Morgan T.M., Kitzman D.W. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, vol. 58, no. 3, pp. 265–274.
38. Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D., Kessler K., Pacak K., Becker L.C., Kass D.A. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*, 2006, vol. 114, pp. 2138–2147.
39. Little W.C., Borlaug B.A. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.*, 2015, vol. 8, pp. 233–235.
40. Abudiab M.M., Redfield M.M., Melenovsky V., Olson T.P., Kass D.A., Johnson B.D., Borlaug B.A. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.*, 2013, vol. 15, pp. 776–785.
41. Wagner P.D. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu. Rev. Physiol.*, 1996, vol. 58, pp. 21–50.
42. Dhakal B.P., Malhotra R., Murphy R.M., Pappagianopoulos P.P., Baggish A.L., Weiner R.B., Houstis N.E., Eisman A.S., Hough S.S., Lewis G.D. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.*, 2015, vol. 8, pp. 286–294.
43. Santos M., Opatowsky A.R., Shah A.M., Tracy J., Waxman A.B., Systrom D.M. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.*, 2015, vol. 8, pp. 278–285.
44. Kitzman D.W., Nicklas B., Kraus W.E., Lyles M.F., Eggebeen J., Morgan T.M., Haykowsky M. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2014, vol. 306, no. 9, pp. 1364–1370.
45. Haykowsky M., Kouba E.J., Brubaker P.H., Nicklas B.J., Eggebeen J., Kitzman D.W. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol.*, 2014, vol. 113, pp. 1211–1216.
46. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S.P., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D., Redfield M.M. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, vol. 56, no. 11, pp. 845–854.

**Для цитирования:** Обрезан А.Г., Перицкий Д.Н., Зарудский А.А. Механизмы снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Вестник СПбГУ. Медицина. 2017. Т. 12. Вып. 4. С. 314–325. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.402>

**For citation:** Obrezan A.G., Perutsky D.N., Zarudsky A.A. Mechanism of physical intolerance in patients with chronic heart failure. *Vestnik SPbSU. Medicine*, 2017, vol. 12, issue 4, pp. 314–325. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.402>

Статья поступила в редакцию 24 апреля 2017 г.

Статья принята в печать 11 сентября 2017 г.

Контактная информация:

*Обрезан Андрей Григорьевич* — доктор медицинских наук, профессор; obrezan1@yandex.ru

*Перуцкий Дмитрий Николаевич* — кандидат медицинских наук; d\_perutsky@yahoo.com

*Зарудский Александр Александрович* — кандидат медицинских наук; zarudskyaa@mail.ru

*Obrezan Andrey G.* — MD, Professor; obrezan1@yandex.ru

*Perutsky Dmitry N.* — PhD; d\_perutsky@yahoo.com

*Zarudsky Aleksander A.* — PhD; zarudskyaa@mail.ru