

УДК 616.12-008.46

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Полозова Э.И., Прохорова Т.А., Хохлова Л.Н., Сади А.Ш.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: ellanac78@mail.ru

В настоящее время врачам общей практики все реже приходится диагностировать хроническую сердечную недостаточность без сопутствующей патологии. Чаще у пациентов выявляются одновременно несколько заболеваний, особенно это касается пациентов пожилого возраста. Наличие коморбидности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью существенно влияет на прогноз и течение заболевания, снижая качество жизни больных и стремительно уменьшая ее продолжительность. Актуальность темы обусловлена высоким показателем смертности от сердечно-сосудистой патологии, особенно среди пожилых пациентов. В современной литературе представлены достаточно противоречивые данные о влиянии коморбидной патологии на приверженность пациентов к лечению. Важной проблемой в ведении данной категории больных выступает отсутствие единых стандартов лечения коморбидных пациентов, а также однозначной точки зрения в отношении вопросов терминологии, методов диагностики, что еще больше усугубляет ситуацию. Целью настоящего исследования явился анализ современных данных о патогенетических механизмах коморбидного течения хронической сердечной недостаточности и современных принципах лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. В статье на основе обзора современной литературы описаны особенности патогенетических механизмов и лечения коморбидного течения хронической сердечной недостаточности. Сделан акцент на особенности выбора и ограничений в терапии как хронической сердечной недостаточности, так и коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, сочетанная патология, патогенез, лечение.

PATHOGENETIC MECHANISMS AND FEATURES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE UNDER COMORBIDITY

Polozova E.I., Prokhorova T.A., Hohlova L.N., Sadi A.Sh.

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: ellanac78@mail.ru

Nowadays, general practitioners are less likely to diagnose chronic heart failure without concomitant pathology. More often, patients are diagnosed with several diseases at the same time, especially for elderly patients. The presence of comorbidity in patients with chronic heart failure significantly affects the prognosis and course of the disease, reducing the quality of life of patients and rapidly reducing its duration. The relevance of the topic is due to the high mortality rate from cardiovascular pathology, especially among elderly patients. In the modern literature, there are rather contradictory data on the effect of comorbid pathology on patient adherence to treatment. An important problem in the management of this category of patients is the lack of uniform standards for the treatment of comorbid patients, as well as an unambiguous point of view regarding issues of terminology, diagnostic methods, which further exacerbates the situation. The aim of this study was to analyze modern data on the pathogenetic mechanisms of the comorbid course of chronic heart failure and modern principles of treatment of patients with chronic heart failure in conditions of comorbidity. Based on a review of modern literature, the article describes the features of the pathogenetic mechanisms and treatment of the comorbid course of chronic heart failure. The emphasis is made on the features of choice and limitations in the treatment of both chronic heart failure and comorbid pathology.

Keywords: chronic heart failure, comorbidity, combined pathology, pathogenesis, treatment.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время рассматривается как синдром, который встречается при многих заболеваниях, в первую очередь при патологии сердечно-сосудистой системы, а также других систем. Неуклонный ежегодный рост числа пациентов, имеющих ХСН, в экономически развитых странах связан, с одной

стороны, с увеличением возраста больных, а с другой – с существенным улучшением помощи больным с кардиальной патологией и качества лечения коморбидных заболеваний. В литературных источниках имеются данные, свидетельствующие о том, что пациентам с ХСН свойственна сопутствующая патология, определяющая высокую коморбидность. Важно отметить, что ХСН у большинства больных, особенно старшей возрастной группы, не протекает изолированно. Нередкими сопутствующими ХСН заболеваниями выступают сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и цереброваскулярные заболевания. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что при наличии сопутствующей патологии у больных с ХСН существенно ухудшается общий прогноз, увеличивается число, а также длительность госпитализаций [1]. Показано, что с увеличением коморбидности у больных с ХСН происходит достоверный рост смертности от всех причин [2].

Целью настоящего исследования явился анализ современных данных о патогенетических механизмах коморбидного течения ХСН и современных принципах лечения больных с ХСН в условиях коморбидности.

Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек

Наиболее распространенная сопутствующая патология ХСН – это хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек может как самостоятельно приводить к ХСН, так и ХСН может являться причиной развития ХБП. Прогрессирование одного из заболеваний неуклонно приводит к ухудшению стадии сопутствующего заболевания. Клинические проявления обоих заболеваний складываются в единый «кардиоренальный синдром», над изучением которого трудятся как кардиологи, так и нефрологи [3, 4].

Патогенетические механизмы коморбидного течения ХБП и ХСН до конца не изучены. Известно, что возникновение почечной дисфункции обусловлено уменьшением сердечного выброса или общего периферического сосудистого сопротивления. В патогенезе также играют определенную роль нейрогуморальные механизмы. В результате данных процессов в организме задерживаются натрий и вода. Уменьшение экскреции натрия и воды может быть обусловлено падением сердечного выброса, которое влечет за собой уменьшение кровотока в почках, а также снижение давления в приносящих артериолах и уменьшение доставки натрия к восходящей части петли Генли.

На ранних этапах формирования ХСН имеет место нефропротекторное действие натрийуретических пептидов, простагландинов E₂ и I₂, оксида азота. Благодаря их вазодилатирующим свойствам наблюдаются улучшение почечного кровотока и выделение натрия. В дальнейшем этот механизм не обеспечивает компенсации, приводя к прогрессированию ХСН и ХБП и формированию порочного круга [3–6].

Прогрессирование ХБП у больных с ХСН могут снизить такие факторы, как строгий контроль артериального давления (АД) и гликемии, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА).

В последние годы проводятся исследования неситрида – препарата, который был создан на основе натрийуретических пептидов. Его рекомендуют для лечения больных, имеющих острую декомпенсацию СН. При применении данного препарата наблюдается расширение вен, артерий и коронарных сосудов, также уменьшается пред- и постнагрузка на сердце. В итоге происходит увеличение сердечного выброса без инотропного влияния [7].

Наиболее прогрессивным методом лечения больных с ХСН, имеющих ХБП, является нефропротекторная терапия, которая в настоящее время активно разрабатывается. Это препараты, блокирующие ренин-ангиотензиальдостероновую систему (РААС): иАПФ и АРА, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным, антипролиферативным эффектами [5, 6].

ХСН и сахарный диабет 2-го типа

Данная коморбидная патология достаточно широко распространена. Так, 12–22% пациентов, участвующих в клинических исследованиях по ХСН, имеют сахарный диабет 2-го типа [8]. Поэтому в настоящее время подход к лечению больных с ХСН максимально адаптирован для больных с сахарным диабетом. Это связано с разнообразием антидиабетической терапии, которая в свою очередь может благоприятно или нейтрально влиять на течение ХСН. Но не стоит забывать и о препаратах, применяемых при СД 2-го типа, которые увеличивают кардиоваскулярный риск [9].

Развитие ХСН в условиях наличия сахарного диабета 2-го типа связывают с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) с диабетической ангиопатией, уменьшающей коронарный резерв, и с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). При длительном течении СД 2-го типа у пациентов развивается автономная диабетическая кардионейропатия (ДАКН). Наличие ДАКН при ХСН увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в том числе бессимптомной ишемии миокарда, и высокой летальности [9–11].

Для СД 2-го типа характерно развитие так называемой метаболической ишемии, влияющей на сократительную способность кардиомиоцитов. Гипергликемия приводит к увеличению образования конечных продуктов гликирования, изменению структуры белков крови и внеклеточного матрикса, нарушая функцию нервных волокон. Запуск альтернативного пути приводит к развитию осложнений СД 2-го типа: нейропатии и

ангиопатии [12]. Прогрессирование ХСН при СД 2-го типа обусловлено наличием диабетической нефропатии и кардиоваскулярной автономной нейропатии [13].

Диабетическая кардиомиопатия сопровождается формированием диастолической дисфункции сердца, а также приводит к нарушению сократительной способности миокарда. Поэтому коморбидные пациенты с ХСН и СД 2-го типа имеют низкую толерантность к физической нагрузке в сравнении с больными ХСН без СД [10].

Лечение пациентов с ХСН и СД 2-го типа имеет определенные особенности. Известно, что четыре класса препаратов, такие как иАПФ, АРА, бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), составляют основу патогенетической терапии систолической ХСН, в том числе у больных СД. Исходя из клинической ситуации схема лекарственной терапии может быть дополнена диуретиками, сердечными гликозидами и ивабрадином (в случае непереносимости БАБ) либо ограничениями в титровании доз последних [14].

В настоящее время сохраняют актуальность вопросы кардиобезопасности и преимуществ выбора среди представителей группы сахароснижающих препаратов у больных с дисфункцией ЛЖ и СД, что предопределяет продолжение исследований в данной области.

Целевое значение HbA1 у пациентов с СД и ХСН в пожилом возрасте составляет менее 8,0%, а для больных среднего возраста – менее 7,5% [15]. Следует отметить, что не только уровень гликированного гемоглобина будет влиять на течение коморбидного процесса, но и суточная вариабельность гликемии. Выявлено что больные со значительными колебаниями гликемии в течение суток (MAGE1>5,0 ммоль/л) чаще подвержены развитию желудочковых нарушений ритма [16]. Строгий контроль гликемии предотвращает развитие осложнений диабета, а значит, не дает прогрессировать ХСН.

Долгие годы препараты сахароснижающей терапии не подвергались пристальному исследованию в отношении коморбидных пациентов с ХСН. Все изменилось с введением рекомендаций FDA (2008) и European Medicines Agency (2012) [17] по оценке кардиоваскулярного риска при проведении клинических исследований. Таким образом, были определены препараты, существенно влияющие на характер течения ХСН при СД 2-го типа. Ниже приведены препараты, которые оказывают положительные и нейтральные эффекты при лечении СД 2-го типа при ХСН.

Метформин

В настоящее время препаратом выбора при СД 2-го типа является метформин. Его применение уменьшает резистентность к инсулину, не вызывает гипогликемических состояний и не способствует увеличению веса. Тотальные исследования применения

метформина обнаружили снижение риска развития ИМ и летальных исходов у пациентов с ХСН [8].

Производные сульфонилмочевины

Пристальные исследования по влиянию препаратов сульфонилмочевины в настоящее время не проводились, поэтому за основу знаний берутся результаты ретроспективных когортных исследований, по данным которых выявлен нейтральный эффект при применении производных сульфонилмочевины на течение ХСН [18]. Но следует отметить, что их назначение пациентам с ХСН должно быть в комбинации с метформином при необходимости усиления сахароснижающего действия или пациентам с полной непереносимостью метформина [8].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Положительными эффектами при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) являются низкий уровень риска гипогликемии и снижение массы тела. Существует предположение об их положительном влиянии на метаболизм миокарда при ХСН за счет повышения чувствительности к инсулину и потребления глюкозы кардиомиоцитами, улучшения функций митохондрий [19], что способствует увеличению сердечного выброса и благоприятно влияет на течение ХСН. В настоящее время результатом множественных исследований агонистов ГПП-1 при лечении СД 2-го типа у коморбидных пациентов можно назвать нейтральное действие на течение ХСН [20–23].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Позитивное влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) обусловлено снижением жесткости артериальной стенки, нормализацией веса и АД, снижением уровня мочевой кислоты и уменьшением альбуминурии, а также увеличением осмотического диуреза. Увеличение концентрации кетоновых тел при применении ингибиторов SGLT2 может выступать как источник дополнительной энергии для миокарда в условиях ХСН [24]. На сегодняшний день ингибиторы SGLT2 являются наиболее перспективными препаратами для лечения СД 2-го типа при ХСН [25].

ХСН и ХОБЛ

Достаточно частым спутником ХСН является хроническая обструктивная болезнь легких. Известно, что 30% пациентов страдающих ХСН, имеют ХОБЛ. Кардиореспираторная коморбидность обуславливает неблагоприятный прогноз для пациента. Факторами, способствующими распространению ХОБЛ, служат курение табака, загрязнение окружающей среды, высокая заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе новыми вирусами [26]. Трудности, возникающие на этапе

диагностики, связаны также со снижением качества ультразвукового окна на фоне гиперинфляции легочной ткани при проведении эхокардиографии, нарушенной визуализацией расширенной тени сердца при рентгенографии органов грудной клетки за счет повышенной воздушности легких. Важно также учитывать, что наличие признаков бронхиальной обструкции может свидетельствовать о декомпенсации ХСН. Следует отметить высокий риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХОБЛ [27].

Механизм развития кардиореспираторного синдрома обусловлен наличием системного воспаления и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов, приводящих к частым инфарктам миокарда и дальнейшему развитию ХСН.

Прослеживается взаимосвязь между снижением наполнения ЛЖ и уменьшением сердечного выброса с выраженностью эмфиземы легких. Легочная гиперинфляция, альвеолярная гипоксия и гемодинамическое взаимодействие желудочков в итоге приводят к уменьшению наполнения ЛЖ и дебюту ХСН [26, 27]. Кардиореспираторная коморбидность увеличивает суммарный риск осложнений, особенно у лиц пожилого возраста [28].

Выбор лекарственной терапии у данных пациентов существенно ограничен в связи с тем, что препараты, часто используемые для лечения ХСН (например, БАБ), негативно влияют на течение ХОБЛ, и наоборот, бронхолитические препараты могут приводить к прогрессированию ХСН [29].

Целесообразно учитывать фенотип ХОБЛ в случае коморбидности при выборе лечения. При бронхитическом фенотипе ХОБЛ применяют антихолинергический бронходилататор длительного действия – тиотропиум бромид в комбинации с ингаляционным глюкокортикостероидом. При лечении ХСН рекомендуют использовать иАПФ, селективные БАБ, диуретики, дигоксин с осторожностью. При эмфизематозном фенотипе ХОБЛ используют антихолинергический бронходилататор длительного действия в комбинации с ингаляционным глюкокортикостероидом и длительно действующим бета-агонистом. Включение ингаляционного глюкокортикостероида и/или длительно действующего бета-агониста в схему лечения проводится пациентам с сохраняющимся значением объема форсированного выдоха за 1 секунду менее 50% от должных величин и частыми обострениями с учетом фенотипа заболевания. Используются также немедикаментозные методы лечения: респираторная поддержка и длительная кислородотерапия. Возможно назначение сартанов. В случае отечного синдрома применяется торасемид. Хорошо переносимая комбинация – дигоксин и бета-блокаторы [29].

Важно отметить, что препараты, стандартно используемые при лечении ХОБЛ, в первую очередь симпатомиметики и метилксантины (теофиллин и его производные), отличаются негативными эффектами, такими как повышение частоты сердечных

сокращений, развитие проаритмического эффекта, гипокалиемии. Необходимо также помнить, что фуросемид усиливает действие теофиллина.

Заключение

В настоящее время все больше исследований направлено на детальное изучение коморбидной патологии. Это связано с увеличением числа коморбидных пациентов, особенно в старшей возрастной группе. Врач первичного звена должен иметь особую настороженность в отношении таких пациентов. Индивидуальный подбор препаратов, коррекция доз и своевременная диагностика могут значительно снизить риск развития осложнений у коморбидных пациентов с ХСН, что, соответственно, значительно улучшит качество жизни и ее продолжительность.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что коморбидные заболевания у пациентов, имеющих ХСН, существенно ухудшают общее состояние больных, оказывают негативное влияние на прогноз, значимо увеличивают затраты на лечение. Поэтому оценка коморбидного статуса пациентов, имеющих ХСН, должна быть включена в общую программу проведения клинического обследования больных. Следует отметить, что ранняя диагностика сочетанной патологии у больного с ХСН позволит врачу сделать акцент на выборе тактики лечения с учетом различных особенностей коморбидного ее течения, не допустить дальнейшего прогрессирования как ХСН, так и сопутствующей патологии, а также дать рекомендации больному относительно исключения из его жизни многих факторов риска, принимающих участие в развитии данных заболеваний.

Список литературы

1. Vincent M. van D., Renato U. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European Journal of Heart Failure*. 2014. № 16. P. 103–111.
2. Dickson V.V., Buck H., Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J. of Cardiac Failure*. 2011. Vol. 17. № 5. P. 413-419.
3. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int*. 2011. Vol. 80(6). P.572-586.
4. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Нефрология и диализ*. 2010. Т. 12. № 1. С. 13-24.
5. Иванов И.Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных хронической сердечной недостаточностью: автореф. дис...канд. мед наук. СПб, 2010. 18 с.

6. Рысбаев У.Ж., Имантаева Г.М., Мунарбаева Г.О., Пазилова Ж.А., Бакаева А.Б., Адильбекова М.Т. Кардиоренальный синдром: хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек – причина или следствие // Вестник КазНМУ. 2017. № 3. С. 46-48.
7. Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2015. № 5. С. 568-571.
8. Починка И.Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность – «несладкая парочка» // Медицинский альманах. 2017. № 6. С. 103-118.
9. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Конышева М.С., Морозова Е.П. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2012. № 2. С. 17–21.
10. Какорин С.В., Аверкова И.А., Мкртумян А.М. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа // Международный журнал интервенционной кардиологии. 2015. № 40. С. 52-60.
11. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes. Metabolism Research and Reviews. 2011. Vol. 27 (7). P. 639–653.
12. Подачина С.В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти. Эффективная фармакотерапия // Эндокринология. 2012. № 1. С. 48–52.
13. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2010. № 2. С. 26–29.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. № 20 (1S). С. 1-112.
15. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015. 106 с.
16. Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. 2013. № 9. С. 47-51.
17. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2018. 24 p.

18. McGuire D.K., Marx N. Diabetes in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Elsevier. 2015. P. 323-324.
19. Chang G., Zhang D., Liu J. Exenatide protects against hypoxia/ reoxygenation-induced apoptosis by improving mitochondrial function in H9c2 cells. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2014. № 239. P. 414-422.
20. Nathanson D., Ullman B., Lofstrom U. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia*. 2012. № 55. P. 926-935.
21. Jorsal A., Kistorp C., Holmager P. Effect of liraglutide, a glucagonlike peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) - a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2017. № 19. P. 69-77.
22. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016. № 375. P. 311-322.
23. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015. № 373. P. 2247-2257.
24. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A «Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016. № 39 (7). P. 1108-1114.
25. Sonesson C., Johansson P.A., Johnsson E. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. № 15. P. 37. DOI 10.1186/s12933-016- 0356-y.
26. Токмачев Р.Е., Мухортова М.С., Будневский А.В., Токмачев Е.В., Овсянников Е.С. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018. № 17 (6). С. 62-68.
27. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций // *Consilium Medicum*. 2018. № 20 (1). С. 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61.
28. Вахненко А.В. Современные подходы лечения хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью // *Мир медицины и биологии*. 2013. № 3. С. 70–73.
29. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016. № 26 (3). С. 364–371.