

Беграмбекова Ю.А.

Медицинский научно-образовательный институт, Университетская клиника
ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

При развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) легкие и система внешнего дыхания (СВД) в целом подвергаются выраженному ремоделированию. Эти изменения наиболее ярко проявляются при физической нагрузке (ФН), когда потребность в вентилировании увеличивается и СВД работает с напряжением. Для пациентов с ХСН при нагрузке характерен так называемый паттерн частого поверхностного дыхания – минутная вентилиация возрастает в основном за счет увеличения частоты дыхания, а глубина дыхания нарастает гораздо в меньшей степени, чем у лиц без ХСН. Паттерн частого поверхностного дыхания является приспособительной реакцией, предотвращающей быстрое истощение дыхательной мускулатуры (ДМ) на фоне характерного для пациентов с ХСН снижения податливости легочной ткани и дыхательных путей и, соответственно, увеличенной работы дыхания. В таких обстоятельствах тахипноэ становится единственным доступным механизмом поддержания требуемого объема вентилиации. С увеличением нагрузки невозможность адекватного увеличения глубины дыхания вносит вклад в нарастание физиологического мертвого пространства и эффективность вентилиации снижается. Прогрессирующее снижение эффективности дыхания выражается в парадоксально низком уровне выделяемого углекислого газа относительно вентилируемого объема. Такие «условия работы» приводят к гиперактивации метаболического рефлекса вдоха, что вызывает целый патогенетический каскад, включающий симпатикотонию, ухудшение кровоснабжения двигательной мускулатуры и гиперактивацию ее метаболического рефлекса, что и приводит к дальнейшему ограничению переносимости ФН. Характерная для пациентов с ХСН симпатикотония усиливает активацию хеморецепторов каротидной зоны, что наряду с гипоксией может приводить к возникновению периодического дыхания и центрального апноэ во сне, дополнительно ухудшающих прогноз. Прогрессирующая симпатикотония, гипоксия, нарушения функции эндотелия и хроническое воспаление приводят к усугублению миопатии скелетной мускулатуры. Таким образом, состояние ДМ является по крайней мере важным, если не ведущим, фактором патогенеза снижения толерантности к ФН, требующим постоянного терапевтического воздействия. Такое воздействие не может носить характер «реабилитации», т.е. иметь ограниченный по времени характер, а должно осуществляться на постоянной основе. Поиск оптимальных методов тренировок дыхательной и скелетной мускулатуры с целью ослабления взаимоусиливающей связи между каротидным хеморефлексом и мышечным метаболическим рефлексом, а также поиск таких форм их проведения, при которых они станут постоянной частью лечебного процесса, является чрезвычайно важным фактором успеха в лечении больных с ХСН.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; дыхательная мускулатура; работа дыхания; метаболический рефлекс; кардиореспираторное нагрузочное тестирование; тренировки
Для цитирования	Begrambekova Yu.L. Remodeling of the External Respiratory System in Chronic Heart Failure – a Factor of Pathogenesis and a Therapeutic Target. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(1):41–49. [Russian: Беграмбекова Ю.А. Ремоделирование системы внешнего дыхания при хронической сердечной недостаточности – фактор патогенеза и терапевтическая мишень. <i>Кардиология</i> . 2025;65(1):41–49].
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Нарушение толерантности к физической нагрузке (ФН) – наиболее характерный и наиболее ранний симптом хронической сердечной недостаточности (ХСН). Плохая переносимость ФН выражается в появлении тяжелой одышки и/или чувства усталости/дискомфорта в ногах, резко ограничивающих возможность пациента продолжать физические усилия [1, 2]. Преобладание одышки или чувства усталости в мышцах ног как основного ограничивающего выполнение нагрузки симптома индивидуально для каждого пациента, возможно, связано с типом и скоростью возрастания интенсивности нагрузки. Однако не обнаружено отличий показателей кардиореспираторного нагрузочного тестирования (КРНТ) у пациентов, которые прервали нагрузку по причине одышки или усталости в ногах [3]. Вероят-

но, эти два симптома взаимосвязаны и могут отражать различные проявления одного процесса.

Роль нарушений системы внешнего дыхания (СВД) в снижении толерантности к нагрузке у пациентов с ХСН в настоящее время не вызывает сомнений. Сердце и легкие имеют множество гемодинамических, биомеханических и нейрогуморальных связей, вследствие чего при повреждении одного органа в другом достаточно быстро также развиваются сначала адаптивные, а затем и дезадаптивные изменения. Связанные с ХСН заболевания и патологические изменения СВД активно изучаются. К ним относятся легочная гипертензия (ЛГ), обусловленная патологией левых отделов сердца (2-я группа по классификации ЛГ), периодическое дыхание при нагрузке и в покое и центральное апноэ во сне [4–8]. Они могут являть-

Центральная иллюстрация. Патогенез снижения толерантности к физической нагрузке вследствие нарушений системы внешнего дыхания



ДМ – дыхательная мускулатура; КДД ЛЖ – конечное диастолическое давление левого желудочка; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САС – симпатoadренaловая система; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Красными стрелками показаны патогенетические взаимодействия, черными – формирование порочных кругов.

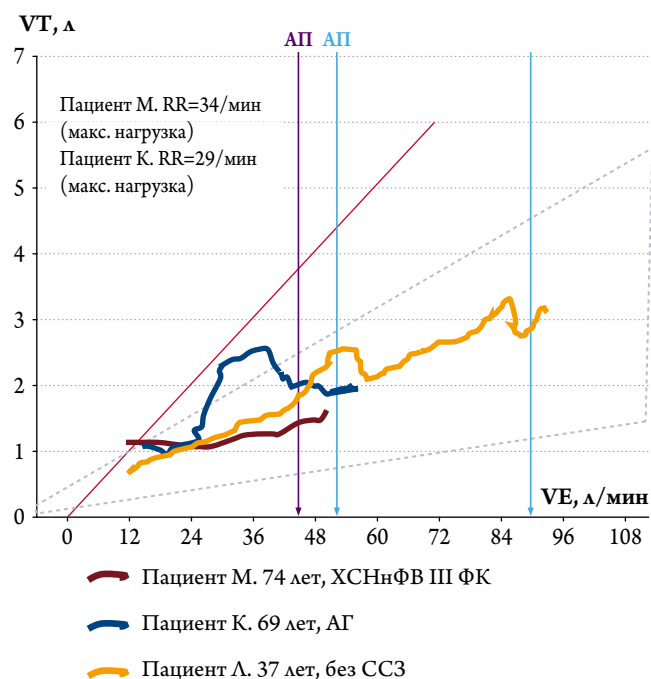
ся как причиной, так и следствием нарушений газообмена и биомеханики дыхания, и изолированно не объясняют механизма возникновения одышки у пациентов с ХСН. Установление иерархии конкретных механизмов, лежащих в основе возникновения симптомов, ограничивающих выполнение нагрузки, представляет собой важную задачу, без решения которой невозможен поиск эффективных терапевтических стратегий, направленных на улучшение ее переносимости.

Согласно классическому определению, одышка – это нарушения ритма, частоты, глубины дыхания, которые могут сопровождаться субъективным ощущением нехватки воздуха и затруднения дыхания. Это определение включает объективный (нарушение ритма, частоты, глубины дыхания) и субъективный компоненты.

Субъективный компонент изучают с помощью описания «языка одышки», который различается у пациентов с различными заболеваниями. Показано, что пациенты с ХСН описывают одышку с использованием терминов, связанных с чувством «усталости», обусловленным процессом осуществления дыхания [9], что, по-видимому, связано с объективными характеристиками одышки и механизмом ее возникновения. Объек-

тивные характеристики одышки наиболее полно могут быть проанализированы в ходе КРНТ, которое является «золотым стандартом» изучения функциональных нарушений у пациентов с ХСН и позволяет наиболее комплексно охарактеризовать как биомеханику дыхания, так и параметры газообмена во время нагрузки [10]. Для визуализации данных КРНТ используется девятипанельный график Вассермана, который объединяет несколько каналов данных в 9 диаграммах рассеяния. Диаграммы 4, 6 и 7 отражают соотношение показателей вентиляции и газообмена в легких. К ним относятся минутная вентиляция (V_e , л/мин); дыхательный объем (V_T , л), частота дыхания (RR), зависимость производства CO_2 от уровня вентиляции (показатель дыхательной эффективности/наклон кривой VE/VCO_2 (далее VEf/VCO_2) и отношение VE/CO_2 (показатель qCO_2), а также отношение VE/O_2 (показатель E_{qO_2}). Показатель $VEf/VCO_2 > 34$ является сильным негативным предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ХСН, сравнимым, а по некоторым данным, и превышающим прогностическую ценность другого наиболее часто используемого показателя – пикового потребления кислорода (VO_2 пик) [11].

Рисунок 1. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование. График Вассермана 7 (VT f/VE)



VT – дыхательный объем (Tidal Volume); VE – минутная вентиляция; RR – частота дыхания (respiratory rate); АП – аэробный порог; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

Рассмотрим параметры биомеханики дыхания на примерах трех пациентов, представленных на рисунке 1.

Пациент Л. 37 лет (практически здоровый), пациент К. 69 лет (артериальная гипертензия – АГ) и пациент М. 74 года (ХСН со сниженной фракцией выброса – ХСНнФВ). Как видно из рисунка 1, у пациента Л. и пациента К. по мере увеличения нагрузки происходит резкое увеличение VT. Кривая резко уходит вверх, затем глубина дыхания немного уменьшается, но VT при максимальной нагрузке более чем в 2 раза превышает VT покоя у пациента К. и почти в 5 раз – у практически здорового пациента Л. У пациента М. глубина дыхания увеличивается очень незначительно, отсутствует резкий подъем кривой, и объем вдоха при максимальной нагрузке примерно в 2 раза превышает объем вдоха в покое. При этом дыхательный объем до нагрузки у практически здорового пациента в связи с его антропометрическими данными даже ниже (0,59 л), чем у пациентов с АГ и ХСН (0,87 и 0,76 л соответственно). Таким образом, дыхание пациента с ХСН с самого начала нагрузки является поверхностным, по мере увеличения нагрузки глубина практически не нарастает, и увеличение частоты дыхания служит единственным доступным механизмом увеличения минутной вентиляции. Этот способ дыхания, так называемый «паттерн частого поверхностного дыхания», встречается у большинства пациентов с ХСН.

В пилотном исследовании, проводимом нашей группой у 70 пациентов с ХСН (средний возраст $68,2 \pm 10,4$ года; 35,6% женщин, фракция выброса (ФВ) $42,1 \pm 9,2\%$, VO_2 пик $13,4 \pm 4,4$ мл/кг/мин), большинство пациентов демонстрировали паттерн быстрого поверхностного дыхания. Среднее процентное отношение фактического к расчетному дыхательному объему (%VT) составило $62,5 \pm 19,5\%$.

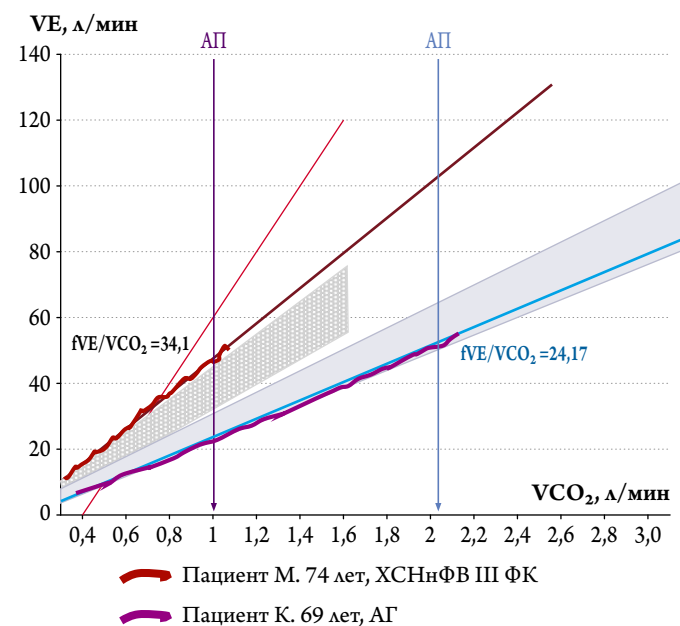
Биомеханика (частота и глубина дыхания) регулируется функциональной системой регуляции дыхания (ФСРД) посредством влияния на работу дыхательной мускулатуры (ДМ). В классических работах (J. Mead, 1960; F.J. Clark 1972) [12, 13] показано, что ФСРД стремится регулировать вентиляцию таким образом, чтобы при этом работа дыхания – РД (механическая работа, выполняемая ДМ во время спонтанного дыхания, и зависящая от частоты дыхательных движений – ЧДД и преодолеваемого сопротивления) оставалась на минимально возможном уровне. Увеличение РД связано как с увеличением ЧДД, так и со снижением податливости легких и грудной клетки. Измерение РД может осуществляться с использованием площади петли давление–объем [14], с помощью диаграммы Хедстранда [15], диаграммы Оти-са [16] или модифицированной диаграммы Кэмпбелла [17, 18]. Из них метод модифицированной диаграммы Кэмпбелла оценивает 4 компонента РД, а именно резистивный и эластичный компоненты работы инспираторных и экспираторных дыхательных мышц [19]. В исследовании Т.Д. Сросс и соавт. [18] с использованием этого метода показано, что у пациентов с ХСН по сравнению с контролем были повышены все компоненты РД, кроме эластического компонента выдоха. Причины увеличения резистивной РД, вероятно, включают снижение податливости дыхательных путей и легочной ткани вследствие АГ, застоя в легких, возникновения/увеличения тонуса бронхов во время нагрузки. Кроме того, сокращение выдоха приводит к динамическому перераздуванию легочной ткани, что дополнительно увеличивает эластический компонент работы вдоха. Причины ограничения экскурсии грудной клетки остаются неизученными, однако известно, что экскурсия грудной клетки прогрессивно снижается с возрастом. Косвенным доказательством хронической перегрузки и последующего адаптивного и дезадаптивного ремоделирования дыхательной мускулатуры у пациентов с ХСН является показанное в исследованиях отечественных авторов увеличение толщины диафрагмы у пациентов с ХСН, а также нарастающая дисфункция и дистрофические изменения при прогрессировании ХСН, обнаруженные при аутопсии пациентов, умерших от прогрессирования СН [20–22]. Исходя из описанного ниже закона «минимизации» РД, паттерн быстрого поверхностного дыхания

может являться приспособительным механизмом, позволяющим избегать быстрого утомления ДМ, которое может наступить вследствие чрезмерного повышения РД [18, 23]. Еще одной причиной, делающей неглубокое дыхание более физиологически выгодной стратегией, может являться поддержание ударного объема левого желудочка (ЛЖ). Нарушение процессов релаксации ЛЖ вследствие процессов гипертрофии и фиброза приводит к тому, что для его заполнения до того же объема в диастолу необходимо более высокое давление [24]. Предполагается, что значительное снижение внутригрудного давления вследствие увеличения объема легких на вдохе может уменьшать ударный объем [25].

Роль слабости ДМ в формировании паттерна поверхностного дыхания

Сила ДМ и ее выносливость представляют собой родственные, но не тождественные понятия. Сила ДМ измеряется в состоянии покоя путем оценки форсированного вдоха (максимальное давление на вдохе/Maximal inspiratory pressure, MIP) и форсированного выдоха (максимальное давление на выдохе/Maximal expiratory pressure, MEP). Интерпретация результатов измерения силы ДМ – достаточно сложная задача в связи с отсутствием консенсуса в отношении референсных значений [10]. Показано, что средние значения MIP и MEP в различных исследованиях слабо коррелируют и отличаются межтестовой вариативностью [26]. В нашем исследовании, включавшем 70 пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК), сила ДМ не коррелировала ни с одним из показателей функционального состояния, что было показано и в других исследованиях [22]. Важно отметить, что сила ДМ (особенно это касается силы выдоха) значительно превышает уровень, необходимый для осуществления процесса дыхания, и рассчитана на гораздо более физически затратные акты, такие как чихание и кашель. Таким образом, измерение силы ДМ в покое дает мало информации в отношении прогнозирования их функционирования при нагрузке. В то же время снижение выносливости ДМ у пациентов с ХСН не вызывает сомнений. В исследовании, в котором сила ДМ у пациентов с ХСН измерялась до и после нагрузки, происходило как увеличение, так и уменьшение максимальной силы вдоха и выдоха. Уменьшение MIP происходило чаще, чем MEP (у 57 и 50% пациентов соответственно). Показатели MIP и MEP, измеряемые до нагрузки, не коррелировали с параметрами КРНТ. Однако пациенты, у которых регистрировалось снижение выносливости, определяемое как снижение MIP <0,9, после нагрузки имели статистически значимо более низкий показатель $\dot{V}O_2$ пик по сравнению с пациентами,

Рисунок 2. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование. График Вассермана 4. Дыхательный эквивалент ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)



$\dot{V}CO_2$ – объем кислорода; $\dot{V}E$ – минутная вентиляция; RR – частота дыхания (respiratory rate); АП – аэробный порог; ХСНФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия.

у которых снижение MIP не происходило ($14,2 \pm 3,4$ и $17,4 \pm 4,7$ мл/кг/мин соответственно; $p=0,020$). Кроме того, значения MIP коррелировали с показателем $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ($R=-0,36$; $p=0,017$) [27].

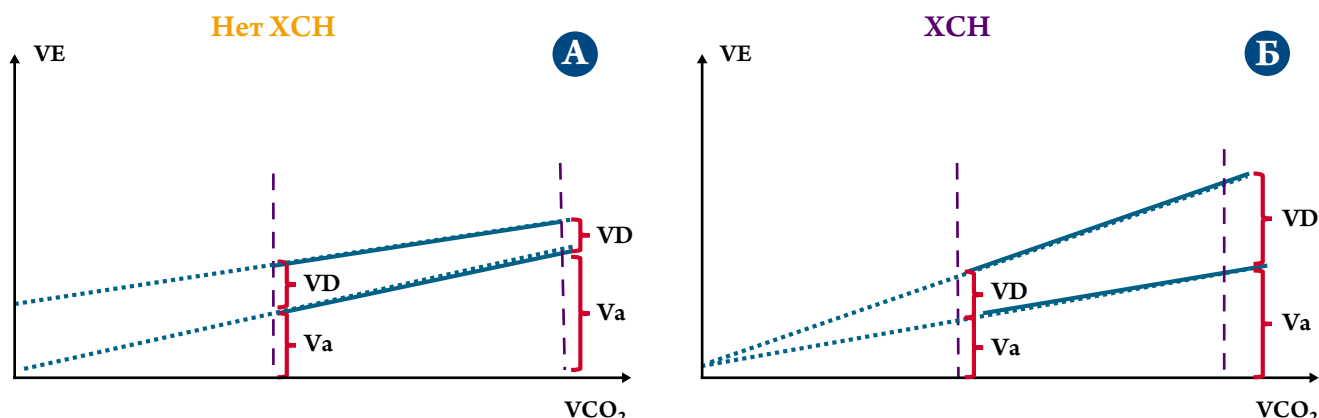
Таким образом, поверхностное дыхание при нагрузке является энергетически и, возможно, гемодинамически более выгодной стратегией для предотвращения быстрого наступления усталости ДМ в условиях увеличенной резистивной и эластической РД и, возможно, исходно сниженного функционального резерва ДМ на фоне ХСН.

Остается вопрос, является ли такое дыхание только следствием тех изменений, которые происходят в легочной ткани в результате гемодинамических нарушений, или само может являться фактором патогенеза?

Наиболее характерным феноменом газообмена у пациентов с ХСН является парадоксально низкий уровень углекислого газа (CO_2) относительно вентилируемого объема ($\uparrow \dot{V}E/\dot{V}CO_2$). Этот показатель увеличивается одновременно с тяжестью ХСН и, как было указано выше, служит важным прогностически неблагоприятным признаком [11]. Рисунок 2 демонстрирует отношение объема вентиляции к объему выделяемого CO_2 . Если пациенту без ХСН в среднем требуется около 20–25 л/мин кислорода (O_2) на 1 л/мин CO_2 , то пациенту с тяжелой ХСН почти 30–50 л/мин O_2 на 1 л/мин CO_2 [28].

Логично предположить, что наиболее часто встречающиеся изменения биомеханики дыхания и нарушения га-

Рисунок 3. Схематичное изображение динамики изменения физиологического мертвого пространства при нагрузке у здоровых лиц и у пациентов с ХСН. Объяснения в тексте



ХСН – хроническая сердечная недостаточность; VE – минутная вентиляция; VCO₂ – объем углекислого газа; VD – объем физиологического мертвого пространства; Va – объем альвеолярной вентиляции.

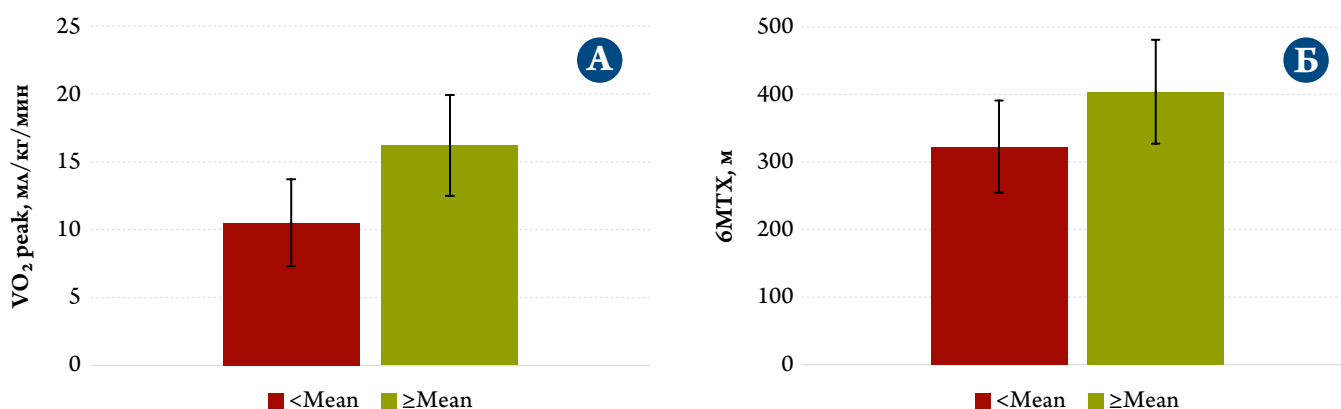
зообмена не существуют независимо друг от друга, а могут быть взаимосвязаны. При увеличении нагрузки у здоровых лиц происходит увеличение частоты и глубины дыхания и автоматическое снижение физиологического мертвого пространства (доли дыхательного объема – VT, приходящейся на мертвое пространство – VD). Это снижение происходит в основном за счет альвеолярного мертвого пространства, таким образом происходит интенсификация процесса газообмена (рис. 3, А). У здоровых лиц размер физиологического мертвого пространства можно подсчитать по модифицированной формуле Bohr, в которой отношение VE к VCO₂ связано с размером физиологического мертвого пространства и регулируется через PaCO₂ [29]. У пациентов с ХСН показатель VD/VT не уменьшается во время нагрузки, при наиболее тяжелом течении заболевания он может даже увеличиваться (рис. 3, Б).

Ведущая роль в увеличении физиологического мертвого пространства у пациентов с ХСН долгое время от-

водилась увеличению альвеолярного мертвого пространства (несоответствию альвеолярной вентиляции – Va и перфузии – Q), вследствие гемодинамических нарушений ($Va/Q < 1$) [30]. Позднее в нескольких исследованиях была показана роль низкого VT в увеличении отношения VD/VT [30]. В исследовании J. Smith и соавт. было показано, что если бы пациенты достигали такого же среднего дыхательного объема, что и пациенты из группы контроля, то VD/VT сократилось бы почти на 25% (с 0,33 до 0,25) [31, 32].

По нашим данным, пациенты, у которых %VT от референтного был ниже среднего значения по группе, демонстрировали худшую переносимость нагрузки. Пациенты в группе %VT ниже среднего имели VO₂ пик на 5,7 мл/кг/мин ниже ($10,52 \pm 3,2$ и $16,20 \pm 3,7$ соответственно; $p < 0,0001$; рис. 4, А), а также проходили на 81,3 м меньшее расстояние при выполнении теста с 6-минутной ходьбой – 6MTX ($322,83 \pm 68,24$ и $404,13 \pm 76,91$ м соответственно; $p = 0,002$; рис. 4, Б).

Рисунок 4. Кардиореспираторная выносливость (VO₂ пик) (А) и толерантность к физической нагрузке (6MTX) (Б) у пациентов с процентом достижения дыхательного объема (%VT) выше и ниже среднего. Объяснения в тексте



6MTX – тест с 6-минутной ходьбой.

Процент VT показывал высокий уровень корреляции с VO_2 пик, значимость связи не была утрачена при добавлении в модели мультифакторного линейного регрессионного анализа (скорректированный R^2 модели = 0,82) других значимых факторов, таких как возраст, индекс массы тела, ФВ ЛЖ и ширина распределения эритроцитов (RDW-CV).

Таким образом, паттерн частого поверхностного дыхания вносит существенный вклад в увеличение физиологического мертвого пространства, снижает эффективность дыхания и усугубляет плохую переносимость ФН у пациентов с ХСН [31, 33].

Однако у пациентов с ХСН низкая дыхательная эффективность связана не только с биомеханикой дыхания, но и с развитием гипоксии. Показано, что у пациентов с ХСН содержание углекислого газа на выдохе (PetCO_2) в состоянии покоя ниже, чем у здоровых лиц, прогрессивно снижается у пациентов с более высоким ФК ХСН, а также, по-видимому, у пациентов с ХСНФВ ниже, чем у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) [34, 35]. В исследовании E. Van Iterson и соавт. [35] изучались вклад физиологического мертвого пространства и парциального давления углекислого газа (PaCO_2) в $\uparrow \text{VEf}/\text{VCO}_2$ у пациентов с ХСНФВ и ХСНсФВ. Было показано, что повышение наклона VE/VCO_2 у пациентов как с ХСНФВ, так и с ХСНсФВ связано как с увеличением VD/VT , так и со снижением PaCO_2 . Причем у пациентов с ХСНФВ снижение PaCO_2 на пике нагрузки объясняло более чем двукратную дисперсию наклона VE/VCO_2 по сравнению с пациентами с ХСНсФВ. И наоборот, у пациентов с ХСНсФВ, несмотря на более низкие значения пикового VD/VT , дисперсия, объясняемая увеличением VD/VT и наклоном VE/VCO_2 , была более чем в 1,5 раза выше [35]. Таким образом, у пациентов с ХСН, в отличие от здоровых лиц, у которых во время нагрузки происходит увеличение содержания CO_2 в связи с увеличением его продукции мышцами, наблюдается парадоксальное снижение содержания CO_2 как в артериальной крови, так и в выдыхаемом воздухе. В качестве возможного механизма рассматривается общее снижение венозного возврата вследствие гемодинамических нарушений. Кроме того, вероятно наличие феномена «запирания» продуктов энергетического обмена двигательной мускулатуры из-за ангиоспазма. Сходный феномен продемонстрирован в исследовании R. Wensel и соавт. [36] в отношении системного лактата и ионов водорода (H^+). Было показано, что у пациентов с ХСН степень гипервентиляции во время нагрузки не определяется системным молочнокислым ацидозом: гипервентиляция и уровень системного лактата не коррелировали; более того, во время раннего восстановления первый снижался,

а второй увеличивался. Причем более значительная гипервентиляция и более высокий наклон VE/VCO_2 были связаны с более значительным увеличением выработки системного лактата в период раннего восстановления. Авторы предположили, что во время ФН лактат «запирается» в работающих мышцах, вызывая симптоматику тяжести и усталости в ногах на фоне перераспределения кровотока и ангиоспазма двигательной мускулатуры, вероятно, в связи с гиперактивацией метаболического рефлекса вдоха [36]. Каковы бы ни были причины гипоксии, ее прогрессирование служит фактором, предрасполагающим к нестабильности вентилиации, возникновению различных видов периодического дыхания, включая центральное апноэ во сне, и повышенной распространенности желудочковых аритмий, что значительно ухудшает прогноз пациентов [37].

Относительно других нарушений газообмена нужно отметить, что несмотря на потенциальную вероятность нарушения проницаемости легочной мембраны для кислорода вследствие ЛГ, у пациентов с ХСН как с низкой, так и с сохраненной ФВ ЛЖ редко диагностируется снижение PaO_2 и насыщения крови O_2 во время нагрузки. Показано, что даже среди пациентов с ХСНсФВ на фоне повышения давления заклинивания легочной артерии уровень PaO_2 снижался только у 1%, и это сигнализировало о «преобладающей посткапиллярной ЛГ». При этом уровень PaO_2 не был связан с ДЗЛК. Даже при очень высоком его уровне, превышающем 30 мм рт. ст., десатурации O_2 или снижения PaO_2 не наблюдалось.

Таким образом, ни сниженный уровень PaO_2 , ни повышенный уровень системного лактата, как было упомянуто выше, по-видимому, не играют ведущей роли в поддержании гиперактивности дыхательного центра у пациентов с ХСН. Между тем тахипноэ является важным фактором чрезмерного увеличения РД и быстрого истощения функциональных резервов ДМ, приводящих к развитию одышки и ограничивающих дальнейшее выполнение ФН. Понимание причин поддержания тахипноэ важно для поиска возможных путей лечения.

Одним из факторов, по крайней мере частично объясняющих механизм тахипноэ у пациентов с ХСН, является повышенная чувствительность хеморецепторов каротидного гломуса и, соответственно, снижение порогового уровня CO_2 , при котором происходит его активация. Исследования как на лабораторных животных, так и на человеке показывают, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы каротидный глобус функционирует в режиме базального тонуса (тоническая активация в отсутствие стимула) и гиперрефлексии (усиленная реакция на стимул, такой как гипоксия) и опосредованного снижения порогового уровня CO_2 , при котором происходит его активация [36–39]. Оксигени-

дательный стресс, воспаление, увеличение аэробного порога и снижение биодоступности оксида азота были продемонстрированы в качестве потенциальных медиаторов гиперреактивности каротидного гломуса [40–43]. Вероятно, этот механизм работает преимущественно в ранней фазе физической активности. Так как показано, что периферические хеморецепторы служат для смещения настройки $[H^+]/PaCO_2$ и ускорения динамики респираторного ответа в ранней фазе ФН, но в дальнейшем их активность не является определяющей для регуляции $PaCO_2$. Другим важным фактором является гиперактивация метаболического скелетной мускулатуры. У здоровых лиц активация метаболического приводит к увеличению сердечного выброса (СВ) и опосредованному увеличению центрального артериального давления. У пациентов с ХСН увеличение центрального артериального давления также происходит, но в основном за счет увеличения системного сосудистого сопротивления как у пациентов с ХСНФВ, так и у пациентов с ХСНсФВ [44, 45]. В исследовании J. Smith и соавт. [32] изучалось влияние ингибирования рефлекторной активности фентанилом на VO_2 пик, ударный объем и кровоснабжение в тренирующейся конечности у пациентов с ХСН по сравнению с таким же воздействием у здоровых лиц. Было показано, что у пациентов с ХСН введение фентанила на 15% повышало VO_2 пик и на 12% ударный объем. Кроме того, продемонстрировано значительное влияние на вентиляцию: так, VE/VCO_2 , ЧДД и PaO_2 были ниже, а $PaCO_2$ и уровня системного лактата выше при введении фентанила. Дополнительное влияние на активацию каротидного гломуса и дыхательного центра происходит при гиперактивации метаболического вдоха. Как отмечалось, при прогрессировании ХСН ремоделирование системы внешнего дыхания влечет за собой увеличение РД. Более высокая РД приводит к увеличению «энергетической стоимости» дыхания, кровотока скелетной мускулатуры снижается для обеспечения потребностей ДМ, обслуживающей жизненно важную функцию, — дыхание уже при субмаксимальной нагрузке, особенно в случае миопатии ДМ. Конкуренция за СВ способствует ухудшению переносимости нагрузки и дополнительной активации метаболического за счет увеличения концентрации лактата и других продуктов метаболизма в работающих мышцах [36]. Показано, что снижение РД у пациентов с ХСНФВ на 55% в экспериментальных условиях во время субмаксимальных ФН привело к увеличению притока крови к ногам на 44%, в то время как при разгрузке ДМ у здоровых пожилых людей приток крови к ногам не изменился [46]. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [47]. Конкуренция за СВ между дыхательными и двигательными мышцами дает удовлетворительное объяснение механизму возник-

новения чувства тяжести/усталости в ногах. При нарушении функционирования двигательной мускулатуры (связанной с миопатией ХСН и/или вызванной недостаточной доставкой кислорода во время нагрузки) требуется большее количество центральных моторных команд для создания определенной силы сокращения [48]. Сопутствующий повышенный центральный коррелирующий выброс в сенсорную кору (метаболический) вызывает ощущение повышенного сократительного усилия, которое может стать непереносимым, если оно превышает определенный сенсорный порог, который варьирует у разных людей (Центральная иллюстрация) [49].

Заключение

Очевидно, что состояние двигательной и дыхательной мускулатуры является по крайней мере важным, если не ведущим, фактором нарушения толерантности к физической нагрузке. При хронической сердечной недостаточности двигательная и дыхательная мускулатура являются «жертвами» усиливающейся симпатикотонии, гипоксии, нарушения функции эндотелия и хронического воспаления. Дыхательная мускулатура к тому же функционирует в условиях «перегрузки». Таким образом, мышцы при хронической сердечной недостаточности требуют постоянного терапевтического воздействия, которое по определению не может носить характер «реабилитации», т. е. ограниченного по времени воздействия, а должно осуществляться на постоянной основе. Поиск оптимальных методов тренировок дыхательной и скелетной мускулатуры с целью ослабления взаимоусиливающей связи между каротидным хеморефлексом и мышечным метаболическим, а также поиск таких форм проведения тренировок, при которых они могут стать постоянной частью лечебного процесса, является чрезвычайно важным фактором успеха в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

Благодарности

Автор благодарит исследовательскую группу РКИ Аэрофит (к.м.н. Каранадзе Н. А. и Федотов Д. А.), предварительные данные которого были приведены в качестве иллюстраций.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.09.2024

- Clark AL, Sparrow JL, Coats AJS. Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two sides of the same coin? *European Heart Journal*. 1995;16(1):49–52. DOI: 10.1093/eurheartj/16.1.49
- Dubé B-P, Agostoni P, Laveneziana P. Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. *European Respiratory Review*. 2016;25(141):317–32. DOI: 10.1183/16000617.0048-2016
- Morosan M, Farina S, Vignati C, Spadafora E, Sciomer S, Salvioni E et al. Exercise performance, haemodynamics, and respiratory pattern do not identify heart failure patients who end exercise with dyspnoea from those with fatigue. *ESC Heart Failure*. 2018;5(1):115–9. DOI: 10.1002/ehf2.12207
- Gorter TM, Hoendermis ES, Van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CSP, Geelhoed B et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(12):1472–87. DOI: 10.1002/ehf.630
- Ramallo SHR, Cipriano Junior G, Vieira PJC, Nakano EY, Winkelmann ER, Callegaro CC et al. Inspiratory muscle strength and six-minute walking distance in heart failure: Prognostic utility in a 10 years follow up cohort study. *PLOS ONE*. 2019;14(8):e0220638. DOI: 10.1371/journal.pone.0220638
- Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P et al. Sleep and Exertional Periodic Breathing in Chronic Heart Failure: Prognostic Importance and Interdependence. *Circulation*. 2006;113(1):44–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543173
- Sun X-G, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory Breathing and Exercise Gas Exchange Abnormalities Prognosticate Early Mortality and Morbidity in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1814–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.075
- Piepoli M. Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *European Heart Journal*. 1999;20(13):946–53. DOI: 10.1053/ehj.1999.1506
- Chuchalin A.G. Dyspnea: neurobiological and clinical aspects. *Pulmonologiya*. 2021;31(6):695–700. [Russian: Чучалин А.Г. Одышка: нейробиологические и клинические аспекты. Пульмонология. 2021;31(6):695–700]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-695-700
- Begrambekova Yu.L., Arutyunov G.P., Glezer M.G., Karanadze N.A., Kolesnikova E.A., Lelyavina T.A. et al. Evaluation of the Functional Reserve and Exercise Tolerance in Patients with CHF in Clinical Trials (Consent Document of the Editorial board of the Journal of Cardiology, the Board of the Society of Specialists in Heart Failure (SSHF) and Working Group “Non-drug treatment methods” of SSHF). *Kardiologiya*. 2024;64(7):4–26. [Russian: Беграбекова Ю.Л., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г., Каранадзе Н.А., Колесникова Е.А., Лелявина Т.А. и др. Методология оценки функционального резерва и переносимости физической нагрузки при проведении клинических исследований у пациентов с ХСН (согласительный документ редколлегии журнала «Кардиология», Правления ОССН и Рабочей группы ОССН «Немедикаментозные методы лечения»). Кардиология. 2024;64(7):4–26]. DOI: 10.18087/cardio.2024.7.n2637
- Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(1):79–94. DOI: 10.1007/s10741-012-9332-0
- Mead J. Control of respiratory frequency. *Journal of Applied Physiology*. 1960;15(3):325–36. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.3.325
- Clark FJ, Von Euler C. On the regulation of depth and rate of breathing. *The Journal of Physiology*. 1972;222(2):267–95. DOI: 10.1113/jphysiol.1972.sp009797
- Milic-Emili G, Petit JM, Deroanne R. Mechanical work of breathing during exercise in trained and untrained subjects. *Journal of Applied Physiology*. 1962;17(1):43–6. DOI: 10.1152/jappl.1962.17.1.43
- Koch S, Welch JF, Tran R, Ramscook AH, Hung A, Carlsten C et al. Ventilatory responses to constant load exercise following the inhalation of a short-acting β_2 -agonist in a laboratory-controlled diesel exhaust exposure study in individuals with exercise-induced bronchoconstriction. *Environment International*. 2021;146:106182. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106182
- Johnson BD, Reddan WG, Seow KC, Dempsey JA. Mechanical Constraints on Exercise Hyperpnea in a Fit Aging Population. *American Review of Respiratory Disease*. 1991;143(5 Pt 1):968–77. DOI: 10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.968
- Gideon EA, Cross TJ, Coriell CL, Duke JW. The effect of estimating chest wall compliance on the work of breathing during exercise as determined via the modified Campbell diagram. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2021;320(3):R268–75. DOI: 10.1152/ajpregu.00263.2020
- Cross TJ, Sabapathy S, Beck KC, Morris NR, Johnson BD. The resistive and elastic work of breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *European Respiratory Journal*. 2012;39(6):1449–57. DOI: 10.1183/09031936.00125011
- Cross TJ, Gideon EA, Morris SJ, Coriell CL, Hubbard CD, Duke JW. A comparison of methods used to quantify the work of breathing during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2021;131(3):1123–33. DOI: 10.1152/jappphysiol.00411.2021
- Shabaev V.S., Orazmagomedova I.V., Mazurok V.A., Berezina A.V., Bautin A.E., Vasilyeva L.G. et al. Morphological and Functional Alterations of Respiratory Muscle Performance and Spirometry Parameters in Patients with Congestive Heart Failure. *General Reanimatology*. 2023;19(5):39–45. [Russian: Шабеев В.С., Оразмагомедова И.В., Мазурок В.А., Березина А.В., Баутин А.Е., Васильева Л.Г. и др. Спирометрические и структурно-функциональные изменения работы аппарата внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Общая реаниматология. 2023;19(5):39–45]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2344
- Shabaev V.S., Orazmagomedova I.V., Mazurok V.A., Berezina A.V., Bautin A.E., Vasilyeva L.G. et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2023;5:44–51. [Russian: Шабеев В.С., Оразмагомедова И.В., Мазурок В.А., Березина А.В., Баутин А.Е., Васильева Л.Г. и др. Диафрагмальная дисфункция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология. 2023;5:44–51]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202305144
- Arutyunov A.G., Ilyina K.V., Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Pchelina V.V., Kulagina N.P. et al. Morphofunctional Features of The Diaphragm in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2019;59(1):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Ильина К.В., Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Пчелина В.В., Кулагина Н.П. и др. Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(1):12–21]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.2625
- Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte JR, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92(4):1409–16. DOI: 10.1152/jappphysiol.00724.2001
- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(5):1065–72. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90832-T
- Lalande S, Johnson BD. Breathing strategy to preserve exercising cardiac function in patients with heart failure. *Medical Hypotheses*. 2010;74(3):416–21. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.09.030
- McElvaney G, Blackie S, Morrison NJ, Wilcox PG, Fairbairn MS, Pardy RI. Maximal Static Respiratory Pressures in the Normal Elderly. *American Review of Respiratory Disease*. 1989;139(1):277–81. DOI: 10.1164/ajrccm/139.1.277
- Taya M, Amiya E, Hatano M, Saito A, Nitta D, Maki H et al. Clinical importance of respiratory muscle fatigue in patients with cardio-

- vascular disease. *Medicine*. 2020;99(34):e21794. DOI: 10.1097/MD.00000000000021794
28. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of the Ventilatory Response to Exercise in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(7):1585–90. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00078-8
29. Murias G, Blanch L, Lucangelo U. The physiology of ventilation. *Respiratory Care*. 2014;59(11):1795–807. DOI: 10.4187/respcare.03377
30. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation*. 1988;77(3):552–9. DOI: 10.1161/01.CIR.77.3.552
31. Smith JR, Olson TP. Ventilatory constraints influence physiological dead space in heart failure. *Experimental Physiology*. 2019;104(1):70–80. DOI: 10.1113/EP087183
32. Smith JR, Joyner MJ, Curry TB, Borlaug BA, Keller-Ross ML, Van Iterson EH et al. Locomotor muscle group III/IV afferents constrain stroke volume and contribute to exercise intolerance in human heart failure. *The Journal of Physiology*. 2020;598(23):5379–90. DOI: 10.1113/JP280333
33. Woods PR, Olson TP, Frantz RP, Johnson BD. Causes of Breathing Inefficiency During Exercise in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16(10):835–42. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.05.003
34. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, Kobayashi T, Kato M, Omata M et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(1):242–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00702-6
35. Van Iterson EH, Johnson BD, Borlaug BA, Olson TP. Physiological dead space and arterial carbon dioxide contributions to exercise ventilatory inefficiency in patients with reduced or preserved ejection fraction heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1675–85. DOI: 10.1002/ehf.913
36. Wensel R, Francis DP, Georgiadou P, Scott A, Genth-Zotz S, Anker SD et al. Exercise hyperventilation in chronic heart failure is not caused by systemic lactic acidosis. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(7):1105–11. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.12.005
37. Javaheri S, Badr MS. Central sleep apnea: pathophysiologic classification. *Sleep*. 2023;46(3):zsac113. DOI: 10.1093/sleep/zsac113
38. Benveniste Y. On the decay of end effects in conduction phenomena: A sandwich strip with imperfect interfaces of low or high conductivity. *Journal of Applied Physics*. 1999;86(3):1273–9. DOI: 10.1063/1.370881
39. Del Rio R. The carotid body and its relevance in pathophysiology. *Experimental Physiology*. 2015;100(2):121–3. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079350
40. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A et al. Combined Increased Chemosensitivity to Hypoxia and Hypercapnia as a Prognosticator in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):1975–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.030
41. Iturriaga R. Translating carotid body function into clinical medicine. *The Journal of Physiology*. 2018;596(15):3067–77. DOI: 10.1113/JP275335
42. Del Rio R, Moya EA, Iturriaga R. Carotid body and cardiorespiratory alterations in intermittent hypoxia: the oxidative link. *European Respiratory Journal*. 2010;36(1):143–50. DOI: 10.1183/09031936.00158109
43. Rey S, Del Rio R, Iturriaga R. Contribution of endothelin-1 to the enhanced carotid body chemosensory responses induced by chronic intermittent hypoxia. *Brain Research*. 2006;1086(1):152–9. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.02.082
44. Barrett-O'Keefe Z, Lee JF, Berbert A, Witman MAH, Nativi-Nicolau J, Stehlik J et al. Metaboreceptor activation in heart failure with reduced ejection fraction: Linking cardiac and peripheral vascular haemodynamics. *Experimental Physiology*. 2018;103(6):807–18. DOI: 10.1113/EP086948
45. Roberto S, Mulliri G, Milia R, Solinas R, Pinna V, Sainas G et al. Hemodynamic response to muscle reflex is abnormal in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Applied Physiology*. 2017;122(2):376–85. DOI: 10.1152/japplphysiol.00645.2016
46. Olson TP, Joyner MJ, Dietz NM, Eisenach JH, Curry TB, Johnson BD. Effects of respiratory muscle work on blood flow distribution during exercise in heart failure. *The Journal of Physiology*. 2010;588(13):2487–501. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.186056
47. Smith JR, Berg JD, Curry TB, Joyner MJ, Olson TP. Respiratory muscle work influences locomotor convective and diffusive oxygen transport in human heart failure during exercise. *Physiological Reports*. 2020;8(12):e14484. DOI: 10.14814/phy2.14484
48. Gandevia SC. Neural mechanisms underlying the sensation of breathlessness: kinesthetic parallels between respiratory and limb muscles. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1988;18(1):83–91. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1988.tb02252.x
49. Allen DG, Westerblad H. Role of phosphate and calcium stores in muscle fatigue. *The Journal of Physiology*. 2001;536(3):657–65. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00657.x