

## Хронічна серцева недостатність як мультиморбідний стан

Л.Г. Воронков, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач, Л.П. Паращенко  
від імені колективу дослідників<sup>1</sup>

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Велике значення у клінічному перебігу хронічної серцевої недостатності мають регуляторні та структурно-функціональні порушення з боку інших органів і систем, зокрема нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, головного мозку. Зазначені порушення, з одного боку, можуть бути наслідком передіснуючих патологічних станів (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіпо- або гіпотиреоз тощо), а з другого боку – свідчити про патофізіологічні зміни, які прогресують, властиві самій по собі хронічній серцевій недостатності. Клінічно актуальними супутніми розладами при цьому синдромі зокрема є інсулінорезистентність і цукровий діабет, ниркова дисфункція, когнітивні й депресивні порушення, периферична міопатія. Для кожного з них характерна тісна патогенетична взаємодія з основним синдромом, наслідком якого є подальше погіршення клінічного прогнозу та якості життя пацієнтів. Облік коморбідних станів при реалізації рекомендованих стандартних підходів до фармакотерапії хронічної серцевої недостатності й використання додаткових терапевтичних засобів, спрямованих на їх подолання, втілює сучасну стратегію персоналізованого лікування таких пацієнтів.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, цукровий діабет, залізодефіцит, ниркова дисфункція, коморбідні стани.

Суттєву роль у клінічному перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) відіграють регуляторні та структурно-функціональні порушення з боку інших органів і систем, зокрема – нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, головного мозку. Зокрема клінічно актуальними супутніми розладами при цьому синдромі є інсулінорезистентність (ІР) та цукровий діабет (ЦД), ниркова дисфункція, залізодефіцит (ЗД), когнітивні та депресивні порушення, периферична міопатія. Для кожного з них характерна тісна патогенетична взаємодія з основним синдромом, наслідками якої є подальше погіршення клінічного прогнозу та якості життя (ЯЖ) пацієнтів. Врахування коморбідних станів при реалізації рекомендованих стандартних підходів до фармакотерапії ХСН та застосування

певних додаткових терапевтичних засобів, спрямованих на їх подолання, втілює сучасну стратегію персоналізованого лікування таких пацієнтів.

Як відомо, ХСН являє собою поширений (2–3 % у дорослій популяції) клінічний синдром, якому притаманний перебіг з прогресуванням та обмеження якості й тривалості життя пацієнтів. Попри те, що ураження серця виступає перманентним чинником прогресування ХСН, суттєву клінічну роль при цьому синдромі відіграють структурно-функціональні розлади з боку відповідних органів-мішеней, зокрема нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, щитоподібної залози, головного мозку. Зазначені розлади, з одного боку, можуть бути наслідком передіснуючої системної патології (наприклад, гіпертонічної хвороби, ЦД, гіпо- або

<sup>1</sup> Колектив дослідників: Л.Г. Воронков, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач, Л.П. Паращенко, Т.І. Гавриленко, Л.С. Мхітарян, М.Р. Ільницька, О.О. Луцак, В.В. Горбачова, Г.Є. Дудник, А.С. Солоневич, Є.М. Бесага, Н.В. Богачова, І.А. Шкурат, К.В. Войцеховська, С.В. Федьків, І.Л. Ревенко, Л.В. Якушко, В.І. Коваль, П.М. Бабич.

гіпертиреозу), а з другого – свідчити про патофізіологічні зміни, які прогресують, притаманні самій по собі ХСН. Очевидно, що правильне розуміння природи та механізмів таких розладів є корисним у реалізації стратегії персоналізованого лікування цього синдрому.

**Інсулінорезистентність та цукровий діабет 2-го типу.** Під ІР розуміють порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням засвоєння глюкози тканинами з хронічною компенсаторною гіперінсулінемією [37]. Навіть за відсутності супутнього ЦД ІР спостерігається приблизно в 40 % випадків ХСН [20]. Як основні причини її виникнення розглядають активацію ренін-ангіотензинової (РАС) та симпатoadреналової систем, ендотеліальну дисфункцію та порушення регуляції кровообігу в скелетних м'язах, зміни з боку гормонів жирової тканини, слабоінтенсивне системне запалення й оксидантний стрес, а найбільш актуальними наслідками ІР при ХСН є порушення синтезу АТФ у кардіоміоцитах та скелетних м'язах з поглибленням їх вільнорадикального ушкодження, а також системної запальної реакції за принципом зачарованого кола [21, 48]. За нашими даними, хворі з ХСН та ІР (індекс НОМА > 2,77), що не страждали на ЦД, порівняно з пацієнтами без ІР характеризуються, попри зіставний функціональний клас (ФК) за NYHA, статистично значуще вищими рівнями лептину, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  [11], гіршою ендотелійзалежною вазодилаторною відповіддю [10], чому відповідає їх гірший довготерміновий клінічний прогноз, їх гірше виживання (рис. 1). Наші дані також свідчать, що активне

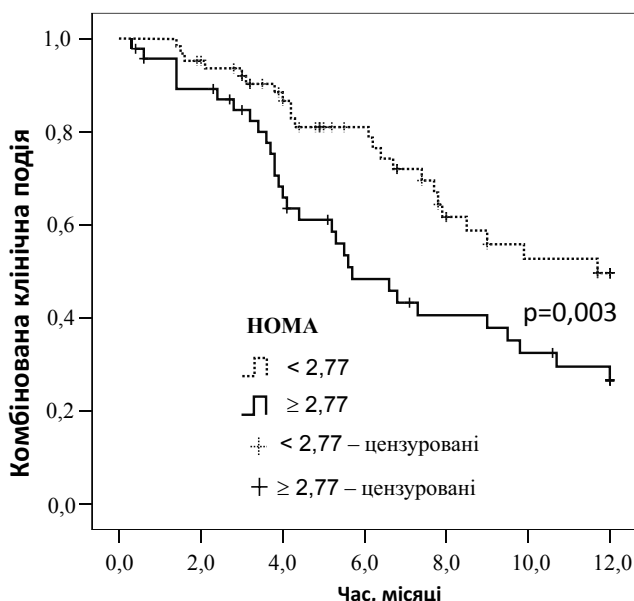


Рис. 1. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація з приводу СН) у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ залежно від наявності інсулінорезистентності.

амбулаторне спостереження пацієнтів із належним титруванням «вгору» нейрогуморальних антагоністів та контролем волемічного стану асоціюється зі статистично значущим зниженням індексу НОМА (з 2,80 до 1,62,  $p=0,024$ ) уже впродовж 12-тижневого терміну [10].

Згадана вище ІР є провідним механізмом розвитку ЦД 2-го типу, поєднання якого з ХСН спостерігається, за різними даними, у 20–40 % випадків останньої [56]. Поєднання ХСН із клінічно маніфестованим ЦД 2-го типу характеризується істотним зростанням ризику смерті хворих при тривалому спостереженні порівняно з пацієнтами з ХСН без ЦД [45]. Цей факт пояснюють впливом таких чинників, як тяжче ураження коронарного русла при ЦД, наявність специфічних для ЦД структурно-функціональних змін міокарда (діабетична кардіоміопатія), погіршення вегетативної регуляції серцевого ритму внаслідок діабетичної нейропатії, а також «потенціюванням» дії спільних для ЦД та основних серцево-судинних захворювань і ХСН зокрема, патофізіологічних факторів (енергодефіцит та фібротичне ураження міокарда, порушення автономної регуляції серця, ендотеліальна дисфункція, системний оксидантний стрес, імунозапальна активація тощо) (рис. 2). Як інші імовірні чинники гіршого перебігу ХСН при її поєднанні з ЦД варто назвати більшу поширеність ниркової дисфункції, а також когнітивних розладів (див. нижче) у цій групі.

Якщо наявність ЦД не впливає в цілому на реалізацію стандартів фармакологічного лікування ХСН, то серед антидіабетичних засобів наразі найактуальнішими в цієї категорії пацієнтів є інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 у каналцях (гліфлозини). Дослідження останніх років продемонстрували їх спроможність істотно зменшувати ризик виникнення серцевої недостатності (СН) *de novo* та знижувати кількість госпіталізацій з приводу декомпенсації в пацієнтів з попередньою історією СН [68]. Як перспективні спільні механізми її дії при ЦД та при ХСН розглядаються, насамперед, їх натрійуретичний ефект та здатність поліпшувати енергетичний обмін міокарда за рахунок актуалізації неінсулінзалежного механізму використання кетонів тіл для синтезу АТФ у міокарді [46]. Наразі здійснюються багаточисельні дослідження впливу представників цієї групи на клінічний прогноз пацієнтів із ХСН – як поєднаної, так і не поєднаної із ЦД (EMPEROR-Reduced/Preserved, DAPA-HF).

**Клінічно значущу дисфункцію нирок (ДН)** при ХСН діагностують при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше  $60 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ , оскільки такі пацієнти мають суттєво гірший прогноз виживання порівняно з особами, в яких ШКФ є вищою [58]. Серед пацієн-

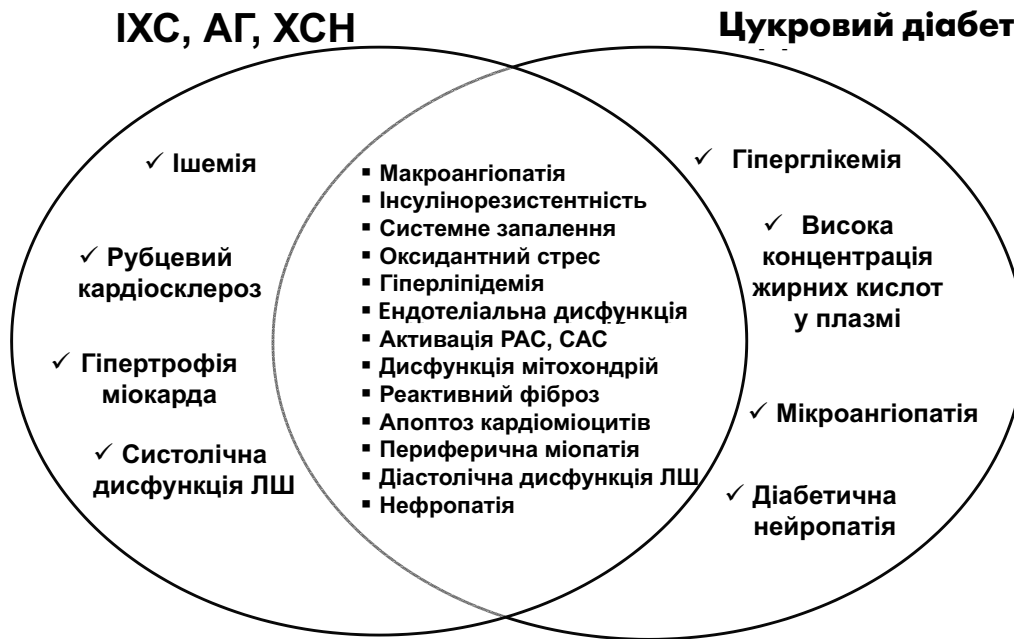


Рис. 2. Цукровий діабет та кардіоваскулярні захворювання: патогенетична взаємодія. IXS – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія.

тів із ДН комбінований ризик смерті або настання кардіоваскулярних подій пропорційний до ступеня зниження ШКФ: порівняно з величиною останньої 45–59 мл · хв<sup>-1</sup> · 1,73 м<sup>-2</sup> він зростає втричі при ШКФ у межах 30–44 мл · хв<sup>-1</sup> · 1,73 м<sup>-2</sup> і приблизно у 6 разів – при ШКФ 15–29 мл · хв<sup>-1</sup> · 1,73 м<sup>-2</sup> [35]. Основними клінічними чинниками ДН при ХСН виступають такі передіснуючі стани, як артеріальна гіпертензія (АГ) та ЦД, а також (у фазі клінічно розгорнутої ХСН) насосна недостатність серця. Спільними механізмами ДН при зазначених станах є хронічна постгломерулярна артеріолоконстрикція, прозапальна активація та оксидантний стрес, порушення автономної регуляції нирок, ушкодження каналців та клубочків, проліферація мезангіуму; зазначені зміни опосередковуються нейрогуморальними чинниками – насамперед, PAC та симпатoadреналовою системою; додатковим чинником ДН при ЦД виступає їх мікроваскулярне ушкодження, а при декомпенсації СН – венозний застій [32]. Перманентну гіпоперфузію нирок зазвичай спостерігають при тяжкій та термінальній СН [32].

Поширеність ДН серед пацієнтів із ХСН коливається, за різними даними, в межах 32–66 %, за нашими даними – 39 %. Наявність ДН у наших пацієнтів була поєднана, за даними регресійного аналізу, зі старшим віком, вищим ФК за NYHA, супутніми АГ та ЦД, тривалістю АГ та підвищенням циркулюючих дотичних маркерів системного оксидантного стресу – цитруліну та сечової кислоти [8]. Довготермінова, до 27 міс, виживаність при ДН була суттєво гіршою порів-

няно з пацієнтами без такої (p<0,001), подібний результат зберігався і після вирівнювання зазначених груп за віком та ФК за NYHA (p=0,014), що є аргументом на користь самостійної патогенетичної ролі ДН при ХСН.

Останнім часом зріс інтерес до прогностичної ролі феномена погіршення ниркової функції (ПНФ) у динаміці спостереження пацієнтів, зокрема на тлі активної діуретичної терапії. Серед наших пацієнтів з гостро декомпенсованою ХСН як мінімум легке ПНФ у вигляді зростання рівня креатиніну  $\geq 17,7$  ммоль (I ступінь ПНФ за KDIGO, 2012) за період активної діуретичної терапії (до досягнення еуволемічного стану) спостерігали у 18 % випадків. Попри те, що за одним із вихідних (при госпіталізації) клініко-інструментальних та лабораторних показників, включаючи ШКФ, на момент потрапляння у стаціонар такі хворі не відрізнялися від пацієнтів без ПНФ, перед виписуванням група з ПНФ характеризувалася статистично значуще більшою кількістю діб, що знадобилася для досягнення еуволемії (p=0,004), вдвічі більшою дозою петльового діуретика (p<0,001), статистично значуще вищими рівнями циркулюючого запального маркера – інтерлейкіну-6, цитруліну та гіршою виживаністю впродовж 12 та 24 міс [9]. Таким чином, серед хворих з успішним подоланням гіперволемії під час лікування у стаціонарі навіть легке супутнє ПНФ асоціюється з гіршим наступним клінічним прогнозом, що, вочевидь, має враховуватися при подальшому спостереженні пацієнта.

Хоча інгібітори РАС демонструють нефропротекторну дію, уповільнюючи в такий спосіб прогресування ДН [61], наразі немає специфічної терапії для поліпшення азотовидільної функції нирок. У виконаному нами пілотному дослідженні нового модулятора ендотеліальної функції – комбінації мелдонію з гамма-бутиробетаїном – спостерігали статистично значуще збільшення величини ШКФ та зменшення мікроальбумінурії (відповідно  $p=0,002$  та  $0,001$ ) у пацієнтів із ХСН при застосуванні вказаного засобу впродовж 4 тижнів [19]. Враховуючи, що зазначена терапія супроводжувалася значним поліпшенням ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) (з 5,4 до 8,8 %;  $p=0,0003$ ), можна припустити, що поліпшення ниркової функції в цьому випадку пов'язане з поліпшенням порушеної функції ниркового ендотелію.

**Печінкова дисфункція.** Залежно від використуваних лабораторних критеріїв та особливостей когорт досліджуваних, частота печінкової дисфункції при ХСН варіює (за даними різних авторів) у межах 15–65 %. На відміну від гострого гіпоксичного ушкодження печінки (кардіогенний ішемічний гепатит), яке може розвиватися при різних формах гострої СН та в пацієнтів із ХСН у її термінальній фазі [55], печінкова патологія в більшості випадків ХСН представлена застійною кардіальною гепатопатією (ЗКГ). Під останньою розуміють спектр клінічних, біохімічних, гістологічних та гемодинамічних порушень, зумовлених хронічним ураженням печінки на тлі перманентного підвищення центрального венозного тиску внаслідок застою крові у великому колі кровообігу [57]. Суб'єктивна маніфестація цього стану є обмеженою, оскільки тяжкість у правому підбербер'ї спостерігається не у всіх випадках, а зміна відтінку шкіри на тлі помірної гіпербілірубінемії може бути малопомітною. Об'єктивними ознаками ЗКГ є збільшення та ущільнення печінки (остання – з твердим та гладким краєм при пальпації) та гепатоюгулярний рефлюкс. При помірно виражених циркуляторних порушеннях у великому колі кровообігу рівні печінкових ферментів та білірубину в більшості випадків лишаються нормальними, але в міру прогресування порушень ризик їх збільшення підвищується пропорційно до тяжкості ХСН [49]. Характерною рисою ЗКГ є її зворотний характер, тобто можливість швидкого зменшення розмірів печінки та нормалізації печінкових лабораторних тестів на тлі ефективної діуретичної терапії [23]. При стабільно тяжкій ХСН у частині випадків розвивається кардіальний цироз печінки, характерними ознаками якого є напружений асцит та спленомегалія разом із такими ознаками портальної гіпертензії, як варикозне розширення вен стравоходу та «голова медузи», стійке підвищення лабораторних печінкових тестів (зокрема зниження

рівня альбуміну), а також відсутність зменшення розмірів печінки навіть на тлі успішної діуретичної терапії [66]. Ступінь підвищення печінкових лабораторних тестів, які відображають печінкову функцію (таких як лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза, альбумін, білірубін), прямо корелює з ризиком смерті та частотою госпіталізації пацієнтів при їх подальшому спостереженні [67]. У розробленій нами прогностичній моделі рівень загального білірубину виявився більш потужним предиктором (відношення шансів 5,20) настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація з приводу СН), ніж мозковий натрійуретичний пептид та ШКФ.

Попри те, що сама по собі печінкова дисфункція, як правило, не стає безпосередньою причиною смерті при ХСН, її наявність може чинити клінічно значущі обмеження у використанні певних препаратів, які застосовуються в лікуванні таких пацієнтів, – зокрема антикоагулянтів, ліпофільних  $\beta$ -адреноблокаторів, аміодарону, статинів, що вимагає уваги в кожному окремому випадку. Застосування гепатопротекторів у пацієнтів із ХСН та супутньою дисфункцією печінки є клінічно виправданим [52], але має розглядатися як додатковий підхід щодо базисної патогенетичної терапії ХСН.

**Анемія та залізодефіцит.** Частота супутньої анемії (концентрація гемоглобіну  $< 130$  г/дл у чоловіків та  $< 120$  г/дл у жінок) становить, за різними даними, 16–40 %, зростаючи в міру збільшення ФК за NYHA [38]. Механізми, що лежать в основі зниження рівня гемоглобіну при ХСН, різноманітні та можуть поєднуватися в одного і того ж пацієнта. До таких належать еритропоетинорезистентність у пацієнтів з відносно збереженою або помірно зниженою функцією нирок [59], падіння еритропоетинуювальної здатності останніх при значно вираженому їх ураженні (ШКФ  $< 30$ –40 мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  1,73 м $^{-2}$  [62] залізодефіцит [39], гемодіюліція [25], дефіцит вітаміну В та фолієвої кислоти (макроцитарна анемія, рідкісна при ХСН) [34], пригнічення еритропоезу деякими ліками (цитостатиками, деякими антибіотиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту) [44], макро- або мікровтрати крові на тлі застосування деяких нових препаратів, зокрема, антитромботичних [26]. Клінічними наслідками анемії, навіть і легкого ступеня, є її негативний вплив на клінічний прогноз пацієнтів, зниження їх функціональних можливостей та погіршення ЯЖ, пропорційні до ступеня зниження рівня гемоглобіну [41, 42].

ЗД спостерігається майже у всіх пацієнтів із ХСН та хронічною (тобто не зумовленою гострою втратою крові) анемією. З іншого боку, при ХСН залізодефіцитний стан є значно більш поширеним феноменом, ніж анемія. Так, серед обстежених

нами 134 пацієнтів зі стабільною ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ЗД, за критеріями Європейського товариства кардіологів (феритин плазми  $< 100$  мкг/л або феритин  $\geq 100$  мкг/л у поєднанні з сатурацією трансферину залізом  $< 20$  %), спостерігався у 62 % випадків, тобто вдвічі частіше за анемію (29 %). Причини механізмів виникнення ЗД при ХСН розрізняються залежно від характеру останнього (ЗД абсолютний, або істинний, і так званий функціональний ЗД).

Абсолютний ЗД (феритин плазми  $< 100$  мкг/л) характеризується зниженням загальних запасів заліза в організмі; як його причина при ХСН розглядаються: а) порушення всмоктування заліза в кишечнику при набряку його стінок, б) недостатнє харчування при зниженні апетиту, в) зменшення кишкового кровоплину, г) мікровтрати крові [4]. Водночас при функціональному ЗД загальна кількість заліза, яка перебуває у зв'язаному із феритином стані (макрофагах, печінці, еритроцитах), є достатньою, але спостерігається блокада його вивільнення – насамперед, унаслідок дії прозапальних цитокінів [39].

За нашими даними, група пацієнтів із ЗД (як істинним, так і функціональним), попри відсутність відмінностей порівняно з групою без ЗД за показниками структурно-функціонального стану міокарда та гемодинаміки (частота скорочень серця (ЧСС), рівень артеріального тиску), характеризувалася майже вдвічі більшою часткою пацієнтів з III–IV ФК за NYHA, гіршими функціональними можливостями (дистанція 6-хвилинної ходьби, витривалість чотиригодового м'яза стегна) та нижчою ЯЖ за Міннесотською анкетною [18]. У хворих із ЗД, незалежно від його характеру, порівняно з пацієнтами без ЗД спостерігали статистично значуще вищу смертність та більшу частоту досягнення критичної клінічної події (смертність або госпіталізація з приводу декомпенсації; при цьому медіанні значення рівня гемоглобіну в обох групах були в межах референтних значень (14,6 та 15,4 г/дл відповідно). Важливо, що серед хворих із ХСН без анемії ЗД спостерігався в більшості (54 %) випадків, причому такі пацієнти демонстрували (за відсутності відмінностей від групи без ЗД за величиною ФВ ЛШ) гірші показники функціональних тестів (див. вище), ЯЖ, вищі рівні циркулюючих маркерів запалення (інтерлейкіну-6) й оксидантного стресу (цитруліну), а також гірші показники довготермінового клінічного прогнозу (рис. 3). Негативний вплив ЗД на функціональні можливості пацієнтів пояснюють потребою скелетних м'язів у залізі задля здійснення процесів тканинного дихання та створення кисневого резерву за допомогою міоглобіну, компонентом якого є залізо [31].

Коригування наявного ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемії, за допомогою внутрішньовенної форми карбоксимальтози заліза знайшло своє відображення у відповідних останніх європейських рекомендаціях [50].

**Когнітивна дисфункція та депресія.** Порушення когнітивної функції реєструють, за різними даними, у 30–80 % пацієнтів із ХСН. Когнітивна дисфункція (КД) при ХСН є наслідком структурно-функціональних змін головного мозку, зумовлених, з одного боку, самою ХСН, а з другого – деякими поєднаними із ХСН патологічними станами (АГ, фібриляція передсердь, ЦД) [15]. З патофізіологічних позицій, двома головними причинами відповідних змін, пов'язаних із головним мозком, що можуть розвиватися при ХСН, є, по-перше, зниження серцевого викиду та застійні явища в системі кровообігу, а по-друге – згадана вище супутня патологія з її потенційним ушкоджувальним впливом на структурно-функціональний стан мозку (рис. 4).

Основним клінічним наслідком КД є зниження прихильності до лікування та самоогляду пацієнтів, яке може негативним чином впливати на клінічний прогноз пацієнтів [36]. Серед обстежених нами 124 пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ КД (сума балів за шкалою MMSE  $< 26$ ) виявили у 85 (68 %); її наявність асоціювалася зі старшим віком ( $p < 0,001$ ), більшою часткою хворих з III–IV ФК за NYHA ( $p < 0,001$ ), гіпертонічною хворобою ( $p = 0,037$ ), ЦД ( $p = 0,05$ ), гіршою ЯЖ ( $p = 0,04$ ), більшою тривалістю ХСН та АГ ( $p = 0,04$ ), гіршою ЕЗВД (0,049) та значно вищим (у 4 рази) рівнем циркулюючого церулоплазміну ( $p = 0,006$ ) порівняно з пацієнтами без КД [16]. Рівень церулоплазміну плазми виявився предиктором наявності КД як в уніваріантній, так мультіваріантній регресійній моделях [24], що є цікавим фактом, який вимагає подальшої

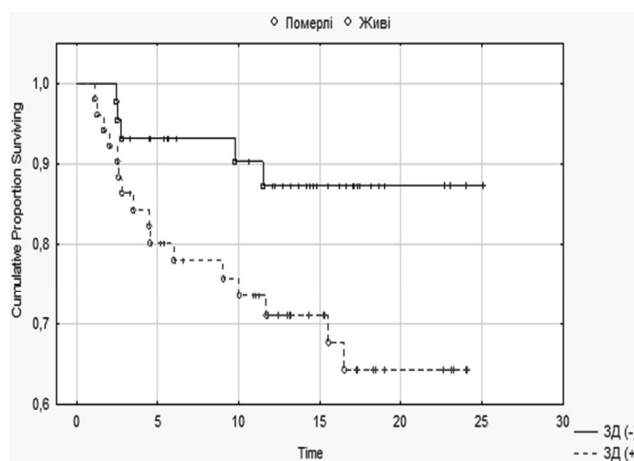


Рис. 3. Довготерміновий прогноз виживання (24 міс) пацієнтів з ХСН без анемії залежно від наявності в них залізодефіциту ( $p = 0,02$ ).

інтерпретації. Як смертність, так і частота досягнення комбінованої клінічної кінцевої точки при наявності КД виявилися статистично значуще вищими, причому ця закономірність зберігалася після вирівнювання відповідних груп за віком та ФК за NYHA (рис. 5). Встановлено, що прихильність пацієнтів до лікування, оцінювана за двома анкетами (універсальної – Моріски – Гріна та специфічної для ХСН, розробленої в нашому відділі) корелює зі ступенем збереження когнітивної функції за анкетною MMSE та з результатами проби Шульге. Згідно з очікуваннями, виживання та комбінована клінічна точка (див. вище) в пацієнтів з високою прихильністю до лікування виявилися статистично значуще ліпшими [17].

З огляду на доведену роль послаблення холінергічних впливів та порушення функції ендотелію у формуванні когнітивних порушень (див. рис. 4), було вирішено з'ясувати, якою мірою терапевтичний вплив на зазначені ланки патогенезу останніх може бути корисним у їх подоланні в пацієнтів із ХСН. Використання у виконаному нами пілотному дослідженні в пацієнтів із ХСН та когнітивним дефіцитом (MMSE < 26 балів) фіксованої комбінації мелдонію з гамма-бутиробетаїном (агоніст мускаринових рецепторів/стимулятор ендотеліальної NO-синтази) упродовж 4 тиж супроводжувалося статистично значущим ( $p < 0,001$ ) поліпшенням КФ за даними анкети MMSE та проби Шульге; цьому відповідало статистично значуще поліпшення ЯЖ за даними Міннесотської анкети та істотне зростан-

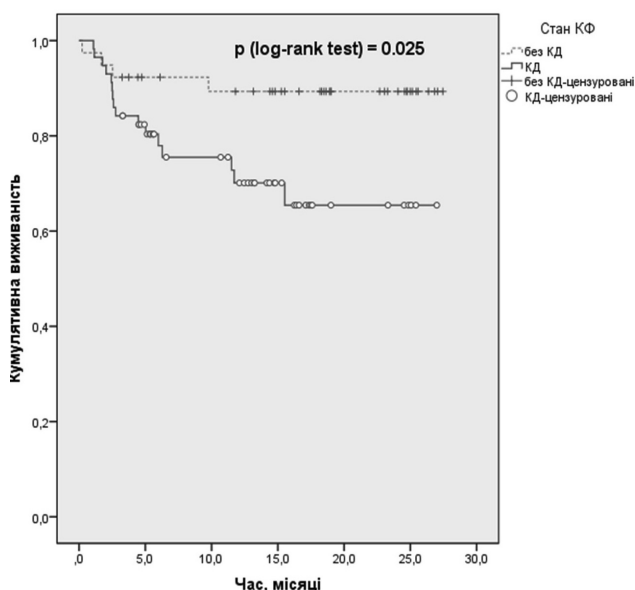


Рис. 4. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація з приводу СН) у пацієнтів з ХСН залежно від стану когнітивної функції після корекції порівнюваних груп за віком та ФК за NYHA.

ня магнітуди ЕЗВД за даними тесту з реактивною гіперемією ( $p < 0,001$ ) [65].

Депресія легкого, середнього і навіть тяжкого ступеня діагностується, за різними даними, у 14–36 % пацієнтів із ХСН [43], причому її наявність асоціюється з більшими рівнями симпатичної активності та системного запалення [3]. Пацієнти з ХСН та супутньою депресією мають гіршу ЯЖ та гірший прогноз довготермінового виживання порівняно з пацієнтами без такої [33, 40]. Наші дані продемонстрували пряму залежність ступеня вираження депресії (кількість балів за опитувальником Бека) від ФК за NYHA, віку, наявності супутнього хронічного обструктивного захворювання легень, тяжкої дисфункції ЛШ (зниження ФВ ЛШ < 30 %) та відсутності прийому пацієнтом  $\beta$ -адреноблокатора. Водночас ЯЖ не залежала від статі, етіології ХСН, ЧСС, характеру ритму (синусовий або фібриляція передсердь), рутинних біохімічних показників та прийому інгібіторів РАС. Також спостерігали статистично значущу ( $p < 0,0001$ ) кореляцію між ступенем зниження ЯЖ за Міннесотською шкалою) та кількістю балів за шкалою депресії Бека [22]. Більше того, наявність депресії середнього або тяжкого ступеня (сума балів за анкетною Бека > 10) виявилася більш потужним предиктором (відношення шансів 4,69) незадовільної ЯЖ, ніж наявність хронічного обструктивного захворювання легень, відсутність прийому  $\beta$ -адреноблокатора, рівень гемоглобіну та величина ФВ ЛШ [13]; при цьому навіть легкий ( $\geq 6,5$  бала за шкалою Бека) ступінь депресії поєднувався зі статистично значущою гіршим виживанням упродовж наступних 12 міс [12]. Тривале лікування пацієнтів з ХСН інгібіторами РАС, а також фізичні тренування асоціюються зі зменшенням депресивних виявів [14, 63], у той час як додання до терапевтичної схеми антидепресантів не впливало на клінічний прогноз [53].

**Периферична міопатія.** Процеси, що відбуваються у скелетних та дихальних м'язах при ХСН, суттєво впливають на суб'єктивні симптоми та ЯЖ пацієнтів й тісно пов'язані з прогресуванням цього синдрому. Причини та патофізіологічні механізми формування периферичної міопатії (ПМ) при ХСН відображені на рис. 6. Основними наслідками взаємодії зазначених механізмів є зниження переносності пацієнтами фізичних навантажень, тенденція до втрати маси тіла за рахунок зменшення маси скелетних м'язів (саркопенія) та порушення функції діафрагми. Погіршення функціонального стану поперечно-смугастих м'язів при ХСН поєднується зі зниженням показників їх сили й витривалості та відповідним зменшенням толерантності до фізичних навантажень, разом із погіршенням ЯЖ за рахунок фізичної складової останньої [1, 2]. Зазначені зміни наростають у міру

клінічного прогресування ХСН, а функціональний стан скелетних м'язів виступає чутливим маркером наступного довготривалого клінічного прогнозу [28]. Значуща, за чинними європейськими рекомендаціями, втрата загальної маси тіла ( $\geq 6\%$  за останні 6 міс) спостерігається, за нашими даними, у 47% пацієнтів з ФВ ЛШ  $< 35\%$  [6]. Зазначений процес реалізується, насамперед, за рахунок втрати м'язової маси та зменшення маси жирової тканини [30]. Наші хворі, які за втратою «сухої» маси тіла відповідали вищезгаданому критерію, відрізнялися від іншої частини пацієнтів старшим віком, домінуванням осіб з III–IV ФК за NYHA, більш вираженою дилатацією правого шлуночка та більш вираженим порушенням його систолічної функції, меншою масою м'язової й жирової тканин (за даними рентгенівської денситометрії) та гіршим станом індексів фізичної спроможності (анкета побутової фізичної активності університету Дюка, шкала втомлюваності DEFS) [6, 7]. Водночас не було статистично значущих відмінностей між групами за показниками ремоделювання лівих відділів серця, ФВ ЛШ, ЧСС, рівнем артеріального тиску та такими лабораторними показниками, як вміст лімфоцитів у периферичній крові, рівні  $K^+$ ,  $Na^+$ , білірубину, альбуміну та сечової кислоти, величина ШКФ. При цьому пацієнти з клінічно

значущою міопатією характеризувалися гіршою ЕЗВД (5,7 проти 7,1%,  $p < 0,01$ ) та втричі більшим рівнем С-реактивного протеїну ( $p < 0,01$ ). Отримані попередні дані узгоджуються з думкою щодо пріоритетної ролі таких чинників, як запальна імунна активація та порушення регуляції периферичного кровотоку, зокрема за рахунок погіршення ЕЗВД, у формуванні ПМ при ХСН [29].

Наразі цілісної стратегії, спрямованої на уповільнення прогресування ПМ при ХСН, не існує. Утім відомо, що тривала терапія інгібіторами РАС таких пацієнтів супроводжується зростанням толерантності до фізичних навантажень, чому відповідає нормалізація співвідношення міофібрил у скелетном'язових міоцитах та збільшення щільності мітохондрій в останніх [47]. Є дані про здатність  $\beta$ -адреноблокатора з вазодилатуючою та антиоксидантною дією – карведилолу – збільшувати максимальну довільну силу м'язів нижніх кінцівок, дистанцію 6-хвилинної ходьби, підвищувати «суху» м'язову масу, поряд зі зростанням магістрального кровотоку та магнітуди ЕЗВД [5, 27]. Відомо, що аеробні тренування покращують перебіг ПМ [51], але їх застосування обмежується браком відповідної інфраструктури та проблемою прихильності до них значної частини хворих [60]. Водночас застосування анаболічної терапії в

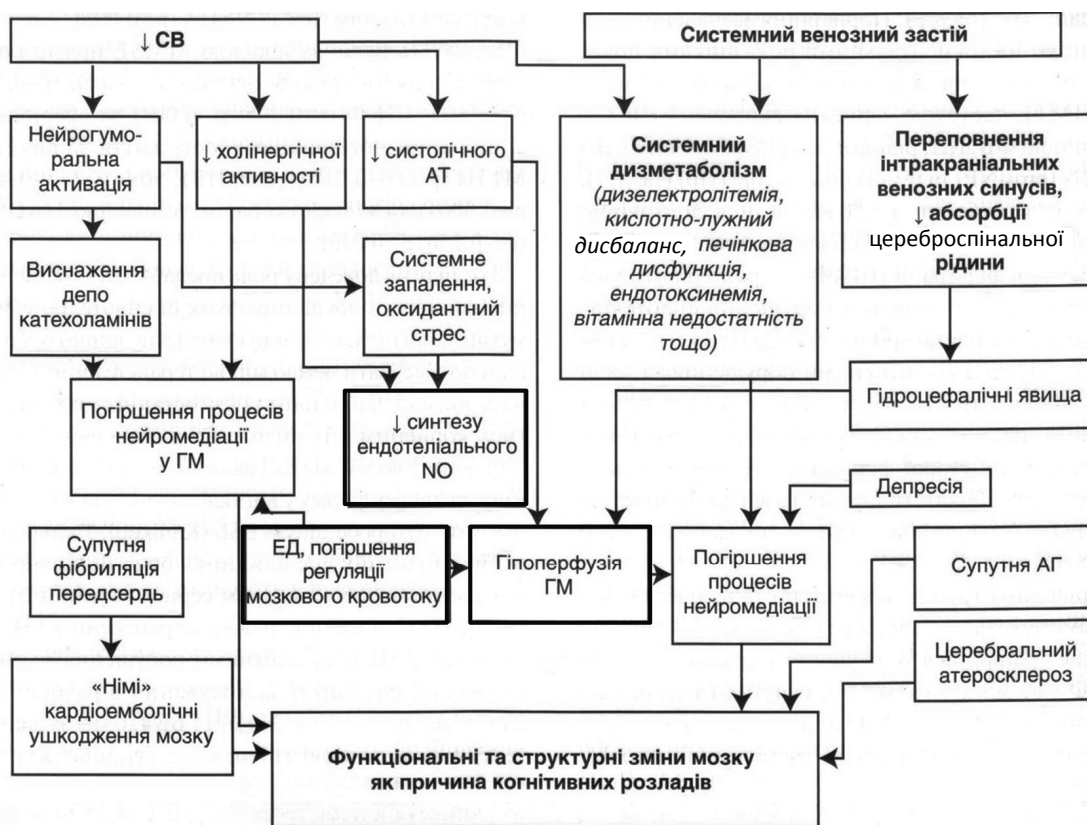


Рис. 5. Потенційні механізми розвитку когнітивної дисфункції при ХСН. СВ – серцевий викид; АТ – артеріальний тиск; ГМ – головний мозок; ЕД – ендотеліальна дисфункція; NO – оксид азоту.



Рис. 6. Патофізіологічні механізми периферичної міопатії при ХСН. ↑ – збільшення/активація; ↓ – зниження/пригнічення; САС – симпатoadреналава система; СМ – скелетні м'язи; iNOS – індуцибельна NO-синтаза.

таких пацієнтів не дало очікуваного клінічного результату [64].

У цій статті ми спробували в рамках проблеми мультиморбідності при ХСН торкнутися кількох патологічних станів, взаємодія яких із цим синдромом (рис. 7) багато в чому визначає характер його перебігу в кожного окремого хво-

рого та вимагає від лікаря відповідного адекватного реагування в контексті реалізації лікувальних заходів. З огляду на формат цієї публікації поза увагою сьогоденного обговорення залишилися такі супутні стани, як дисфункція щитоподібної залози, цереброваскулярна хвороба, бронхолегенева патологія, старечий вік, який

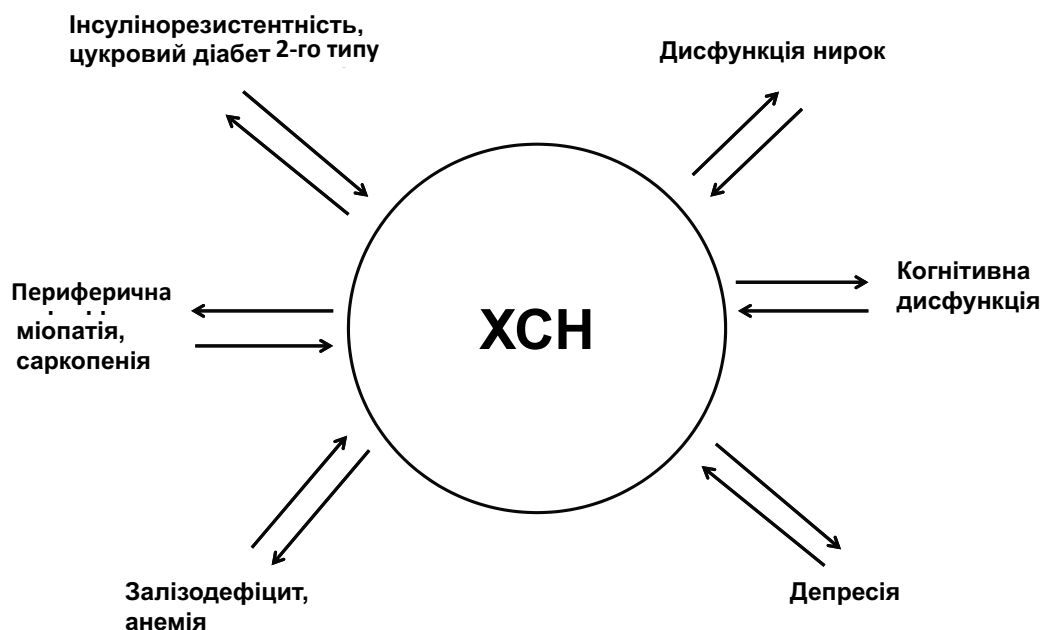


Рис. 7. ХСН, коморбідні стани та їх взаємодія.



сам собою може розглядатися як потенційний мультиморбідний стан [54]. Деталізація знань щодо ХСН як мультиморбідної проблеми вбача-

ється актуальною в контексті вдосконалення персоніфікованого підходу до лікування таких хворих.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект статті, написання тексту – Л.В.; збір матеріалу – А.Л., Н.Т., Л.П.; статистичне опрацювання даних – А.Л.; огляд літератури – Л.В., А.Л.*

## Література

1. Бесага Є.М. Клінічні аспекти скелетної міопатії при хронічній серцевій недостатності // Укр. кардіол. журн.– 2006.– № 4.– С. 58–62.
2. Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Пинегин А.Н. и др. Структурно-функциональное состояние поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов // Сердечная недостаточность.– 2003.– Т. 4, № 4.– С. 194–198.
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Картамышева Е.В. и др. Депрессивные расстройства и хроническая сердечная недостаточность // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 3.– С. 117–124.
4. Воронков Л.Г. Анемия у пациента с ХСН: как оценить и как лечить? // Серцева недостатність.– 2015.– № 2.– С. 5–14.
5. Воронков Л.Г., Богачева Н.В., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М. Клинико-фармакодинамические эффекты карведилола у больных с хронической сердечной недостаточностью // Матеріали об'єднаного пленуму правління Українських наукових товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю «Серцева недостатність: сучасний стан проблеми».– К., 2002.– С. 40–41.
6. Воронков Л.Г., Войцеховська К.В., Паращенко Л.П. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців // Укр. кардіол. журн.– 2019.– Т. 26, № 2.– С. 48–56. doi: 0.31928/1608-635X-2019.2.4856
7. Воронков Л.Г., Войцеховська К.В., Федьків С.В., Коваль В.І. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців // Укр. кардіол. журн.– 2019.– Т. 26, № 3.– С. 53–61. doi: 10.31928/1608-635X-2019.3.5361.
8. Воронков Л.Г., Дудник Г.Є., Ляшенко А.В. та ін. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності ниркової дисфункції // Укр. мед. часопис.– 2018.– № 126.– С. 34–37. doi: 10.32471/umj.1680-3051.126.129074.
9. Воронков Л.Г., Дудник Г.Є., Ляшенко А.В. та ін. Клінічна характеристика та виживаність госпіталізованих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від динаміки азотовидільної функції нирок за період подолання клінічної декомпенсації // Серце і судини.– 2018.– № 4.– С. 27–32. doi: 10.31928/1608-635x-2018.5.2228.
10. Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Бабич П.М. Виживання пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження (за даними однорічного проспективного спостереження) // Biomed. Biosocial Anthropology.– 2014.– № 23.– С. 95–102.
11. Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Гавриленко Т.І. та ін. Стан гормонів жирової тканини, циркулюючого фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та показників ліпідного обміну залежно від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 5.– С. 80–87.
12. Воронков Л.Г., Луцак О.О., Бабич А.В., Бичко М.В. Прогностичне значення рівня побутової фізичної активності та вираженості депресивних порушень, як складових якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн.– 2012.– № 1.– С. 24–28.
13. Воронков Л.Г., Луцак О.О., Бабич А.В., Ляшенко А.В. Предиктори якості життя у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Укр. мед. часопис.– 2011.– № 3.– С. 86–88.
14. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Луцак Е.А. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність.– 2010.– № 3.– С. 18–25.
15. Воронков Л.Г., Солонович А.С. Когнітивна дисфункція при хронічній серцевій недостатності: механізми, наслідки, можливості корекції // Серцева недостатність.– 2017.– № 2.– С. 39–46.
16. Воронков Л.Г., Солонович А.С., Ляшенко А.В. та ін. Порівняльна клінічна характеристика хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від стану когнітивної функції // Серце і судини.– 2018.– № 3.– С. 52–59. doi: 10.31928/1608-635x-2018.4.7580.
17. Воронков Л.Г., Солонович А.С., Ляшенко А.В. та ін. Когнітивна функція та прихильність до лікування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка: зв'язок і прогностичне значення // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 6.– С. 78–84. doi: 10.31928/1608-635x-2018.6.7884.
18. Горбачова В.В., Ляшенко А.В., Гавриленко Т.І. та ін. Клініко-інструментальна характеристика та клінічний прогноз у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від

- наявності та характеру залізодефіцитного стану // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 5.– С. 33–42. doi: 10.31928/1608-635x-2018.5.2938.
19. Дудник Г.Є., Солонович А.С., Ляшенко А.В. Корекція дисфункції нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 6.– С. 95–100. doi: 10.31928/1608-635x-2018.6.95100.
  20. Ільницька М.Р., Поташев С.В., Ляшенко А.В., Паращенко Л.П., Ткач Н.А. Показники клініко-демографічних та інструментальних досліджень у пацієнтів з хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від наявності феномену інсулінорезистентності // Кровообіг та гемостаз.– 2014.– № 1–2.– С. 59–64.
  21. Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю. и др. Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушенный углеводного обмена // Сердечная недостаточность.– 2007.– № 4.– С. 164–169.
  22. Луцак О.О., Ляшенко А.В., Пономарьова Г.В., Воронков Л.Г. Оцінка якості життя хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від показників клініко-інструментальних досліджень, особливостей фармакотерапії, фізичної активності і наявності ознак депресії за даними стандартизованого анкетування // Кровообіг та гемостаз.– 2011.– № 1/2.– С. 64–68.
  23. Ткач С.М. Заболевания печени и печеночная дисфункция у больных с сердечной недостаточностью // Серцева недостатність та коморбідні стани.– 2017.– № 3.– С. 90–96.
  24. Солонович А.С., Ляшенко А.В., Мхитарян Л.С. та ін. Предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка // Укр. терапевт. журн.– 2018.– № 2.– С. 52–59.
  25. Adibrecht A.S., Kommata S., Hulsmann M. et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29.– P. 2343–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehn359.
  26. Anker S.D., Coats A.J., Rorcker E.B. et al. Does carvedilol prevent and reverse cardiac cachexia in patients with severe heart failure? Results of the COPERNICUS study // Eur. Heart J.– 2002.– Vol. 4 (Suppl.).– P. 394.
  27. Anker S.D., von Hoehling S. Anemia in chronic heart failure.– Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2009.– 79 p. doi: 10.1007/s10741-011-9283-x.
  28. Besaga E. Knee flexors muscle strength is the predictor of long-term survival in heart failure // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32 (Suppl.).– P. 611.
  29. Bielecka-Dabrowa A., Mikhailidis D.P., Rizzo M. et al. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation, left ventricular function, hospitalizations and mortality in patients with dilated cardiomyopathy: 5-year follow-up // Lipids. Health Dis.– 2013.– Vol. 12.– P. 47. doi: 10.1186/1476-511x-12-47.
  30. Biolo G., Cederholm T., Muskaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia in aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia // Clin. Nutr.– 2014.– Vol. 33 (5).– P. 737–748. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.007.
  31. Chua A., Graham R., Trinder D., Olynyk J. The regulation of cellular iron metabolism // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.– 2007.– Vol. 44.– P. 413–459. doi: 10.1080/10408360701428257.
  32. Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– 1437–1444. doi: 10.1093/eurheartj/ehv010.
  33. De Leon C.F., Grady K.L., Eaton C. et al. Quality of life in a diverse population of patients with heart failure: baseline findings from the Heart Failure Adherence and Retention trial (HART) // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.– 2009.– Vol. 29.– P. 171–178. doi: 10.1097/hcr.0b013e31819a0266.
  34. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure // Circulation.– 2003.– Vol. 107.– P. 223–225. doi: 10.1161/01.cir.0000052622.51963.fc.
  35. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // New Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 351.– P. 1296–1305. doi: 10.1056/nejmoa041031.
  36. Hajduk A.M. Cognitive impairment and self-care in heart failure. Clinical Epidemiology.– 2013.– Vol. 5.– P. 405–415. doi: 10.2147/clip.s44560.
  37. Hansen B.C., Shafir E. Insulin resistance and insulin resistance syndrome. Frontiers in Animal Diabetes Research.– 2002. doi: 10.3109/9780203217412.
  38. Horwich I.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 2002.– Vol. 39.– P. 1780–1786.
  39. Jankowska E.A., von Hoehling S., Anker S.D. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives // Eur. J. Heart Failure.– 2013.– Vol. 34.– P. 816–826. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
  40. Jiang W., Alexander J., Christopher E. et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure // Arch Intern Med.– 2001.– Vol. 161.– P. 1849–1856. doi: 10.1001/archinte.161.15.1849.
  41. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men // Am. J. Cardiol.– 2003.– Vol. 91.– P. 888–891. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00030-4.
  42. Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J. et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure // Am. J. Med.– 2003.– Vol. 114.– P. 112–119. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01498-5.
  43. Ling W., O'Connor M.O. Heart Failure and depression // Tailoring Heart Failure Therapy / Eds. R. Willeheimer, K. Swedberg.– London, Martin Dunitz, 2003.– P. 197–208.
  44. Macdougall I.C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor in the response to erythropoietin // Nephrol. Dial. Transplant.– 1999.– Vol. 14.– P. 1836–1841.
  45. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. et al. The prognosis of heart failure in the population: the Rotterdam Study // Eur. Heart J.– 2001.– Vol. 22.– P. 1318–1327. doi: 10.1053/ehj.2000.2533.
  46. Mudaliar S., Aljoju S., Henry R.R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPAREG OUTCOME study? A unifying hypothesis // Diabetes Care.– 2016.– Vol. 39.– P. 1115–1122. doi: 10.2337/dc16-0542.
  47. Munzel T., Kurz S., Drexler H. Are alterations of skeletal muscle ultrastructure in patients with heart failure reversible

- under treatment with ACE inhibitors? // *Herz.*– 1993.– Vol. 18 (Suppl.).– P. 400–405.
48. Perrone-Filardi P., Paolillo S.P., Costanzo P. et al. The role of metabolic syndrome in heart failure // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 2630–2634. doi: 10.1093/eurheartj/ehv350.
  49. Poelzl G., Eberl M., Ashraimer H. et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance // *Eur. J. Clinical Investigation.*– 2011.– Vol. 42.– P. 153–163. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x.
  50. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. J. Heart Failure.*– 2016.– Vol. 18.– P. 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
  51. Radzewitz A., Miche E., Herrmann G. et al. Exercise and muscle strength training and their effect on quality of life in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Failure.*– 2002.– Vol. 4.– P. 627–634. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00090-9.
  52. Ren X., Oei H.H., Pearlman J.D. Cardiac cirrhosis and congestive hepatopathy: treatment and management. <http://emedicine.medscape.com/article/151792-overview>
  53. SADHEART-HF: Study of safety and efficacy of sertraline in CHF patients / M. O'Connor.– Heart failure Society of America Meeting, 2008.
  54. Salive M.E. Multiborbidity in older adults // *Epidemiol. Rev.*– 2013.– Vol. 35 (1).– P. 75–83. doi: 10.1093/epirev/mxs009.
  55. Saner F.H., Heuer M., Meyer M. et al. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure // *Eur. J. Med. Res.*– 2009.– Vol. 14 (12).– P. 541–546.
  56. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Failure.*– 2018.– Vol. 20.– P. 853–872. doi: 10.1002/ejhf.1170.
  57. Sherlock S. The liver in heart failure: relation of anatomical, functional and circulatory changes // *Brit. Heart J.*– 1951.– Vol. 13.– P. 273–293.
  58. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure; systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47 (10).– P. 1987–1996. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.084.
  59. Smrzova J., Balla J., Barany P. Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents – what do we know and what needs to be clarified? // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 2005.– Vol. 20 (Suppl. 8).– P. 2–7. doi: 10.1093/ndt/gfh1109.
  60. Taylor R.S., Sagar V.A., Davies E.J. et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure // *Cochrane. Database. Syst. Rev.*– 2014.– Vol. 4.– CD003331. doi: 10.1002/14651858.cd003331.
  61. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // *Lancet.*– 1997.– Vol. 349.– P. 1857–1863.
  62. Tong E.M., Nissenson A.R. Erythropoietin and anemia // *Semin. Nephrol.*– 2001.– Vol. 21.– P. 190–203. doi: 10.1053/snep.2001.20939.
  63. Tu R.-H., Zeng Z.-Y., Zhong G.-Q. et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. J. Heart Failure.*– 2014.– Vol. 16.– P. 749–757.
  64. Von Haehling S., Anker S.D. Treatment of cachexia: an overview of recent developments // *Amer. Med. Dir. Assoc.*– 2014.– Vol. 15.– P. 866–872. doi: 10.1002/ejhf.101.
  65. Voronkov L., Solonovych A., Liashenko A., Dudnik A. Melatonin and gammadutrobutetamine combination improves cognitive function and flow-mediated vasodilatory response in chronic systolic heart failure: the results of open-label pilot study // *Eur. J. Heart Failure.*– 2018.– Vol. 20 (Suppl. SI).– P. 1785–1452.
  66. Wong F., Greenbloom S., Blendis L. The liver in heart failure // *Handbook of Liver Disease / Eds. L. Friedman, E. Keefe.*– 2nd ed.– Churchill Livingstone, 2004. doi: 10.1016/b978-0-443-06633-7.50025-9.
  67. Yu S.B., Cui H.Y., Qin M. et al. Prevalence and prognostic value of liver function abnormalities in patients with chronic systolic heart failure // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*– 2011.– Vol. 91.– P. 2673–2677. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300867.631.
  68. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.*– 2015.– Vol. 373.– P. 2117–2128. doi: 10.1056/nejmoa1504720.

## Хроническая сердечная недостаточность как мультиморбидное состояние

Л.Г. Воронков, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач, Л.П. Парашенюк от имени коллектива исследователей

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Существенную роль в клиническом течении хронической сердечной недостаточности играют регуляторные и структурно-функциональные нарушения со стороны других органов и систем, в частности почек, печени, сосудов, скелетных мышц, головного мозга. Указанные нарушения, с одной стороны, могут быть следствием предшествующих патологических состояний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипо- или гипотиреоз и др.), а с другой стороны – отражать прогрессирующие патологические изменения, присущие самой по себе хронической сердечной недостаточности. Клинически актуальными сопутствующими расстройствами при данном синдроме в частности являются, инсулинорезистентность и сахарный диабет, почечная дисфункция, когнитивные и депрессивные нарушения, периферическая миопатия. Для каждого из них характерно тесное патогенетическое взаимодействие с основным синдромом, следствием которого является дальнейшее ухудшение клинического прогноза и качества жизни пациентов. Учет коморбидных состояний при реализации рекомендованных стандартных подходов к фармакотерапии хронической сердечной недостаточности и использование дополнительных терапевтических средств,

направленных на их преодоление, воплощает современную стратегию персонифицированного лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, сахарный диабет, железо-дефицит, почечная дисфункция, коморбидные состояния.

### **Chronic heart failure as multimorbid state**

**L.G. Voronkov, A.V. Liashenko, N.A. Tkach, L.P. Paraschenjuk, on behalf of Investigators group**

National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Regulatory**, structural and functional disturbances of other organs and systems (kidney, hepar, vessels, skeletal muscles, brain etc) play the substantial role in CHF. These disturbances may be the consequences of pre-existing states (hypertension, diabetes, hypo- or hyperthyreoidism etc) and from, other side, may reflect the progressive inherent changes in chronic heart failure (CHF) per se. In particular, currently relevant comorbidities in this syndrome are insulin resistance, diabetes mellitus, renal dysfunction, cognitive impairment, depression peripheral myopathy. Every of them demonstrate the close pathophysiologic interplay with CHF which results in clinical prognosis impairment and in decrease of life quality. Prevalence of renal dysfunction described in 39 % of patients with CHF in our research. Renal dysfunction connected with older age, high class of NYHA, diabetes mellitus, arterial hypertension, higher level of citrulline and uric acid in patients with CHF. Patients with iron deficiency characterized with high class of NYHA, low functionality and poor quality of life. In patients with iron deficiency noted high level of mortality and many critical clinical events. Prevalence of cognitive impairment described in 85 % of patients with CHF in our research. Cognitive dysfunction associated with older age, high class of NYHA, diabetes mellitus, arterial hypertension, bad life quality, high level of ceruloplasmin in patients with CHF. Taking to account above-mentioned comorbidities in guideline-recommended management of CHF and the use of additional therapeutic approaches targeted to its treatment represent the contemporary strategy of personalized treatment in this syndrome.

**Key words:** chronic heart failure, insulin resistance, diabetes mellitus, iron deficiency, renal dysfunction, comorbid conditions.