



Влияние физической реабилитации на показатели кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса

М.А. Борцова[✉], Е.А. Демченко, А.Е. Баутин, П.А. Федотов, А.О. Маричев, М.А. Федорова, Л.О. Корнева, М.Ю. Ситникова

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

Аннотация

Цель. Оценить влияние физической реабилитации на динамику показателей кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК).

Материал и методы. Рандомизированное проспективное исследование включило 120 мужчин 18–65 лет, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в связи с ХСН III–IV ФК, фракцией выброса левого желудочка $\leq 30\%$, артериальным давлением $\geq 90/60$ мм рт. ст. Пациенты, получавшие добутамин или допамин ≥ 2 нед, рандомизированы на 3 группы: 1-я – участие в программе физической реабилитации (ПФР), 2-я – без участия; 3-я группа – пациенты без инотропной поддержки, участвующие в ПФР.

Результаты. Коэффициент экстракции кислорода (КЭО₂) в покое был повышен, а сатурация центральной венозной крови (ScvO₂) снижена во всех группах исходно, через 3 и 6 мес. Исходно в покое лактат центральной венозной крови (лактат) был в норме во всех группах. К 6-му месяцу лактат во 2-й группе стал выше, чем в 1 ($p=0,005$) и 3-й ($p=0,008$). Исходно, через 3 и 6 мес на пике физической нагрузки (ФН) в 1 и 3-й группах лактат и КЭО₂ увеличивались, а ScvO₂ снижался без развития жизнеугрожающих нежелательных явлений. К 6-му месяцу в 1 и 3-й группах увеличилась дистанция теста с 6-минутной ходьбой ($p=0,004$ и $p<0,00001$) и сила мышц кисти ($p=0,01$ и $p=0,005$ соответственно).

Заключение. У больных с ХСН III–IV ФК в покое вне зависимости от участия в ПФР и инотропной терапии имелись сопоставимые нарушения кислородного статуса, характеризующиеся снижением ScvO₂ и повышением КЭО₂ при отсутствии снижения сатурации артериальной крови. На пике аэробной ФН легкой и средней интенсивности у больных с терминальной ХСН вне зависимости от инотропной поддержки происходило сопоставимое увеличение уровня лактата и КЭО₂, а также снижение ScvO₂, что не сопровождалось жизнеугрожающими нежелательными явлениями. Участие «инотроп-зависимых» пациентов в ПФР ассоциировано с уменьшением лактата крови в покое, что наряду с увеличением мышечной силы кисти и толерантности к ФН может свидетельствовать в пользу улучшения состояния мышечной ткани.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, допамин, добутамин, реабилитация, лактат, экстракция кислорода

Для цитирования: Борцова М.А., Демченко Е.А., Баутин А.Е., Федотов П.А., Маричев А.О., Федорова М.А., Корнева Л.О., Ситникова М.Ю. Влияние физической реабилитации на показатели кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса. CardioSomatika. 2021; 12 (3): 147–157.

DOI: 10.17816/22217185.2021.3.201027

Введение

Многие десятилетия терминальное течение сердечной недостаточности (СН) считалось противопоказанием к физической реабилитации (ФР) [1]. Несмотря на появление доказательств эффективности и безопасности физических тренировок (ФТ) у больных с хронической СН (ХСН) III–IV функционального

класса (ФК) [2, 3], участие в программе ФР (ПФР) до настоящего времени рекомендовано больным только в случае отсутствия потребности в инотропной терапии [3, 4]. Данные рекомендации основаны на отсутствии доказательной базы по безопасности и эффективности ФР у этой категории больных и имеющихся

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

КОС – кислотно-основное состояние

КЭО₂ – коэффициент экстракции кислорода

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

НЯ – нежелательные явления

ПЖ – правый желудочек

ПФР – программа физической реабилитации

СН – сердечная недостаточность

СНС – симпатическая нервная система

ТМТ – тощая масса тела

ТС – трансплантация сердца

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФР – физическая реабилитация

ФТ – физическая тренировка

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

pH – концентрация ионов водорода

ScvO₂ – сатурация кислородом центральной венозной крови

SpO₂ – сатурация кислородом артериальной крови

SvO₂ – сатурация кислородом венозной крови

Influence of physical rehabilitation on oxygen and lactate status in "inotrope-dependent" patients with chronic heart failure in class III–IV

Maria A. Bortsova[✉], Elena A. Demchenko, Andrey E. Bautin, Petr A. Fedotov, Aleksandr O. Marichev, Maria A. Fedorova, Lubov O. Korneva, Maria Yu. Sitnikova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the effect of physical rehabilitation on dynamics of oxygen and lactate status indicators in "inotrope-dependent" patients with stable chronic heart failure (CHF) of III–IV functional class (FC).

Material and methods. A randomized prospective study included 120 men, aged 18–65, hospitalized at Almazov National Medical Research Centre due to CHF III–IV FC, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 30\%$; with blood pressure (BP) $\geq 90/60$ mm Hg. Patients who received dobutamine or dopamine for ≥ 2 weeks were randomized into 3 groups: 1st – participating in the program of physical training (PPT), 2nd – not participating; 3rd group – patients without inotropic support participating in PPT.

Results. Oxygen extraction ratio (O_2ER) at rest was increased, while central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) was decreased in all groups at baseline, after 3 and 6 months. Initially, at rest, central venous blood lactate (lactate) was normal in all groups. By the 6th month, lactate in group 2 became higher than in group 1 ($p=0.005$) and group 3 ($p=0.008$). Initially, after 3 and 6 months, at peak of exercise in groups 1 and 3, lactate and O_2ER increased, and $ScvO_2$ decreased without development of life-threatening adverse events. By the 6th month, in groups 1 and 3, the distance of 6-minute walk test increased: $p=0.004$ and $p<0.00001$ and the strength of hand muscles increased: $p=0.01$ and $p=0.005$.

Conclusion. In patients with CHF III–IV FC at rest, regardless of participation in PPT and inotropic therapy, there were comparable disturbances of oxygen status, characterized by decreased level of $ScvO_2$ and increased level of O_2ER , in the absence of decrease in arterial blood saturation. At peak of aerobic exercise of mild and moderate intensity in patients with advanced CHF, regardless of inotropic support, there was a comparable increase in the level of lactate and O_2ER , as well as a decrease in $ScvO_2$, which was not accompanied by life-threatening adverse events. The participation of "inotrope-dependent" patients in PPT is associated with decrease in blood lactate at rest, which, along with increase in hand muscle strength and exercise tolerance, may indicate an improvement in condition of muscle tissue.

Keywords: chronic heart failure, dopamine, dobutamine, rehabilitation, lactate, oxygen extraction

For citation: Bortsova MA, Demchenko EA, Bautin AE, Fedotov PA, Marichev AO, Fedorova MA, Korneva LO, Sitnikova MYu. Influence of physical rehabilitation on oxygen and lactate status in "inotrope-dependent" patients with chronic heart failure in class III–IV. *Cardiosomatics*. 2021; 12 (3): 147–157. DOI: 10.17816/22217185.2021.3.201027

предположениях о повышенном риске развития нежелательных явлений (НЯ) во время ФТ на фоне инотропной терапии [5].

Неблагоприятные эффекты инотропных препаратов опосредованы стимуляцией β -адренорецепторов, повышением уровня катехоламинов, которые, в свою очередь, увеличивают потребность миокарда в кислороде и риск ишемии, потенцируют апоптоз кардиомиоцитов, обуславливают ухудшение функции левого желудочка (ЛЖ) и прогрессирование СН [6], а также увеличивают риск желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [7].

На пике физической нагрузки (ФН) у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ также происходит активация симпатической нервной системы (СНС), направленная на прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС), поддержание сердечного выброса и уровня артериального давления (АД) [8].

Таким образом, предположение о взаимоотношающемся негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему инотропных препаратов и активации СНС на пике ФН до настоящего времени не позволило включить в рекомендации использование ФТ у «инотроп-зависимых» больных с ХСН III–IV ФК.

Тем не менее нами найдены опубликованные одиночные нерандомизированные исследования и клинические случаи, показывающие положительное влияние ФТ на скелетную мускулатуру и хорошую переносимость ФР у больных с ХСН III–IV ФК, получающих добутамин [9–11].

Первые результаты проведенного нами пилотного исследования у «инотроп-зависимых» пациентов со стабилизацией течения ХСН на уровне III–IV ФК опубликованы ранее [12, 13] и показали клиническую эффективность и безопасность применения ФТ у этих пациентов.

Ключевую роль в ограничении ФН у больных с низкой ФВ играет уменьшение доставки кислорода, обусловленное нарушением функции ЛЖ, и снижение способности утилизации кислорода вследствие мышечной атрофии и ферментативных нарушений в митохондриях [14–16]. В конечном счете одним из маркеров интенсификации использования анаэробного метаболизма при ФН служит значительное увеличение уровня лактата крови, как правило, выше 6 ммоль/л [17], обозначаемого как лактатный порог [18, 19]. Увеличение уровня лактата крови приводит к развитию лактат-ацидоза, нарушению функционирования ферментативных систем, повреждению мембран мышечных клеток [17, 20, 21], обуславливающих развитие симптомов, лимитирующих ФН.

Нормальные значения коэффициента экстракции кислорода (K_{EO_2}) в покое составляют около 20–30%. У пациентов с ХСН этот показатель в покое может быть как нормальным, так и повышенным. На пике ФН у больных с ХСН происходит увеличение экстракции кислорода тканями, сопровождающееся снижением насыщения кислородом венозной крови (SvO_2) [8, 22].

Среди имеющейся литературы нами не найдено работ, посвященных сравнительной оценке уровня лактата крови и величины экстракции кислорода у «инотроп-зависимых» пациентов и больных, не нуждающихся в инотропной терапии, а также изменению этих показателей на пике ФН в зависимости от потребности в инотропной поддержке [16, 23–25].

Цель исследования – сравнительная оценка динамики показателей кислородного, лактатного статуса и показателей кислотно-основного состояния (КОС) на фоне ФТ у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» пациентов с ХСН III–IV ФК.

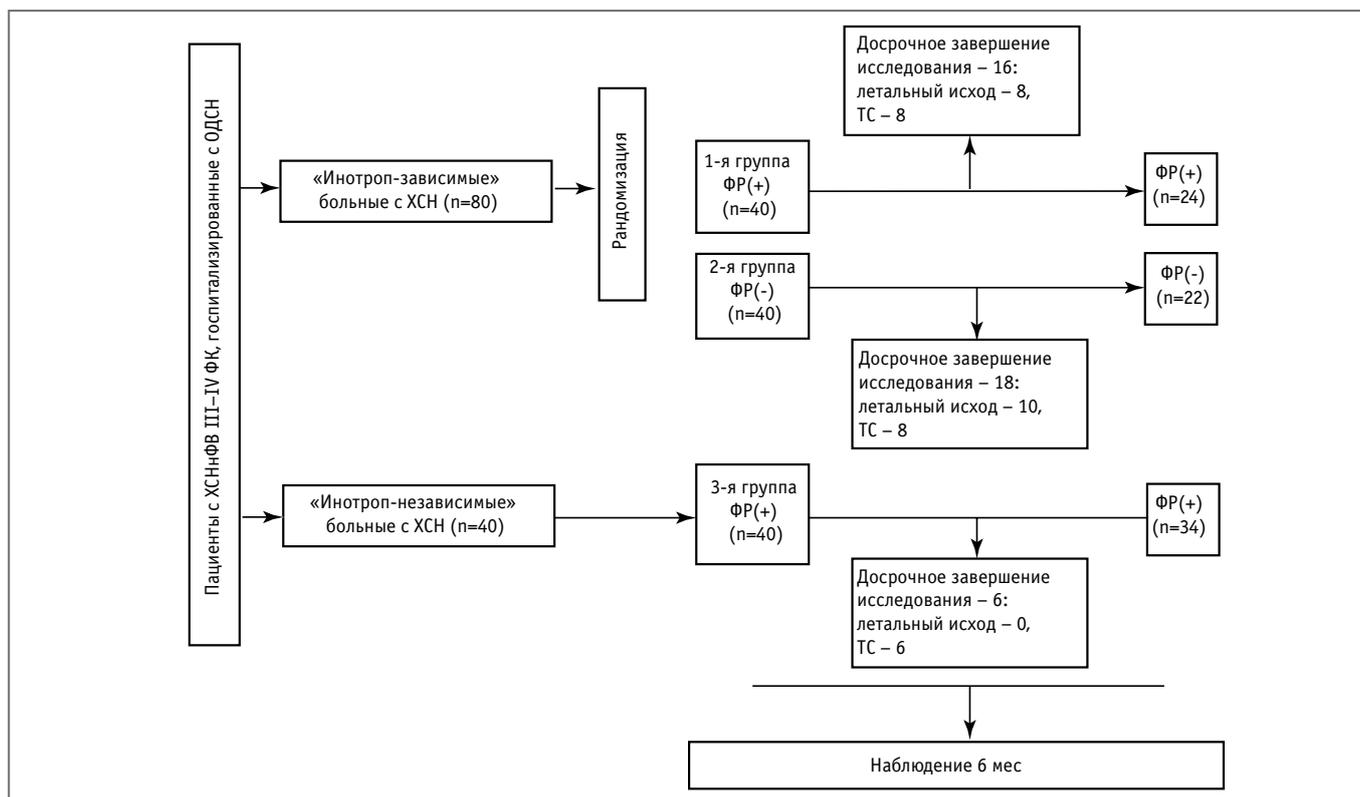


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. ХСНФВ – ХСН с низкой ФВ, ОДСН – острая декомпенсированная СН, ФР(+) – группа пациентов, участвующих в ПФР, ФР(-) – группа пациентов, не участвующих в ПФР.

Fig. 1. Design of the study.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протоколы №122 от 16.06.2014 и №145 от 13.08.2018), включило 120 человек.

Критерии включения: мужчины 18–65 лет, стационарное лечение в связи с декомпенсацией терминальной ХСН III–IV ФК в специализированных кардиологических отделениях для больных с СН ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ (по Симпсону) вследствие ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии, АД, измеренное сидя, $\geq 90/60$ мм рт. ст., оптимальная медикаментозная терапия ХСН, терапия допамином или добутамином в течение ≥ 2 нед – при наличии показаний.

Критерии не включения: нестабильность гемодинамики, потребность в комбинированной инотропной поддержке или увеличении доз инотропных или мочегонных препаратов; пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии; ЧСС в покое на момент включения >100 уд/мин; предшествующие состояния: нестабильная стенокардия в течение 1 мес, инфаркт миокарда – 3 мес, острое нарушение мозгового кровообращения – 6 мес; сопутствующая патология, влияющая на 6-месячный прогноз жизни; низкая комплаентность и выраженные интеллектуально-мнестические нарушения.

Методы исследования. Толерантность к ФН (ТФН) оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), структурно-функциональные характеристики миокарда оценивали при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате General Electric Vivid 7 (США); уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e 411

(Roche, Швейцария); забор крови для оценки уровня лактата крови, КОС, газового состава осуществляли из центрального венозного катетера, расположенного в верхней полой вене, оценка показателей производилась на анализаторе кислотнo-щелочного и газового состава крови ABL800 FLEX (Radiometer Medical, Дания). За нормальные значения лактата крови в покое принимали уровень лактата $\geq 2,2$ ммоль/л, показателем кислотности считали отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода (pH), за нормальные значения которого принимали pH в пределах 7,3–7,4 ед; сатурацию артериальной крови (SpO_2) измеряли пульсоксиметром мониторов пациента Beneview T5, Mindray (Германия); расчет КЭО₂ производили по формуле: $[(SpO_2 - ScvO_2) / SpO_2] \times 100$, где SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (%); $ScvO_2$ – насыщение гемоглобина центральной венозной крови кислородом (%); 100 – коэффициент пересчета в проценты.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (m^2). Оценка тощей массы тела (ТМТ) проводилась методом Durnin–Womersley [26] с помощью калипера GPM (DKSH, Швейцария) путем измерения 4 кожно-жировых складок в стандартных точках (на уровне средней трети плеча над бицепсом и над трицепсом; на уровне нижнего угла лопатки; в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой связки). Выявление отклонений ТМТ определяли исходя из следующих норм: мужчины в возрасте 18–34 лет – $59,9 \pm 5,4$ кг, в возрасте 35–54 лет – $59,4 \pm 5,4$ кг, в возрасте 55–74 лет – $57,7 \pm 5,5$ кг [27]. Мышечную силу рук оценивали с помощью кистевого динамометра (ДК-100, АО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод»), силовой индекс (%) рассчитывали по формуле: сила кисти (кг)/масса тела (кг) $\times 100\%$, где сила кисти (кг) = сила кисти (даН) $\times 0,98^1$, где показатель $<65\%$ – ниже среднего.

¹Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 мая 2012 г. №14-3/10/1-2819 Об утверждении методических рекомендаций «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья».

Дизайн и ход исследования. После подписания информированного согласия пациенты, которые получали инотропную терапию допамином или добутамином, рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы: 1-я группа участвовала в ПФР, 2-я группа не участвовала в ПФР. В группу 3 включены пациенты с терминальной ХСН, не нуждающиеся в инотропной поддержке, но участвующие в ПФР. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

Исследуемые параметры. Исходно, через 3 и 6 мес исследования у пациентов всех групп оценивали дистанцию ТШХ, ИМТ, ТМТ, мышечную силу предплечья, показатели ЭхоКГ. Также исходно, через 3 и 6 мес в покое оценивались показатели кислородного статуса, КОС и уровень лактата: SpO_2 (%), сатурация центральной венозной крови кислородом – $ScvO_2$ (%), $KЭO_2$, показатель кислотности – отрицательный десятичный логарифм (рН), лактат центральной венозной крови, а у больных 1 и 3-й групп эти же показатели определяли и *на пике ФН*. Параметры центральной гемодинамики оценивали исходно и через 6 мес исследования.

Метод ФР. Принципы ФР описаны нами ранее [12, 13]. ПФР инициировалась с аэробных ФТ очень низкой интенсивности с последующим их увеличением до средней интенсивности.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения от среднего ($M \pm SD$) для нормального распределения или значения медианы и нижнего и верхнего квартилей Me [LQ ; UQ] для распределения, не отвечающего нормам нормального распределения. Эффект сдвига и достоверность различий (p) оценивали с использованием непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок, Фридмана и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сравнение частот бинарного признака проводилось с помощью таблиц сопряженности с оценкой точного критерия Фишера («Фишера p ») в несвязанных группах и оценкой критерия МакНемера («МакНемера p ») в связанных группах. В случае множественных сравнений использовалась поправка Холма–Бонферрони. Так, при сравнении 3 групп для 1-го (наименьшего) уровня значимости $p = 0,017$, для 2-го уровня $p = 0,025$, для 3-го – $p = 0,05$.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

При включении в исследование больные 1 и 2-й групп были сопоставимы по основным показателям тяжести состояния, таким как ФВ ЛЖ, ФК ХСН, уровень NT-proBNP, ЧСС, частота дыхательных движений (ЧДД), показателям гемодинамики, SpO_2 и $ScvO_2$, $KЭO_2$, значению рН, ВЕ и лактата крови (**см. табл. 1**) и характеру проводимой терапии (**табл. 2 и 3**).

Инотропная терапия допамином или добутамином в 1 и 2-й группах назначалась в соответствии с имеющимися рекомендациями [2, 28, 29] больным с сохранением клиники ХСН на уровне III–IV ФК несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, уровнем АД $\leq 100/70$ мм рт. ст. и признаками гипоперфузии тканей. Отмена инотропных препаратов осуществлялась постепенно у больных, достигших регресса отеочного синдрома, при стабилизации АД на уровне $\geq 90/60$ мм рт. ст., с разрешением признаков органной недостаточности и не имеющих признаков декомпенсации состояния на фоне снижения доз инотропных препаратов.

При включении в исследование средние дозы допамина составляли 3,0 [2,0; 5,0] мкг/кг/мин в 1-й группе и 3,0 [2,5; 4,0] мкг/кг/мин во 2-й, а добутамина – 4,0 [3,5; 6,0] и 3,5 [3,0; 5,0] мкг/кг/мин в 1 и 2-й группах соответственно (**см. табл. 2**).

Результаты

К 6-му месяцу закончили наблюдение 24 (60%) и 22 (55%) пациента 1 и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$), а в 3-й группе – 34 (85%) пациента, что в 1,4 и 1,5 раза превышало этот показатель в 1 и 2-й группах ($p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,006$). Причинами досрочного окончания наблюдения стали трансплантация сердца (ТС), которая выполнена у 8, 8 и 6 человек в 1, 2 и 3-й группах соответственно, и смерть больных. Летальный исход в течение 6 мес исследования наступил у сопоставимого числа пациентов в 1 и 2-й группах (8 и 10 человек соответственно, $p > 0,05$). В 3-й группе летальных случаев не было, что имело значимые различия как с 1 ($p = 0,005$), так и со 2-й ($p = 0,001$) группами.

Длительность инотропной поддержки сопоставима в 1 и 2-й группах ($p > 0,05$) и составила 51 [37; 90] и 69 [32; 104] дней соответственно ($p = 0,72$), а ее отмена стала возможна у 22 (55%) больных 1-й группы и 16 (40%) пациентов 2-й ($p = 0,26$).

К 6-му месяцу наблюдения дозовый уровень β -адреноблокаторов повысился у пациентов всех групп при отсутствии значимых межгрупповых различий по числу больных, получающих эти препараты: 20 (87%) в 1, 19 (86%) во 2 и 31 (91%) в 3-й группах, а также достигнутому дозовому уровню, который составил в 1, 2 и 3-й группах соответственно 50,0 [37,5; 75,0], 31,3 [12,5; 43,8] и 62,5 [37,5; 100,0]% целевого.

Динамика ТФН. При включении в исследование дистанция ТШХ в 1 и 2-й группах была сопоставима и статистически значимо ниже, чем в 3-й группе (**см. табл. 3**).

К 6-му месяцу наблюдения в 1 и 3-й группах отмечалось значимое увеличение дистанции ТШХ. Во 2-й группе прирост ТФН статистической значимости не достиг.

Динамика показателей ИМТ и ТМТ. Исходно, через 3 и 6 мес исследования пациенты всех групп не различались по ИМТ и ТМТ (**табл. 4**). ТМТ сопоставимо снижена у больных всех исследуемых групп, тем не менее ни в одной из групп не было средних значений ИМТ, соответствующих кахексии.

При внутригрупповом анализе к 6-му месяцу наблюдения выявлена тенденция, не достигшая статистической значимости, к увеличению ИМТ и ТМТ в 1-й группе и к снижению во 2-й группе; в 3-й группе динамика отсутствовала.

Показатель мышечной силы кисти (силовой индекс) исходно, через 3 и 6 мес исследования был сопоставимо снижен по сравнению с нормальными значениями у больных всех групп. При внутригрупповом анализе к 6-му месяцу исследования выявлено значимое увеличение силового индекса мышц кисти только в группах больных, участвующих в ПФР.

Динамика ЭхоКГ-показателей. При включении в исследование (**см. табл. 1**), а также через 3 и 6 мес пациенты всех 3 групп не различались по основным ЭхоКГ-параметрам и имели значимое снижение ФВ ЛЖ. Внутригрупповой анализ не выявил существенной динамики ФВ ЛЖ (по Симпсону), конечно-диастолического объема ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ, ударного объема (УО), расчетного давления в легочной артерии – ЛА (мм рт. ст.), размера правого желудочка (ПЖ) в 4-камерной позиции и его сократимости ни в одной из исследуемых групп. Через 6 мес наблюдения в 3-й группе уменьшилась выраженность трикуспидальной недостаточности – ТН ($p = 0,007$).

Динамика показателей кислородного статуса. Исходно, через 3 и 6 мес в покое SpO_2 была в пределах нормы во всех исследуемых группах (**табл. 5**). При внутригрупповом анализе к 3 и 6-му месяцам не произошло значимых изменений SpO_2 в покое ни в одной из групп.

На пике ФН у пациентов 1-й группы исходно, через 3 и 6 мес не выявлялось значимого снижения SpO_2 . В 3-й группе исходно и через 3 мес происходило статистически значимое ($p = 0,003$

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient's characteristics

Показатель	Группа			p
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
Возраст (лет), Me [LQ; UQ]	53,5 [46,0; 57,5]	55,0 [52,0; 58,0]	56,5 [51,0; 59,0]	н/з
Выраженность ХСН				
ФК ХСН, Me [LQ; UQ]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	$p_{13}=0,002$
ХСН III ФК, человек (%)	30 (75)	36 (90)	38 (95)	н/з
ХСН IV ФК, человек (%)	10 (25)	4 (10)	2 (5)	
NT-proBNP (пг/мл), Me [LQ; UQ]	4394 [2381; 5009]	3812 [2299; 9907]	3063 [1611; 4376]	н/з
Анамнез				
Длительность ХСН (годы), Me [LQ; UQ]	2,0 [0,9; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	н/з
ИБС, человек (%)	22 (55)	18 (45)	24 (60)	н/з
ДКМП, человек (%)	18 (45)	22 (55)	16 (40)	н/з
ФП и/или ТП, человек (%)	23 (58)	14 (35)	17 (43)	н/з
СД, человек (%)	12 (30)	12 (30)	8 (20)	н/з
ОНМК, человек (%)	6 (15)	1 (3)	8 (20)	н/з
ХОБЛ, человек (%)	14 (35)	10 (25)	15 (38)	н/з
Коронарное шунтирование, человек (%)	4 (10)	8 (20)	10 (25)	н/з
ЧКВ, человек (%)	16 (40)	6 (15)	12 (30)	н/з
СРТ-Д, человек (%)	14 (35)	9 (23)	4 (10)	н/з
ИКД, человек (%)	6 (15)	6 (15)	12 (30)	н/з
Гемодинамические показатели и ЧДД (сидя, в покое)				
АДс (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	96 [90; 99]	95 [90; 100]	100 [95; 106]	н/з
АДср (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	74 [70; 79]	73 [70; 80]	79 [72; 83]	н/з
АДд (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	62 [60; 70]	63 [60; 65]	66 [60; 72]	н/з
ЧСС (уд/мин), Me [LQ; UQ]	81 [75; 94]	83 [76; 91]	71 [63; 80]	$p_{13}=0,02$
				$p_{23}=0,001$
ЧДД (дыханий/мин), Me [LQ; UQ]	17 [16; 18]	17 [16; 18]	16 [16; 17]	н/з
Лабораторные показатели				
Гемоглобин (г/л), Me [LQ; UQ]	121 [112; 143]	132 [116; 151]	141 [130; 150]	н/з
Гематокрит (%), Me [LQ; UQ]	36,5 [34,1; 42,3]	40,4 [36,2; 44,6]	41,5 [38,9; 45,0]	н/з
Общий белок (г/л), Me [LQ; UQ]	69 [63; 74]	71 [68; 75]	72 [68; 75]	н/з
Альбумин (г/л), Me [LQ; UQ]	41 [37; 44]	39 [36; 44]	41 [42; 44]	н/з
pH (ед.), Me [LQ; UQ]	7,38 [7,36; 7,41]	7,41 [7,37; 7,44]	7,39 [7,35; 7,41]	н/з
BE (ммоль/л), Me [LQ; UQ]	-1,1 [-3,0; 1,3]	0,9 [-0,5; 3,0]	-0,3 [-2,0; 1,0]	н/з
Лактат в покое (ммоль/л), Me [LQ; UQ]	1,7 [1,3; 1,8]	1,8 [1,2; 2,2]	1,1 [0,8; 1,3]	$p_{13}=0,01$
				$p_{23}=0,009$
SpO ₂ (%), Me [LQ; UQ]	97 [96; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 98]	н/з
ScvO ₂ (%), Me [LQ; UQ]	57 [46; 65]	57 [50; 67]	55 [51; 65]	н/з
КЭО ₂ (%), Me [LQ; UQ]	42 [32; 53]	42 [29; 49]	44 [33; 47]	н/з
Инструментальные показатели				
ЭхоКГ				
ФВ ЛЖ по Симпсону (%), Me [LQ; UQ]	21 [17; 29]	21 [17; 25]	24 [18; 26]	н/з
КДО ЛЖ (мл), Me [LQ; UQ]	215 [176; 270]	242 [202; 287]	244 [209; 299]	н/з
КСО ЛЖ (мл), Me [LQ; UQ]	170 [125; 220]	175 [152; 220]	184 [148; 238]	н/з
УО (мл), Me [LQ; UQ]	45 [36; 52]	42 [37; 61]	57 [44; 75]	н/з
ПЖ, 4-камерная позиция (мм), Me [LQ; UQ]	44 [38; 48]	44 [40; 48]	42 [38; 47]	н/з
Сократимость ПЖ, TAPSE (мм), Me [LQ; UQ]	9 [7; 17]	12 [10; 12]	14 [11; 16]	н/з
МН (степень), Me [LQ; UQ]	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 3,0]	н/з

Таблица 1. Характеристика пациентов (Окончание)**Table 1. Patient's characteristics (The ending)**

Показатель	Группа			p
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
ТН (степень), Ме [LQ; UQ]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	н/з
Расчетное давление в ЛА (мм рт. ст.), Ме [LQ; UQ]	45 [37; 65]	45 [39; 54]	57 [40; 70]	н/з
ТФН и показатели мышечной системы				
ТШХ (м), Ме [LQ; UQ]	147 [68; 180]	120 [30; 156]	280 [176; 295]	$p_{13}=0,00002$ $p_{23}=0,0002$
ИМТ (кг/м ²), Ме [LQ; UQ]	24,3 [20,5; 7,0]	25,2 [22,7; 26,8]	26,0 [23,4; 29,3]	н/з
ТМТ (кг), Ме [LQ; UQ]	53,2 [42,8; 57,6]	52,9 [49,3; 61,6]	54,2 [50,4; 60,1]	н/з
Сила мышц предплечья (даН), Ме [LQ; UQ]	32 [29; 34]	34 [31; 38]	36 [30; 38]	н/з
<p><i>Примечание.</i> АДс – АД систолическое, АДд – АД диастолическое, АДср – АД среднее, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, МН – митральная недостаточность, ТН – трикуспидальная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. Здесь и далее в табл. 2–5: 1-я группа – «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в ПФР, 2-я группа – «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в ПФР, 3-я группа – «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в ПФР; LQ; UQ – нижний (25-й) и верхний (75-й) процентиль, н/з – незначимые различия ($p>0,05$).</p>				

Таблица 2. Медикаментозная терапия на момент включения в исследование**Table 2. Drug therapy when included into research**

Препараты	Группа			p между группами
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
ИАПФ/АРА, человек (%)	6 (15)	8 (20)	34 (85)	$p_{13}=0,0001$ $p_{23}=0,0001$
ИАПФ/АРА, процент рекомендованной дозы	12,5 [6,3; 12,5]	10,2 [6,2; 18,8]	25,0 [12,5; 50,0]	н/з
β-Адреноблокаторы, n (%)	36 (90)	40 (100)	33 (8%)	н/з
β-Адреноблокаторы (процент целевой дозы), Ме [LQ; UQ]	25,0 [12,5; 50,0]	21,9 [6,3; 43,8]	50,0 [25,0; 68,8]	$p_{3}=0,023$ $p_{23}=0,007$
АМКР, n (%)	40 (100)	34 (85)	38 (95)	н/з
Фуросемид внутривенно (Лазикс), n (%)	22 (55)	28 (70)	6 (15)	$p_{3}=0,008$ $p_{23}=0,008$
Фуросемид таблетки, n (%)	4 (10)	8 (20)	18 (45)	$p_{13}=0,01$
Торасемид, n (%)	28 (70)	20 (50)	18 (45)	н/з
Гидрохлортиазид, n (%)	14 (35)	8 (20)	5 (13)	н/з
Ацетазоламид, n (%)	14 (35)	14 (35)	11 (28)	н/з
Дигоксин, n (%)	2 (5)	8 (20)	1 (3)	н/з
Ивабрадин, n (%)	6 (15)	8 (20)	0	н/з
Амиодарон, n (%)	22 (55)	16 (40)	6 (15)	$p_{13}=0,009$
Допамин, n (%)	22 (55)	31 (78)	–	н/з
Дозы допамина, мкг/кг/мин	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [2,5; 4,0]	–	н/з
Добутамин, n (%)	18 (45)	9 (23)	–	н/з
Дозы добутамина, мкг/кг/мин	4,0 [3,5; 6,0]	3,5 [3,0; 5,0]	–	н/з
<p><i>Примечание.</i> ИАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.</p>				

Таблица 3. Динамика ТШХ
Table 3. Dynamics of 6-minute walk

Признак	Точки исследования	Группа			p
		1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
ТШХ (м), Ме [LQ; UQ]	А. Исходно	147 [68; 180]	120 [30; 156]	280 [176; 295]	$p_{13}=0,00002$
	В. 3 мес	250 [150; 310]	157 [100; 276]	300 [290; 350]	$p_{23}=0,0002$
	С. 6 мес	435 [300; 520]	246 [120; 350]	360 [310; 415]	$p_{23}=0,006$
p (внутри группы)		$p_{AB}=0,0001$	н/з	$p_{AB}<0,00001$	
		$p_{AC}=0,004$		$p_{AC}<0,00001$	
		$p_{BC}=0,004$		$p_{BC}<0,00001$	

Таблица 4. Динамика ИМТ, ТМТ, силы мышц предплечья
Table 4. Dynamics of body mass index, lean body mass and forearm muscle strength

Признак	Точки исследования	Группа			p
		1-я	2-я	3-я	
ИМТ (кг/м ²), Ме [LQ; UQ]	А. Исходно	24,3 [20,5; 27,0]	25,2 [22,7; 26,8]	26,0 [23,4; 29,3]	н/з
	В. 3 мес	24,2 [22,5; 25,9]	24,5 [22,5; 28,4]	25,6 [22,8; 28,4]	н/з
	С. 6 мес	25,3 [23,3; 27,6]	24,4 [24,0; 26,2]	25,9 [22,9; 29,4]	н/з
ТМТ (кг), Ме [LQ; UQ]	А. Исходно	53,2 [42,8; 57,6]	52,9 [49,3; 61,6]	54,2 [50,4; 60,1]	н/з
	В. 3 мес	54,5 [48,3; 61,6]	51,0 [49,5; 58,0]	54,3 [48,5; 59,5]	н/з
	С. 6 мес	54,1 [48,0; 60,8]	51,6 [49,3; 59,2]	54,5 [47,2; 59,8]	н/з
Силовой индекс (%), Ме [LQ; UQ]	А. Исходно	43 [37; 48]	42 [36; 49]	42 [38; 49]	н/з
	В. 3 мес	47 [40; 53]	42 [38; 46]	46 [44; 50]	н/з
	С. 6 мес	48 [38; 52]	45 [44; 49]	48 [45; 55]	н/з
p (внутри группы)		н/з	$p_{AB}=0,0005$		
			$p_{AC}=0,005$		
			$p_{BC}=0,02$		

для обеих точек), но не патологическое (не ниже 90%) снижение SpO₂, однако через 6 мес снижения SpO₂ не наблюдалось.

При межгрупповом анализе исходно, через 3 и 6 мес значения SpO₂ были сопоставимы во всех группах в покое, а также в 1 и 3-й группах на пике ФН и через 1 ч после нее.

ScvO₂ в покое была сопоставимо снижена во всех группах как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах исследования и соответствовала значениям <60% (см. табл. 5). Внутригрупповой анализ в покое к 3 и 6-му месяцам не выявил значимой динамики среднего уровня ScvO₂ у пациентов 1 и 3-й групп, в то время как у пациентов 2-й группы наблюдалась тенденция к его снижению (с 57 до 50%), не достигшая статистической значимости.

На пике ФН исходно, через 3 и 6 мес наблюдения у больных 1 и 3-й групп отмечалось сопоставимое значимое снижение ScvO₂, которое не сопровождалось НЯ, потребовавшими прекращения участия в ПФР. При межгрупповом анализе в 1 и 3-й группах исходно, через 3 и 6 мес значимых различий в ScvO₂ на пике ФН не выявлялось.

КЭО₂ исходно, через 3 и 6 мес в покое был значительно сопоставимо повышен во всех трех группах (рис. 2). При внутригрупповом анализе к 6-му месяцу наблюдения в 1 и 3-й группах не было выявлено значимой динамики КЭО₂ в покое;

во 2-й группе наблюдалась статистически незначимая тенденция к его увеличению (с 42 до 47%).

На пике ФН в 1 и 3-й группах имело место значимое сопоставимое увеличение КЭО₂ как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах наблюдения. В 1 и 3-й группах в течение всего исследования на фоне ФН у сопоставимого числа пациентов имели место НЯ, потребовавшие прекращения проводимого занятия и коррекции интенсивности ФТ, но не прекращения участия в ПФР: нарастающие одышки – у 3 (75%) пациентов 1-й группы и у 2 (5%) – в 3-й; общая слабость – у 8 (20%) больных в каждой группе, приступы стенокардии – у 2 (5%) больных в каждой группе; снижение систолического АД – у 4 (10%) пациентов только в 1-й группе. Различия между числом осложнений в 1 и 3-й группах были статистически не значимы ($p>0,05$).

Динамика уровня лактата крови. Средний уровень лактата центральной венозной крови исходно в покое находился в пределах нормальных значений (<2,2 ммоль/л) во всех 3 группах пациентов (рис. 3), не различался в 1 и 2-й группах, но был статистически значимо ниже у больных 3-й группы по сравнению с 1 ($p=0,01$) и 2-й ($p=0,009$).

К 3-му месяцу исследования средние значения лактата в покое во всех группах стали сопоставимы и не превышали 2,2 ммоль/л.

Таблица 5. Динамика показателей кислородного статуса в течение исследования

Table 5. Dynamics of oxygen markers during the study

Признак		Группа					p внутри группы
		1-я		2-я	3-я		
		в покое	на пике ФН	в покое	в покое	на пике ФН	
		1	2	3	4	5	
SpO ₂ [%], Me [LQ; UQ]	А. Исходно	97 [96; 98]	97 [93; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 98]	95 [93; 96]	p _{4,5} =0,003
	В. 3 мес	98 [96; 98]	97 [96; 97]	98 [95; 98]	97 [97; 98]	96 [95; 96]	p _{4,5} =0,01
	С. 6 мес	97 [97; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 97]	98 [96; 99]	96 [95; 98]	н/з
p (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	
ScvO ₂ [%], Me [LQ; UQ]	А. Исходно	57 [46; 65]	37 [26; 57]	57 [50; 67]	55 [51; 65]	39 [31; 45]	p _{1,2} =0,01
							p _{4,5} =0,03
	В. 3 мес	58 [50; 62]	39 [34; 42]	52 [45; 60]	57 [47; 64]	38 [32; 46]	p _{1,2} =0,008
							p _{4,5} =0,008
	С. 6 мес	57 [50; 65]	41 [37; 43]	50 [39; 57]	61 [57; 73]	44 [41; 49]	p _{1,2} =0,006
							p _{1,3} =0,01
						p _{4,5} =0,006	
p (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	

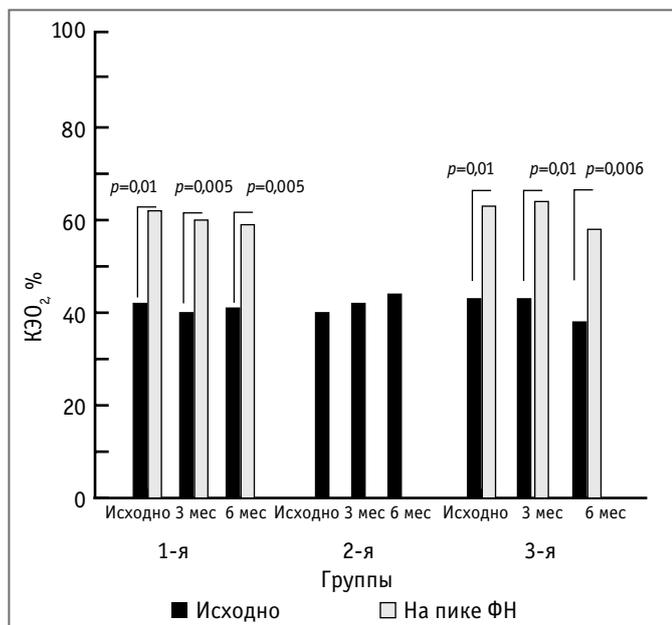


Рис. 2. Динамика КЭО2 в покое и на пике ФН в течение исследования.
Fig. 2. Dynamics of oxygen extraction ratio at rest and at the peak of exercise during the study.

К 6-му месяцу наблюдения *в покое* во 2-й группе выявлено увеличение среднегруппового значения лактата, который составил 2,3 ммоль/л, в то время как в 1-й группе отмечалась тенденция к его снижению до 1,1 ммоль/л; в 3-й группе динамики не было. Таким образом, к 6-му месяцу исследования уровень лактата центральной венозной крови стал значимо выше во 2-й группе по сравнению с 1 ($p=0,005$) и 3-й ($p=0,008$) группами.

На пике ФН в 1 и 3-й группах отмечалось значимое нарастание уровня лактата центральной венозной крови по сравнению с уровнем, определенным в покое, среднее значение которого в обеих группах не превышало 3 ммоль/л как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах наблюдения.

При включении в исследование средний уровень рН центральной венозной крови в покое был в пределах нормальных значений, не различался во всех 3 группах и составлял: 7,38 [7,36; 7,41], 7,4 [7,37; 7,44] и 7,39 [7,35; 7,41] ед. в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

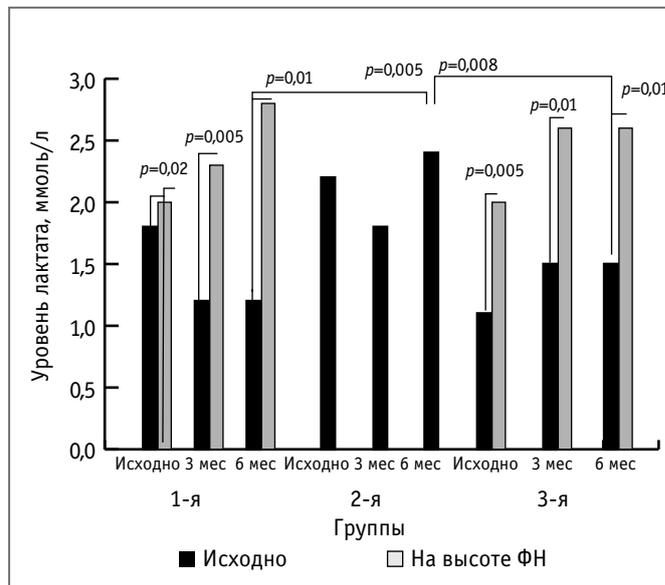


Рис. 3. Динамика уровня лактата центральной венозной крови в покое и на пике ФН в течение исследования.
Fig. 3. Dynamics of the central venous blood lactate level at rest and at the peak of exercise during the study.

На пике ФН у пациентов 1 и 3-й групп исходно, через 3 и 6 мес не отмечалось значимого снижения рН крови. При этом бессимптомный ацидоз *на пике ФН* развился только у 1 (3%) пациента каждой группы на 3-м месяце исследования.

Обсуждение

Несмотря на многочисленные доказательства положительного влияния ФТ у пациентов с ХСН III–IV ФК [2, 3] предположение об усугублении активации СНС *на пике ФН* [8] на фоне использования добутамина [5] до настоящего времени не позволило включить в рекомендации применение ФТ у «кинотроп-зависимых» больных с ХСН III–IV ФК. Данных о влиянии ФТ на клиничко-функциональный статус больных с ХСН III–IV ФК, получающих допамин, нами не найдено.

В связи с отсутствием доказательной базы по применению ФТ у «кинотроп-зависимых» больных первостепенной задачей нашего исследования стало получение доказательств безопасности применяемого немедикаментозного метода лечения.

Лимитирующие физическую активность симптомы (одышка и слабость) появляются у больных с ХСН III–IV ФК при выполнении минимальных физических нагрузок и во многом обусловлены повышением уровня лактата крови и лактат-ацидозом, развивающимися вследствие как снижения доставки кислорода, так и нарушения его утилизации тканями. Лактат-ацидоз, в свою очередь, потенцирует развитие гипервентиляции, ингибирование мышечных ферментов, снижение сократимости миокарда, активацию СНС, периферическую вазодилатацию артериол, вазоконстрикцию ЛА и периферических вен и резистентность к катехоламинам [20, 21]. Таким образом, выраженность изменений кислородного и лактатного статуса может являться критерием безопасности при выполнении ФН у больных с терминальной ХСН.

По выраженности сдвига SpO_2 , SvO_2 , $KЭО_2$, уровня лактата крови и их величине можно судить о безопасности выполняемой ФН и преимущественном использовании аэробного или анаэробного метаболизма.

В нашем пилотном рандомизированном исследовании получены первые результаты безопасности применения индивидуально разработанных ПФР у «инотроп-зависимых» пациентов, основанные на анализе показателей лактатного и кислородного статуса.

На протяжении всего исследования в 1 и 3-й группах *на пике ФН* не отмечалось снижения $SpO_2 < 90\%$, что соответствовало общепринятым безопасным значениям при выполнении ФН [30].

Исходно, через 3 и 6 мес *в покое* во всех 3 группах больных выявлялось существенное (<65%) снижение уровня SvO_2 до 50–61%, подтверждающее компенсированное состояние экстракции кислорода у пациентов с тяжелым течением ХСН [31]. Исследований, посвященных выявлению границ безопасного уровня снижения SvO_2 *на пике ФН* у пациентов, получающих инотропную терапию, нами не найдено. В проведенном нами исследовании в течение всего времени наблюдения *на пике ФН* отмечалось сопоставимое в 1 и 3-й группах снижение SvO_2 , достигающее минимально 37 [26; 57]% в 1-й группе и 39 [31; 45]% – в 3-й, что не сопровождалось жизнеугрожающими НЯ, потребовавшими полного прекращения участия в ПФР.

Проведенные ранее исследования описывают повышенные $KЭО_2$ в покое у больных с ХСН III и IV ФК без длительной инотропной поддержки до 39 ± 9 и $48 \pm 10\%$ соответственно, а *на пике ФН* – до $71 \pm 5\%$ при III ФК и $75 \pm 8\%$ – при IV ФК [8]. Нами получены сопоставимые с этим исследованием данные: у пациентов всех 3 групп на протяжении всего исследования $KЭО_2$ был повышен в покое до 37–42% и нарастал *на пике ФН*, не превышая значений, полученных в исследовании, проведенном К. Weber и соавт. (1982 г.) [8].

Величина $KЭО_2$ зависит не только от уровня доставки кислорода, но и от способности мышечной и других тканей организма его утилизировать, что напрямую взаимосвязано с состоянием этих тканей, их кровоснабжением, митохондриальным аппаратом и диффузионной способностью [14, 25].

Одним из сложных моментов в оценке и интерпретации величины $KЭО_2$ у больных с ХСН является выраженная вариабельность его ответа на ФН. При снижении доставки кислорода может отмечаться как повышение, так и снижение экстракции кислорода мышечной тканью вследствие ухудшения диффузии кислорода, обусловленного ухудшением кровоснабжения, митохондриальными и ферментативными нарушениями [15, 16]. Таким образом, при развитии значительной кахексии в мышечной ткани снижается возможность утилизировать кислород. В такой ситуации *на пике ФН* не будет отмечаться значительного увеличения уровня экстракции кислорода, а показателем, характеризующим несоответствие доставки кислорода метаболическим потребностям, будет служить значительное повышение уровня лактата крови.

Наше исследование выявило, что исходно у «инотроп-зависимых» больных отмечался более высокий, хотя и не превышающий нормальных значений уровень лактата крови по сравнению с «инотроп-независимыми» пациентами, что представляется логичным, поскольку лактат является одним из показателей, отражающих недостаточность кровообращения и сопряженную с ней гипоперфузию тканей.

Известно, что при выполнении ФН транзиторное повышение уровня лактата крови до 5–6 ммоль/л не приводит к патологическим изменениям [17]. В проведенном нами исследовании в группах тренирующихся пациентов *на пике ФН* отмечалось сопоставимое значимое нарастание среднего уровня лактата крови, составлявшее <3 ммоль/л как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах наблюдения, в большинстве случаев не сопровождавшееся развитием ассоциированного с ФТ лактат-ацидоза. Эти изменения, с одной стороны, свидетельствуют в пользу преимущественно аэробного характера выполняемой пациентами ФН, а с другой стороны, подтверждают ее безопасность.

В нашем пилотном исследовании у пациентов на фоне участия в ПФР не произошло обратного ремоделирования сердца, увеличения ФВ ЛЖ, существенной динамики ИМТ, а также $KЭО_2$ *в покое* ни в одной из групп, что представляется логичным, исходя из представления о терминальной СН, характеризующейся исчерпанностью резервов методов лечения, в том числе и ФР, в отношении улучшения структурных изменений миокарда [32]. Следует учитывать, что увеличение ТМТ было показано при использовании силовых/резистивных ФТ высокой интенсивности [5], которые не могли быть применимы у включенных в наше исследование больных в силу тяжести течения ХСН.

Улучшение структурно-функциональных показателей сердца при использовании аэробных ФТ у больных с ХСН I–III ФК было показано в исследованиях с продолжительностью >6 мес [33, 34], в то время как наблюдение в нашем исследовании было ограничено 6 мес в силу предполагаемой высокой вероятности досрочного его завершения вследствие ТС или летального исхода [35, 36].

Тем не менее отсутствие отрицательной динамики ИМТ, тенденция к снижению уровня лактата центральной венозной крови и нарастанию ТМТ у «инотроп-зависимых» больных с ХСН в сочетании с увеличением мышечной силы кисти и улучшением ТФН целесообразно рассматривать как положительный результат ФР.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие критических изменений кислородного и лактатного статуса при участии «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной стадией ХСН в индивидуализированной ПФР, выполняемой на аэробном уровне, и показали эффективность в отношении улучшения функционального статуса этих больных.

Заключение

У пациентов со стабильным течением ХСН III–IV ФК в покое вне зависимости от участия в ПФР и инотропной терапии выявлялись сопоставимые нарушения кислородного статуса, характеризующиеся существенным снижением $ScvO_2$ и повышением $KЭО_2$ при нормальном значении SpO_2 .

На пике ФН низкой и средней интенсивности, выполняемой на аэробном уровне, у больных с терминальной ХСН вне зависимости от терапии инотропными препаратами происходило сопоставимое увеличение уровня лактата и $KЭО_2$, а также снижение $ScvO_2$, не сопровождавшееся развитием лактат-ацидоза и клинически значимых НЯ и не требующие прекращения участия в ПФР.

Участие «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН III–IV ФК в индивидуализированной ПФР ассоциировалось с уменьшением уровня лактата центральной венозной крови в покое, что наряду

с увеличением мышечной силы кисти и ТФН может свидетельствовать об улучшении состояния мышечной ткани у этих больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Госзадание номер АААА-А18-118042390120-3, 2018–2020 гг.

Funding. The study was supported by the Governmental Task, assignment number АААА-А18-118042390120-3 (2018–2020).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, протокол №122 от 16.06.2014, протокол №145 от 13.08.2018. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Compliance with ethical principles. The study was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia, protocol №122, on 16.06.2014 and protocol №145 on 13.08.2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Борцова Мария Александровна** – зав. кардиологическим отд.-нием №8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: marja_@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9694-7850

Демченко Елена Алексеевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. реабилитации, проф. каф. внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0002-7173-0575

Баутин Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, доц., зав. науч.-исслед. лаб. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: abautin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-7637

Федотов Петр Алексеевич – канд. мед. наук, вед. научн. сотр., зав. науч.-исслед. лаб. высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: drheart@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-1971

Маричев Александр Олегович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии №7 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: marichevalexander@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7753-118X

Федорова Мария Александровна – мл. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, врач-кардиолог кардиологического отд.-ния №8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: skada-14@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3291-6884

Корнева Любовь Олеговна – мл. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, врач-кардиолог кардиологического отд.-ния № 8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: ljubovkornewa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6503-0310

Ситникова Мария Юрьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. науч.-исслед. отд. сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0139-5177

✉ **Maria A. Bortsova** – Head of Cardiology Department №8, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: marja_@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9694-7850

Elena A. Demchenko – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0002-7173-0575

Andrey E. Bautin – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: abautin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-7637

Petr A. Fedotov – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: drheart@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-1971

Aleksandr O. Marichev – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: marichevalexander@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7753-118X

Maria A. Fedorova – Res. Assist., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: skada-14@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3291-6884

Lubov O. Korneva – Res. Assist., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: ljubovkornewa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6503-0310

Maria Yu. Sitnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0139-5177

Литература/References

- Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda ST. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:362-72. DOI:10.1016/0735-1097(88)90407-X
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность.* 2017;18(1):3-40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Heart Failure.* 2017;18(1):3-40 [in Russian]]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. *Сердечная недостаточность.* 2013;14(7):379-472 [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov G.P., et al. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr). Utverzhdeny na Kongresse OSSH 7 dekabريا 2012 g., na Pravlennii OSSH 31 marta 2013 g. i Kongresse RKO 25 sentiabria 2013 g. *Heart Failure.* 2013;14(7):379-472 [in Russian]]. DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860
- Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):347-57. DOI:10.1093/eurjhf/hfr017
- Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in endstage heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335(16):1182-9. DOI:10.1056/NEJM199610173351603
- Krell MJ, Kline EM, Bates ER, et al. Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J.* 1986;112(4):787-91. DOI:10.1016/0002-8703(86)90475-8

8. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65(6):1213-23. DOI:10.1161/01.cir.65.6.1213
9. Kataoka T, Keteyian SJ, Marks CR, et al. Exercise training in a patient with congestive heart failure on continuous dobutamine. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(6):678-81. DOI:10.1249/00005768-199406000-00004
10. Amiya E, Taya M. Is Exercise Training Appropriate for Patients With Advanced Heart Failure Receiving Continuous Inotropic Infusion? A Review. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018;12:1179546817751438. DOI:10.1177/1179546817751438
11. Taya M, Amiya E, Hatano M, et al. High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure. *Heart Vessels*. 2018;33(7):752-9. DOI:10.1007/s00380-018-1120-x
12. Борцова М.А., Демченко Е.А., Федотов П.А., и др. Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса. *CardioСоматика*. 2019;10(3):6-12 [Bortsova MA, Demchenko EA, Fedotov PA, et al. Safety and effectiveness of physical training in inotrop-dependent patients with compensation for chronic heart failure at the level of the III–IV functional class. *Cardiosomatics*. 2019;10(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/22217185.2019.3.190442
13. Борцова М.А., Демченко Е.А., Баутин А.Е., и др. Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(5):526-42 [Bortsova MA, Demchenko EA, Bautin AE, et al. Impact of physical training on functional and haemodynamic characteristics of "inotrope-dependent" patients with chronic heart failure at class III–IV. *Arterial Hypertension*. 2020;26(5):526-42 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-5-526-542
14. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(5):H1050-63. DOI:10.1152/ajpheart.00943.2011
15. Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1419-39. DOI:10.1152/ajpheart.00469.2015
16. Poole DC, Richardson RS, Haykowsky MJ, et al. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(1):208-24. DOI:10.1152/jappphysiol.00747.2017
17. Янсен П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость. Пер. с англ. Мурманск: Тулома, 2006 [Jansen P. Heart rate, lactate and endurance training. Transl. from English. Murmansk: Tuloma, 2006 (in Russian)].
18. Hopker JG, Jobson SA, Pandit JJ. Controversies in the physiological basis of the 'anaerobic threshold' and their implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. *Anaesthesia*. 2011;66(2):111-23. DOI:10.1111/j.1365-2044.2010.06604.x
19. Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Березина А.В., и др. Диагностическая и прогностическая значимость определения лактатного порога и рН-порога в ходе кардиореспираторного теста у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2014;1(3):25-7 [Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Berezina AV, et al. Diagnostic and prognostic value of determination lactate threshold and pH threshold during the cardiorespiratory test in patients with chronic cardiac failure. *Medical Alphabet*. 2014;1(3):25-7 (in Russian)].
20. Fitts RH. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(2):551-8. DOI:10.1152/jappphysiol.01200.2007
21. Костюченко С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии. 2-е изд. Минск, 2009 [Kostyuchenko SS. Acid-base balance in intensive care. 2nd ed. Minsk, 2009 (in Russian)].
22. Марино П.Л. Интенсивная терапия. Пер. с англ. Ред. А.И. Мартынов. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998 [Marino PL. Intensive therapy. Transl. from English. Ed. AI Martynov. Moscow: GEOTAR MEDICINE, 1998 (in Russian)].
23. Cardús J, Marrades RM, Roca J, et al. Effects of F(1)O₂ on leg V_O2 during cycle ergometry in sedentary subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(5):697-703. DOI:10.1097/00005768-199805000-00009
24. Wagner PD. New ideas on limitations to V_O2max. *Exerc Sport Sci Rev*. 2000;28(1):10-4.
25. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, et al. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1945-54. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.086
26. Арутюнов Г.П. Какексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? *ЖСН*. 2001;2(3):101 [Arutiunov GP. Kakheksia u bo'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Kakov masshtab problemy? Chto my znaem i chto nam delat'? *ZhSN*. 2001;2(3):101 (in Russian)].
27. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):953-60. DOI:10.1038/sj.ijo.0802037
28. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehi204
29. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118(10):1047-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840
30. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграббекова Ю.Л., и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):41-66 [Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrabbekova YL, et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian heart failure society. *Heart Failure*. 2017;18(1):41-66 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2339
31. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015 [Kuzkov VV, Kirov MYu. Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiology. 2nd ed. Arkhangelsk: Northern State Medical University, 2015 (in Russian)].
32. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35. DOI:10.1002/ejhf.1236
33. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Progress Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):163-71. DOI:10.1016/j.pcad.2018.08.006
34. Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л., и др. Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2017;1(13):16-9 [Lelyavina TA, Sitnikova MY, Galenko VL, et al. Prolonged aerobic trainings cause reverse myocardial remodeling in heart failure patients. *Medical Alphabet*. 2017;1(13):16-9 (in Russian)].
35. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): Design and rationale. *Am Heart J*. 2001;141(4):528-35. DOI:10.1067/mhj.2001.113995
36. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BU, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999;138:78-86. DOI:10.1016/s0002-8703(99)70250-4

