

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
(ФГАОУ ВО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ)

**КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА**

**Ларина В. Н.**

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД  
К ПОНИМАНИЮ ПРОБЛЕМЫ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**МОНОГРАФИЯ**

Москва  
2020

УДК 611.1  
ББК 54.10  
Л25

**Ларина В.Н.**

Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности: монография. — М.: РАН, 2020. — 224 с.

ISBN 978-5-907036-67-3

В монографии представлено современное состояние проблемы хронической сердечной недостаточности. Книгу отличает фундаментальный подход ко многим аспектам данного патологического состояния с учётом факторов риска, этиологии, клинической картины, мультиморбидности, принципов диагностики и выбора лечения с учётом принципов доказательной медицины. К научно-практическим приоритетам относятся разделы, посвящённые особенностям диагностики и лечения сердечной недостаточности у лиц старшего возраста и принципам оказания паллиативной медицинской помощи. Издание предназначено для врачей терапевтов, врачей общей практики, кардиологов и других врачей, в чьей практике встречаются пациенты с хронической сердечной недостаточностью, а также будет представлять интерес для студентов медицинских вузов, ординаторов и аспирантов.

Автор: доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Вера Николаевна Ларина.

Рецензент:

Доктор медицинских наук, профессор Агеев Фаиль Таипович.

ISBN 978-5-907036-67-3

© Ларина В.Н., 2020

# Оглавление

Список сокращений.....	5
Предисловие .....	7
<b>Глава 1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности.....</b>	<b>9</b>
1.1. Распространённость хронической сердечной недостаточности.....	9
1.2. Госпитализации пациентов в связи с хронической сердечной недостаточностью .....	11
1.3. Неблагоприятный прогноз при хронической сердечной недостаточности .....	16
<b>Глава 2. Определение, этиология и классификация хронической сердечной недостаточности.....</b>	<b>26</b>
2.1. Этиология хронической сердечной недостаточности.....	26
2.2. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности.....	29
2.3. Классификация хронической сердечной недостаточности .....	32
2.3.1. Классификация хронической сердечной недостаточности по стадиям, функциональным классам.....	32
2.3.2. Классификация хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка .....	35
2.3.3. Фенотипы хронической сердечной недостаточности .....	36
2.4. Терминология и формулировка диагноза .....	39
<b>Глава 3. Клиническая картина хронической сердечной недостаточности .....</b>	<b>43</b>
3.1. Клинические симптомы и признаки хронической сердечной недостаточности.....	43
3.2. Одышка при наклоне туловища вперёд (бендопноэ).....	49
<b>Глава 4. Диагностика хронической сердечной недостаточности .....</b>	<b>57</b>
<b>Глава 5. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом и старческом возрасте.....</b>	<b>69</b>
<b>Глава 6. Мультиморбидность, гериатрические синдромы и хроническая сердечная недостаточность .....</b>	<b>92</b>
<b>Глава 7. Анемический синдром и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста .....</b>	<b>104</b>
7.1. Анемия и хроническая сердечная недостаточность: встречаемость, клинические особенности, прогноз.....	104
7.2. Причины и патогенетические механизмы анемии при хронической сердечной недостаточности.....	108
7.3. Дефицит железа и хроническая сердечная недостаточность.....	110
7.4. Принципы дифференциальной диагностики анемии при хронической сердечной недостаточности .....	114
7.5. Основные принципы лечения железодефицитной анемии у лиц старшего возраста с хронической сердечной недостаточностью.....	115

<b>Глава 8. Бессимптомная гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: клинические и прогностические ассоциации .....</b>	<b>121</b>
8.1. Метаболизм мочевой кислоты и причины развития гиперурикемии.....	121
8.2. Взаимосвязь гиперурикемии и хронической сердечной недостаточности .....	124
8.3. Гиперурикемия как фактор риска хронической сердечной недостаточности .....	126
8.4. Гиперурикемия и прогноз при хронической сердечной недостаточности .....	127
8.5. Немедикаментозные и медикаментозные возможности влияния на нарушение обмена мочевой кислоты.....	131
<b>Глава 9. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз .....</b>	<b>139</b>
9.1. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: распространённость и факторы риска.....	139
9.2. Механизмы нарушения метаболизма костной ткани при хронической сердечной недостаточности .....	142
9.3. Принципы диагностики остеопороза при хронической сердечной недостаточности.....	145
9.4. Подходы к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой минеральной плотностью кости .....	151
<b>Глава 10. Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....</b>	<b>157</b>
10.1. Мероприятия общего характера и профилактика .....	158
10.2. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка.....	167
<b>Глава 11. Хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка .....</b>	<b>201</b>
11.1. Подходы к диагностике .....	202
11.2. Принципы лечения .....	204
<b>Глава 12. Возможности оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью .....</b>	<b>212</b>
12.1. Факты, свидетельствующие о необходимости оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью .....	212
12.2. Особенности течения сердечной недостаточности в терминальной фазе .....	213
12.3. Концепция оказания паллиативной медицинской помощи при хронической сердечной недостаточности .....	216
<b>Заключение.....</b>	<b>222</b>



## Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия
АГП	— ангиотензин II
АД	— артериальное давление
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРАП	— антагонисты рецепторов к ангиотензину II
АРНИИ	— ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
БАБ	— бета-адреноблокаторы
БЛНПГ	— блокада левой ножки пучка Гиса
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВСС	— внезапная сердечная смерть
ГКМП	— гипертрофическая кардиомиопатия
ГУ	— гиперурикемия
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДКМП	— дилатационная кардиомиопатия
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭ	— дисфункция эндотелия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулинорезистентность
КДР	— конечно-диастолический размер левого желудочка
КСО	— ксантинооксидаза
ЛЖ	— левый желудочек
МК	— мочевая кислота
МПК	— минеральная плотность кости
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
НУП	— натрийуретический пептид
НЭП	— нейтральная эндопептидаза
ОКС	— острый коронарный синдром
ОП	— остеопороз
ОССН	— общество специалистов по сердечной недостаточности
ОТС	— относительная толщина стенок
ОШ	— отношение шансов
ПТГ	— паратиреоидный гормон

РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКО	— российское кардиологическое общество
РНК	— рибонуклеиновая кислота
САД	— систолическое артериальное давление
СД	— сахарный диабет
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СН	— сердечная недостаточность
СО	— стандартное отклонение
СР	— свободные радикалы
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСЛЖ	— толщина задней стенки левого желудочка
ТМДП	— трансмитральный доплеровский поток
ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
ФВ	— фракция выброса
ФК	— функциональный класс
ФП	— фибрилляция предсердий
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЦК	— цитокины
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ШБК	— шейка бедренной кости
ШОКС	— шкала оценки клинического состояния
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭКГ	— электрокардиография
ЭКС	— электрокардиостимулятор
ЭхоКГ	— эхокардиография
$\alpha$ -ФНО	— $\alpha$ -фактор некроза опухолей
BNP	— натрийуретический пептид
DXA	— двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия
NT-proBNP	— N-концевой фрагмент НУП
HbA1c	— гликированный гемоглобин
NF-kB	— ядерный фактор kappaB
NYHA	— New York Heart Association — (классификация) Нью-Йоркской ассоциации сердца
RANK	— рецептор-активатор ядерного фактора NF-kB
RANKL	— лиганд рецептора-активатора ядерного фактора NF-kB
SNP	— однонуклеотидный полиморфизм

## Предисловие

В монографии на основе анализа современной литературы и большого клинического опыта представлено современное состояние проблемы хронической сердечной недостаточности.

Несомненным достоинством издания является внимание к разнообразным состояниям, встречающимся при хронической сердечной недостаточности. Многие вопросы, вошедшие в книгу, такие как остеопороз, гиперурикемия, мультиморбидность и ряд других, ранее не получили достаточного освещения в отечественной литературе.

Монографию отличает фундаментальный подход ко многим аспектам сердечной недостаточности с освещением факторов риска, этиологии, клинической картины, принципов диагностики и выбора лечения с учётом принципов доказательной медицины.

К научно-практическим приоритетам относятся разделы глав, посвящённые особенностям течения сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста. Неблагоприятный прогноз преимущественно определяется тяжестью сердечной недостаточности, а в более старшей возрастной группе существенно увеличивается значение инволютивных изменений организма и ассоциированного с возрастом снижения физиологического резерва, что также может приводить к неблагоприятным последствиям. В связи с этим освещение аспектов взаимосвязи сердечной недостаточности и основного гериатрического синдрома старческая астения (frailty) имеет большое практическое значение.

Определённый акцент автором сделан на разделе, посвящённом принципам оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью. Обсуждаются категории пациентов, нуждающиеся в этом виде помощи, возможные подходы к поддержанию их клинического и психологического состояния, а также качества жизни как пациентов, так и их близкого окружения.

Успехи последних лет во многом обусловлены появлением новых лекарственных препаратов, не только облегчающих выраженность клинических симптомов, но и улучшающих прогноз. В рецензируемом издании автором освещается лечение пациентов с сердечной недостаточностью, как с низкой, так и сохранённой фракцией выброса левого желудочка, а также рассматриваются перспективы эффективного лечения, что будет востребовано в профессиональном сообществе.

Монография написана в классическом стиле и состоит из предисловия, двенадцати глав, которые сопровождаются наглядными таблицами, рисунками и списком современной литературы, носящим прикладной характер.

Изложенный материал и ключевые позиции по основным вопросам достоверны и соответствуют последним достижениям науки и клинической практики. Материал высокоинформативен и отражает практическую и научную значимость.

Монография является уникальным изданием, которое поможет врачам получить дополнительные современные знания.

Издание предназначено для терапевтов, врачей общей практики, кардиологов и других врачей, в чьей практике встречаются пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Оно также будет полезно для студентов медицинских вузов, ординаторов и аспирантов, которые хотят расширить своё понимание научно-практических традиций отечественной клинической медицины.

Доктор медицинских наук,  
профессор Агеев Фаиль Таипович

Маме, папе, дочери, брату и мужу посвящается

# Глава 1. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

## 1.1. Распространённость хронической сердечной недостаточности

Данные многочисленных крупных эпидемиологических исследований, а также повседневной клинической практики свидетельствуют о высокой распространённости хронической сердечной недостаточности (ХСН) в большинстве стран мира.

Концепция, предложенная 35 лет назад доктором G. Rose, «больные люди против больного населения», наиболее полно применима к сердечной недостаточности, которая встречается не только во всех странах мира, но и во всех возрастных группах, и в равной степени — у мужчин и женщин [1].

ХСН выявляется более чем у 38 миллионов человек в мире и ожидается нарастание её случаев в ближайшие годы [2]. Сердечная недостаточность встречается в среднем у 1–2 % населения европейских стран [3, 4], а по данным E. van Riet и соавт. [5] — достигает 3 %, у 2,5 % — в США (у лиц старше 18 лет) [6], у 7–10 % — в регионах Российской Федерации (РФ) [7].

Распределение лиц с ХСН (в %) по функциональным классам (ФК) [8] представлено на рис. 1.

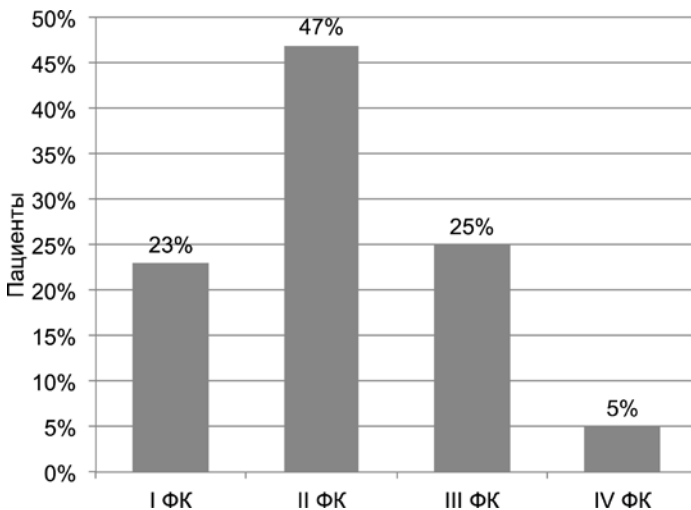


Рис. 1. Распределение лиц с ХСН (в %) по функциональным классам в Российской Федерации

Итальянские авторы на примере случайной выборки из 5940 жителей в возрасте 65–84 лет показали, что распространённость ХСН достигает 6,7 % и у большинства из пациентов (4,9 %) имеется ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [9].

Перекрёстное секционное наблюдательное исследование the Screening Of adult urBan pOpulation To diAGnose Heart Failure (SOBOTA-HF) с участием 2861 лиц в возрасте 55 лет и старше планирует прояснить многие аспекты ХСН в этой когорте лиц и экстраполировать данные на популяцию в целом [10].

В Российской Федерации (РФ) под эгидой Общества специалистов по сердечной недостаточности, начиная с 2001 г., проведены масштабные эпидемиологические исследования: ЭПОХА-ХСН (исследование в 10 регионах НА, 19503 респондентов) [11], ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ) [8] и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН [12], основной целью которых был анализ встречаемости, особенностей течения ХСН и ассоциированных с ней клинических, социальных и психологических проблем.

Несмотря на стабильную заболеваемость ХСН в течение предыдущих десятилетий, её распространённость неуклонно нарастает. Исследования ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-О-ХСН, ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН установили, что за 16 лет в РФ распространённость ХСН выросла с 4,9 % (1998 г.) до 10,2 % (2014 г.),  $p = 0,01$ . При этом отмечено увеличение числа пациентов с ХСН III–IV ФК с 1,2 % (1998 г.) до 4,1 % (2014 г.),  $p = 0,002$ , а общая смертность пациентов с ХСН составила 25,1 % [13].

Наращение случаев ХСН связано с демографическим старением населения, индустриализацией общества, большей эффективностью медикаментозной терапии основных этиологических состояний, широким развитием системы первичных сосудистых отделений и медицинских технологий (телемедицины). Это приводит к увеличению продолжительности жизни и увеличению риска формирования ХСН среди населения, как у мужчин, так и у женщин. В течение последних лет отмечено нарастание лиц с множественной сопутствующей патологией, что также предопределяет увеличение числа пациентов с более тяжёлым течением ХСН [14].

С возрастом увеличивается число случаев сердечной недостаточности, достигая 10–20 % у лиц 70–80 лет и около 70 % — старше 90 лет. В Российской Федерации на долю лиц в возрасте от 60 до 79 лет приходится 65,5 % случаев ХСН, при этом у 68,1 % имеется ХСН III–IV ФК [15, 16, 17].

Несмотря на увеличение среднего возраста пациентов с ХСН, распределение пациентов по полу не меняется. Доля женщин в популяции заболевших ХСН составляет 72 %, мужчин — 28 % [18].

Результаты ESC HF Long-Term Registry [19] с участием 16354 пациентов (амбулаторные пациенты — 9428, госпитализированные пациенты — 6926) в возрасте 18 лет и старше с ХСН показали, что ФВ ЛЖ менее 40 % имела у 59,8 %, ФВ ЛЖ 40–50 % — у 24,2 %, ФВ ЛЖ более 50 % — у 16 % лиц.

Согласно данным исследования ЭПОХА-Д-ХСН [20] (с общим количеством рассмотренных клинических случаев 5374) ФВ ЛЖ менее 40 % имеется у 30,7 % российских мужчин и 14,4 % российских женщин ( $p < 0,001$ ), ФВ ЛЖ 40–49 % — у 28,5 % и 19 % ( $p = 0,008$ ), ФВ ЛЖ 50 % и более — у 40,8 % и у 66,7 % мужчин и женщин соответственно ( $p < 0,001$ ). Сохранённая ФВ ЛЖ (более 50 %) чаще регистрировалась у женщин (66,7 %) по сравнению с мужчинами (40,8 %,  $p < 0,001$ ).

**Резюме:**

- ХСН характеризуется высокой распространённостью и встречается более чем у 38 миллионов человек в мире, что обусловлено демографическим старением населения, эффективностью лечения этиологических состояний, нарастанием числа лиц с мультиморбидностью.
- В последние годы отмечено увеличение лиц с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, особенно среди лиц старшего возраста. Несмотря на увеличение среднего возраста пациентов с ХСН, распределение по полу сохраняется на прежнем уровне.

## 1.2. Госпитализации пациентов в связи с хронической сердечной недостаточностью

Частота госпитализаций пациентов с ХСН, в том числе и повторных, сохраняется на высоком уровне, несмотря на достижения медицинской науки в области фармакологии по созданию лекарственных препаратов (ЛП), способных улучшить клиническое состояние, качество жизни, замедлить прогрессирование заболевания.

ХСН характеризуется периодически возникающими обострениями, которые проявляются внезапным или постепенным усилением клинических симптомов и признаков сердечной недостаточности, в первую очередь одышки при физической нагрузке, появлением одышки в покое и отёков, что неблагоприятно влияет на общее состояние пациента (рис. 2).

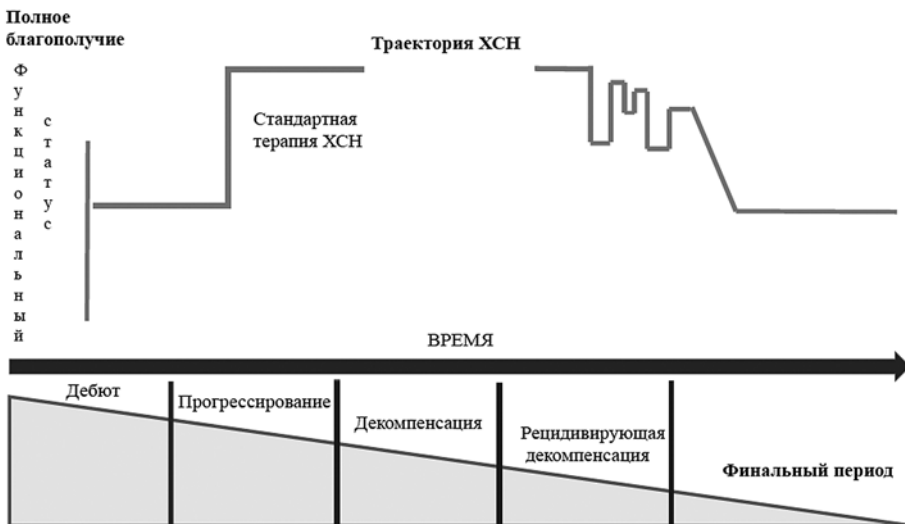


Рис. 2. Течение хронической сердечной недостаточности

Хроническое прогрессирующее течение ХСН и её обострения, а также возникновение осложнений являются частой причиной госпитализаций пациентов в стационарные лечебные учреждения [17]. ХСН является

причиной более чем 1 млн госпитализаций ежегодно [21]. Каждый третий пациент, который госпитализируется в терапевтическое отделение многопрофильной больницы, имеет ХСН I–IV ФК [22]. В США 800 тысяч раз в год врачам скорой медицинской помощи приходится госпитализировать пациентов по поводу декомпенсации ХСН [23]. Каждый четвёртый пациент с ХСН после выписки из стационара повторно госпитализируется в течение месяца [24, 25].

Риск летального исхода пациентов зависит от числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной деятельности. Помимо этого, декомпенсация ХСН является причиной смерти каждого четвёртого пациента в течение года после выписки из стационара [18].

В пожилом возрасте около трети пациентов с ХСН после выписки из стационара вновь госпитализируются в течение года, а риск летального исхода у них в ближайшие 30 дней составляет 3,3 %, в течение года — 20 % [24].

Результаты проспективного, многоцентрового, наблюдательного госпитального регистра ХСН в трёх регионах РФ показали, что госпитализации пациентов, не связанные с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, составляют от 5 до 37 % [26].

При анализе выживаемости пациентов после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН было выявлено, что отмена блокаторов РААС и бета-адреноблокаторов (БАБ), назначение блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) провоцируют риск повторной госпитализации и летальность [13].

Согласно А. Maggioni и соавт. повторная госпитализация в течение года в связи с обострением ХСН потребовалась 57 % пациентам в возрасте  $78 \pm 11$  лет. При этом у 51 % из них это было связано с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистого и у 49 % — не сердечно-сосудистого происхождения, среди которых преобладали заболевания почек, бронхо-лёгочной системы, желудочно-кишечного тракта и травмы [27].

Совокупность сопутствующих заболеваний и состояний (ИБС, АГ, сахарный диабет, анемия, почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ожирение, кахексия и саркопения, патология центральной нервной системы, включая депрессию и инсульт, подагра, патология опорно-двигательного аппарата и др.) могут провоцировать прогрессирование друг друга, включая и декомпенсацию сердечной деятельности, приводя к госпитализациям или летальному исходу [28, 4, 29].

Основные факторы, приводящие к госпитализации пациентов с ХСН, представлены в таблице 1.

Традиционными показаниями для госпитализации амбулаторных пациентов с ХСН являются гемодинамическая нестабильность или выраженная (прогрессирующая) одышка, жизнеугрожающие состояния (острый коронарный синдром, гипертонический криз, рецидивирующие нарушения ритма и проводимости, острые механические нарушения, такие как разрыв сердца на фоне острого коронарного синдрома, травма грудной клетки, острая недостаточность клапанов сердца), тромбоэмболия лёгочной артерии [7].



Таблица 1

**Факторы, способствующие госпитализации пациентов с ХСН**

<p><b>Не связанные с деятельностью сердца:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Несоблюдение пациентом предписанного режима (в отношении употребления соли, жидкости, медикаментов)</li> <li>• Недавно дополнительно назначенные препараты (антиаритмические препараты, кроме амиодарона; нестероидные противовоспалительные препараты — кроме низких доз аспирина; верапамил, дилтиазем)</li> <li>• Злоупотребление алкоголем</li> <li>• Нарушение функции почек</li> <li>• Инфекция (в том числе пневмония, грипп, желудочно-кишечные инфекции)</li> <li>• Тромбоз ветвей лёгочной артерии</li> <li>• Эндокринные нарушения (гипертиреоз, гипотиреоз, сахарный диабет)</li> <li>• Анемия (скрытое кровотечение)</li> <li>• Избыточная физическая нагрузка, стресс</li> </ul>
<p><b>Связанные с деятельностью сердца:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ишемия миокарда (в том числе инфаркт миокарда)</li> <li>• Неконтролируемая артериальная гипертензия</li> <li>• Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости</li> <li>• Брадикардия</li> <li>• Возникновение или усугубление митральной или трикуспидальной регургитации</li> </ul>

К сожалению, уровень смертности в результате СН, возникшей на этапе госпитализации пациентов, со временем не меняется: до 50 % смертности возникает по-прежнему на госпитальном этапе, несмотря на то, что стандартизированный по возрасту коэффициент смертности за период 1987–2008 гг. снизился на 40 % (с 54,2 до 32,6 %) и увеличился средний возраст смерти с 80,0 до 82,7 лет [30].

Последние рекомендации мировых научных сообществ по сердечной недостаточности и изложенная позиция экспертов усиливают внимание на необходимости снижения бремени госпитализаций и повторных госпитализаций как одной из принципиальных задач в лечении пациентов с ХСН. Это обусловлено высоким уровнем летальности в ранний период после выписки из стационара (ранний постгоспитальный период) и повторных госпитализаций. Причиной этому является увеличение встречаемости комплексной сопутствующей патологии у лиц старшего возраста и недостаточно активное внедрение клинических рекомендаций по приёму конкретных ЛП и их дозировок.

Уязвимая фаза начинается с момента выписки пациента из стационара, когда риск возникновения смерти или повторной госпитализации максимален, и длится от нескольких дней до нескольких недель. Следовательно, пристальное наблюдение за пациентами на протяжении 1–2 недели после выписки из стационара является жизненно необходимым с целью снижения риска летальности [27, 31].

В последнее время предложено выделять 3 фазы в течении ХСН: *фаза инициации*, *фаза плато* и *фаза паллиативного ухода*, что обусловлено необходимостью своевременной разработки тактики лечения и наблюдения за пациентом с целью снижения риска повторной госпитализации и связанной с ней летальностью.

Истинная природа сердечной недостаточности представляет собой хронологическую прогрессию ремоделирования ЛЖ, что проявляется клиническими симптомами, физическими страданиями и, нередко, преждевременной смертью. Повторные госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной деятельности максимально негативно влияют именно на фазу инициации и паллиативную фазу. Переход к более выраженной фазе зависит от уровня восстановления (увеличение ФВ ЛЖ от 5 % до 15 %) и нормализации функции ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\geq 50$  %), а также от качества скрининга пациентов с ХСН, начала лечения и исходного клинического состояния пациента, типа поражения ЛЖ (рис. 3) [32].

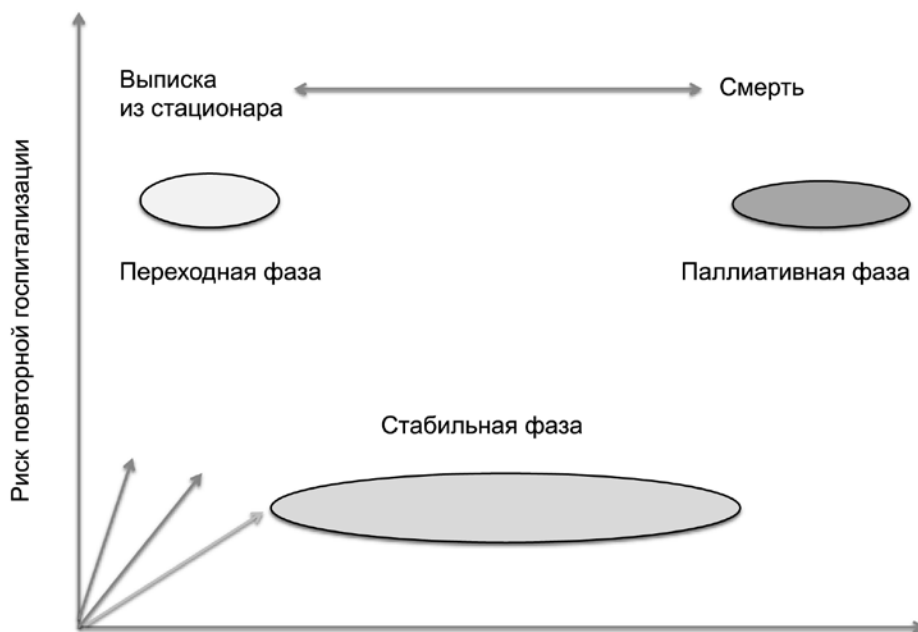


Рис. 3. Течение сердечной недостаточности

В таблице 2 обобщены ключевые результаты мировых регистров с участием пациентов с ХСН, отражающие её эпидемиологию, факторы риска, особенности начала и клинических проявлений, вклад коморбидности в течение данного синдрома [33].

Таким образом, данные мировых регистров подтверждают, что встречаемость ХСН нарастает по мере старения, а средний возраст пациентов с ХСН составляет на сегодняшний день около 70–75 лет, что вполне позволяет рассматривать сердечную недостаточность как патологию лиц старшего возраста.

Современные данные свидетельствуют о необходимости выявления сопутствующей патологии, ассоциируемой с высоким уровнем госпитализаций и летальности при ХСН, что позволит достаточно быстро идентифицировать пациентов высокого риска с целью улучшения их качества жизни и прогноза.

Таблица 2

## Результаты мировых регистров с участием пациентов с ХСН

Изучаемые параметры	Ключевые результаты
Эпидемиология	<p><b>Охват:</b>  <i>Данные исследований:</i>            Framingham (1950–1999 гг.): Ж; ↓ М (–420–327 и 564 случаев/100 000 чел).            Olmstead Country (2000–2010 гг.) М; Ж ↓ 43 % и 29 %.</p> <p><i>Данные по странам:</i>            Развитые страны: <b>1–2 %</b>.            В целом по странам — <b>37,7 млн</b>.</p> <p><i>По возрасту:</i>            До 40 лет — менее <b>1 %</b>;            Старше 80 лет — более <b>10 %</b>.</p> <p><b>Риск возникновения ХСН:</b>            от 40 до 80 лет — <b>40 %</b>.</p> <p><b>Прогноз:</b>            5-летняя смертность — <b>50 %</b>;            Средняя выживаемость — <b>4,2 года</b>;            Выживаемость в возрасте &gt; 65 лет от 30 дней до 12 месяцев — <b>27,5 %</b>.</p> <p><b>Приверженность лечению:</b>            самый высокий уровень — Северная Америка, Западная Европа, Япония;            самый низкий уровень — Восточная Европа, Азия.</p>
Демографические показатели	<p><b>Средний возраст:</b>  <b>70–75 лет</b> (стандартное отклонение 15 лет).</p> <p><b>Пол:</b>            прогноз лучше у женщин.</p>
Клинические данные	<p><b>Этиология:</b>            универсальная ведущая причина — ишемическая болезнь сердца;            в развивающихся странах — чаще неконтролируемая артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца.</p> <p><b>Сердечно-сосудистая коморбидность:</b>            в 40–70 % случаев: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий.</p> <p><b>Другая коморбидность:</b>            у более чем 33 % пациентов: хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна.</p>
Дебют	<p><b>Повышение артериального давления:</b>            у более чем 50 % пациентов;            у ≈ 2 % пациентов уровень АД &lt; 90 мм рт. ст.</p> <p><b>Одышка, функциональный класс ХСН IV по NYHA:</b>            у более чем 34 % пациентов.</p> <p><b>II–III функциональный класс, ортопноэ:</b>            у более чем 90 % пациентов.</p> <p><b>Хрипы в лёгких:</b>            у более чем 70 % пациентов.</p> <p><b>Объёмная перегрузка с признаками застоя жидкости (набухшие яремные вены; отёки):</b>            у более чем 66 % пациентов.</p>

Изучаемые параметры	Ключевые результаты
<b>Диагностические параметры</b>	<p><b>↓ Гемоглобин:</b> небольшое снижение — у 50 % пациентов; умеренное снижение — у 25 % пациентов.</p> <p><b>↓ Натрий:</b> у 20 % пациентов.</p> <p><b>Расчётная скорость клубочковой фильтрации:</b> более 90 мл/мин/м<sup>2</sup> — у 10 % пациентов; у 20 % пациентов — менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup>.</p> <p><b>ЭКГ:</b> Исходно проводится (имеется) — у 50 % пациентов; широкий комплекс QRS — у 33 % пациентов.</p> <p><b>ЭхоКГ:</b> ФВ ЛЖ &lt; 45 % — у 66 % пациентов.</p>
<b>Коморбидность</b>	<p><b>Наиболее частая патология:</b> Артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, дислипидемия, фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ сна.</p> <p><b>Причина высокой летальности:</b> <i>внутригоспитальной:</i> пневмония — (ОШ 1,60), ухудшение функции почек (ОШ 1,48), ишемия миокарда (ОШ 1,20); <i>после выписки из стационара:</i> ишемия (ОШ 1,52), ухудшение функции почек (ОШ 1,46) (данные OPTIMIZE-HF).</p>

*Примечание:* Ж — женщины, М — мужчины, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОШ — отношение шансов.

### **1.3. Неблагоприятный прогноз при хронической сердечной недостаточности**

Риск летального исхода существенно увеличивается за счёт повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, отсутствия в фармакотерапии основных классов ЛП, влияющих на прогноз, — блокаторов РААС или β-адреноблокаторов (БАБ) [1].

Выживаемость пациентов с ХСН в течение 5 и 10 лет составляет 50 % и 10 % соответственно, до 70 % пациентов умирают в течение 5 лет после первой госпитализации по поводу ХСН, а наличие систолической дисфункции миокарда ЛЖ ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [34].

Риск ВСС выше у мужчин, чем у женщин, и увеличивается с возрастом в связи с более высокой распространённостью ишемической болезни сердца (ИБС) среди лиц старшего возраста [35].

В молодом возрасте ведущими причинами внезапной смерти являются кардиомиопатии, каналопатии, миокардиты и разные виды интоксикаций, в старшем возрасте — ИБС, поражения клапанов сердца, сердечная недостаточность и ряд других органических поражений сердца.

Риск развития внезапной смерти определяется с помощью определённых факторов и оценки их значимости. Согласно Национальным рекомендациям по стратификации риска и профилактике внезапной сердечной смерти [36] к **основным факторам риска** относят гемодинамически выраженную устойчивую желудочковую тахикардию (ЖТ), инфаркт миокарда и эпизоды синкопальных состояний в анамнезе, систолическую дисфункцию левого желудочка (фракция выброса менее 40 %) и/или эпизоды неустойчивой ЖТ. В случае наличия перечисленных факторов риска вероятность рецидивирования злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца с развитием острой сердечной недостаточности и ВСС достаточно высокая. К **второстепенным факторам риска** относят гипертрофию миокарда левого желудочка, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, курение, избыточную массу тела, увеличение частоты сердечных сокращений и ряд других факторов (таблица 3).

Таблица 3

**Вероятность развития внезапной сердечной смерти (по J. Bigger, 1984)**

Группы риска	Риск возникновения внезапной смерти в течение года
<b>Умеренный риск</b>	
Инфаркт миокарда в анамнезе или фракция выброса левого желудочка менее 40 %	5 %
ОИМ + ФВ ЛЖ < 40 % или ОИМ + частая ЖЭ или ФВ ЛЖ < 40 % + ЖЭ	10 %
ОИМ + ФВ ЛЖ < 40 % + ЖЭ	15 %
<b>Высокий риск</b>	
Пациенты, пережившие внезапную смерть	30–50 %
Желудочковая тахикардия + синкопе	30–50 %
Желудочковая тахикардия + минимальные клинические проявления	20–30 %

*Примечание:* ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия.

Согласно результатам Фрамингемского исследования смертность пациентов с впервые поставленным диагнозом «сердечная недостаточность» составляет около 10 % в течение 30 дней, 20–30 % — в течение года и 45–60 % — в течение 5 лет.

В Российской Федерации среди лиц с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6 %, а при клинически выраженной ХСН достигает 12 % [37, 38].

Результаты исследования с участием 56 658 (28 064 мужчин и 28 594 женщин) амбулаторных пациентов (средний возраст 69 лет) с впервые

установленным диагнозом ХСН и с наиболее значимыми онкологическими заболеваниями (рак предстательной железы или мочевого пузыря, лёгких, яичников и колоректальный рак), которые наблюдались на протяжении 10 лет, свидетельствуют о следующем. 5-летняя выживаемость мужчин с ХСН составила 55,8 % и была ниже, чем у мужчин с раком предстательной железы или мочевого пузыря, но выше, чем с колоректальным раком и раком лёгких. 5-летняя выживаемость женщин с ХСН составила 49,5 % и была ниже, чем у женщин при раке молочной железы, но выше, чем при раке яичников, лёгких и колоректальном раке [39].

Прогноз при ХСН с ФВ ЛЖ < 35 % менее благоприятен как у мужчин, так и у женщин, но при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ имеется тенденция к лучшей выживаемости среди женщин по сравнению с мужчинами [20].

В исследовании ЭПОХА-О-ХСН было подтверждено, что прогноз пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ не менее серьёзен, чем при наличии низкой ФВ ЛЖ. Данные крупнейшего американского регистра Get With The Guidelines® - Heart Failure (GWTG-HF) (n = 40239) свидетельствуют, что пациенты с ФВ ЛЖ менее 40 % имели значимо больший уровень смерти в течение года по сравнению с пациентами, имевшими сохранённую ФВ ЛЖ (37,5 % против 35,6 %,  $p < 0,001$ ). Однако после поправки на риски эта разница потеряла статистическую значимость [40].

Данные ESC HF Long-Term Registry [19] свидетельствуют, что спустя год наблюдения летальность пациентов с ФВ ЛЖ менее 40 % составила 8,8 %, с ФВ ЛЖ 40–50 % — 7,6 %, с ФВ ЛЖ 50 % и выше — 6,4 %. Смертность пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ была выше, чем пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ более 50 % ( $p < 0,001$ ), но общая смертность пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ 40–50 % была сопоставима со смертностью пациентов с ФВ ЛЖ менее 40 % ( $p = 0,070$ ) и ФВ ЛЖ более 50 % ( $p = 0,170$ ). Факторами, независимо ассоциировавшими с летальным исходом пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ, оказались старший возраст и высокий функциональный класс сердечной недостаточности.

Предикторами летального исхода пациентов с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ были низкое систолическое АД и высокая частота сердечных сокращений (ЧСС). Высокий индекс массы тела (ИМТ) независимо ассоциировался с более низкой смертностью пациентов, имевших низкую и сохранённую ФВ ЛЖ.

Фибрилляция предсердий была надёжным предиктором смерти пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ.

Основные прогностические факторы при сердечной недостаточности представлены в таблице 4 [41].

Таблица 4

**Основные прогностические факторы при сердечной недостаточности**

Группа причин	Показатели
<b>Характеристики пациента и сопутствующие заболевания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Старший возраст</li> <li>• Пол</li> <li>• Этиология ХСН</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Заболевания почек</li> <li>• Анемия</li> <li>• Депрессия</li> </ul>
<b>Функциональные параметры и показатели желудочковой функции</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Функциональный класс по NYHA</li> <li>• Дистанция (тест с 6-минутной ходьбой)</li> <li>• Фракция выброса левого желудочка</li> <li>• Масса миокарда левого желудочка</li> </ul>
<b>Лабораторные показатели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиоторакальный индекс</li> <li>• Натрийуретический пептид</li> <li>• Гемоглобин</li> <li>• Креатинин</li> <li>• Длительность комплекса QRS</li> <li>• Уровень натрия</li> </ul>
<b>Получаемое лечение и вмешательства</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иАПФ/АРА</li> <li>• Бета-блокаторы</li> <li>• Антагонисты минералкортикоидных рецепторов</li> <li>• Нитраты</li> <li>• Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор</li> <li>• Сердечная ресинхронизирующая терапия</li> <li>• Желудочковое вспомогательное устройство</li> <li>• Трансплантация сердца</li> </ul>

Благодаря существенным достижениям медицинской науки в 2016 году были пересмотрены и дополнены маркеры, ассоциированные с прогнозом пациентов с сердечной недостаточностью. Больше уделяется внимания сопутствующей патологии, как сердечно-сосудистой, так и не сердечно-сосудистой происхождения, госпитализациям, обусловленным декомпенсацией сердечной деятельности, а также биомаркерам и специфическим генным мутациям [4] (таблица 5).

Таблица 5

**Маркеры неблагоприятного прогноза при ХСН**

Группа причин	Показатели
Социально-демографические	Старший возраст, мужской пол, низкий социально-экономический статус
Клинические	Высокий функциональный класс, ремоделирование и тяжесть систолической дисфункции левого желудочка
Биомаркеры	Маркеры нейрогуморальной активации, маркеры дисфункции почек, маркеры воспаления, маркеры повреждения сердечной мышцы и др. Специфические генные мутации
Сопутствующая патология сердечно-сосудистого происхождения	Фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца без реваскуляризации, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, заболевания периферических артерий

## Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности

Группа причин	Показатели
Сопутствующая патология не сердечно-сосудистого происхождения	Сахарный диабет, анемия, железодефицитное состояние, хроническая обструктивная болезнь лёгких, почечная и печёночная недостаточность, остановки дыхания во сне, когнитивные нарушения, депрессия
Другие	Неприверженность лечению, госпитализации, обусловленные декомпенсацией сердечной деятельности, остановка сердца в анамнезе

Старший возраст является независимым фактором неблагоприятного прогноза при ХСН, что было подтверждено в исследовании с участием 499 человек с сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше, ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ , которые были рандомизированы в 2 группы в зависимости от возраста (60–74 и  $\geq 75$  лет). За период наблюдения в течение 18 месяцев не было отмечено улучшения выживаемости среди лиц, которые не госпитализировались на протяжении наблюдения (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,71–1,06;  $P = 0,16$ ), или общей выживаемости (ОШ 0,85; 95 % ДИ 0,64–1,13;  $P = 0,25$ ), однако отмечено улучшение выживаемости лиц, у которых не было госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 0,70; 95 % ДИ 0,55–0,90;  $P = 0,005$ ). У пациентов более молодого возраста отмечено улучшение выживаемости на фоне постоянного контроля лечения с использованием NT-pro-BNP, что не наблюдалось в группе лиц в возрасте 75 лет и старше ( $P < 0,10$ ) [42].

Ниже представлены данные наблюдения 248 амбулаторных пациентов с ХСН II–IV ФК на протяжении 2,4 лет, которые согласуются с данными других исследователей [43]. ИБС была ведущей причиной развития ХСН у мужчин (89,6 %), но не у женщин (58,3 %),  $p < 0,001$ , АГ — чаще имела у женщин (41,7 %), но не у мужчин (10,4 %),  $p < 0,001$ . Распределение пациентов обоего пола по ФК представлено на рис. 4.

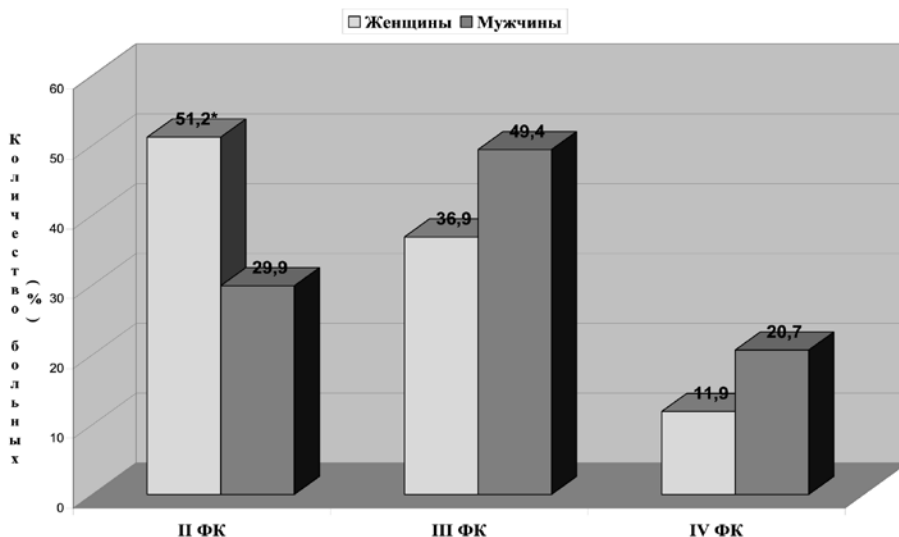


Рис. 4. Распределение женщин и мужчин с ХСН по функциональным классам; где:  $p$  — достоверность различий при сравнении женщин и мужчин, \* —  $p = 0,001$



Сопутствующая патология мужчин и женщин с ХСН представлена в таблице 6.

Таблица 6

## Сопутствующая патология пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН

Показатель (%)	Женщины (n = 84)	Мужчины (n = 164)	p
Инфаркт миокарда в анамнезе	58,3	89,6	<0,001
Фибрилляция предсердий	36,9	20,7	0,006
Сахарный диабет 2 типа	25	14	0,032
Гипофункция щитовидной железы	26,2	6,1	<0,001
Инсульт в анамнезе	27,4	15,2	0,022
Хронические заболевания лёгких	7,1	18,3	0,018
Дислипидемия	57	39	0,007

Примечание: p — достоверность различий при сравнении женщин и мужчин с ХСН.

За период наблюдения умерло 15,5 % женщин и 31,7 % мужчин,  $p < 0,001$  (рис. 5).

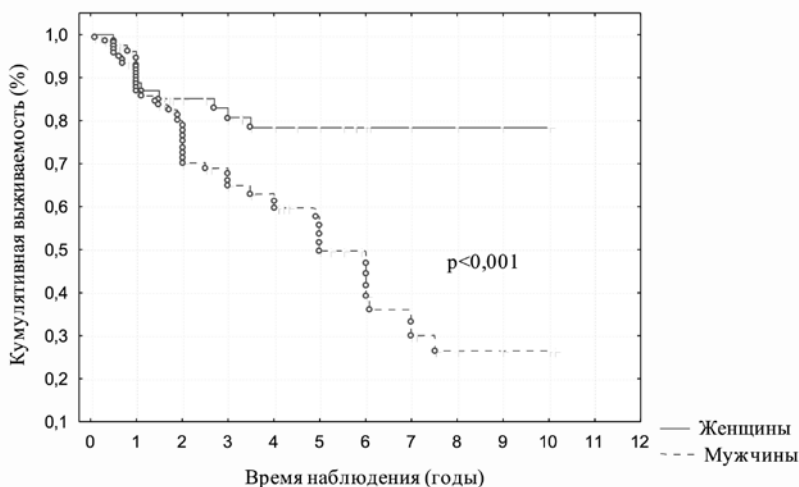


Рис. 5. Кривые выживаемости пожилых женщин и мужчин с ХСН

Предикторы летального исхода не отличались у мужчин и женщин и включали высокий ФК ХСН ( $p = 0,042$ ; ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,04–7,5), ФВ ЛЖ менее 40 % ( $p = 0,005$ ; ОШ 3,39; 95 % ДИ 1,45–7,9), гиперурикемию (повышение уровня мочевой кислоты у женщин более 360 мкмоль/л, у мужчин — более 420 мкмоль/л) ( $p = 0,001$ ; ОШ 5,7; 95 % ДИ 2,22–14,5).

Ретроспективный наблюдательный анализ 718 пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, показал, что через 4 года наблюдения общая смертность в группе мужчин составила 65,5 %, в группе женщин — 48,1 %, медианы дожития — 720 и 1168 дней соответствен-

но. Старший возраст оказался предиктором неблагоприятного прогноза и у мужчин, и у женщин (относительный риск 1,04; 95 % ДИ 1,02–1,06;  $p < 0,001$ ) [12].

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе пациентов с ХСН, что требует своевременного выявления и лечения данной патологии у лиц любого возраста, независимо от пола.

#### **Резюме:**

- *Хроническая сердечная недостаточность ассоциируется с высокой заболеваемостью, госпитализациями и летальностью.*
- *Нарастание случаев ХСН обусловлено старением организма, а средний возраст пациентов с ХСН в настоящее время составляет около 70–75 лет, что позволяет рассматривать сердечную недостаточность как гериатрическую проблему.*

### **Список литературы к главе 1:**

1. *Rose G.* Sick individuals and sick populations. 1985. Bull World Health Organ 2001; 79 : 990–6; *Karen S.* Heart failure can affect everyone: the ESC Geoffrey Rose lecture. Eur. Heart J. 2020; 12 (41) : 1298–1306, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa084>
2. *Braunwald E.* The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet 2015; 385 : 812–24.
3. Residual Confounding in Observational Studies: New Data From the Old DIG Trial. Eur. Heart J. 2019; 40 (40) : 3342–3344.
4. *Ponikowski P., Voors A., Anker S.* 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: 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. *van Riet E., Hoes A., Wagenaar K.* et al. Epidemiology of heart failure % the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18 (3): 242–252.
6. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update. Circulation. 2019; 139 : e56–e528 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
7. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т.* и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(6S) : 8–164. doi:10.18087/cardio.2475
8. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С.* и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Журнал «Сердечная Недостаточность». 2011; 12 (2) : 63–8.
9. *Mureddu G., Agabiti N., Rizzello V., Forastiere F., Latini R., Cesaroni G., Masson S., Cacciatore G., Colivicchi F., Uguccioni M., Perucci C.A., Boccanelli A., PREDICTOR Study Group.* Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. Eur. J. Heart Fail. 2012; 14 : 718–729.

10. *Lainscak M., Omersa D., Sedlar N., Anker S., Farkas J.* Heart failure prevalence in the general population: SOBOTA-HF study rationale and design. ESC Heart Failure (2019) Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) doi: 10.1002/ehf2.12496

11. *Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С.* и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал «Сердечная Недостаточность». 2006; 7 (3) : 112–5.

12. *Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р.* ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). Кардиология. 2019; 59 (4S) : 33–43. <https://doi.org/10.18087/cardio.2654>

13. *Фомин И.В.* Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8) : 7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>

14. *Kievit R.F., Gohar A., Hoes A.W.* et al.; Queen of Hearts and RECONNECT consortium. Efficient selective screening for heart failure in elderly men and women from the community: a diagnostic individual participant data metaanalysis. Eur. J. Prev. Cardiol. 2018; 25: 437–446.

15. *Агеев Ф.Т., Арутюнова Г.П., Беленкова Ю.Н.* и др. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: «Гэотар-Медиа», 2010. — 336 с.

16. *Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П.* и др. Национальные Рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). ЖСН 2013; 81 (7) : 379–472.

17. *Hobbs R.* Management of decompensated heart failure. Am. J. Ther. 2004; 11 (6) : 473–479.

18. *Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В.* и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал «Сердечная Недостаточность». 2016; 17 (5) : 299–305.

19. *Crespo-Leiro M., Anker S., Maggioni A., Coats A., Filippatos G., Ruschitzka F., Ferrari R., Piepoli M., Delgado Jimenez J., Metra M., Fonseca C., Hradec J., Amir O., Logeart D., Dahlström U., Merkely B., Drozd J., Goncalvesova E., Hassanein M., Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P., Tousoulis D., Kavoliuniene A., Fruhwald F., Fazlibegovic E., Temizhan A., Gatzov P., Erglis A., Laroche C., Mebazaa A.* European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18 : 613–625.

20. *Поляков Д.С., Фомин И.В., Шкарин В.В., Гурвич Е.В., Краием Н.* ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные особенности прогноза при острой декомпенсации ХСН в реальной клинической практике (часть 1). Проблемы женского здоровья. 2017; 12 (2) : 11–21.

21. *Chioncel O., Mebazaa A., Harjola V.P.* et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur. J. Heart Fail. 2017; 19 : 1242–1254.

22. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т.* и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН. Журнал «Сердечная Недостаточность». — 2003. — № 3 (3). — С.116–120.

23. *Collins S., Pang P., Fonarow G.* et al. Is hospital admission for heart failure really necessary?: the role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 61 (2) : 121–126.

24. Ezekowitz J., Bakal J., Kaul P. et al. Acute Heart failure in the emergency department: short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur. J. of Heart Failure* 2008; 10 (3) : 308–315.

25. Jencks S., Williams M., Coleman E. “Rehospitalizations among patients in the medicare fee-for-service program”. *New Engl. J. Med.* 2009; 14 (360) : 1418–1428.

26. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукишина М.А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю., Дуляков Д.В., Хохлунов С.М., Шляхто Е.В. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология* 2015; 10 : 5–13.

27. Maggioni A., Orso F., Calabria S., Rossi E., Cinconze E., Baldasseroni S., Martini N.; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41413 patients of the ARNO database. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 : 402–410.

28. Мареев В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ОССН, РКО. 2016. Журнал «Сердечная Недостаточность». 2017; 1 (18) : 3–40.

29. Kirchhof P., Benussi S., Diak Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* 2016; 37 : 2893–2962.

30. Laribi S., Aouba A., Nikolaou M., Lassus J., Cohen-Solal A., Plaisance P., Pavillon G., Jois P., Fonarow G.C., Jouglu E., Mebazaa A.; GREAT Network. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 : 234–239.

31. Cowie M.R., Filippatos G.S., Garcia A., Anker S.D., Baczynska A., Bloomfield D.M. et al. New medicinal products for chronic heart failure: advances in clinical trial design and efficacy assessment. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 718–727. doi:10.1002/ejhf.809

32. Iyngkaran P., Liew D., Neil C., Driscoll A., Marwick T.H., Hare D.L. (Moving From Heart Failure Guidelines to Clinical Practice: Gaps Contributing to Readmissions in Patients With Multiple Comorbidities and Older Age. *Clinical Medicine Insights: Cardiology.* 2018; 12, 1–13. <https://doi.org/10.1177/1179546818809358>

33. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013; 113 : 646–659; Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 : 30–41.

34. Bui A., Horwich T., Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (1) : 30–41.

35. Eckart R., Shry E., Burke A. et al. Department of Defense Cardiovascular Death Registry G. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 : 1254–1261.

36. Шляхто В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2012 г.

37. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревизивили А.Ш. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал «Сердечная Недостаточность», 2010; 1 (57) : 3–63.

38. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В. и др. Эффективность и прогностическая ценность методов диагностики тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов разного возраста. *Артериальная гипертензия* 2008; 14 (Приложение 2) : 5–11.

39. *Mamas M., Sperrin M., Watson M., Coutts A., Wilde K., Burton C., Kadam U., Kwok C., Clark A., Murchie P., Buchan I., Hannaford P., Myint P.* Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 1095–1104.

40. *Heidenreich P.A., Zhao X., Hernandez A.F.* et al. Impact of an expanded hospital recognition program for heart failure quality of care. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3 (5) : e000950. Published 2014 Sep 10. doi:10.1161/JAHA.114.000950

41. *Mosterd A., Hoes A.W.* Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007; 93 (9) : 1137–1146; *Pazos-López P., Peteiro-Vázquez J., Carcía-Campos A.* et al. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7 : 237–254.

42. *Sanders-van Wijk, Maeder M.T., Nietlispach F.* et al. Long-Term Results of Intensified, NT-proBNP-Guided Versus Symptom-Guided Treatment in Elderly Patients With Heart Failure: 5-Year Follow-up From TIME-CHF. *Circulation: Heart Failure.* 2014; 7 : 131–139. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000527>

43. *Ларина В.Н., Барт Б.Я., Головки М.Г., Михайлусова М.П., Мамцев Б.Н.* Хроническая сердечная недостаточность у женщин и мужчин в пожилом возрасте: догоспитальный этап ведения. *Проблемы женского здоровья.* — 2012. — Т. 7. — № 1. — С. 13–19.

## Глава 2. Определение, этиология и классификация хронической сердечной недостаточности

*Хроническая сердечная недостаточность* — клинический синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения равновесия вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов, включая одышку, слабость, сердцебиение, утомляемость и задержку жидкости в организме.

*Бессимптомные* структурные или функциональные изменения сердца (систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка) рассматриваются в качестве «*предшественников*» сердечной недостаточности и ассоциируются не только с неблагоприятным прогнозом, но и со снижением летальности при своевременно начатой *рациональной терапии* пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка.

### 2.1. Этиология хронической сердечной недостаточности

*«Сердечная недостаточность — это конечный путь бесчисленного множества болезней, поражающих сердце» (М. Jessup).*

ХСН имеет мультифакторную этиологию, но наиболее частая причина, как у мужчин, так и у женщин, — это патология сердечно-сосудистой системы.

По данным исследования ЭПОХА (популяция Европейской части РФ, 2006 год) основной причиной развития ХСН I–IV ФК была АГ, выявленная у 87,2 % пациентов с ХСН. Второй по частоте причиной развития ХСН является ИБС (57,8 %). У половины пациентов с ХСН выявлялась комбинация АГ и ИБС [1]. Основной вклад в развитие ХСН III–IV ФК вносит ИБС, которая регистрируется у 78,9 % пациентов с тяжёлым течением заболевания. При анализе результатов международных эпидемиологических исследований было установлено, что частота ИБС как этиологического фактора развития ХСН сравнима во многих исследованиях.

Результаты российского наблюдательного госпитального регистра (Russian hospital Heart Failure Registry — RUS-HFR) также показали, что ИБС и АГ, которая была неконтролируемой у 20–40,7 % пациентов, являлись основными этиологическими факторами ХСН [2].

Нередкими причинами развития ХСН являются хроническая обструктивная болезнь лёгких (в 13 % случаев), перенесённое в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (10,3 % случаев) и сахарный диабет 2 типа, который, наряду с АГ, определяет нарастающее число пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ.

Результаты эпидемиологического исследования EuroHeart Failure Survey свидетельствуют, что встречаемость сахарного диабета в российской популяции как этиологического фактора ХСН составляет 16 %, а в общеевропейской популяции — 27 %. По результатам некоторых других исследований, сахарный диабет выявлялся у 30 % пациентов с ХСН ишемической этиологии и у 16 % пациентов с ХСН неишемической этиологии.

Обсервационные и эпидемиологические исследования, проведённые с участием пациентов с сахарным диабетом, свидетельствуют о том, что вероятность развития СН у них выше на 30 %, а риск госпитализаций — на 33 % по сравнению с пациентами без сахарного диабета. ХСН встречается у 12–22 % пациентов с сахарным диабетом и у 75 % — при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ [3]. Гипергликемия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатии, нарушение экспрессии генов и кардиальной автономной нейропатии, окислительный стресс, нестабильность гемостаза, а также непосредственное воздействие гипергликемии на функцию и структуру кардиомиоцитов вносят свой вклад в формирование сердечной недостаточности при сахарном диабете. Встречаемость сахарного диабета среди пациентов с ХСН, участников рандомизированных клинических исследований, представлена в таблице 7 [4].

Таблица 7

**Встречаемость сахарного диабета среди пациентов с ХСН, участников рандомизированных клинических исследований**

Исследования	Встречаемость сахарного диабета, %
<b>С низкой фракцией выброса левого желудочка</b>	
PARADIGM-HF	35
SHIFT	30
HF-ACTION	32
SENIORS	26
MERIT-HF	25
DIG-REF	28
<b>С сохранённой фракцией выброса левого желудочка</b>	
I-PRESERVE	27
PEP-CHF	21
DIG-PEF	29
CHARM-Preserved	28
TOPCAT	33

В настоящее время сахарный диабет рассматривается как один из агрессивных факторов в отношении прогноза жизни пациентов с тяжёлым течением ХСН [1].

Одной из причин развития ХСН (10–30 % случаев) является фибрилляция предсердий. Пароксизмальная или хроническая форма ФП увеличивает риск прогрессирования СН и формирования более высокого ФК. ФП выявляется у 34 % пациентов с ХСН, достигая 50 % при IV ФК (NYHA). Помимо этого, само наличие ХСН увеличивает риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП [5].

Ревматические пороки сердца (в 4,3 % случаев), миокардиты (в 3,6 % случаев) и ДКМП (в 0,8 % случаев) как причины ХСН встречаются гораздо реже [6].

Среди этиологических факторов СН можно также выделить эндокринные (гипертиреоз, феохромоцитома), гематологические (анемии), ревматические (диффузные болезни соединительной ткани) заболевания, некоторые лекарственные препараты, алкоголь и ряд других факторов. У одного пациента могут быть несколько причин, вызывающих развитие сердечной недостаточности. Основные причины развития ХСН представлены в таблице 8.

Таблица 8

**Причины развития сердечной недостаточности**

<b>Заболевания миокарда</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ишемическая болезнь сердца</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артериальная гипертония</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиомиопатия: Наследственная, гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная дисплазия правого желудочка, рестриктивная, некомпактный миокард левого желудочка, приобретённая.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миокардит (<i>воспалительная кардиомиопатия</i>): Инфекционный, бактериальный, спирохетный, грибковый, протозойный, паразитарный, риккетсиозный, вирусный. <i>Связанный с иммунными нарушениями:</i> Столбнячный анатоксин, вакцины, сывороточная болезнь, лекарственные средства, лимфоцитарный/гигантоклеточный миокардит, саркоидоз, аутоиммунный, эозинофильный (синдром Черджа — Стросса). <i>Связанный с токсическим поражением миокарда:</i> Препараты (химиотерапия), наркотики (кокаин), алкоголь, отравление тяжёлыми металлами (медь, кобальт, свинец, ртуть). <i>Связанный с эндокринными нарушениями/нарушениями питания:</i> Феохромоцитома, гипертиреоз, дефицит тиамина, дефицит селена, гипофосфатемия, гипокальциемия. <i>Беременность</i> <i>Инfiltrативные заболевания</i> <i>Амилоидоз</i> <i>Злокачественные новообразования</i></li> </ul>
<b>Приобретённые пороки сердца</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пороки митрального клапана</li> <li>2. Пороки аортального клапана</li> <li>3. Пороки трикуспидального клапана</li> <li>4. Пороки клапана лёгочной артерии</li> </ol>
<b>Болезни перикарда</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Констриктивный перикардит</li> <li>2. Перикардальный выпот</li> </ol>
<b>Заболевания эндокарда</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Эндокардит с гиперэозинофилией</li> <li>2. Эндокардит без гиперэозинофилии</li> <li>3. Фиброэластоз эндокарда</li> </ol>
<b>Врождённые пороки сердца</b>	



<b>Аритмии</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тахиаритмии</li> <li>2. Наджелудочковые</li> <li>3. Желудочковые</li> <li>4. Брадиаритмии</li> <li>5. Синдром слабости синусового узла</li> </ol>
<b>Нарушение проводимости</b>	Атриовентрикулярная блокада
<b>Состояния с высоким сердечным выбросом</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анемия</li> <li>2. Сепсис</li> <li>3. Гипертиреоз</li> <li>4. Болезнь Педжета</li> <li>5. Артеренозная фистула</li> </ol>
<b>Перегрузка объёмом</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Почечная недостаточность</li> <li>• Введение жидкости в послеоперационном периоде</li> </ul>

## 2.2. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности

Знание основных причин и факторов риска развития ХСН имеет важное значение для разработки мероприятий по её предупреждению и выбора оптимальной терапии в ежедневной клинической практике врача.

Основные факторы риска развития ХСН представлены в таблице 9 [7, 8].

Таблица 9

### Установленные и предполагаемые факторы риска развития ХСН

<p><b>Большие клинические факторы риска</b>                      Возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца, сахарный диабет</p>
<p><b>Малые клинические факторы риска</b>                      Курение, дислипидемия, хроническая болезнь почек, альбуминурия, синдром ночного апноэ, анемия, повышение частоты сердечных сокращений, малоподвижный образ жизни, диетические факторы, низкий социоэкономический статус, психологический стресс</p>
<p><b>Иммуноопосредованные</b>                      Перипартальная кардиомиопатия</p>
<p><b>Инфекции</b>                      Вирусные, паразитарные (болезнь Чагаса), бактериальные</p>
<p><b>Токсические воздействия</b>                      Химиотерапия (антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил), противоопухолевая терапия (трастузумаб, ингибиторы тирозинкиназы), кокаин, нестероидные противовоспалительные средства, тиазolidиindины, доксазозин, алкоголь</p>
<p><b>Генетические предикторы</b>                      Полиморфизм единичных нуклеотидов, семейный анамнез, врождённые аномалии сердца</p>
<p><b>Морфологические предикторы</b>                      Повышенный конечно-диастолический размер левого желудочка, увеличенная масса левого желудочка, бессимптомная дисфункция левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка</p>
<p><b>Биомаркеры</b>                      Иммуноактивации (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, С-реактивный белок, инсулиноподобный фактор роста), натрийуретические пептиды, высокочувствительный сердечный тропонин, галектин-3, копептин, стимулирующий фактор роста</p>

ИБС является важнейшим фактором риска развития сердечной недостаточности. Через 7–8 лет после перенесённого ИМ более чем у 1/3 пациентов развивается ХСН [9]. Наличие в анамнезе ИМ увеличивает вероятность развития СН в течение жизни как у мужчин, так и у женщин [10]. Учитывая эпидемиологическую связь ИБС и СН, можно рассматривать многие факторы риска атеросклероза как факторы риска развития СН.

Достижения в лечении инфаркта миокарда безусловно влияют на распространённость ХСН. Улучшение выживаемости пациентов после перенесённого инфаркта миокарда увеличивает вероятность развития ХСН в будущем. С другой стороны, улучшение тактики лечения этой категории лиц, в частности назначение реперфузионной терапии в течение 24 часов с момента развития инфаркта миокарда, существенно снизило возникновение постинфарктной сердечной недостаточности [9].

Анализ Framingham Heart Study показал следующие результаты. Возникновение сердечной недостаточности в течение 30 дней после перенесённого ИМ возросло с 10 % в 1970–1979 годах до 23,1 % — в 1990–1999 годах, в то время как 30-дневная смертность в связи с инфарктом миокарда уменьшилась с 12,1 % до 4,1 % [11]. Эти данные свидетельствуют о том, что нарастание случаев сердечной недостаточности идёт параллельно уменьшению смертности от инфаркта миокарда. В среднем риск развития ХСН в течение жизни, независимо от наличия или отсутствия ИМ, в возрасте 40 лет для мужчин составляет 21 %, для женщин — 20 %. При отсутствии документированного ИМ в анамнезе риск развития СН для 40-летнего мужчины составляет 11 %, для женщины — 15 %.

Возникновение ХСН в течение жизни тесно связано с уровнем АД. Чем выше уровень АД, тем больше вероятность развития ХСН. У мужчин с АГ риск возникновения СН в 2 раза, а у женщин — в 3 раза больше, чем в той же популяции, но без АГ. На протяжении жизни риск возникновения ХСН у лиц с АД  $\geq 160/90$  мм рт. ст. в 2 раза выше, чем у лиц с АД  $< 140/90$  мм рт. ст. [10]. Среди пациентов с АГ факторами риска развития СН являются инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет и клапанные заболевания сердца. АГ и ХСН ассоциируются с неблагоприятным прогнозом жизни: от момента постановки диагноза ХСН гипертензивной этиологии пятилетняя смертность у мужчин составляет 76 %, у женщин — 69 %. В последние годы доказано, что своевременная и адекватно подобранная медикаментозная терапия АГ может снизить риск развития ХСН на 50 %.

---

***Одновременное наличие ИБС и АГ, а также факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, малоподвижный образ жизни, курение, злоупотребление алкоголем) провоцирует более раннее развитие и прогрессирование ХСН.***

---

При наличии сахарного диабета риск развития ХСН у мужчин увеличивается в 2 раза, у женщин — в 5 раз [12]. Гипергликемия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатии, нарушение экспрессии генов и кардиальной автономной нейропатии, окис-

лительный стресс, нестабильность гемостаза, а также непосредственное воздействие гипергликемии на функцию и структуру кардиомиоцитов вносят свой вклад в формирование сердечной недостаточности при сахарном диабете.

К независимым факторам риска развития ХСН у пациентов с СД относятся высокий уровень гликированного гемоглобина, старший возраст, ИБС, ретинопатия, нефропатия, протеинурия, длительный анамнез СД, лечение инсулином и индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, наличие которого удваивает этот риск [13, 14].

Риск развития ХСН напрямую зависит от величины ИМТ, как у мужчин, так и у женщин. В результате 14-летнего наблюдения участников Фрамингемского исследования было показано, что вероятность развития сердечной недостаточности возрастает на 5–7 % при увеличении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup>.

Женщины в возрасте 26–65 лет с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> имеют в два раза более высокий риск развития ХСН в будущем, чем женщины в возрасте 66–76 лет [15].

---

***Ожирение увеличивает индивидуальный риск развития множества хронических заболеваний и состояний, ассоциируется с изменением показателей гемодинамики, ремоделированием и гипертрофией левого желудочка и правого желудочка, увеличением полости левого предсердия, провоспалительной, нейрогуморальной и фибротической активностью, прогрессирующим нарушением диастолической и систолической функции левого желудочка. Все эти состояния обладают синергическим эффектом и приводят к формированию сердечной недостаточности.***

---

Высокий уровень холестерина является важным независимым фактором риска сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Повышенный уровень холестерина не является предиктором возникновения ХСН, однако показано, что высокий уровень отношения общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности ассоциируется с повышенным риском возникновения ХСН.

Курение табака является одним из важнейших обратимых факторов риска развития многих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. Курильщики имеют значительно более высокий риск развития ХСН, чем некурящие или те лица, которые отказались от курения. Результаты исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study) показали, что курение ассоциируется с увеличением риска развития ХСН на 47 %. Согласно данным исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) частота летального исхода лиц с дисфункцией ЛЖ, отказавшихся от курения, была на 30 % ниже, чем среди курильщиков.

J. Wood (1855 г.), D. MakKaenzi (1901 г.), Д.Д. Плетнёв (1936 г.) упоминали алкоголь среди причин ХСН. Истинная алкогольная кардиомиопатия обычно развивается при потреблении алкоголя в количестве, эквивалентном 100 мл чистого этанола, ежедневно в течение 10–20 лет [16]. Существуют межиндивидуальные особенности в чувствительности миокарда к алкоголю. При этом не только количество, но и тип алкогольного напитка

и генетическая предрасположенность могут влиять на возникновение связи между приёмом алкоголя и поражением сердца.

Исследования полагают, что экспрессия гена p53 играет роль в развитии ремоделирования сердца, а DD генотип ангиотензинпревращающего фермента — в развитии кардиомиопатии у лиц, злоупотребляющих алкоголем [16].

За последние 10 лет увеличилось число лиц с кардиотоксичностью на фоне противоопухолевой терапии (на 15 % по данным разных авторов). Несмотря на то, что противоопухолевые препараты улучшили выживаемость пациентов с онкологической патологией, они существенно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений [17]. Основные группы противоопухолевых препаратов с кардиотоксичностью представлены в таблице 10.

Таблица 10

**Основные группы противоопухолевых препаратов с кардиотоксичностью**

Группы препаратов	Представители
Алкилирующие вещества	Циклофосфамид; изофламид
Антиметаболиты	Клофарабин
Антрациклины	Доксирубицин; ибарубицин; эпирубицин; митоксантон; липосомальный антрациклин
Моноклональные антитела (ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов, рецепторов человеческого эпидермального фактора роста)	Трастузумаб; бевацизумаб; пертузумаб
Ингибиторы тирозинкиназы	Сунитиниб; пазонатиниб; сорафениб; дазатиниб; иматинибмезилат; лапатиниб; нилотиниб
Ингибиторы протеаз	Карфилзомиб; бортезомиб

Наличие нескольких факторов риска приводит к более раннему развитию ХСН и утяжелению её течения, что неблагоприятно сказывается на прогнозе жизни пациентов с данным заболеванием.

## **2.3. Классификация хронической сердечной недостаточности**

### *2.3.1. Классификация хронической сердечной недостаточности по стадиям, функциональным классам*

Адаптированная классификация ХСН, предложенная Российским обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) (таблица 11), объединяет классификацию ХСН по стадиям В.Х. Василенко и А.Д. Стражеско и классификацию Нью-Йоркской Ассоциации сердца по функциональным классам (ФК).

Таблица 11

**Классификация ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности**

Стадии ХСН		Функциональные классы ХСН	
Могут ухудшаться, несмотря на лечение		Могут изменяться на фоне лечения	
<b>I</b>	<b>Начальная стадия заболевания</b> (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.	<b>I</b>	<b>Ограничения физической активности отсутствуют:</b> привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
<b>IIA</b>	<b>Клинически выраженная стадия заболевания</b> (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	<b>II</b>	<b>Незначительное ограничение физической активности:</b> в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
<b>IIБ</b>	<b>Тяжёлая стадия заболевания</b> (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	<b>III</b>	<b>Заметное ограничение физической активности:</b> в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
<b>III</b>	<b>Конечная стадия поражения сердца.</b> Выраженные изменения гемодинамики и тяжёлые (необратимые) изменения органов-мишеней (сердца, лёгких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.	<b>IV</b>	<b>Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку</b> без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Данная классификация позволяет оценивать как тяжесть заболевания, так и динамику клинического состояния пациента, поскольку принцип классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца заключается в оценке функциональных возможностей пациента, которые могут быть выявлены при целенаправленном сборе анамнеза. В эту классификацию включены такие понятия, как бессимптомная дисфункция, адаптивное и деадаптивное ремоделирование сердца.

*Ремоделирование сердца* — структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции (M. Pfeffer в модификации Ю.Н. Беленкова).

**О бессимптомной дисфункции ЛЖ** говорят в том случае, когда симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют, но при этом имеется:

- Систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ  $\leq 45$  % и/или КДР ЛЖ  $> 5,5$  см; индекс КДР ЛЖ  $> 3,3$  см/м<sup>2</sup>.
- Диастолическая дисфункция: ТМЖП + ТЗСЛЖ  $\div 2 > 1,3$  см и/или ТЗСЛЖ  $> 1,2$  см, и/или гипертрофический тип спектра ТМДП (Е/А  $< 1,0$ ).

- ОТС ЛЖ (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР) не отличается от нормы и составляет  $\geq 0,45$ .
- Индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) не отличается от нормы ( $< 0,70$ ).

*При адаптивном ремоделировании ЛЖ* симптомы соответствуют определению во ПА стадии:

- Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу  $> 0,70$  и/или ОТС ЛЖ  $> 0,30$  и  $< 0,45$ .
- Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + псевдонормальный тип ТМДП  $\geq 1,1$  и  $\leq 2,0$ .

*При дезадаптивном ремоделировании ЛЖ* симптомы соответствуют ПБ стадии:

- Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу  $> 0,80$  и/или ОТС ЛЖ  $\leq 0,30$ .
- Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + рестриктивный тип спектра ТМДП  $> 2,0$ .

Американской Ассоциацией сердца (ААС и АКК) и Американским Колледжем кардиологии предложена классификация сердечной недостаточности по стадиям, с учётом факторов риска и структурных изменений сердца: А, В, С, D (таблица 12) [18].

Таблица 12

**Классификация ХСН (согласно Американской Ассоциации сердца, Американского Колледжа кардиологии и Нью-Йоркской Ассоциации сердца)**

Стадии ХСН		Функциональные классы ХСН	
<b>A</b>	Отсутствуют симптомы и структурные изменения сердца (перикарда, миокарда или клапанов), но имеются факторы риска развития сердечной недостаточности (например артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, приём кардиотоксических препаратов и др.), при этом никогда не было признаков сердечной недостаточности.	<b>I</b>	<b>Ограничения физической активности отсутствуют:</b> привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
<b>B</b>	Отсутствуют симптомы, но имеются структурные изменения сердца (например дилатация или гипертрофия левого желудочка, постинфарктный кардиосклероз и др.), связанные с высоким риском развития сердечной недостаточности.	<b>II</b>	<b>Незначительное ограничение физической активности:</b> в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
<b>C</b>	Симптомы сердечной недостаточности + структурные повреждения сердца.	<b>III</b>	<b>Заметное ограничение физической активности:</b> физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
<b>D</b>	Структурное повреждение сердца + выраженные жалобы в покое, несмотря на оптимально подобранную медикаментозную терапию.	<b>IV</b>	<b>Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта;</b> симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Данная классификация была создана с целью оптимизации профилактики и лечения сердечной недостаточности для предотвращения развития дисфункции ЛЖ, уменьшения госпитализаций и смертности.

Для объективизации ФК ХСН используется **тест с 6-минутной ходьбой**, позволяющий определить функциональные возможности пациента (таблица 13).

Таблица 13

Тест с 6-минутной ходьбой

Функциональный класс	Расстояние, пройденное за 6 минут, м
I	426–550
II	301–425
III	151–300
IV	менее 150

Тест проводится в коридоре длиной не менее 30 метров, в утреннее время, после лёгкого завтрака. По концам коридора желательно расположить стулья, а расстояние разделить на интервалы для точного определения дистанции. Перед проведением теста пациенту объясняется, что желательно пройти как можно большее расстояние в течение 6 минут в обычном для него темпе. При необходимости разрешается остановиться и отдохнуть во время теста и вновь приступить к ходьбе. Врач каждые 30 секунд подбадривает пациента в стандартной форме: «Вы хорошо идёте». По истечении 6 минут прекращается ходьба и измеряется пройденное расстояние (в метрах). Регистрируются симптомы, появившиеся во время выполнения теста (боль за грудиной, одышка, усталость, головокружение).

### 2.3.2. Классификация хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка

• Важнейшим показателем эффективности работы сердца является фракция выброса левого желудочка. Снижение ФВ ЛЖ в большинстве случаев свидетельствует о неблагоприятном клиническом прогнозе [19, 20, 21]. В зависимости от ФВ ЛЖ принято разделять на:

- » ХСН с низкой ФВ ЛЖ (менее 40 %);
- » ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ (50 % и более);
- » ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40–49 %).

• При наличии клинических симптомов и признаков, типичных для СН, ФВ ЛЖ менее 40 %, независимо от того, имеется диастолическая дисфункция или нет, употребляется термин «**сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ**».

• При наличии клинических симптомов и признаков, типичных для СН, ФВ ЛЖ 50 % и выше, структурных изменений сердца (гипертрофия

ЛЖ, расширение левого предсердия) и/или диастолической дисфункции ЛЖ, употребляется термин «*сердечная недостаточность с сохранённой ФВ ЛЖ*».

• При наличии клинических симптомов и признаков, типичных для СН, ФВ ЛЖ 40–49 %, структурных изменений сердца (гипертрофия ЛЖ, расширение левого предсердия) и/или диастолической дисфункции ЛЖ, употребляется термин «*сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ*».

Вышеупомянутые термины предложено рассматривать в качестве «*фенотипов*» сердечной недостаточности [22].

### 2.3.3. Фенотипы хронической сердечной недостаточности

Понятие «фенотип» подразумевает любые структурные и функциональные характеристики организма, определяемые его генотипом и действием факторов окружающей среды. Выделение клинических фенотипов преследует цель разделить пациентов на подгруппы с разным клиническим вариантом течения заболевания и, соответственно, обеспечить оптимальный выбор терапии (рис. 6).



Рис. 6. Фенотипы сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка

*Примечание:* два классических: сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ и сердечная недостаточность с сохранённой ФВ ЛЖ; сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ; новые предложенные динамические фенотипы — сердечная недостаточность с ухудшающейся сохранённой ФВ ЛЖ и сердечная недостаточность с улучшающейся низкой ФВ ЛЖ [адаптировано из 23].



Разделение на фенотипы обусловлено тем, что в основе ХСН с разной ФВ ЛЖ лежат иные этиологические факторы, пациенты различаются по демографическим, гемодинамическим и клиническим показателям, сопутствующей патологии, профилю биомаркеров, ответу на терапию и прогнозу.



Рис. 7. Патофизиология ХСН с низкой ФВ ЛЖ

По сравнению с ХСН и низкой ФВ ЛЖ пациенты с сохранённой ФВ ЛЖ, как правило, старше, среди них чаще встречаются женщины, а среди сопутствующей патологии превалирует артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, анемия и хроническая болезнь почек. С другой стороны, пациенты с ХСН и низкой ФВ ЛЖ, как правило, моложе и у них чаще встречается ИБС.

В 2014 году С. Lam и S. Solomon предложили выделить в отдельную группу пациентов с ФВ ЛЖ 40–49 %, которая составляет 10–20 % всех случаев ХСН, с целью дальнейшего изучения особенностей клинической картины и тактики ведения [24]. Этот фенотип ХСН отличается от фенотипа с низкой ФВ ЛЖ отсутствием доказательной базы по медикаментозному лечению, а от фенотипа с сохранённой ФВ ЛЖ — небольшим снижением ФВ [25].

Проходит буквально несколько лет, и те же авторы предлагают переименовать ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ в ХСН «со слегка сниженной ФВ ЛЖ» и определить значения в зависимости от пола пациента [26]. Основанием для этого послужил ряд обстоятельств. Выделение ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ способствовало пересмотру результатов ряда крупнейших рандомизированных клинических исследований с участием пациентов, имеющих широкий диапазон значений ФВ ЛЖ. Предположительно, пациенты с сохранённой ФВ ЛЖ, значение которой находится на нижней границе нормы, и пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ будут иметь хороший ответ на лечение антагонистами минералкортикоидных рецепторов, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами и дигоксином, аналогично пациентам с низкой ФВ ЛЖ. К тому же не существует однозначного

мнения относительно того, что в действительности принимать за нормальную ФВ ЛЖ, и это требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Как показали недавние исследования, ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ чаще развивается у лиц с ИБС и ДКМП, а с сохранённой ФВ ЛЖ — с артериальной гипертензией [27].

В шведском регистре сердечной недостаточности (Swedish Heart Failure registry) среди 42987 пациентов ИБС имела у 60 % лиц с низкой, у 61 % — с промежуточной и у 52 % — с сохранённой ФВ ЛЖ [28].

О. Chioncel и соавт., анализируя результаты ESC Heart Failure Long-Term Registry с участием 9134 пациентов, показали, что ишемическая этиология ХСН с низкой ФВ ЛЖ имела у 48,6 %, ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ — у 41,8 %, с сохранённой ФВ ЛЖ — только у 23,7 % пациентов [29].

Особенности сопутствующей патологии у лиц с ХСН и разной ФВ ЛЖ на сегодняшний день окончательно не установлены. Согласно существующим данным, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и хроническая болезнь почек (ХБП) достаточно часто встречаются у лиц с низкой ФВ ЛЖ. Фибрилляция предсердий встречается у 65 % пациентов с сохранённой, у 60 % — с промежуточной и у 53 % — с низкой ФВ ЛЖ [29, 30].

Ж. Tromp и соавт. анализировали 37 биомаркеров и их роль в развитии и течении ХСН с разной ФВ ЛЖ. Сетевой анализ показал, что биомаркеры воспаления играют важную роль при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ, а биомаркеры биомеханического стресса — при ХСН с низкой ФВ ЛЖ. У пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ отмечена роль как биомаркеров воспаления, так и биомеханического стресса [31].

ИАПФ и бета-адреноблокаторы (БАБ) принимают 90 % пациентов с низкой ФВ ЛЖ, 90 % — с промежуточной ФВ ЛЖ и 75 % — с сохранённой ФВ ЛЖ. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) принимают около 70 % пациентов с низкой ФВ ЛЖ, 55 % — с промежуточной ФВ ЛЖ и 35 % — с сохранённой ФВ ЛЖ.

В шведском регистре пациентов с ХСН эти данные были иными: 32–33 %, 23–24 % и 25–28 % при ХСН с низкой, промежуточной и сохранённой ФВ ЛЖ соответственно [28, 29]. Ивабрадин принимают около 10 % пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ и промежуточной ФВ ЛЖ, и только 5 % — с сохранённой ФВ ЛЖ.

Большинство контролируемых крупных исследований свидетельствуют о лучшем прогнозе при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ, чем при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, особенно после поправки на возраст.

В результате ряда исследований изучался прогноз пациентов с ХСН и разной ФВ ЛЖ. Так, внутригоспитальная смертность при ХСН с низкой ФВ ЛЖ составила 3,2 %, 2,6 % — при ХСН с промежуточной и 3,0 % — с сохранённой ФВ ЛЖ среди 99825 пациентов, госпитализированных в результате впервые возникшей сердечной недостаточности или её декомпенсации, участников Get With The Guidelines Registry [32].

В исследовании TIME-CHF trial возраст пациентов был выше и составил 75 лет при ХСН с низкой ФВ ЛЖ и 80 — при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. Спустя 2,2 года общая смертность составила 39,7 %, при этом различия между группами пациентов выявлено не было [33].

## 2.4. Терминология и формулировка диагноза

Различают *острую* и *хроническую сердечную недостаточность*. Под острой сердечной недостаточностью принято подразумевать возникновение острой (кардиогенной) одышки, сопровождаемой признаками лёгочного застоя (с возможным отёком лёгких). Острая СН может проявляться в виде кардиогенного шока — состояния, характеризующегося гипотонией, олигурией и похолоданием конечностей, что требует проведения дифференциальной диагностики с отёком лёгких. В связи с этим вместо диагноза острой СН целесообразно использовать более точные определения острого отёка лёгких или кардиогенного шока. Врачам общей практики, участковым врачам-терапевтам чаще приходится иметь дело с хронической формой сердечной недостаточности, характеризующейся периодически возникающими эпизодами декомпенсации сердечной деятельности (внезапное или постепенное нарастание симптомов и признаков).

ХСН делится на *право-* и *левостороннюю*, в зависимости от преобладания застойных явлений в большом или малом кругах кровообращения (некоторые авторы используют определение право- и левожелудочковая СН). В случаях, когда одновременно имеются клинические проявления левосторонней (застойные явления в лёгких, АГ, снижение кровоснабжения в жизненно важных органах) и правосторонней (периферические отёки и/или асцит, повышение центрального венозного давления) СН, говорят о *тотальной сердечной недостаточности*.

**При формулировке диагноза** учитываются:

- основная нозологическая форма, которая является причиной развития сердечной недостаточности;
- фракция выброса левого желудочка с указанием её значения;
- стадия сердечной недостаточности;
- функциональный класс сердечной недостаточности.

При постановке окончательного диагноза во всех медицинских документах с целью унификации терминологии рекомендуется обозначать данную кардиальную патологию как *хроническая сердечная недостаточность*.

### **Резюме:**

- Любая классификация в определённой степени условна и создаётся для того, чтобы различить причины, варианты течения и проявления заболевания по степени тяжести и помочь врачам улучшить диагностику и лечение заболевания.
- В зависимости от ФВ ЛЖ принято выделять сердечную недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, с сохранённой ФВ ЛЖ, с промежуточной ФВ ЛЖ.
- Вышеупомянутые термины предложено рассматривать в качестве «фенотипов» сердечной недостаточности, в основе которых лежат разные этиологические, гемодинамические и клинические факторы.

- ИБС является важнейшим фактором риска развития ХСН.
- Риск возникновения ХСН в течение жизни тесно связан с уровнем АД.
- При наличии сахарного диабета риск развития ХСН у мужчин увеличивается в 2 раза, у женщин — в 5 раз.
- Одновременное наличие ИБС и АГ, а также факторов риска приводит к более раннему развитию ХСН и утяжелению её течения.

## Список литературы к главе 2:

1. *Cosmi F., Shen L., Magnoli M., Abraham W.T., Anand I.S., Cleland J.G., Cohn J.N., Cosmi D., De Berardis G., Dickstein K., Franzosi M., Gullestad L., Jhund P., Kjekshus J., Køber L., Lepore V., Lucisano G., Maggioni A.P., Masson S., McMurray J., Nicolucci A., Petrarolo V., Robusto F., Staszewsky L., Tavazzi L., Teli, R., Tognoni G., Wikstrand J. and Latini R.* Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur. J. Heart Fail.* 2018. doi:10.1002/ejhf.1146.
2. *Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трушкина М.А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Шляhto Е.В.* Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология* 2015; 10 : 5–13.
3. *Cavender M., Steg P., Smith S., Eagle K., Ohman E.* et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015; 10 : 923–931.
4. *Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., Anker S.D., Rosano G., Bauersachs J.* 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 Fail.* 2018; 20 : 853–872. doi:10.1002/ejhf.1170.
5. *Kirchhof P., Benussi S., Dipek Kotecha D.* et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* 2016; 37, 2893–2962.
6. *Агеев Ф.Т., Арутюнова Г.П., Беленкова Ю.Н.* и др. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: «Гэотар-Медиа», 2010. — 336 с.
7. *Dieplinger B., Mueller T.* Soluble ST2 in heart failure. *Clin. Chim. Acta* 2015; 443 : 57–70.
8. *Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B.* et al. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/ AHA Heart Failure Guideline. *JACC* 2013; 62 (16) : e 147–239.
9. *Hellermann J., Goraya T., Jacobsen S.* et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157 (12) : 1101–1107.
10. *Lloyd-Jones D., Larson M., Leip E.* et al. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106 : 3068–3072.
11. *Velagaleti R., Pencina M., Murabito J.* et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118 (20) : 2057–2062.

12. Kengne A., Turnbull F., MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 53 : 45–51.

13. Nagarajan V., Kohan L., Holland E., Keeley E., Mazimba S. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Failure* 2016; 3 (4) : 227–234. doi:10.1002/ehf2.12120.

14. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., Anker S.D., Rosano G., Bauersachs J., Paulus W.J., Komajda M., Cosentino F., de Boer R.A., Farmakis D., Doehner W., Lambrinou E., Lopatin Y., Piepoli M.F., Theodorakis M.J., Wiggers H., Lekakis J., Mebazaa A., Mamas M.A., Tschöpe C., Hoes A.W., Seferović J.P., Logue J., McDonagh T., Riley J.P., Milinković I., Polovina M., van Veldhuisen D.J., Lainscak M., Maggioni A.P., Ruschitzka F., McMurray J. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018. doi:10.1002/ejhf.1170.

15. Halldin A. et al. Obesity in Middle Age Increases Risk of Later Heart Failure in Women — Results From the Prospective Population Study of Women and H70 Studies in Gothenburg, Sweden. *Journal of Cardiac Failure* 2016; 23 (5) : 363–369.

16. Jankala H., Eriksson P., Eklund C. et al. Effect of chronic ethanol ingestion and gender on heart left ventricular p53 gene expression. In: *Alcogolism: Clinical and experimental research.* 2005; 29 (8) : 1368–1373.

17. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016.

18. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *Circulation* 2001, 104 : 2996–3007.

19. Davis B., Kostis J., Simpson L. et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008; 118 : 2259–2267.

20. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Дергунова Е.Н., Алиева З.И. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте: клиническое течение и прогноз в зависимости от функционального состояния левого желудочка. *Журнал «Сердечная Недостаточность»*. — 2012. — Т. 13. — № 2. — С. 67–72.

21. Мареєв В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (XCH). ОССН, РКО. 2016.

22. Borlaug B., Redfield M. Are systolic and diastolic heart failure overlapping or distinct phenotypes within the heart failure spectrum?: Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123 : 2006–2014.

23. Bayes-Genis A., Nunes J., Lupon J. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 1635–1637.

24. Lam C., Solomon S. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50 %). *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 : 1049–1055.

25. Lund L. Heart Failure With “Mid-Range” Ejection Fraction—New Opportunities. *J. Card. Fail.* 2016; 22 (10) : 769–771.

26. Lam C., Voors A., Ponikowski P., McMurray J., Solomon S. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction *European Heart Journal* 2020; 0, 1–3.

27. Nauta J., Hummel Y., Joost P., van Melle J., van der Meer P., Lam C., Ponikowski P., Voors A. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 1569–1573.

28. *Vedin O., Lam C., Koh A. et al.* Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ. Heart Fail.* 2017; 10 (6) : e003875.

29. *Chioncel O., Lainscak M., Seferovich P., Anker S., Crespo-Leiro M. et al.* Epidemiology and one year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 1574–1585.

30. *Sartipy U., Dahlstrom U., Fu M., Lund L.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 : 565–574.

31. *Tromp J., Khan M., Mentz R., O'Connor C., Metra M. et al.* Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 : 507–517.

32. *Kapoor J., Kapoor R., Ju C., Heidenreich P. et al.* Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 : 464–472.

33. *Rickenbacher P., Kaufmann B., Maeder M., Bernheim A. et al.* TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 1586–1596.

## Глава 3. Клиническая картина хронической сердечной недостаточности

### 3.1. Клинические симптомы и признаки хронической сердечной недостаточности

Классическими симптомами сердечной недостаточности являются одышка, отёки и усталость.

**Одышка** является наиболее ранним и частым симптомом сердечной недостаточности. Одышка проявляется в виде учащённого дыхания и первоначально возникает только при физической нагрузке и проходит после её прекращения. Нередко на начальных этапах заболевания при физической нагрузке нелегко выявить одышку, поскольку некоторые пациенты, ведущие малоподвижный образ жизни, не замечают её появления. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, одышка появляется при лёгкой нагрузке, а затем и в покое. Одышка, беспокоящая лиц с ХСН, объясняется застоем крови в венозном русле малого круга кровообращения, приводящем к уменьшению газообмена в лёгких и раздражению дыхательного центра, и служит проявлением высокого давления наполнения ЛЖ. Способствует появлению одышки также накопление избыточного количества жидкости в серозных полостях (брюшной, плевральной), что затрудняет экскурсию лёгких.

Характерной жалобой является появление **одышки в положении человека лёжа с низким изголовьем (ортопноэ)** и уменьшение вплоть до исчезновения в положении сидя. Появление ортопноэ свидетельствует о значительно выраженном нарушении гемодинамики в малом круге кровообращения и является наиболее специфичным проявлением повышенного давления в ЛЖ и предиктором увеличения давления заклинивания лёгочных капилляров (ДЗЛК).

У некоторых пациентов одышка может носить приступообразный характер, быстро превращаясь в приступ удушья, что чаще всего происходит по ночам («**пароксизмальная ночная одышка**»). Приступ сопровождается кашлем, возбуждением, чувством страха. Принятие пациентом вертикального положения не приносит заметного улучшения.

Причинами её возникновения являются быстрое и значительное ухудшение сократительной способности миокарда ЛЖ на фоне снижения активности симпатической нервной системы во время сна, увеличение венозного притока крови к сердцу из-за горизонтального положения, выраженный застой в малом круге кровообращения, ночная депрессия дыхательного центра.

**Одышка при наклоне туловища вперёд (бендопноэ:** англ. bend — «наклоняться», греч. рнеб — «дышать»), которая начинает беспокоить пациента в течение первых 30 секунд (обычно при снятии или надевании обуви, завязывании шнурков), является проявлением выраженного застоя.

При наклоне туловища вперёд увеличиваются венозный возврат и давление наполнения левых отделов сердца, правого предсердия, заклинивания

лёгочных капилляров, что приводит к развитию одышки, особенно у лиц с исходно повышенным давлением наполнения камер сердца.

Наряду с одышкой пациентов нередко беспокоит **непродуктивный кашель**, появляющийся в горизонтальном положении, в основном в ночное время, или после физической нагрузки. Его возникновение объясняется длительным застоем крови в лёгких, отёком слизистой оболочки бронхов и раздражением соответствующих кашлевых рецепторов. При аускультации лёгких выслушивается жёсткое дыхание, сухие, а в дальнейшем и мелкопузырчатые хрипы, больше в нижних отделах лёгких.

К числу ранних жалоб относится ощущение **сердцебиения**, появляющееся вначале при физической нагрузке, а затем и в покое. У некоторых пациентов возникают жалобы на перебои в работе сердца, его остановку или учащённое сердцебиение, обусловленные такими нарушениями ритма сердца, как экстрасистолия, ФП.

**Пастозность, отёки**, которые на ранних стадиях заболевания локализуются в области стоп, лодыжек и появляются во второй половине дня после продолжительного пребывания в вертикальном положении, также нередко беспокоят пациентов с ХСН. По мере прогрессирования сердечной недостаточности отёки распространяются на область голеней, бёдер, поясницы, крестца, сохраняясь в течение дня и увеличиваясь к вечеру. Избыточное количество жидкости может накапливаться в серозных полостях: брюшной (*асцит*), плевральной (*гидроторакс*), перикардиальной (*гидроперикард*). Крайняя степень отёчного синдрома проявляется генерализованными отёками мягких тканей совместно с накоплением жидкости в серозных полостях. Особенности конституции человека, жировой и соединительной ткани позволяют задерживать в организме объём жидкости до 5 литров без видимых отёков. В связи с этим прибавка массы тела на несколько килограммов может предшествовать клиническим проявлениям отёчного синдрома.

Задержка жидкости в организме, перегрузка объёмом и развитие отёчного синдрома в большинстве случаев приводят к госпитализации и летальному исходу пациентов с сердечной недостаточностью (рис. 8).

Ранними проявлениями ХСН могут быть **утомляемость и мышечная слабость**, часто проявляющиеся во время повседневной физической нагрузки. Данные симптомы возникают в ответ на недостаточную перфузию скелетной мускулатуры, которая появляется как за счёт уменьшения величины сердечного выброса, так и в результате статической рефлексорной вазоконстрикции, нарушения эндотелийзависимой вазодилатации, разрежения капиллярной сети вследствие повышения активности симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелина и уменьшения ангиовазодилатирующего резерва. Эти изменения приводят к нарушению функционирования скелетных мышц во время физической нагрузки, что объективно проявляется признаками снижения мышечной силы и уменьшением времени выполнения нагрузки, а субъективно воспринимается как повышенная утомляемость. Немаловажное значение в возникновении этих симптомов принадлежит и гистологическим, биохимическим нарушениям и физической детренированности.





Рис. 8. Механизм формирования отёчного синдрома при ХСН

Часто при сердечной недостаточности относительно рано возникает **никтурия**. Причиной никтурии является увеличение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня натрийуретических пептидов (НУП), способствующих повышенному мочеотделению.

**Цианоз**, как центрального (проявление гипоксемии), так и периферического происхождения (капиллярный стаз), возможен при любой форме сердечной недостаточности.

Пациенты с ХСН нередко жалуются на **нарушение сна**, причиной которого могут быть ортопноэ или ночные приступы удушья (при застойных явлениях в малом круге кровообращения); неконтролируемый приём мочегонных препаратов; психологические и тревожно-депрессивные расстройства.

При выраженной СН, вследствие гипоперфузии и венозного застоя в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), нередко наблюдается **снижение аппетита** вплоть до развития анорексии.

Пациенты также могут предъявлять жалобы на тошноту, рвоту, метеоризм (при выраженных застойных явлениях в большом круге кровообращения), боль или чувство тяжести в правом подреберье, обусловленные увеличением печени и растяжением глиссоновой капсулы [1].

**Поражение печени**, в основе которого лежат морфологические и функциональные изменения, при ХСН развивается достаточно часто. Механизмами, приводящими к гипоксии печени при ХСН, являются пассивный венозный застой, ишемия (уменьшение сердечного выброса) и артериальная гипоксемия. К клиническим формам поражения печени при ХСН относятся застойная гепатопатия, ишемический гепатит, кардиальный фиброз и цирроз печени.

Клиническими проявлениями *застойной гепатопатии* являются гепатомегалия (в 90 % случаев), асцит (в 17–25 % случаев), спленомегалия (7–20 %) и реже — боль в области печени и желтуха. Наблюдается небольшое повышение печёночных ферментов (АсАТ и АлАТ не выше 2–3 норм у 30 % пациентов, ЩФ — у 10 % пациентов). Может быть умеренно выраженная гипоальбуминемия (не ниже 25 г/л).

*Ишемический гепатит* чаще встречается в пожилом возрасте, с прогрессирующим снижением систолической функции ЛЖ и нарастанием симптомов сердечной декомпенсации. Провоцирующими факторами развития ишемического гепатита являются нарушения ритма, острый ИМ, тромбоэмболия лёгочной артерии. Преходящее повышение аминотрансфераз (до 10–20 и более норм), коагулопатия и нарушение функции почек позволяют предположить диагноз.

*Кардиальный фиброз и цирроз печени* являются отражением терминальной стадии застойных изменений в печени. Выраженность фиброза в печени и тяжесть цирроза не коррелируют с ФК и длительностью декомпенсации СН. У многих пациентов значения аминотрансфераз сравнимы со значениями последних при застойной гепатопатии. Характерной чертой является рефрактерность асцита к лечению диуретиками на фоне уменьшения периферических отёков [2].

Одышка, утомляемость, отёки могут быть вызваны множеством некардиогенных причин и не обязательно указывают на наличие сердечной недостаточности.

Одышка при физической нагрузке достаточно часто встречается в общей популяции, особенно у лиц с избыточной массой тела и ожирением, при анемии и психоэмоциональных расстройствах.

Одышка является неотъемлемым симптомом бронхолёгочных заболеваний и может быть эквивалентом стенокардии напряжения. Это затрудняет трактовку генеза одышки у пациента, не имеющего других проявлений кардиального застоя, даже с учётом наличия заболевания, которое может осложняться развитием СН, что и приводит к гипердиагностике ХСН. Показано, что практически у каждого третьего амбулаторного пациента с ХСН наблюдается гипердиагностика данного симптома. В связи с этим *одышка как изолированный симптом не может использоваться для диагностики сердечной недостаточности.*

Ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка реже встречаются в общей популяции, чем одышка при физической нагрузке, поэтому они являются более специфичными при постановке диагноза ХСН.

Периферические отёки не всегда обусловлены сердечной недостаточностью. Повышение гидростатического давления — ведущий патогенетический механизм формирования отёчного синдрома при ХСН, а также при заболеваниях, протекающих с первичной задержкой воды и натрия: эндокринные заболевания — сахарный диабет, гипофункция щитовидной железы; нефротический синдром; острая почечная недостаточность [3].

Клинические проявления СН отражают последствия заболевания более наглядно, чем причины СН. Дилатация ЛЖ проявляется признаками кардиомегалии (смещение верхушечного толчка; увеличение границ сердечной

тупости; появление третьего тона); задержка жидкости в организме — застойными симптомами (отёки разной локализации, чаще на ногах, которые, как правило, симметричны; гепатомегалия; набухшие шейные вены; мелкопузырчатые хрипы); нейроэндокринная активация — повышенным тоном симпатической нервной системы (тахикардия).

Частота клинических проявлений (симптомов и признаков) у 4537 пациентов, госпитализированных в клиники США, Массачусетс, в связи с декомпенсированной ХСН за период 1995–2000 годы [4], представлены на рис. 9.

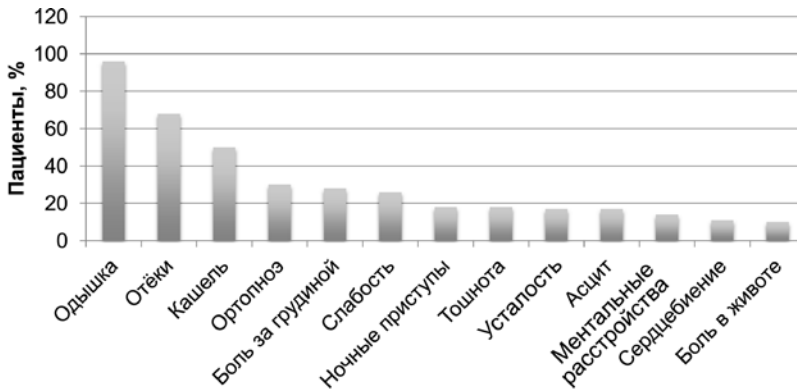


Рис. 9. Частота симптомов и признаков пациентов с декомпенсированной ХСН

При физикальном осмотре пациента (таблица 14) необходимо учитывать тот факт, что характер и степень выраженности имеющихся клинических проявлений зависят от тяжести состояния, а диагноз ХСН возможно установить при наличии определённого симптомокомплекса.

Таблица 14

### Клинический осмотр пациента

<b>Внешний вид при:</b>	
1. Небольшой продолжительности заболевания:	• Обычный.
2. Длительном течении:	• Периферический цианоз в области ногтей и кончика носа; • Бледность кожных покровов; • Желтушный оттенок кожи и слизистых оболочек; • Холодные и потные ладони и атрофия мышц.
3. При тяжёлом течении:	• Учащённое дыхание в покое или при перемене положения тела.
<b>Общие признаки:</b>	
	• Смещение верхушечного толчка; • Увеличение области сердечной тупости; • Появление третьего тона при аускультации; • Тахикардия; • Низкое систолическое АД; • Низкое пульсовое АД; • Альтернирующий пульс (пульс с правильным ритмом, но с различным наполнением); • Неправильный пульс (указывает на нарушение ритма сердца).

**Внешний вид при:**

**Задержка жидкости:**

- Отёки лодыжек;
- Повышение давления в яремных венах (набухшие шейные вены);
- Застой в лёгких (хрипы);
- Застой в печени (увеличение размеров печени).

Для оценки общего состояния пациентов с ХСН, выраженности клинических проявлений заболевания и эффективности проводимого лечения используют «Шкалу оценки клинического состояния» (таблица 15) [5].

Таблица 15

**Шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН**

1. Одышка: **0 — нет, 1 — при нагрузке, 2 — в покое**
2. Изменилась ли за последнюю неделю масса тела: **0 — нет, 1 — увеличилась**
3. Жалобы на перебои в работе сердца: **0 — нет, 1 — есть**
4. В каком положении находится в постели: **0 — горизонтально, 1 — с приподнятым головным концом (2 + подушки), 2 — сидя**
5. Набухшие шейные вены: **0 — нет, 1 — лёжа, 2 — стоя**
6. Хрипы в лёгких: **0 — нет, 1 — нижние отделы (до 1/3), 2 — до лопаток (до 2/3), 3 — над всей поверхностью лёгких**
7. Наличие ритма галопа: **0 — нет, 1 — есть**
8. Печень: **0 — не увеличена, 1 — увеличение до 5 см, 2 — более 5 см**
9. Отёки: **0 — нет, 1 — пастозность, 2 — отёки, 3 — анасарка**
10. Уровень систолического АД: **0 — более 120, 1 — от 100 до 120, 2 — менее 100 мм рт. ст.**

Согласно ШОКС каждый клинический симптом оценивается в зависимости от его выраженности и соответствует определённому количеству баллов. Тяжесть ХСН выражается в виде суммарного балла. Количество баллов может быть от 0, что отражает отсутствие признаков ХСН, до 20 — что соответствует критической выраженности клинических симптомов.

**В соответствии с ШОКС:**

3 и менее баллов — I ФК по NYHA;

4–6 баллов — II ФК по NYHA;

7–9 баллов — III ФК по NYHA;

10 и более баллов — IV ФК по NYHA.

При декомпенсации ХСН лечащий врач прежде всего отмечает появление у пациента жалоб на усиление одышки, появление ортопноэ, ночного кашля, слабости, отёков, снижение толерантности к физической нагрузке.

Регистрация ЭКГ позволяет исключить острую коронарную патологию, нарушения ритма сердца и проводимости, тромбоэмболию лёгочной артерии как возможные причины декомпенсации сердечной деятельности. Очень важно сопоставить существующие данные на ЭКГ с предыдущими данными. ЭКГ и ЭхоКГ позволяют предположить диагноз СН и составить план лечения у большинства пациентов.

Учёт каждого клинического симптома может облегчить постановку диагноза сердечной недостаточности, поскольку пациенты по-разному воспри-

нимают свои симптомы, не всегда связывают их наличие с патологией сердца, а некоторые их игнорируют и не обсуждают свои жалобы с лечащим врачом. С другой стороны, врачу также следует принимать во внимание все симптомы и признаки сердечной недостаточности.

**Резюме:**

- *Причины возникновения отёчного синдрома многообразны, но в первую очередь они обусловлены задержкой натрия и воды в организме, застоем крови в венозном русле большого круга кровообращения и повышением гидростатического давления в капиллярном русле, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, повышением секреции антидиуретического гормона.*

- *Периферические отёки обычно отсутствуют при правильно подобранной медикаментозной терапии даже при наличии у пациентов тяжёлой систолической дисфункции миокарда левого желудочка.*

- *Классические симптомы ХСН — одышка, отёки лодыжек и усталость, но ни один из них в отдельности не может использоваться для постановки диагноза.*

- *Одышка, повышенная утомляемость и периферические отёки могут быть вызваны многими некардиогенными факторами и не всегда указывают на наличие у человека сердечной недостаточности.*

- *Признаки сердечной недостаточности в основном обладают низкой чувствительностью.*

### **3.2. Одышка при наклоне туловища вперёд (бендопноэ)**

Одной из проблем амбулаторной медицинской практики является несвоевременное выявление обострения ХСН в пожилом возрасте из-за «стёртости» клинической картины и мультиморбидности, скрывающей основные симптомы и признаки.

Ряд клинических проявлений свидетельствует об ухудшении течения ХСН, включая нарастание одышки, отёков, увеличение массы тела, появление кашля, что заставляет пациента обратиться за помощью к врачу.

Бендопноэ — симптом, возникающий при наклоне туловища вперёд, тесно ассоциирован с гемодинамическими нарушениями, особенно с повышенным давлением наполнения правого и левого желудочков.

Большинство пациентов с этим симптомом имеют гемодинамический профиль с увеличенным ДЗЛК и низким сердечным индексом (СИ) («холодные и влажные», тип С, сердечный индекс  $\leq 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>, ДЗЛА  $\geq 22$  мм рт. ст.) (рис. 10), что ведёт к появлению одышки при наклоне туловища вперёд (рис. 11), особенно при ХСН на фоне изменённых гемодинамических показателей [6].

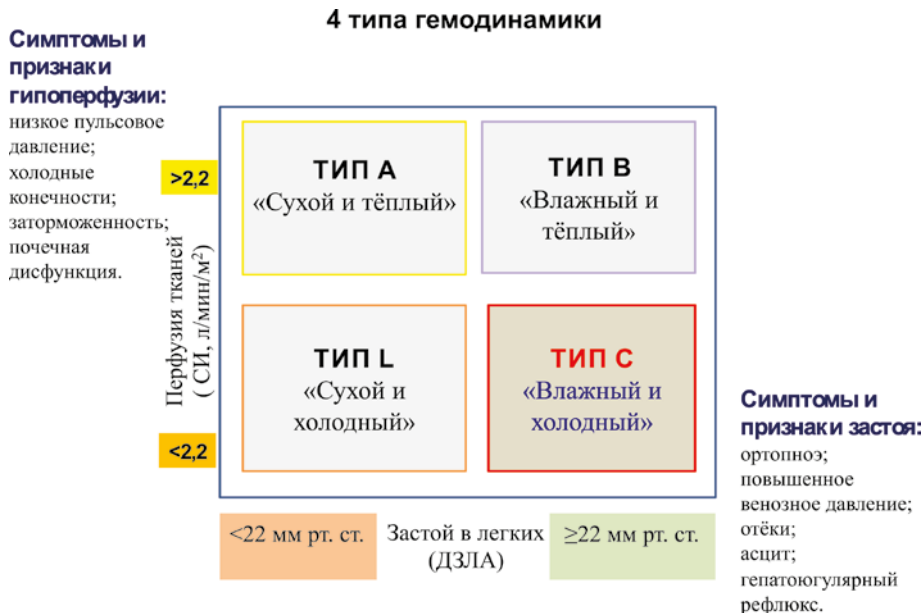


Рис. 10. Типы гемодинамики (по Yancy et al. 2013 ACCF/AHA Heart Failure Guideline. JACC 2013; 62 (16) : e 147–239)



Рис. 11. Патогенез одышки при наклоне вперёд

При катетеризации правых отделов сердца J. Thibodeau и соавт. [6] обнаружили увеличение венозного возврата и давления наполнения левых отделов сердца при наклоне туловища вперёд у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , особенно выраженные при значении СИ менее  $2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>, когда имеется высокая вероятность достижения порогового уровня давления, необходимого для развития клинических проявлений. Сердце таких пациентов работает в соответствии с крутым отрезком диастолической кривой «давление — объём», а незначительное повышение венозного возврата к сердцу может существенно увеличить давление. Повышение давления в лёгочных капиллярах вызывает транссудацию жидкости в альвеоло-капиллярное пространство, увеличение диффузионного расстояния в аэрогематическом барьере и ухудшение диффузии, прежде всего кислорода. Далее возникают несколько механизмов, которые могут участвовать в развитии одышки или частого поверхностного дыхания: раздражение юкстакапиллярных рецепторов, уменьшение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), закрытие мелких дыхательных путей и возбуждение хеморецепторов в ответ на гипоксемию. Трудность с растяжением жёстких лёгких дыхательными мышцами приводит к их утомлению и чувству затруднения дыхания — одышке [7].

Клиническая значимость одышки при наклоне туловища вперёд при декомпенсации ХСН представляет интерес, особенно в амбулаторной практике у лиц старшего возраста с ХСН.

На сегодняшний день обнаружены единичные исследования, изучающие связь бендопноэ с другими проявлениями ХСН и исходами, однако работ в доступной нам литературе, посвящённых значимости этого симптома в течении ХСН в пожилом возрасте, мы не встретили.

Ниже представлены собственные результаты [8] по встречаемости бендопноэ и его связи с клиническими исходами в течение 2 лет наблюдения у амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН, причиной которой у 79 % пациентов была ИБС, 21 % — АГ. II ФК ХСН имели 56,3 %, III ФК — 42,5 %, IV ФК — 1,2 % пациента. Длительность ХСН составила 24 (12–48) месяцев. В исследовании не принимали участие пациенты с воспалительными заболеваниями в стадии обострения; заболеваниями бронхолёгочной системы, поражениями клапанов сердца, ГКМП, ХБП терминальной стадии, ИМ и инсультом в течение предшествующих 3 месяцев перед включением в исследование.

*Согласно нашим данным одышка при наклоне вперёд была выявлена у 38,8 % пациентов: у 23 % женщин и у 77 % мужчин ( $p < 0,001$ ), у 90 % пациентов с ФВ ЛЖ менее 45 % и у 21,6 % — с ФВ ЛЖ 45 % и более ( $p < 0,001$ ).*

*Все пациенты с бендопноэ были отнесены к III–IV ФК ХСН и жаловались на одышку при физической нагрузке, 45,2 % — на наличие ортопноэ (таблица 16).*

Таблица 16

**Характеристика пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН**

Показатель	С бендопноз (n = 31)	Без бендопноз (n = 49)	p
Возраст, годы*	74 (66–78)	76 (72–80)	0,094
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> *	28 (23–30)	29 (24–32)	0,605
Ожирение, %***	26	41	0,170
ИБС, %***	97	53	<0,001
Анемия, %***	29	33	0,738
Фибрилляция предсердий, %***	52	31	0,062
Сахарный диабет 2 типа, %***	29	33	0,738
ФВ ЛЖ (%)*	43 (34–50)	60 (58–62)	<0,001
ИЛП, см*	2,5 (2,2–2,7)	2,3 (2–2,7)	0,050
ИКДО ЛЖ, мл*	90 (67–107)	56,2 (49–69)	<0,001
ИКСО ЛЖ, мл*	45,8 (31–64)	21 (18–29)	<0,001
Рсис ЛА, мм рт. ст.*	35 (34–39)	32 (30–34)	<0,001
САД, мм рт. ст.*	130 (120–140)	140 (120–148)	0,064
ЧСС, уд/мин*	70 (60–78)	66 (64–80)	0,346
Индекс коморбидности, баллы**	6,0 ± 3,1	4,3 ± 2,2	0,004
Гемоглобин, г/л*	130 (124–140)	129 (120–139)	0,221
Мочевая кислота, мкмоль/л*	470 (404–556)	342 (285–418)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *	49 (41–60)	57 (44–64)	0,039
NT-proBNP, пг/мл*	1043 (469–3971)	344 (162–825)	0,007
ИАПФ, %***	81	74	0,469
Диуретики, %***	74	59	0,175
АМКР, %***	48	12	<0,001
Бета-адреноблокаторы, %***	87	78	0,292

*Примечание:* данные указаны в виде \* — медианы (25-го и 75-го перцентилей), \*\* — в виде среднего значения ± стандартное отклонение, \*\*\* — в виде процентов, p — достоверность различий при сравнении двух групп пациентов. Здесь и далее: ИЛП — индексированный к площади поверхности тела размер левого предсердия, ИКДО — индексированный конечно-диастолический размер ЛЖ, ИКСР — индексированный конечно-систолический размер, Рсис ЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического фермента, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов.



Бендопноэ тесно ассоциировалось с мужским полом ( $p < 0,001$ ; ОШ 11,8), тяжестью клинического состояния ( $p < 0,001$ ; ОШ 1,8), индексом коморбидности ( $p = 0,007$ ; ОШ 1,3), инфарктом миокарда в анамнезе ( $p < 0,001$ ; ОШ 13,9), аневризмой ЛЖ ( $p = 0,002$ ; ОШ 13,3), размером ЛП ( $p = 0,008$ ; ОШ 4,3), КДО ЛЖ ( $p = 0,012$ ; ОШ 1,1), КСО ЛЖ ( $p = 0,010$ ; ОШ 1,3), Рсист. ЛА ( $p = 0,002$ ; ОШ 1,3), госпитализациями ( $p = 0,003$ ; ОШ 7,6) и летальным исходом ( $p = 0,001$ ; ОШ 5,6).

За 26,6 месяцев наблюдения было госпитализировано 90,3 % пациентов с бендопноэ и 55,1 % — без бендопноэ ( $p < 0,001$ ), умерло 51,6 % пациентов с бендопноэ и 12,2 % — без бендопноэ ( $p < 0,001$ ; ОШ 4,22; 95 % ДИ 1,85–9,9) (рис. 12).

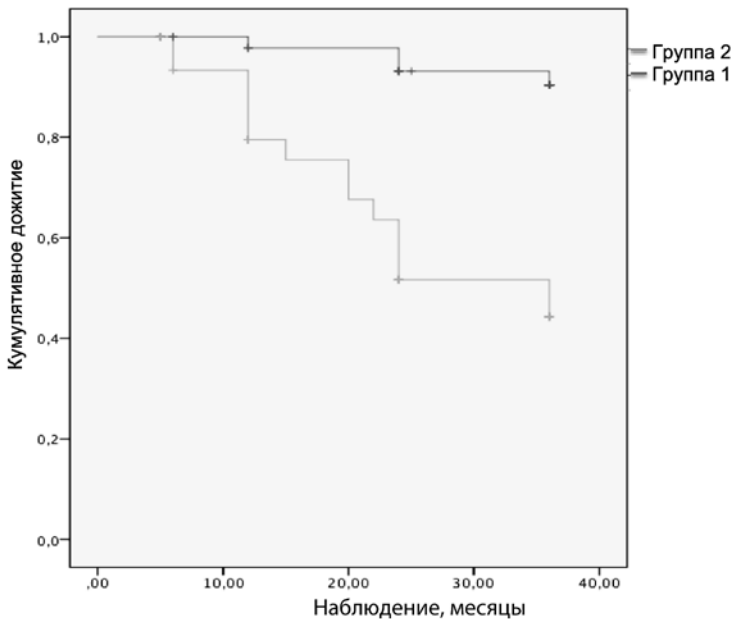


Рис. 12. Кривые выживаемости Каплана — Мейера в группах лиц с бендопноэ (группа 1) и без бендопноэ (группа 2), log-rank  $p < 0,001$

Время дожития в группе пациентов с бендопноэ составило 26,6 месяцев, без бендопноэ — 34,9 месяцев,  $p < 0,001$ . Причинами летального исхода у всех пациентов с бендопноэ были ССЗ; у 5 пациентов без бендопноэ — ССЗ и у одного — онкологическое заболевание.

Согласно данным J. Thibodeau и соавт. [6] одышка при наклоне вперёд была выявлена у 28 % пациентов 18 лет и старше с ФВ ЛЖ 40 % и менее. В более позднем обсервационном исследовании бендопноэ было выявлено у 18 % пациентов 18 лет и старше с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 45$  % [9].

R. Baeza-Trinidad и соавт. показали, что у госпитализированных пациентов 81,8 лет бендопноэ имелось у 48,8 %, из них 51,2 % были мужчины, 57,2 % — имели III–IV ФК (NYHA), 52,4 % — низкую ФВ ЛЖ. Связи бен-

допноэ с повышенной массой тела или гепатомегалией отмечено не было [10]. По нашим данным, в отличие от аналогичных работ, бендопноэ чаще встречалось у мужчин, чем у женщин, что можно объяснить более низкой ФВ ЛЖ и более выраженной исходной тяжестью клинического статуса. Мы отметили, что кроме одышки при физическом усилии 45,2 % пациентов с бендопноэ жаловались на ортопноэ, появление которого отражает значимые нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения и высокое давление наполнения левых отделов сердца. К примеру, появление ортопноэ в 91 % случаев свидетельствовало о повышении ДЗЛА [11] — важнейшего показателя, нередко соответствующего давлению в левом предсердии и конечно-диастолическому давлению (КДД) в ЛЖ, ассоциируемого с повышением ДЗЛА более 22 мм рт. ст.

Клинические симптомы повышенного давления наполнения могут в целом свидетельствовать о повышении давления в левых и правых отделах сердца и сохраняют свою значимость в постановке диагноза и решении вопроса о госпитализации пациента. Поскольку при ХСН нередко наблюдается соответствие между повышенным давлением наполнения правых и левых отделов сердца, то и выраженность признаков и симптомов, отражающих застой в большом и малом круге кровообращения, также может соответствовать. Так, набухание яремных вен как клинический признак повышения давления в правом предсердии также является надёжным признаком, отражающим повышение давления наполнения левых отделов сердца [12].

Анализ проведённых и собственного исследований подтверждает связь бендопноэ с неблагоприятным гемодинамическим профилем и отдалённым прогнозом, что позволяет рассматривать данный симптом в качестве надёжного маркера тяжести сердечной недостаточности [9, 10].

Поскольку одышка является симптомом не только сердечной недостаточности, но и бронхолёгочной патологии, ожирения, старческой астении и других состояний, поднимается вопрос о дифференциальной диагностике этих заболеваний.

Ожирение способствует развитию и прогрессированию ремоделирования и гипертрофии миокарда ЛЖ и ПЖ, увеличению полости ЛП посредством множества механизмов, включая и гемодинамическую перегрузку объёмом. Само по себе ожирение, особенно абдоминальное, способно вызывать ограничение при наклоне туловища вперёд и повышение внутрибрюшного давления с дальнейшим появлением одышки [13].

*С целью исключения влияния ожирения на появление бендопноэ мы провели открытое, проспективное исследование с участием амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН II–IV ФК по NYHA, диагностированной не менее 3 месяцев, с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>.*

*Бендопноэ было выявлено у 45 % пациентов: у 28 % женщин и у 72 % мужчин. Выраженность клинических проявлений по ШОКС в группе с бендопноэ составила 6,6, без бендопноэ — 3,8 баллов,  $p = 0,001$ .*

*Как и в предыдущей работе, была подтверждена связь бендопноэ с мужским полом ( $p < 0,001$ ; ОШ 8,5), тяжестью клинического состояния по ШОКС ( $p < 0,006$ ; ОШ 1,9), перенесённым ИМ ( $p < 0,001$ ; ОШ 11,5), анев-*

ризмой ЛЖ ( $p = 0,005$ ; ОШ 9,4), увеличенным КСР ( $p = 0,003$ ; ОШ 18,4,5), низкой ФВ ( $p < 0,001$ ; ОШ 19,2), но не с ИМТ.

Вероятность госпитализаций в группе лиц с бендопноэ была в 2,6 раза выше, чем у лиц без этого симптома (ОШ 2,6;  $p = 0,004$ ). Ассоциация бендопноэ с госпитализациями сохранялась после поправки на ИМТ (ОШ 8,0;  $p = 0,012$ ) и ФВ ЛЖ (ОШ 1,2;  $p < 0,001$ ) [15].

На сегодняшний день установлено, что бендопноэ является единственным видом одышки, не связанной с респираторными проблемами или ИБС, что позволяет рассматривать этот симптом в качестве многообещающего для дифференциальной диагностики ХСН [14, 15].

Результаты собственных исследований и исследований других учёных подтверждают необходимость тщательного сбора жалоб, анамнеза и проведения физикального осмотра у пациентов с ХСН, а бендопноэ предполагается рассматривать в качестве маркера выраженного застоя у амбулаторных пациентов старшего возраста с ХСН, в том числе и без сопутствующего ожирения.

Скрининг бендопноэ как маркера повышенного давления в правых отделах сердца возможно включить в стандартный физикальный осмотр, в частности лиц в возрасте 60 лет и старше, из-за простоты теста (менее одной минуты на проведение) и отсутствия материальных затрат.

#### **Резюме:**

- Одышка при наклоне туловища вперёд — маркер тяжести клинического состояния и выраженного застоя у пациентов с ХСН.
- Для большинства пациентов с ХСН и бендопноэ типично наличие типа гемодинамики С («холодные и влажные»; сердечный индекс  $\leq 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>, давление заклинивания лёгочной артерии  $\geq 22$  мм рт. ст.).
- Бендопноэ возможно рассматривать как обещающий симптом для дифференцировки ХСН от других хронических заболеваний.
- Связь между одышкой при наклоне туловища вперёд и высоким давлением наполнения правых отделов сердца имеет важное практическое значение для стратификации риска и дальнейшей тактики лечения пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности.

### **Список литературы к главе 3:**

1. Felker M., Mann D., Flaherty J., Bonow R. Heart Failure as a Consequence of Ischemic Heart Disease. In: Felker M., Mann D., eds. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 4th Edition. Elsevier, 2019 : 254–268.
2. Сторожаков Г.И. Избранные лекции. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. — ОССН, Москва, 2009. — С. 128–1324.
3. Суворова Г.Ю., Мартынов А.И. Отёчный синдром. Клиническая картина. Дифференциальная диагностика. Лечение. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — 224 с.
4. Goldberg et al. Clin. Cardiol. 2010; 33 : e73–80.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — «Медиа Медика», 2000. — 266 с.

6. *Thibodeau J., Turer A., Gualano S. et al.* Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014; 2 : 24–31. doi: 10.1016 / j.jchf. 2013.07.009.

7. *Ларина В.Н., Головки М.Г., Захарова М.И., Бозуш Н.Л., Порядин Г.В.* Клиническая и прогностическая значимость бендопноэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (6) : 45–50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-45-50>.

8. *Ларина В.Н., Барт Б.Я., Чукаева Н.И., Карпенко Д.Г., Захарова М.И., Кульбачинская О.М.* Одышка при наклоне вперед: связь с эхокардиографическими параметрами и клиническими исходами у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018; 58 (12) : 36–44. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10190>

9. *Thibodeau J., Jenny B., Maduka J., Divanji P., Ayers C., Araj F., Amin A., Morlend R., Mammen P., Drazner M.* Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. *Am. Heart J.* 2017; 183 : 102–107; doi: 10.1016/j.ahj.2016.09.011.

10. *Baeza-Trinidad R., Mosquera-Lozano J., Bikri L.* Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 111–115. doi: 10.1002/ejhf.610.

11. *Nohria A., Stevenson L.* Observation is never obsolete. *JACC Heart Fail.* 2014; 2 : 32–34. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.001.

12. *Drazner M., Hellkamp A., Leier C. et al.* Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1 : 170–7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769778.

13. *Lavie C.J., Alpert M.A., Arena R. et al.* Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC HF.* 2013; 1 : 93–102; *Turkbey E.B., McClelland R.L., Kronmal R.A. et al.* The impact of obesity on the left ventricle. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Img.* 2010; 3 : 266–74.

14. *Ceron M., Rosa G., Jorge L. et al.* Association of types of dyspnea including 'bendopnea' with cardiopulmonary disease in primary care. *Rev. Port. Cardiol.* 2017; 3 (36) : 179–86. doi:10.1016/j.repc.2016.08.007.

15. *Larina V.N., Poryadin G.V., Bogush N.L. et al.* Clinical profile of elderly patients with chronic heart failure and bendopnea. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2019; 129 : 939–941. doi:10.20452/pamw.15016.

## Глава 4. Диагностика хронической сердечной недостаточности

Диагностика ХСН, особенно на ранних этапах развития, может вызывать затруднения. Обычно пациент с СН обращается за помощью к врачу из-за возникновения у него клинических симптомов, многие из которых обладают низкой специфичностью (таблица 17) и не позволяют с уверенностью отличить ХСН от других заболеваний. Типичные и более специфичные симптомы, такие как ортопноэ, ночные приступы удушья, встречаются гораздо реже, особенно у пациентов с начальными стадиями СН, и поэтому обладают низкой чувствительностью [1, 2].

Таблица 17

**Клинические симптомы и признаки сердечной недостаточности**

СИМПТОМЫ	ПРИЗНАКИ
ТИПИЧНЫЕ	СПЕЦИФИЧНЫЕ
Одышка Ортопноэ Пароксизмальная ночная одышка Низкая переносимость физической нагрузки Утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после физической нагрузки Отеки лодыжек	Набухание яремных вен Гепатоюгулярный рефлюкс Третий тон сердца (ритм галопа) Смещение верхушечного толчка влево Систолический шум
МЕНЕЕ ТИПИЧНЫЕ	МЕНЕЕ СПЕЦИФИЧНЫЕ
Кашель в ночное время Свистящее дыхание Увеличение массы тела (> 2 кг/неделю) Депрессия Спутанность сознания (особенно в пожилом возрасте) Снижение аппетита Обмороки Сердцебиение Бендопноэ	Периферические отеки Хрипы в лёгких Притупление в нижних отделах лёгких (плевральный выпот) Тахикардия Тахипноэ (> 16 мин в минуту) Нерегулярный пульс Увеличение печени Асцит Кахексия

Диагностика ХСН основывается на данных оценки жалоб, анамнеза, клинических проявлений как при физической нагрузке, так и в покое, клинических признаков сердечной недостаточности, объективных и инструментальных исследований.

В постановке диагноза ХСН центральное место занимает выявление причины, вызвавшей её развитие, что необходимо для подбора правильной терапии, особенно если эта причина устранима (например, операция на клапанах при пороках сердца).

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие ИБС, стенокардии, перенесённого инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца и внутрижелудочковой проводимости, АГ, особенно длительно протекающей, даже при адекватном контроле АД в момент обследования, эпизоды внезапного возникающего учащённого сердцебиения для исключения фибрилляции предсердий или существования её постоянной формы, что может быть проявлением гипертиреоза, злоупотребления алкоголем.

***Наличие ХСН маловероятно при отсутствии какого-либо значимого повреждения сердца.***

При поражении сердца, особенно вследствие ранее перенесённого ИМ, вероятность наличия СН у пациента с соответствующими клиническими симптомами и признаками значительно увеличивается. Это подчёркивает важность обнаружения у пациента структурных или функциональных нарушений, которые могли бы объяснить имеющиеся симптомы и признаки СН.

В семейном анамнезе следует выяснить наличие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, случаев внезапной смерти, имплантации искусственного водителя ритма, а также заболеваний скелетных мышц, свидетельствующих о генетической обусловленности СН. Некоторые сопутствующие заболевания лёгких, почек, печени, а также анемия могут иметь симптомы, сходные с симптомами СН, что важно при диагностике и оценке ФК ХСН.

**Электрoкардиография.** Нормальная ЭКГ в покое не характерна для органического поражения и практически полностью исключает наличие систолической СН. Проведение ЭКГ необходимо для определения ритма сердца, частоты сердечных сокращений, ширины и комплекса QRS и выбора дальнейшей тактики ведения пациента (табл. 18) [1].

Таблица 18

**Часто встречающиеся ЭКГ-нарушения при сердечной недостаточности**

Нарушение	Причины	Дальнейшие действия
Синусовая тахикардия	Декомпенсация сердечной недостаточности, анемия, лихорадка, гипертиреоз	Клиническая оценка Соответствующие анализы крови
Синусовая брадикардия	Бета-адреноблокаторы, дигоксин, ивабрадин, верапамил, дилтиазем, антиаритмические средства, гипотиреоз, синдром слабости синусового узла	Оценить проводимую терапию Соответствующие анализы крови
Наджелудочковая тахикардия/трепетание предсердий/фибрилляция предсердий	Гипертиреоз, инфекция, декомпенсация сердечной недостаточности, пороки митрального клапана, инфаркт миокарда	Блокаторы атриовентрикулярного проведения Антикоагулянты Рассмотреть возможность электрической или медикаментозной кардиоверсии, радиочастотной катетерной деструкции
Желудочковые аритмии	Ишемия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, миокардит, гипокалиемия, гипомagneмия, передозировка дигоксина	Соответствующие анализы крови Проба с физической нагрузкой Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда Коронарная ангиография Электрофизиологическое исследование
Ишемия, инфаркт миокарда	Ишемическая болезнь сердца	ЭхоКГ Анализ на тропонин Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда Коронарная ангиография Реваскуляризация миокарда

Нарушение	Причины	Дальнейшие действия
Зубцы Q	Инфаркт миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, блокада левой ножки пучка Гиса, синдром предвозбуждения желудочков	ЭхоКГ Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда Коронарная ангиография
Гипертрофия левого желудочка	Артериальная гипертензия, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия	ЭхоКГ/МРТ
Атриовентрикулярная блокада	Инфаркт миокарда, лекарственные средства, миокардит, саркоидоз, наследственные кардиомиопатии, болезнь Лайма	Оценить проводимую терапию, исключить системные заболевания Генетическое тестирование при отягощённом наследственном анамнезе Имплантация кардиовертер-дефибриллятора (по показаниям)
Низкий вольтаж комплекса QRS	Перикардиальный выпот, ожирение, амилоидоз, эмфизема лёгких	ЭхоКГ/МРТ Рентгенография органов грудной клетки При подозрении на амилоидоз — МРТ, сцинтиграфия миокарда, биопсия миокарда, оценить поражение других органов
Ширина комплекса QRS > 120 мс; блокада левой ножки пучка Гиса	Электрическая и механическая асинхронность	Исключить острый коронарный синдром ЭхоКГ Двухжелудочковая электрокардиостимуляция изолированно или совместно с кардиовертер-дефибриллятором

***Диагностическое значение ЭКГ возрастает при наличии клинических признаков СН и эхокардиографических признаков дисфункции миокарда!!!***

**Эхокардиография (ЭхоКГ)** необходима для оценки структуры и функции сердца. ЭхоКГ позволяет выявить поражение миокарда и характер его дисфункции, нарушения сократимости миокарда (локальной и общей), изменения эндокарда (вегетации) и перикарда (жидкость в полости перикарда), целостность клапанов (врождённые и приобретённые пороки сердца), размеры камер сердца, патологию крупных сосудов, источник тромбоемболии (тромбы, опухоли и пр.). Трансторакальная ЭхоКГ помогает определить дальнейший план лечения пациента с СН, контролировать его эффективность, оценивать прогноз жизни.

**Рентгенография** органов грудной клетки позволяет диагностировать увеличение размеров сердца и его камер, признаки застойных явлений в лёгких. Однако выявляемые изменения не являются достаточно чувствительными для диагностики и строго специфичными при ХСН. Рентгенография органов грудной клетки помогает в распознавании инфильтративных, фиброзных и обструктивных заболеваний лёгких, клинические проявления

которых (одышка, тахикардия) сходны с клиническими проявлениями при ХСН. Инфильтративные, фиброзные и обструктивные заболевания лёгких могут быть самостоятельной причиной правожелудочковой недостаточности (хроническое лёгочное сердце). В этих случаях часто определяются рентгенологические признаки увеличения правого желудочка, лёгочной гипертензии. Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки всегда должны трактоваться с учётом клинических проявлений ХСН, данных ЭКГ и ЭхоКГ.

#### *Лабораторные исследования*

С диагностической целью используют в основном определение в сыворотке крови концентрации семейства *натрийуретических пептидов (НУП)*, секреция которых возрастает при органических поражениях сердца, гемодинамической перегрузке, увеличении объёма и повышении давления заполнения ЛЖ, а также при ряде внесердечных состояний. Содержание НУП повышается с возрастом, при фибрилляции предсердий, почечной недостаточности, нефротическом синдроме, тяжёлых заболеваниях печени, что обусловлено значительным изменением объёма циркулирующей крови, но может быть низким при ожирении и у лиц с гипотиреозом.

Натрийуретические пептиды применяют для подтверждения диагноза сердечной недостаточности при одышке, утомляемости и отёках.

---

*Семейство НУП содержит три главных полипептида:  
предсердный (atrial natriuretic peptid, ANP),  
мозговой (brain natriuretic peptid, BNP),  
С-тип (C-type natriuretic peptid, CNP)*

---

Предсердный НУП (28 аминокислот) продуцируется клетками предсердия, мозговой (32 аминокислоты) — преимущественно кардиомиоцитами желудочков, и С-тип (22 аминокислоты) — центральной нервной системой, костной тканью и эндотелием [3].

В настоящее время известны три рецептора НУП — А, В и С. Механизм действия НУП обусловлен их связыванием с рецепторами типа А и В, что приводит к продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) — классического внутриклеточного вторичного посредника, ответственного за биологические эффекты (антагонизм с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой). Активация вышеупомянутых рецепторов способствует экскреции натрия с мочой, вазодилатации, подавлению выработки ренина и альдостерона, антифибротическому эффекту.

Рецепторы типа С не связаны с цГМФ и рассматриваются в качестве рецепторов клиренса НУП. Все три типа рецепторов НУП метаболизируются с помощью двух процессов: упомянутым выше путём клиренса (для рецепторов типа С) и энзиматическим разрушением с помощью нейтральной эндопептидазы (НЭП).

Синтез и высвобождение предсердного и мозгового НУП стимулируются увеличением нагрузки на сердце во время объёмной перегрузки или перегрузки давлением, а также при ряде экстракардиальных состояний. Уровень НУП значительно выше при ХСН и тесно коррелирует с тяжестью



заболевания, давлением заклинивания лёгочной артерии, фракцией выброса и конечно-диастолическим давлением левого желудочка.

Эффекты С-НУП на сегодняшний день изучены недостаточно, но обусловлены его местными пара- и аутокринным действием. Физиологические эффекты предсердного и мозгового НУП включают в себя вазодилатацию, повышение скорости гломерулярной фильтрации, усиление натрийуреза и диуреза, уменьшение выработки ренина (почками), регресс гипертрофии и фиброза в органах-мишенях.

Для лабораторной диагностики в настоящее время доступны пептид-предшественник proBNP, N-концевой фрагмент пептида-предшественника (NT-proBNP) и биологически активный пептид (BNP). На практике для исключения сердечной недостаточности у пациентов с разным началом заболевания используются разные пороговые значения NT-proBNP и BNP. При остро возникших симптомах уровень BNP должен быть менее 100 пг/мл, NT-proBNP — менее 300 пг/мл, при постепенном начале уровень BNP должен быть менее 35 пг/мл, NT-proBNP — менее 125 пг/мл.

---

***Определение НУП показано для исключения сердечной недостаточности, а не для подтверждения!***

---

Пациентам с ХСН показано обязательное проведение ***стандартных гематологического и биохимического анализов крови и анализа мочи.***

Клинический анализ крови рекомендован для выявления анемии, которая может вызывать сходные с СН симптомы, а также усугублять течение СН. С целью диагностики анемии определяются уровни гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы — среднее содержание гемоглобина в эритроците, средний объём клетки. Определение в сыворотке крови содержания железа, трансферрина, ферритина, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты помогает установить характер анемии.

Учитывая возможность поражения почек, особенно при наличии сопутствующих заболеваний (АГ, СД), неадекватного приёма диуретиков и/или ингибиторов АПФ, необходимо определение в крови концентрации креатинина и электролитов, а также расчётной СКФ.

Крайне важно определение содержания глюкозы, гликированного гемоглобина, поскольку при ХСН нередко встречается недиагностированный сахарный диабет.

Определение тиреотропного гормона показано в случае наличия у пациента ФП и признаков патологии щитовидной железы (ультразвуковое исследование, определение антител).

При подборе медикаментозной терапии и дальнейшем её применении следует контролировать уровень ферментов печени, билирубина, мочевой кислоты, которые могут быть повышены при ХСН.

Для исключения острого инфаркта миокарда, что может быть при обострении ХСН, необходимо определение тропонина I/T.

Интерпретация биохимических показателей при ХСН представлена в таблице 19.

Таблица 19

**Интерпретация биохимических показателей при ХСН**

Показатель	Интерпретация
↓Альбумин	Тенденция к снижению — при тяжёлой ХСН в рамках синдрома mal-nutrition (сердечная кахексия)
↑Креатинин	Гипоперфузия почечной ткани и/или нежелательное действие лекарственных препаратов (ИАПФ, НПВП, антибиотики, рентгенконтрастные агенты)
↓Натрий	«Гипонатриемия разведения» — может быть следствием преобладания в циркулирующей крови осмотически свободной воды, что наблюдается при передозировке салуретиков.  Чаще возникает на амбулаторном этапе и может быть следствием неадекватного применения петлевых или тиазидных диуретиков, особенно у пожилых с сосудистой деменцией и дефицитом массы тела.
↓Калий	Прогностически неблагоприятно; как правило, возникает при передозировке салуретиков
↑Калий	Нежелательные эффекты ЛП (ИАПФ, АМКР, НПВП)

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Сомнения в точности диагноза ХСН являются основанием для проведения пациенту дополнительных методов исследования, которые позволяют выявить возможный другой диагноз.

**Дополнительные исследования**

*Чреспищеводная ЭхоКГ* проводится в случае неудовлетворительного качества изображений при трансторакальной ЭхоКГ, при подозрении на инфекционный эндокардит, особенно у пациентов с протезированными клапанами сердца, а также для исключения тромбоза ушка левого предсердия при высоком риске тромбоэмболий.

*Стресс-ЭхоКГ* (с физической или фармакологической нагрузкой) применяется для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда.

*Магнитно-резонансная томография* — наиболее точный метод расчётов объёмов сердца, толщины стенок, массы ЛЖ, утолщения перикарда, оценки протяжённости некроза миокарда. Данный метод достаточно информативен в выявлении воспалительных и инфильтративных поражений миокарда.

*Однофотонная эмиссионная компьютерная томография* используется для выявления ишемии и оценки жизнеспособности миокарда. Ограничением данного метода является ионизирующее излучение.

Для исключения лёгочного генеза одышки проводится исследование *функции внешнего дыхания* (при необходимости — с бронходилатационной пробой).

*Пробы с физической нагрузкой* (тредмил-тест, велоэргометрия, тест с 6-минутной ходьбой) позволяют определить толерантность к физической нагрузке и прогноз.

*Генетическое тестирование* применяется для диагностики кардиомиопатий, каналопатий, атриовентрикулярной блокады или при наличии внезапной смерти родственников по первой линии, поскольку может возникнуть необходимость в имплантации кардиовертер-дефибриллятора с профилактической целью.

*Инвазивные методы* исследования при ХСН проводятся редко и могут быть полезными для определения этиологии сердечной недостаточности и выбора тактики ведения пациента. Однако для установления диагноза «сердечная недостаточность» инвазивные методы, как правило, не используются.

Предложены критерии разных профессиональных сообществ (таблица 20) для диагностики ХСН, которые основываются на симптомах, признаках, анамнезе заболевания, данных физикального осмотра и рентгенографии органов грудной клетки.

Таблица 20

## Диагностические критерии сердечной недостаточности

КРИТЕРИИ				
Framingham [4]	Boston [5]	European Society of Cardiology [6]	Gothenburg Score [7]	
БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ 1. Ночные пароксизмальные приступы удушья 2. Расширение шейных вен 3. Хрипы 4. Кардиомегалия 5. Острый отёк лёгких 6. III тон 7. Гепатогогулярный рефлюкс	КАТЕГОРИЯ I: <b>анамнез</b> 1. Одышка в покое (4 балла) 2. Ортопноэ (4 балла) 3. Пароксизмальная ночная одышка (3 балла) 4. Одышка при подъёме на этаж (2 балла) 5. Одышка при подъёме в гору (1 балл)	1. Симптомы сердечной недостаточности (в покое или при нагрузке) 2. Объективные признаки дисфункции сердца (в покое) 3. Положительный ответ на терапию, непосредственно направленную на лечение СН  <i>Критерии 1 и 2 обязательны</i>	СЕРДЕЧНАЯ ШКАЛА Заболевание сердца в анамнезе (1–2 балла)  Стенокардия (1–2 балла)  Отёки (1 балл)  Ночные приступы удушья (1 балл)  Хрипы (1 балл)  Фибрилляция предсердий (1 балл)  ЛЁГОЧНАЯ ШКАЛА Анамнез хронического бронхита/астмы (1–2 балла)	Со слов пациента  Со слов пациента  Со слов пациента Со слов пациента  При осмотре ЭКГ  Со слов пациента
МАЛЫЕ КРИТЕРИИ 1. Отёки лодыжек 2. Ночной кашель 3. Одышка при нагрузке 4. Гепатомегалия 5. Плевральный выпот 6. Уменьшение ЖЕЛ на 1/3 от максимальной 7. ЧСС $\geq 120$ уд/мин	КАТЕГОРИЯ II: <b>физикальный осмотр</b> 1. Изменение ЧСС (1–2 балла) 2. Набухшие шейные вены (1–2 балла) 3. Мелкопузырчатые хрипы в лёгких (1–2 балла) 4. Свистящее дыхание (хрипы) (3 балла) 5. III тон (3 балла)		Кашель, мокрота, свистящее дыхание  Сухие хрипы	Со слов пациента  При осмотре
БОЛЬШИЕ И МАЛЫЕ КРИТЕРИИ Потеря веса $\geq 4,5$ кг за 5 дней в ответ на терапию	КАТЕГОРИЯ III: <b>рентгенография грудной клетки</b> 1. Альвеолярный отёк лёгких (4 балла) 2. Интерстициальный отёк лёгких (3 балла) 3. Двусторонний плевральный выпот (3 балла) 4. Кардиоторакальный индекс $\geq 0,5$ (3 балла)			

КРИТЕРИИ			
Framingham [4]	Boston [5]	European Society of Cardiology [6]	Gothenburg Score [7]
<i>СН присутствует при наличии 2 больших или одного большого и 2 малых критериев</i>	5. Усиление лёгочного рисунка в верхних отделах лёгких (2 балла)  <i>СН с высокой вероятностью — 8–12 баллов Возможная СН — 5–7 баллов Маловероятная СН — 4 балла и меньше</i>		<i>Сердечная и лёгочная шкалы используются для проведения дифференциальной диагностики между одышкой сердечного и лёгочного происхождения</i>

*Для постановки диагноза ХСН с низкой ФВ ЛЖ необходимо наличие трёх критериев [1, 2, 8]:*

- 1. клинические симптомы сердечной недостаточности;*
- 2. клинические признаки, типичные для сердечной недостаточности;*
- 3. ФВ ЛЖ менее 40 %.*

В качестве диагностических критериев ХСН с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ рекомендовано рассматривать наличие признаков и симптомов ХСН, ФВ ЛЖ  $\geq 50$  % или 40–49 %, соответственно, определённые структурные и функциональные изменения сердца, а также повышение уровня натрийуретических пептидов (таблица 21).

Таблица 21

**Классификация сердечной недостаточности в зависимости от ФВ ЛЖ**

Тип СН	СН с ФВ ЛЖ < 40 %	СН с ФВ ЛЖ 40–49 %	СН с ФВ ЛЖ $\geq 50$ %
Критерии	Симптомы $\pm$ признаки*	Симптомы $\pm$ признаки*	Симптомы $\pm$ признаки*
	Фракция выброса левого желудочка < 40 %	Фракция выброса левого желудочка 40–49 %	Фракция выброса левого желудочка $\geq 50$ %
		1. Повышение уровня натрийуретических пептидов**. 2. Наличие хотя бы одного дополнительного критерия: а) структурное заболевание сердца (гипертрофия левого желудочка и/или увеличение левого предсердия); б) диастолическая дисфункция	1. Повышение уровней натрийуретических пептидов**. 2. Наличие хотя бы одного дополнительного критерия: а) структурное заболевание сердца (гипертрофия левого желудочка и/или увеличение левого предсердия); б) диастолическая дисфункция

*Примечание:* \* — симптомы могут отсутствовать на начальных стадиях ХСН и при лечении диуретиками; \*\* натрийуретические пептиды — мозговой натрийуретический пептид > 35 нг/мл; N-концевой фрагмент НУП > 125 пг/мл.

Для улучшения диагностики сердечной недостаточности с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ клинические *симптомы и признаки* должны подтверждаться наличием дисфункции сердца в покое или при нагрузке. При этом необходимо принимать во внимание **значение НУП**, а стресс-тест или инвазивное измерение давления наполнения ЛЖ использовать для подтверждения диагноза, в случае неуверенности (рис. 13).

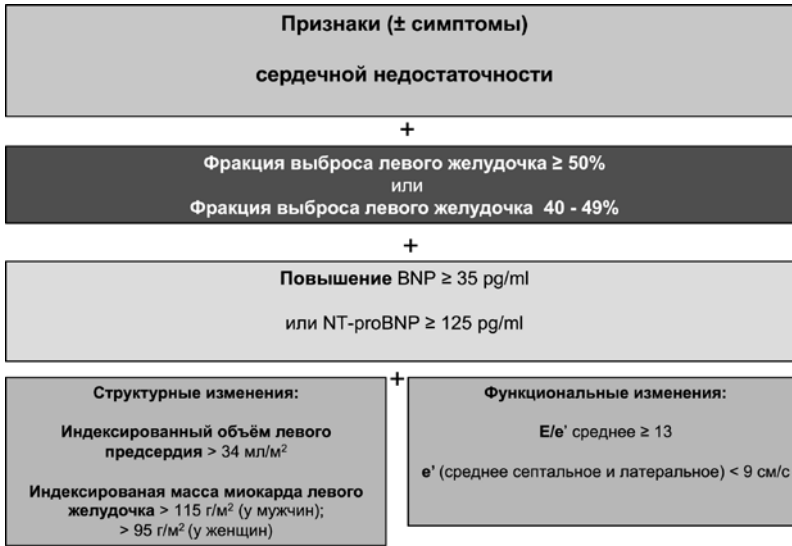


Рис. 13. Ключевые диагностические критерии ХСН с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ

*Примечание:* ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИОЛП — индексированный объём левого предсердия; ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка;  $e'$  — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (см/с);  $E$  — скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения; М — мужчины; Ж — женщины.

При интерпретации значений НУП необходимо помнить о других причинах, приводящих к его повышению (таблица 22).

В среднем концентрация НУП более высокая при ХСН с низкой, чем с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ.

Диагностическая ценность НУП уменьшается при ХСН и ФП, в связи с чем во многих исследованиях используется разный порог НУП для исключения диагноза сердечной недостаточности в зависимости от наличия или отсутствия ФП (отрезное значение NT-pro BNP составляет  $\geq 660$  пг/мл) (рис. 14) [8].

Таблица 22

#### Причины повышения уровня натрийуретических пептидов

Происхождение	Причины
Сердечные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сердечная недостаточность</li> <li>• Острый коронарный синдром</li> <li>• Эмболия ветвей лёгочной артерии</li> <li>• Миокардиты</li> <li>• Гипертрофия левого желудочка</li> <li>• Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия</li> <li>• Патология клапанов сердца</li> <li>• Врождённые пороки сердца</li> <li>• Предсердная и желудочковая тахикардия</li> <li>• Ушиб сердца</li> <li>• Кардиоверсия</li> <li>• Хирургические манипуляции с вовлечением сердца</li> <li>• Лёгочная гипертензия</li> </ul>

## Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности

Происхождение	Причины
Несердечные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Старший возраст</li> <li>• Ишемический инсульт</li> <li>• Субарахноидальное кровоизлияние</li> <li>• Почечная недостаточность</li> <li>• Нарушение функции печени (главным образом цирроз печени с асцитом)</li> <li>• Паранеопластический синдром</li> <li>• Хроническая обструктивная болезнь лёгких</li> <li>• Тяжёлая инфекция, включая пневмонию и сепсис</li> <li>• Ожоги тяжёлой степени</li> <li>• Анемия</li> <li>• Выраженные метаболические и гормональные нарушения (например тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз и др.)</li> </ul>

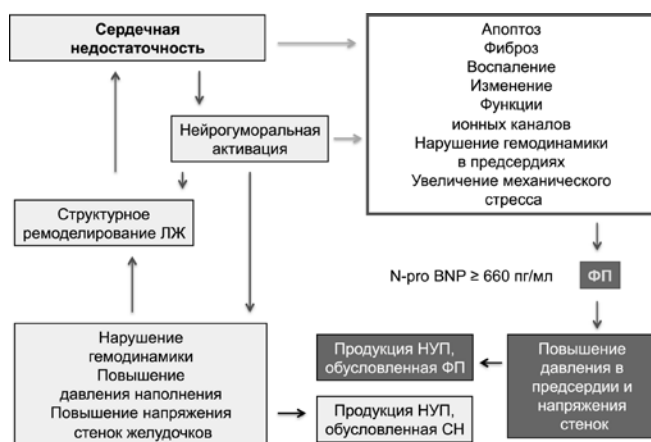


Рис. 14. Патогенетические связи между фибрилляцией предсердий и выработкой НУП, при наличии или отсутствии сердечной недостаточности

При постепенном и остром начале СН отрицательная предсказательная значимость НУП одинакова и составляет 0,94–0,98, однако положительная предсказательная значимость НУП при постепенном (0,44–0,57) и при остром начале СН (0,66–0,67) ниже, в связи с чем определение НУП необходимо не столько для подтверждения, а для исключения СН.

Таким образом, при диагностике ХСН следует придерживаться следующих принципов:

1. У пациента должны присутствовать характерные клинические симптомы и/или признаки СН как в покое, так и при физической нагрузке. *Диагноз сердечной недостаточности маловероятен при отсутствии соответствующего анамнеза, симптомов и признаков.*

2. Выявление объективных признаков дисфункции сердца в покое — жалобы и/или клинические признаки *именно вследствие поражения сердца* — является необходимым условием диагностики ХСН.

3. При постепенном начале заболевания обследование начинают с проведения ЭКГ и определения уровня НУП.

Отклонения от нормы на ЭКГ увеличивают вероятность наличия СН, но обладают низкой специфичностью, поэтому *использование ЭКГ* рекомендовано для *исключения СН*, а не для её подтверждения.

4. При наличии хотя бы одного из параметров (соответствующий анамнез, клинические симптомы, изменения на ЭКГ) рекомендовано определение концентрации НУП, особенно в случае хронического течения СН.

Высокий уровень НУП помогает установить диагноз сердечной недостаточности и идентифицировать пациентов, нуждающихся в последующих исследованиях.

Патологические изменения на ЭКГ, превышение пороговых значений НУП или невозможность определения НУП в рутинной практике определяют необходимость проведения ЭхоКГ-исследования, которое помогает врачу определить дальнейший план лечения пациента с СН, контролировать его эффективность и оценивать прогноз жизни.

Диагностический алгоритм сердечной недостаточности представлен на рис. 15 [9].



Рис. 15. Алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности:

а — типичные симптомы СН, б — нормальные функция и объёмы сердца, в — предположить другие причины повышения НУП

**Резюме:**

• *Диагностика ХСН связана с определёнными сложностями и должна основываться на данных оценки жалоб, анамнеза, клинических проявлений как при физической нагрузке, так и в покое, объективных и инструментальных исследований.*

• *При наличии характерного анамнеза, симптомов, изменений на ЭКГ рекомендовано определение концентрации натрийуретических пептидов — скрининг ХСН!*

- Симптомы, свойственные ХСН, и объективные признаки повреждения сердца (данные ЭхоКГ) абсолютно свидетельствуют в пользу диагноза ХСН.
- Отсутствие объективных признаков дисфункции сердца (ЭКГ, ЭхоКГ, НУП в норме) абсолютно исключают диагноз ХСН.
- ЭКГ и ЭхоКГ относятся к первоочередным исследованиям у пациентов с подозрением на ХСН.
- Нормальный уровень НУП при отсутствии предшествующего лечения исключает значимое поражение сердца, что делает необязательным проведение ЭхоКГ. В таких ситуациях целесообразен поиск внесердечных причин имеющихся у пациента клинических симптомов и признаков сердечной недостаточности.
- Пациентам с высокой вероятностью наличия ХСН (ИБС, ИМ в анамнезе) рекомендовано проведение ЭхоКГ, минуя этап ЭКГ и определения НУП.
- В сомнительных случаях можно ориентироваться на положительный эффект терапии (чаще диуретиков) сердечной недостаточности.

#### Список литературы к главе 4:

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). Журнал «Сердечная Недостаточность», 2013; 81 (7) : 379–472.
2. Ponikowski P., Voors A., Anker S. 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 : 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
3. Krupicka J., Janota T., Kasalova Z., Hradec J. Natriuretic peptides: physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. Physiol. Res. 2009; 58 : 171–177.
4. McKee P., Castelli W., McNamara P., Kannel W. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N. Engl. J. Med. 1971; 285 : 1441–1446.
5. Carlson K., Lee D., Goroll A. et al. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. J. Chronic. Dis. 1985; 38 : 733–739.
6. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur. Heart. J. 1995; 16 : 741–751.
7. Eriksson H., Caidahl K., Larsson B. et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea — validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: the Study of Men Born in 1913. Eur. Heart. J. 1987; 8 : 1007–1014.
8. Deftereos S., Giannopoulos G., Panagopoulou V., Filippatos G. Surrogate endpoints in heart failure: (once again) use with caution. Eur. J. Heart. Fail, 2017; 19 : 563–565. doi:10.1002/ejhf.770
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология 2018; 58 (S6) : 8–164.



## Глава 5. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом и старческом возрасте

Количество людей старшего возраста неуклонно нарастает, и к 2050 году ожидается, что более 27 % населения (около 240 млн человек) в мире достигнут возраста 65 лет [1]. Эти данные учитывают лиц с серьёзными функциональными ограничениями и не затрагивают лиц с более лёгкими отклонениями показателей от нормы. В связи с этим огромную важность приобретают вопросы сохранения здоровья и изучение особенностей оказания медицинской помощи пациентам старшего возраста.

Старение — это сложный биологический процесс, отражающий развитие организма во времени, объединяющий в себе регрессивные и прогрессивные (приобретение новых приспособительных механизмов) тенденции на генетическом, молекулярном, клеточном, органном и системном уровнях.

Увеличение продолжительности жизни, развитие стратегии, направленной на предупреждение ВСС и ИБС, неизбежно приводит к увеличению пациентов с сердечной недостаточностью в старшем возрасте. К тому же индустриализация общества, влекущая нездоровый образ жизни (курение, малоподвижный образ жизни, увеличение общей калорийности питания, избыточная масса тела), формирование и усугубление факторов высокого кардиоваскулярного риска, высокая распространённость сахарного диабета и неконтролируемой АГ как ведущих факторов риска развития и прогрессирования ХСН способствуют нарастанию этой кардиальной патологии.

Старение ассоциировано с развитием инволютивных изменений в организме, социально-психологической дезадаптацией, функциональными нарушениями со стороны многих систем и рядом клинических гериатрических синдромов (старческая астения «frailty», когнитивные расстройства, недержание кала и мочи, головокружение, сенсорные дефициты, мальнутриция, саркопения, падения и др.), которые вносят существенный вклад в ухудшение приверженности лечению.

Сердечную недостаточность на сегодняшний день вполне возможно рассматривать как «заболевание лиц старшего возраста». В течение последних двух десятилетий существенно изменился «фенотип» пациентов с ХСН: увеличились средний возраст, количество пациентов с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ, сопутствующие патологии и, как следствие, необходимость в приёме множества лекарственных препаратов [2].

Помимо этого выделена особая «группа риска» — амбулаторные пациенты пожилого и старческого возраста, которым никогда не требовалась госпитализация, хотя их 5-летняя выживаемость сопоставима с выживаемостью пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН [3]. Доказано, что старший возраст и сопутствующие заболевания (в частности ХОБЛ и сахарный диабет) являются предикторами летального исхода в этой группе пациентов.

**Факторы, предрасполагающие к развитию ХСН в пожилом возрасте:**

- **инволютивные функциональные и морфологические изменения со стороны разных органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему, предрасполагающие к кардиальной дисфункции;**
- **мультиморбидность (сердечно-сосудистая и иного генеза);**
- **возрастзависимая патология и гериатрические синдромы.**

Неспецифичность клинических симптомов; отсутствие настороженности пациентов в отношении появления у них одышки, усталости, периферических отёков, прибавки массы тела, в отличие от таких симптомов как боль в области сердца; несвоевременное обращение за медицинской помощью из-за низкой медицинской информированности в отношении симптомов, обусловленных заболеванием сердца и старением организма, являются факторами, затрудняющими выявление ХСН у лиц пожилого возраста.

В свою очередь, врачи не распознают своевременно симптомы ХСН из-за множественной сопутствующей патологии и атипичности клинических симптомов в старшем возрасте [4].

Старение и формирование ХСН тесно взаимосвязаны (рис. 16), поскольку с возрастом сердечно-сосудистая система претерпевает ряд специфических изменений, предрасполагающих к развитию кардиальной дисфункции, что объясняет разнообразие патофизиологических и клинических черт сердечной недостаточности в пожилом возрасте и из-за чего большинство фенотипов ХСН у лиц старшего возраста протекают с сохранённой ФВ ЛЖ [5].

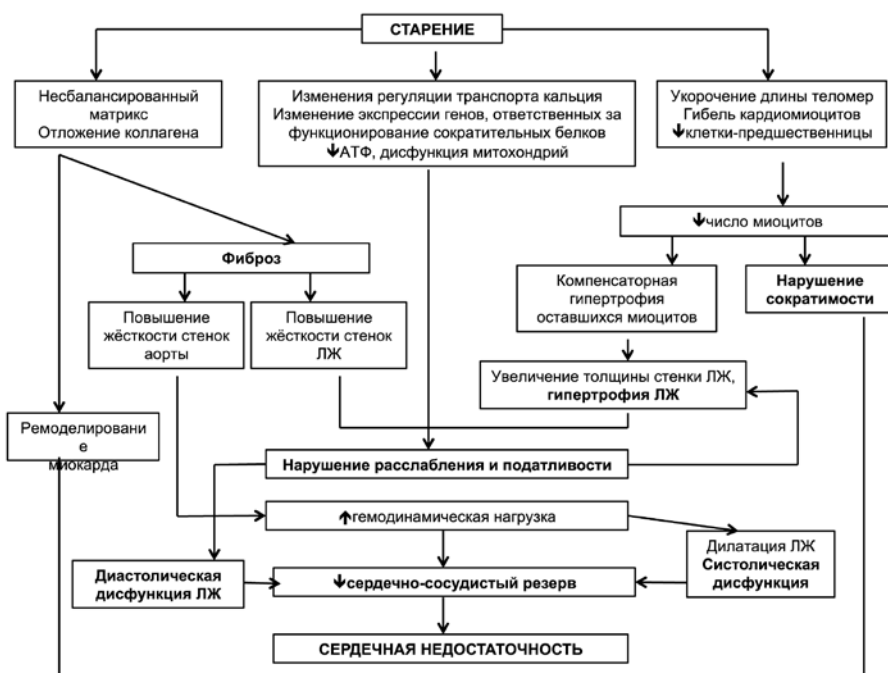


Рис. 16. Старение и формирование хронической сердечной недостаточности

Возрастная инволюция сосудов обладает собственной особой клинической характеристикой: она универсальна, сосуды, несмотря на уплотнение, склонны больше к удлинению и к аневризматическому расширению, чем к стенозированию и обызвествлению. Утолщение интимы, гипертрофия внутренней эластической мембраны, увеличение количества коллагена в сосудистой стенке сопровождаются прогрессирующей потерей эластичности крупных артерий, что приводит к увеличению систолического и пульсового АД, повышению постнагрузки и систолического сосудистого стресса.

По сравнению с сердцем более молодого человека в стареющем сердце происходят выраженные структурные изменения, включающие отложение эпикардиального жира, кальцификацию аортального клапана, гипертрофию и дилатацию предсердий и желудочков (рис. 17).

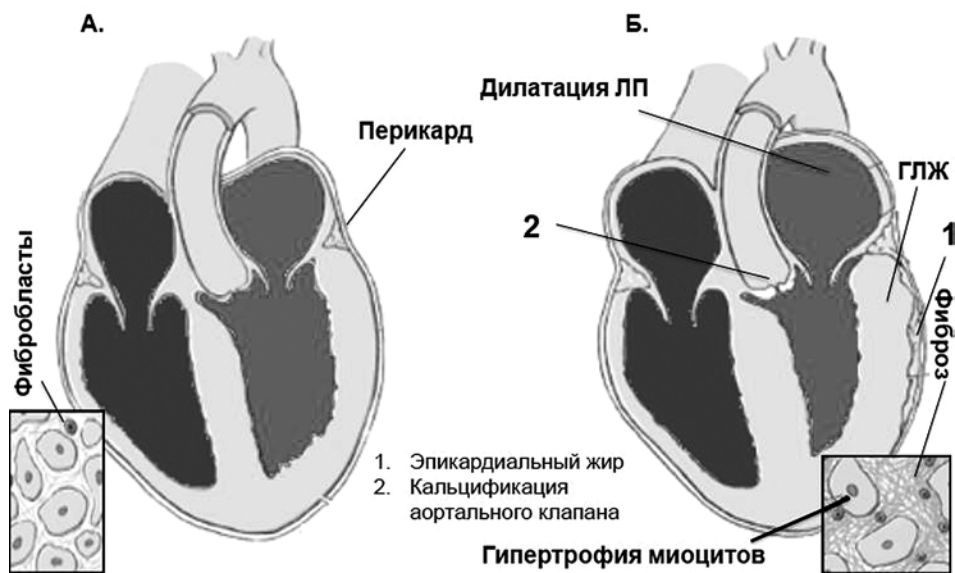


Рис. 17. Сердце взрослого человека и стареющего человека

Примечание: А. — сердце взрослого человека, Б. — сердце человека старшего возраста.

Изменения на клеточном уровне включают потерю кардиомиоцитов и гипертрофию оставшихся клеток сердца. К возрастным изменениям также относятся увеличение числа фибробластов и значительное нарастание фиброза. Некоторые из этих изменений имеют свои особенности в зависимости от пола и сопутствующей старческой астении («хрупкости», frailty).

В связи с этим снижение функционального резерва миокарда у лиц пожилого возраста делает их более уязвимыми к развитию ХСН (как при наличии поражения миокарда, так и без него) в разных клинических ситуациях (хронические заболевания лёгких, анемия, инфекции, нарушения ритма, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, почечная недостаточность и др.). Клинические последствия стареющего сердца представлены в таблице 23 [6].

Таблица 23

**Клинические последствия стареющего сердца**

<b>Возрастные изменения</b>	<b>Последствия</b>	<b>Половые отличия</b>
Кальциноз аортального клапана	Вероятность развития сердечной недостаточности	Чаще у мужчин
Потеря клеток синоатриального узла	Снижение частоты сердечных сокращений	Не выяснено
↓экспрессия каналов синоатриального узла	Способствует брадикардии	Не выяснено
↑позднее диастолическое наполнение	↑сокращение предсердий	Не выяснено
↓раннее диастолическое наполнение	Гипертрофия предсердий	Не выяснено
Гипертрофия предсердий	Склонность к развитию фибрилляции предсердий	Чаще встречается у мужчин
Фиброз предсердий		Исход хуже у женщин
Уменьшается число миоцитов желудочков	Способствует развитию сердечной недостаточности, особенно с низкой фракцией выброса левого желудочка	Потеря клеток и гипертрофия могут быть хуже у мужчин
Гипертрофия миоцитов		Систолическая функция хуже у мужчин
↓сокращение миоцитов		Не выяснено
↓систолическая функция		Не выяснено
↑толщина стенки левого желудочка	Способствует развитию диастолической дисфункции	Чаще у женщин
↑фиброз и жёсткость левого желудочка Замедленное пассивное наполнение левого желудочка	Предрасполагает к развитию сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка	Чаще у мужчин
↓чувствительность к β-адренергической стимуляции	↓возможность к повышению частоты сердечных сокращений и силы при нагрузке	Более выражено у мужчин

ХСН в пожилом возрасте нередко протекает с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ. Сердечная недостаточность с сохранённой ФВ ЛЖ чаще встречается у женщин и у лиц с АГ, в том числе и изолированной систолической [7]. Женский пол, систолическое АД и фибрилляция предсердий являются предикторами возникновения ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ [8].

В пожилом возрасте причиной ХСН могут быть несколько этиологических факторов, а ведущими являются АГ, ИБС и их сочетание, сахарный диабет, повреждающий микроциркуляторное русло, и ожирение в комплексе с сердечно-сосудистой патологией. Врождённые и приобретённые пороки сердца, кардиомиопатии у лиц старшего возраста встречаются гораздо реже, чем в более молодом возрасте.

У лиц среднего возраста ХСН в основном развивается после перенесённого инфаркта миокарда, в то время как у лиц пожилого возраста с ХСН ишемической этиологии нечасто имеются указания на ИМ в анамнезе, а на ЭКГ нередко отсутствует патологический зубец Q. С другой стороны, у многих пациентов пожилого возраста ИМ протекает бессимптомно и его диагноз появляется отсроченно, благодаря выявлению патологического зубца Q на ЭКГ или нарушений локальной сократимости при проведении ЭхоКГ-исследования. Нарушение внутрижелудочковой проводимости, в частности блокада левой ножки пучка Гиса, которая встречается у 10–37 % пациентов с ХСН, может быть причиной как гипер-, так и гиподиагностики инфаркта миокарда в пожилом возрасте. Наличие полной БЛНПГ ассоциирует со степенью тяжести заболевания и является независимым предиктором высокого риска как внезапной смерти, так и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ [9, 10].

В пожилом возрасте появляются заболевания, обусловленные инволютивными изменениями организма, которые нередко приводят к развитию ХСН и изменению общей клинической картины заболевания. К ним относятся сенильный амилоидоз сердца и дегенеративный аортальный стеноз. Амилоидоз сердца (амилоидная болезнь сердца) чаще развивается у мужчин в возрасте старше 70 лет и проявляется клинической картиной застойной СН с нарушениями ритма и проводимости.

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АК) представляет собой патологию с неуклонно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, частота которого нарастает с возрастом: у лиц старше 65 лет колеблется от 2 до 9 % случаев, а в возрасте старше 70 лет — распространённость увеличивается до 14 % [11, 12, 13, 14, 15]. На сегодняшний день атеросклеротическое поражение аортального клапана рассматривается как более агрессивный этиологический фактор, чем поражение митрального клапана. Консервативное лечение клинически выраженного порока сопровождается высокой смертностью, а при бессимптомном течении выживаемость пациентов с тяжёлым стенозом составляет 20–50 % в течение 2 лет [16].

*Под нашим наблюдением находился пациент Н. 84 лет с выраженным аортальным стенозом и высоким операционным риском, которому была выполнена транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК). Впервые пациент обратился к врачу-терапевту поликлиники с жалобами на одышку, быструю утомляемость, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке. Пациент длительно наблюдался с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения I ФК, ХСН 2 ФК NYHA, артериальная гипертензия I степени, ГБ III стадии, риск ССО 4 (высокий), бронхиальная астма смешанной формы и средней степени тяжести, эмфизема лёгких, диффузный пневмосклероз, ДН I–2 ст. При осмотре: ИМТ 28,3 кг/м<sup>2</sup>, АД 137/72 мм рт. ст., ЧСС 78 уд/мин. При аускультации сердца был выявлен грубый систолический шум на верхушке сердца. ЭхоКГ: фиброкальциноз трёх створок АК, максимальный градиент систолического давления (ГСД) 24 мм рт. ст., умеренная дилатация левого предсердия (ЛП 3,9x5,0 см), утолще-*

ние межжелудочковой перегородки (МЖП 1,3 см), ФВ ЛЖ 62 %. Клинический анализ крови: эритроциты 4,18 М/л, гемоглобин 13,0 г/дл. Б/х анализ крови: мочевины 10,1 ммоль/л, креатинин 125,1 мкмоль/л, мочевая кислота 469 мкмоль/л, холестерин 6,12 ммоль/л, ЛПНП 3,24 ммоль/л. На данном этапе заподозрить патологию АК весьма затруднительно, так как в клинической картине отсутствует классическая триада стеноза АК — обмороки, приступы стенокардии и одышка при физической нагрузке. Помимо этого наличие сопутствующей бронхиальной астмы, эмфиземы лёгких, ДН затрудняют постановку точного диагноза. В дальнейшем наблюдалось ухудшение состояния пациента: появилась загрудинная боль при небольшой физической нагрузке и в покое, усилилась одышка, в том числе и при выполнении менее чем обычной работы по дому. ЭхоКГ от 2012 г.: фиброкальциноз АК с формированием незначительного стеноза, максимальный ГСД 32 мм рт. ст., ЛП (4,2x5,0 см), МЖП 1,25 см. ЭхоКГ от 2014 г.: комбинированный аортальный порок: стеноз 2 ст. + недостаточность 1–2 ст., максимальный ГСД 61 мм рт. ст. (N < 10 мм рт. ст.). Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Дилатация правого и левого предсердий. ФВ ЛЖ 60 %. На коронарографии выявлен стеноз ПНА в проксимальной трети до 70–80 %, ОА окклюзирована в средней трети. В плановом порядке проведено стентирование пр/3 ПМЖВ (Biotime 3x29 мм) [17].

Выбор тактики лечения стеноза АК является непростым у этого пациента, поскольку старческий возраст и комплекс сопутствующей сердечно-сосудистой и бронхолёгочной патологии, мультифокального атеросклероза, снижение почечной функции обуславливают высокий операционный риск, в связи с чем было решено провести транскатетерную трансфеморальную имплантацию АК, которая на сегодняшний день рассматривается как безопасная альтернатива хирургическому лечению у этой категории пациентов [18, 19, 20]. Успешное проведение малотравматичной операции без использования аппарата искусственного кровообращения позволило снизить ГСД до 8 мм рт. ст. и улучшить качество жизни пациента (повысилась физическая активность, исчезли приступы загрудинной боли, слабость), которое сохраняется на прежнем уровне и в настоящее время.

У большинства лиц старшей возрастной группы, в отличие от лиц более молодого возраста, ХСН не встречается в виде изолированного заболевания и сопровождается другими заболеваниями. Одновременное наличие многих заболеваний изменяет клиническую картину СН, затрудняя тем самым своевременную диагностику и выбор оптимального и безопасного лечения (таблица 24).

Таблица 24

**Мультиморбидность у пациентов старшего возраста с ХСН**

Состояние	Последствия
Хронические заболевания лёгких	Диагностические ошибки, ухудшение клинических симптомов заболевания, сложность подбора медикаментозной терапии

Состояние	Последствия
Анемия	Диагностические ошибки, ухудшение клинических симптомов заболевания
Почечная функция	Снижается при приёме диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др., ухудшение клинических симптомов заболевания
Ортостатическая гипотония	Вероятность возникновения при лечении сердечной недостаточности, увеличивается риск падений с последующими повреждениями
Патология опорно-двигательного аппарата	Приём нестероидных противовоспалительных средств усугубляет клинические симптомы, способствует антагонизму с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента
Депрессия, тревожность, социальная изоляция	Прогрессирование гериатрических синдромов, снижение приверженности лечению, ухудшение прогноза
Гериатрические синдромы: ослабление когнитивной функции, недержание мочи, снижение слуха, нарушение зрения, саркопения, падения, старческая астения (frailty)	Снижение приверженности лечению, повышение риска нежелательных лекарственных взаимодействий, госпитализаций и ухудшение прогноза

ХОБЛ является одним из заболеваний в пожилом возрасте, из-за которого возникают проблемы со своевременной диагностикой сердечной недостаточности. ХОБЛ и ХСН имеют ряд общих факторов риска и сходство некоторых звеньев патогенеза [21]. Жалобы на одышку, нехватку воздуха при физической нагрузке, усталость предъявляют пациенты как с ХСН, так и с ХОБЛ. Характерным симптомом ХСН является пароксизмальная ночная одышка, которая обычно уменьшается при принятии вертикального положения, что может служить дифференциальным признаком с приступами удушья, наблюдающимися при ХОБЛ. Кашель с выделением мокроты и без мокроты преимущественно встречается у пациентов с ХОБЛ, однако также может иметь место у пациентов при прогрессировании ХСН. Повышенная усталость, недомогание, тревожность и депрессия достаточно часто встречаются у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Объективное исследование сердца у пациентов с ХОБЛ малоинформативно из-за наличия лёгочной гиперинфляции, что может затруднить выявление типичных для ХСН двусторонних мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах лёгких, расширение границ сердца при перкуссии и III тона. Следует помнить и о возможности гипердиагностики ХОБЛ у пациентов с декомпенсацией ХСН на основании аускультативной картины бронхообструкции. Данный феномен, переходящий на фоне терапии и стабилизации гемодинамики, может быть обусловлен наружной компрессией бронхов, отёком их слизистой и гиперреактивностью на фоне интерстициального отёка лёгких. Выявление набухания яремных вен, хрипов в лёгких и периферических отёков помогает с постановкой диагноза ХСН. Наличие тахи-

пноэ, цианоза, утолщения концевых фаланг пальцев, «бочкообразной» грудной клетки помогает с постановкой диагноза ХОБЛ. Если пациент имеет вид «синюшного одутловатика» или «розового пыхтельщика» — возможно думать о хронических заболеваниях лёгких (по обструктивному или эмфизематозному типу соответственно).

Среди сопутствующих заболеваний особый интерес представляет анемия, поскольку доказано неблагоприятное влияние анемии на течение и прогноз жизни пациентов с ХСН [14, 21, 22, 23].

Согласно общепринятой точке зрения анемия у пожилых пациентов не связана с возрастными изменениями кроветворной системы, а является в большинстве случаев проявлением сопутствующих заболеваний, одни из которых чаще встречаются в более старшем возрасте (хроническая почечная недостаточность, опухоли, дивертикулёз кишечника), а другие не связаны с возрастными особенностями (эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, хронические воспалительные заболевания).

Анемия у лиц пожилого возраста имеет те же патогенетические механизмы развития, что и в других возрастных группах, и часто представляет собой мультифакторное заболевание, включающее ряд общепринятых причин, таких как дефицит железа (19–23,5 %), фолиевой кислоты (4 %) и витамина В<sub>12</sub> (3,9–8 %). У 18–68 % пациентов с ХСН анемия развивается без очевидной причины [22].

При ХСН наиболее частой причиной формирования анемии является почечная недостаточность. ХСН способствует гипоперфузии почек, ренальной вазоконстрикции, перераспределению кровотока в почках, что приводит к нарушению их функции. Анемия, развивающаяся у пациентов с ХСН и дисфункцией почек, определяется дефицитом продукции эритропоэтина вследствие необратимого уменьшения массы функционирующей почечной ткани или её относительной ишемии из-за снижения сердечного выброса. Эритропоэтин продуцируется периканальцевыми фибробластами коры почек в ответ на локальную тканевую гипоксию и является основным регулятором продукции эритроцитов. Благоприятными эффектами действия эритропоэтина являются повышение уровня гемоглобина, замедление апоптоза, мобилизация клеток-предшественников из костного мозга, усиление неоангиогенеза, уменьшение ишемии миокарда за счёт улучшения реперфузии. По мере прогрессирования почечной дисфункции структуры, продуцирующие эритропоэтин, замещаются фиброзной тканью, что сопровождается утратой ими гормонпродуцирующих качеств. В результате гипоперфузии почек нарастает ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализующихся в тубулоинтерстиции, и уменьшается продукция эритропоэтина [23].

Подавление костномозговой функции с формированием анемии при ХСН может реализоваться и через воспалительные реакции, так как при данном заболевании повышается уровень провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Последний способствует уменьшению синтеза эритропоэтина почками, снижению его активности в костном мозге и замедлению высвобождения железа из ретикуло-эндотелиальной системы.



Течение сердечной недостаточности в пожилом возрасте, даже при наличии выраженной дисфункции ЛЖ, как правило, малосимптомно.

Ранними проявлениями сердечной недостаточности в пожилом возрасте могут быть утомляемость, слабость, тяжесть в ногах, часто проявляющиеся во время повседневной физической нагрузки и не всегда коррелирующие с выраженностью одышки и отёчного синдрома. Пациенты могут жаловаться на головную боль, головокружение, синкопальные состояния, плохое настроение, раздражительность, нарушение сна. Как правило, эти симптомы малоспецифичны, поскольку могут присутствовать и при других заболеваниях (анемия, злокачественные опухоли, неврологические заболевания).

У пациентов этой возрастной группы ограничения в выполнении физических нагрузок обычно формируются медленнее, чем у пациентов более молодого возраста, поскольку лица пожилого возраста сознательно так изменяют образ жизни, чтобы уменьшить выраженность клинических проявлений сердечной декомпенсации. Кроме того, заболевания опорно-двигательного аппарата, снижение уровня тренированности, а также наличие цереброваскулярной патологии не позволяют достигнуть пациентом того уровня физической активности, при котором появляется одышка.

С другой стороны, классический симптом сердечной недостаточности — одышка — у пожилых пациентов может быть проявлением неврологических или мышечных расстройств, сниженной толерантности к физической нагрузке, ожирения, тяжёлого кифосколиоза, депрессии.

Сопутствующая патология опорно-двигательного аппарата, хронические венозная и лимфатическая недостаточность нередко маскируют появление отёков сердечного происхождения.

Ночные приступы удушья, сопровождаемые кашлем, возбуждением, чувством страха, и ортопноэ у пациентов пожилого возраста с ХСН наблюдаются относительно редко.

Старение ассоциировано с развитием как новых заболеваний, так и с появлением гериатрических синдромов, отражающих возрастную эволюцию в разных органах и системах, к которым относят снижение зрения и слуха, недержание мочи и кала, дементные состояния, нарушение сна, остеопороз, проблемы с передвижением, падения, саркопению и старческую астению (frailty). Несмотря на свою гетерогенность, гериатрические синдромы широко распространены среди лиц старшей возрастной группы, имеют общие факторы риска и патогенетические механизмы, лежащие в основе их развития, а также оказывают негативное влияние на качество и продолжительность жизни [24].

Старческая астения характеризуется ассоциированным с возрастом снижением физиологического резерва и функций большинства органов, что приводит к снижению способности отвечать на внешние и внутренние стрессорные воздействия и неблагоприятным функциональным и медицинским последствиям [25]. Ведущие клинические проявления старческой астении (слабость, утомляемость, непреднамеренная потеря массы тела, снижение скорости ходьбы) имеют много общего с типичными симптомами ХСН, что необходимо принимать во внимание при осмотре пациента (рис. 18).



Рис. 18. Перекрёстные симптомы ХСН и старческой астении

В единичных работах представлены данные, свидетельствующие о наличии этого синдрома у 25 % пациентов с ХСН и у 70 % — среди лиц старше 80 лет [26, 27] (см. главу 6).

ХСН наряду с артериальной гипертензией, инсультом, гиперлипидемией, ожирением, генетической предрасположенностью, низкой интеллектуальной активностью в более молодом возрасте и нездоровым образом жизни является фактором риска развития когнитивных нарушений. Особенно это относится к когнитивной старческой астении (*Cognitive Frailty*), описанной в 2008 году и сочетающей в себе когнитивные нарушения и синдром старческой астении (*frailty*, хрупкость) [28, 29]. Когнитивные нарушения присутствуют у 38 % пациентов пожилого возраста с ХСН, что следует учитывать при ведении таких пациентов.

Пациенты с когнитивными расстройствами могут не помнить своих симптомов или не обращать особого внимания на происходящие изменения в самочувствии до тех пор, пока их состояние существенно не ухудшится, вплоть до развития отёка лёгких.

ХСН ухудшает качество жизни пациентов, что ограничивает многие стороны полноценной жизни. На качество жизни пациентов, особенно в пожилом возрасте, влияют депрессия, тревожность, фактор утраты, отсутствие поддержки и понимания со стороны близкого окружения, а также одиночество. Около 20 % пожилых пациентов с ХСН имеют клинически выраженную депрессию, которая часто не диагностируется. Появление депрессии в значительной мере снижает ФК ХСН, увеличивает число и продолжительность госпитализаций, негативно влияет на продолжительность жизни [30, 31, 32, 33].

В связи с вышесказанным необходимо выявление пациентов с гериатрическими синдромами, включая и старческую астению, с целью оказания своевременной медицинской и психолого-социальной поддержки пациенту и его близкому окружению.

### На что необходимо обратить внимание при обследовании пожилого пациента в амбулаторных условиях?

**При сборе анамнеза:** снижение аппетита, деменция, депрессия, недержание мочи, инсомния, локомоторные падения, когнитивные расстройства, нарушения слуха и зрения (*способствуют формированию старческой астении*).

**При физикальном осмотре:** снижение памяти, внимания, настроения, ухудшение зрения, слуха, потеря мышечной силы.

Для наблюдения за течением сопутствующих хронических заболеваний, имеющих место у пациента, для своевременного выявления поражений многих органов и систем (сердечно-сосудистой, бронхолёгочной, мочеполовой, пищеварительной и др.) вследствие полиморбидности необходимы лабораторные и инструментальные методы исследования.

*Пациенты без старческой астении обычно наблюдаются врачом терапевтом общей практики, которым проводятся стандартные профилактические и лечебно-диагностические мероприятия.*

*Пациенты с преастенией и астенией должны быть направлены к врачу гериатру для проведения комплексной гериатрической оценки с целью определения необходимости не только медицинской, но и социальной помощи.*

Некоторые отличительные особенности ХСН у лиц среднего и пожилого возраста представлены в таблице 25.

Таблица 25

#### Особенности ХСН у лиц среднего и пожилого возраста

Показатель	Средний возраст	Пожилой возраст
Встречаемость сердечной недостаточности в общей популяции	Менее 1 %	Более 10 %
Пол	Мужчины > Женщины	Женщины > Мужчины
Этиология	Ишемическая болезнь сердца	Артериальная гипертензия
Клинические симптомы	Типичные	Атипичные
Фракция выброса левого желудочка	Чаще менее 40 %	Чаще сохранённая
Коморбидность	Реже встречается коморбидность не сердечно-сосудистого происхождения	Чаще коморбидность не сердечно-сосудистого происхождения (инсульт, анемия, старческая астения, ХБП)
Терапия	Основана на доказательствах, чаще назначаются инотропы, ИАПФ, АРА, БАБ, АМКР	Эмпирическая, лечение сопутствующей патологии, реже назначаются инотропы, ИАПФ, АРА, БАБ, АМКР
Лабораторные параметры	СКФ более 60 мл/мин, более низкий уровень НУП	СКФ менее 60 мл/мин, более высокий уровень мочевины, креатинина, НУП, низкий уровень гемоглобина

В пожилом возрасте, как и в более молодом возрасте, при постановке диагноза ХСН учитываются:

1. Характерные симптомы сердечной недостаточности и/или жалобы пациента (большинство которых обусловлено хроническими заболеваниями других систем и органов).
2. Данные физикального обследования или клинические признаки.
3. Данные инструментальных методов обследования.

Большое значение в диагностике ХСН имеет максимально полный сбор анамнеза. Без значимого поражения сердца СН маловероятна, однако при наличии патологии сердца, типичных симптомов и признаков вероятность СН возрастает.

Выполнение нагрузочных тестов пожилыми людьми нередко затруднительно или невозможно из-за детренированности, сопутствующих заболеваний, старческой астении, неинформативной исходной ЭКГ.

При проведении ЭхоКГ особое внимание необходимо уделять состоянию клапанного аппарата, поскольку нередкий в этом возрасте стеноз устья аорты и аортального клапана, выраженная функциональная митральная регургитация (МР) существенно ухудшают прогноз заболевания [34, 35].

Функциональная полноценность митрального клапана зависит от координированного взаимодействия атриовентрикулярного кольца, створок клапана, хорд, папиллярных мышц, левого предсердия и левого желудочка, и это взаимодействие определяют как «клапанно-желудочковый комплекс». Нормальная геометрия ЛЖ, функционирование папиллярных мышц и хорд способствуют нормальному соприкосновению створок, которое предотвращает возникновение обратного тока крови во время систолы желудочков в левое предсердие. Дисфункция одного или более компонентов данного комплекса может приводить к развитию функциональной МР [36].

МР развивается не только на фоне ремоделирования ЛЖ, но и сама по себе усугубляет уже существующие изменения [37]. По мере того, как при ХСН происходит дилатация ЛЖ, меняется соотношение между папиллярными мышцами и митральными створками, ограничивается открытие створок, усиливается натяжение хорд, происходит деформация митрального аппарата. Развитие МР приводит к возрастанию объёмной нагрузки на перегруженный ЛЖ, которая ещё больше стимулирует ремоделирование и прогрессирование симптомов ХСН [38].

У большинства пациентов имеет место повышенное давление в лёгочной артерии, которое пропорционально повышенному сосудистому сопротивлению лёгочных артерий, и встречаются симптомы правожелудочковой недостаточности. У пациентов с ХСН и МР, как правило, снижен сердечный выброс, повышено среднее давление в левом предсердии и увеличен его объём, что является не только компенсаторным механизмом, предотвращающим застойные явления в лёгких, но и предиктором неблагоприятного прогноза [39, 40].

*Нами были обследованы 248 пациентов в возрасте 60–85 лет с ХСН II–IV ФК. Выраженная МР выявлена у 16,5 % пациентов с ХСН. Инфаркт мио-*

карда в анамнезе ( $p = 0,016$ ; ОШ 2,6), аневризма ЛЖ ( $p = 0,020$ ; ОШ 2,04), высокий ФК ХСН ( $p < 0,001$ ; ОШ 3,24), увеличенный размер ЛП ( $p < 0,001$ ; ОШ 11,8) и КДР ЛЖ ( $p < 0,001$ ; ОШ 4,6), низкая ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ; ОШ 6,9) независимо ассоциировались с тяжёлой МР [41, 42].

Выживаемость пациентов с выраженной МР была хуже, чем у пациентов с менее выраженной МР (ОШ 2,18;  $p = 0,014$ ) (рис. 19).

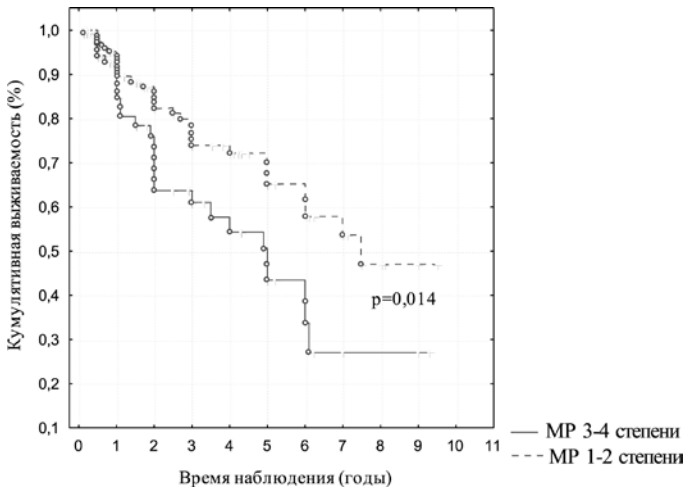


Рис. 19. Кривые времени наступления неблагоприятного исхода у пациентов с разной степенью МР

Предикторами летального исхода пациентов с ХСН с выраженной МР оказались ФВ ЛЖ  $< 35\%$  ( $p = 0,023$ ; ОШ 2,49), ЧСС  $> 70$  уд/мин ( $p = 0,027$ ; ОШ 1,02) и увеличенный КДР ЛЖ ( $p = 0,005$ ; ОШ 1,6).

Полученные данные свидетельствуют о важности и своевременности определения не только наличия митральной регургитации, но и её степени как маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с дисфункцией ЛЖ.

С учётом атипичности клинических проявлений и малосимптомности заболевания в пожилом возрасте важное значение приобретает контроль уровня НУП.

Затруднения в дифференциальной диагностике СН у лиц пожилого возраста возникают, как правило, вследствие мультиморбидности. При установлении диагноза надо исходить из того, что в большинстве случаев причиной возникновения ХСН являются ИБС и/или АГ, которые редко вызывают диагностические затруднения. Среди пожилых пациентов в последние годы возросла роль сахарного диабета, который наряду с АГ является причиной развития ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ.

Крупнейший метаанализ 21 клинического исследования с участием 1 111 569 пациентов (включая 507637 пациентов с сахарным диабетом) показал, что старший возраст (ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,13–1,40), наряду с ИБС, длительностью сахарного диабета, лечением инсулином, является независимым фактором риска развития ХСН у пациентов с сахарным диабетом [43].

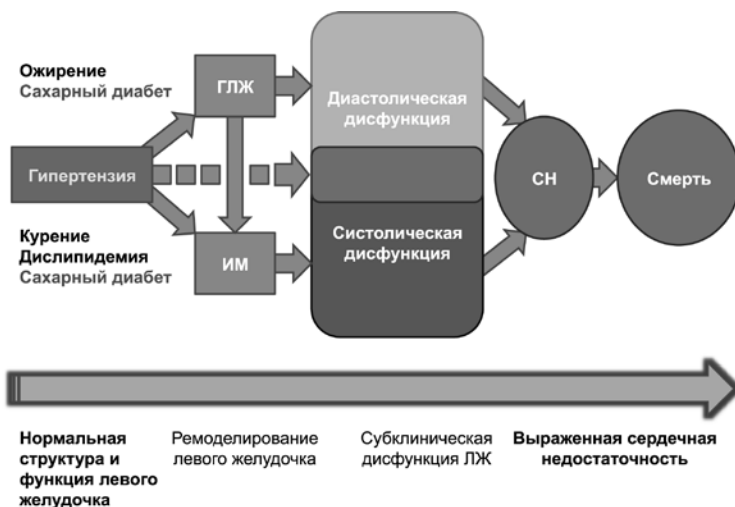


Рис. 20. Сахарный диабет как причина развития ХСН

Если эти заболевания не установлены, следует исключить инфекционный эндокардит, некоронарогенные заболевания миокарда (дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, перенесённый тяжёлый миокардит) и значительно реже встречающиеся специфические поражения миокарда (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз). Если очевидная причина не была установлена — необходимо исключить возможность алкогольного поражения (особенно у мужчин).

В качестве причины возникновения и прогрессирования ХСН может быть нарушение функции щитовидной железы, протекающее как с клинической симптоматикой, так и субклинически, но не своевременно распознанное и, соответственно, неадекватно леченное. У некоторых пациентов возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики между хронической сердечной и лёгочно-сердечной недостаточностью.

У пожилых пациентов с ХОБЛ также нередко приходится исключать или подтверждать наличие ХСН. Диагностическими критериями в этом случае является совокупность анамнестических данных (в частности ИБС, ИМ), клинических симптомов и признаков (смещение верхушечного толчка влево, повышенная ЧСС), данных объективных методов исследования. Наличие патологической ЭКГ и повышение уровня НУП, являющихся важным маркером тяжести ХСН, независимо от пола, возраста и функции почек, помогают с постановкой диагноза ХСН [44].

Принципы лечения пожилых пациентов с ХСН аналогичны принципам лечения лиц более молодого возраста. В силу более частой встречаемости ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ у пациентов старшего возраста и отсутствия убедительных данных о высокой эффективности каких-либо классов ЛПП при этом фенотипе ХСН основными задачами терапии являются:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- выявление и лечение сопутствующей патологии;
- улучшение качества жизни.

---

**Принципы лечения пожилых пациентов с ХСН аналогичны принципам лечения лиц более молодого возраста.**

---

Немедикаментозное лечение пациентов старшего возраста с ХСН включает сбалансированное питание с достаточным содержанием белка, витаминов и минералов, с низким содержанием жира, натрия, обогащение пищи кальцием.

Важно учитывать наличие у многих пациентов старшего возраста важнейшего гериатрического синдрома мальнутриции, поскольку в рационе питания лиц старшего возраста, как правило, преобладает пища, содержащая жиры животного происхождения; мясо потребляется в значительно большем количестве, чем рыба; имеются излишества в принятии углеводсодержащей пищи (мучных, сладких продуктов) и ограничение употребления овощей, фруктов, зелени, растительного масла [45].

Показано **ограничение приёма поваренной соли**, а количество жидкости не должно превышать 2 л/сутки, при тяжёлом течении ХСН следует ограничить суточное потребление жидкости.

Всем пациентам показан **контроль массы тела** (ежедневно или не реже 2 раз в неделю). Необъяснимое увеличение массы тела более чем на 2 кг за 1–3 дня служит основанием для обращения за медицинской помощью с целью коррекции тактики лечения.

Целесообразна **вакцинация против пневмонии, гриппа и гепатита В**.

Регулярная **физическая активность** обладает кардиопротективным эффектом, уменьшает возрастзависимое снижение мышечной массы и плотности костной ткани, улучшает функциональную активность. В индивидуальном порядке всем пациентам старшего возраста с I–III ФК ХСН при условии стабильного течения заболевания на фоне рационально подобранной терапии рекомендуются пешие прогулки, занятия физкультурой, гимнастика, подвижные виды деятельности на открытом воздухе [46].

Для лиц пожилого возраста характерны высокая вероятность нежелательного взаимодействия лекарственных препаратов в результате комплексного лечения и, как результат, — низкая приверженность терапии [47].

Лекарственные средства, используемые для лечения ХСН в пожилом и в более молодом возрасте, аналогичны (см. главу 10).

Подбор лекарственной терапии ХСН у пожилых пациентов имеет некоторые отличительные черты из-за иной клинической симптоматики, особенностей обмена веществ, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, высокого риска развития ортостатической гипотонии вследствие снижения чувствительности барорецепторов, сопутствующей патологии и гериатрических синдромов.

**Наиболее уязвимые группы пациентов [48]:**

1. в возрасте старше 85 лет;
2. в первые 2 недели после выписки из стационара;
3. с «frailty».

Начальные дозы лекарственных препаратов у лиц старшего возраста должны быть *вдвое меньше*, чем в более молодом возрасте; необходимо медленное титрование дозы препарата до целевой с постоянным контролем уровня АД, ЧСС и самочувствия. Целесообразно начало терапии вечером, в положении человека лёжа, чтобы снизить негативные эффекты на гемодинамический статус.

Необходим постоянный контроль функции почек, электролитов крови, особенно при длительном приёме диуретиков, а также применение простых схем терапии.

Назначение конкретного препарата пожилому пациенту основывается на клиническом опыте врача и рекомендациях по выбору препарата с учётом благоприятного метаболического профиля, воздействия на функцию эндотелия и обратное ремоделирование органов-мишеней, а также сопутствующих заболеваний.

В связи с тенденцией к развитию почечной недостаточности у лиц старших возрастных групп предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ, которые имеют два взаимокompенсирующихся пути выведения из организма — почки и желудочно-кишечный тракт (фозиноприл, спироприл). Рамиприл выводится преимущественно почками (70:30), а трандолаприл большей частью через желудочно-кишечный тракт (30:70), что также облегчает их использование у пожилых пациентов и при нарушении функции печени и/или почек, в сравнении с ИАПФ с одним путём выведения. При наличии противопоказаний к применению ИАПФ (двусторонние стенозы почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, тяжёлый аортальный или митральный стеноз, обструктивная кардиомиопатия, исходная гипотензия — АД < 100/60 мм рт. ст.), появлении аллергических реакций или стойких побочных эффектов терапии ИАПФ (сухой кашель) назначают антагонисты рецепторов к ангиотензину II. При задержке жидкости добавляют диуретик под контролем диуреза или ежедневно назначают комбинированный препарат с фиксированной дозировкой ИАПФ и гидрохлортиазида. Следует учитывать, что у пациентов пожилого возраста снижена чувствительность барорецепторов, поэтому применять ИАПФ, особенно в сочетании с диуретиком, необходимо в малых дозах для избежания гипотензии. Тиазидные диуретики часто недостаточно эффективны из-за снижения СКФ в старшем возрасте. В связи с этим преимущественно назначают петлевые диуретики (торасемид 2,5–10 мг/сут, фуросемид 20–80 мг/сут, этакриновая кислота 50–100 мг/сут). Не следует одновременно назначать калийсберегающие диуретики и ИАПФ в связи с опасностью развития гиперкалиемии (исключение составляет комбинация ИАПФ и малых доз АМКР 25 мг/сут). При сохраняющейся задержке жидкости необходимо усилить диуретическую терапию путём увеличения дозы препарата, замены препарата или комбинации 2 препаратов с различным механизмом действия (например, петлевой диуретик + спиронолактон). Следует помнить, что уменьшение внутрисосудистого объёма на фоне приёма диуретиков плохо переносится пожилыми пациентами и значительно снижает ударный выброс. Недержание мочи (присутствующее у 29 % пожилых пациентов с ХСН) является одним из важных факторов, который необходимо учиты-



вать при назначении диуретиков. Дневная доза диуретиков должна быть минимальной. Если пациент может сам регулировать приём препарата, то можно рекомендовать распределять дозу диуретика в течение дня. Важно избегать необходимости назначения диуретиков путём строгого контроля частоты сокращения желудочков при ФП, оптимизации терапии ингибиторами АПФ и правильного лечения сопутствующей анемии и дисфункции щитовидной железы.

Ещё в 2000 году в эпидемиологическом исследовании EPICAL (EPidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) с участием 417 пациентов с тяжёлой ХСН было показано, что снижение функции почек является фактором, при котором ИАПФ назначаются в более низкой дозе, чем рекомендовано специалистами [49]. Аналогичные результаты были получены позже другими авторами, и они также показали, что высокий уровень креатинина является фактором, ограничивающим назначение рекомендованной дозы ИАПФ лицам в возрасте 65 лет и старше с ХСН [50].

При ХСН применение нейромодуляторов, включающих ИАПФ, может замедлить процесс ремоделирования ЛЖ, улучшить клиническое состояние и качество жизни пациентов старшего возраста. Возрастное увеличение жёсткости стенок ЛЖ способствует повышению конечно-диастолического давления в ЛП и ЛЖ, приводя к застойным явлениям в лёгких и появлению периферических отёков.

При ФП или ХСН, рефрактерной к терапии ИАПФ и диуретиками, с низкой фракцией выброса ЛЖ, показаны сердечные гликозиды. Пожилые пациенты более чувствительны к побочным эффектам гликозидов, в связи с чем рекомендовано начинать лечение с очень низкой дозы (0,0625–0,25 мг/сут) и под контролем креатинина. Применение более высоких доз препарата может спровоцировать дигиталисную интоксикацию и служит причиной негативного влияния на прогноз пациентов с ХСН.

При стойкой тахикардии, приступах стенокардии и отсутствии противопоказаний (нарушения проводимости, острая или декомпенсированная ХСН, бронхиальная астма, расстройства периферического кровообращения) назначают бета-адреноблокаторы. Дозы и кратность приёма БАБ следует подбирать индивидуально, с постепенной её титрацией, ориентируясь на самочувствие пациента и показатели гемодинамики: метопролол от 5 до 100 мг/сут, бисопролол от 1,25 до 10 мг/сут, карведилол от 3,125 до 50 мг/сут, у лиц старше 70 лет — небиволол от 2,5 до 10 мг/сут. Целевым уровнем достижения ЧСС является 55–60 ударов в минуту, уровень систолического АД в начале лечения не следует снижать более чем на 15–20 % от исходного, а также необходимо контролировать функцию почек.

Препараты этой группы хорошо переносятся пациентами и имеют общепринятые противопоказания (СССУ, АВ-блокада и ХОБЛ).

При использовании БАБ у лиц пожилого возраста необходимо помнить о возможности развития запоров. У многих пациентов при приёме БАБ увеличивается проницаемость сосудистой сети носовой полости, что проявляется чувством заложенности носа и ринореей неинфекционного генеза. При соблюдении этих принципов подбора терапии риск возникновения побочных эффектов БАБ сводится к минимуму.

При сопутствующей неконтролируемой АГ возможно добавление БМКК из группы дигидропиридинового ряда (амлодипин 5–10 мг/сут). При выявлении желудочковых аритмий (частые, групповые, ранние желудочковые экстрасистолы, пароксизмы желудочковой тахикардии) и неэффективности БАБ к терапии добавляется амиодарон 200–300 мг/сут.

Возможный выбор лекарственного препарата у мультиморбидных пациентов с ХСН представлен в таблице 26.

Таблица 26

**Показания для назначения лекарственных препаратов при разных заболеваниях**

Заболевания	Диуретики	БМКК	ИАПФ	АРА	БАБ	С/В
Бронхиальная астма/ хроническая обструктивная болезнь лёгких					х	
Подагра	х			✓		
Сахарный диабет	х		✓	✓	х	✓
Аортальный стеноз		х	х	х		х
2-сторонний стеноз почечных артерий			х	х		х
Хроническая болезнь почек	х		✓	✓		✓
Запор		х				
Недержание мочи	х	х				
Поражение периферических сосудов					х	
Постинфарктный кардиосклероз		х	✓	✓	✓	✓
Фибрилляция предсердий		✓	✓	✓	✓	✓
Стенокардия		х	✓		✓	✓

*Примечание:* БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, С/В — сакубитрил/валсартан; ✓ — показано назначение препарата, х — противопоказано назначение препарата.

Зачастую у пациентов старшего возраста и их близкого окружения, у лиц, осуществляющих уход за пациентами, недостаточно знаний и понимания основных симптомов ХСН, а также методов их коррекции. Возможность обсуждения с врачом особенностей течения заболевания и его прогноза важна как для пациентов, так и их родственников [51, 52]. Мероприятия, направленные на улучшение образовательного уровня пациентов («школы для пациентов с ХСН»), способствуют формированию мотивации к продолжительному и осознанному выполнению рекомендаций лечащего врача.

Использование хирургических методов лечения ХСН в пожилом возрасте не противопоказано, за исключением трансплантации сердца.

**Резюме:**

Особенности ХСН в пожилом возрасте:

- ХСН протекает на фоне мультиморбидности (сердечно-сосудистой и иного генеза) и носит мультисистемный характер.
- Артериальная гипертензия — одна из ведущих причин сердечной недостаточности.
- Сердечная недостаточность чаще встречается у женщин и нередко сопровождается сохранённой ФВ ЛЖ.
- Одышка, повышенная утомляемость и периферические отёки могут быть вызваны многими некардиогенными факторами и не всегда указывают на наличие у пациента СН.
- Врач всегда должен предполагать сердечно-сосудистые причины недомогания пациента старшего возраста и проводить диагностический поиск поражения сердца и гиперволемии.

**Список литературы к главе 5:**

1. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: 2003. 230 p. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>
2. Vasan R., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S., Aragam J., Benjamin E., Larson M. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study. An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018; 1 (11). doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.007
3. Koudstaal S., Pujades-Rodrigues M., Denaxas S., Gho J., Shan A., Yu N., Patel R., Gale C., Hoes A., Cleland J., Asselbergs F., Hemingway H. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2,1 million people. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 1119–1127.
4. Störk S., Kavoliuniene A., Vinereanu D., Ludwig R., Seferovic P., Dickstein K., Anker S., Fillipatos G., Ponokowski P., Lainscak M. What does the lay public know about heart failure? Findings from the Heart Failure Awareness Day Initiative. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 : 66–70.
5. Lazzarini V., Mentz R., Fiuzat M., Metra M., Connor C. Heart Failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 : 717–723.
6. Keller, Kaitlyn M. et al. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; 32 (9), 1065–1073.
7. Khan K., Good K., Cleland J. et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9 : 491–501.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Вышинская И.Д. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности патофизиологии и медикаментозного лечения. *Клиническая геронтология* 2011; 1–2 : 33–44.

9. Lazzarini V, Mentz R, Fiuzat M, Metra M, Connor C. Heart Failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 : 717–723.

10. Ларина В.Н., Барт Б.Я. Блокада левой ножки пучка Гиса как проявление синдрома дромотропной недостаточности у больных хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* — 2009. — № 9. — С. 66–71.

11. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: общие механизмы и перспективы фармакологической коррекции. *Клиницист* 2011; 2 : 86–93.

12. Сторожак Г.И. Избранные лекции. Поражение сердца при амилоидозе. ОССН, Москва, 2009. — С. 82–89.

13. Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2016; 26 (1) : 38–45.

14. Anker S, Kirwan B, van Veldhuisen D, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, Lüscher T, Arutyunov G.P, Motro M, Mori C, Roubert B, Pocock S, Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 : 125–133. doi:10.1002/ejhf.823

15. Coffey S, Cairns B.J, Jung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart.* 2016; 102 : 75–85.

16. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen T.C., Dhoble A, Tarantini G, Thielmann M, Vavalle J.P., Wendt D., Yan T.D., Tian D.H. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann. Cardiothorac Surg.* 2017; 6 (5) : 432–443. doi: 10.21037/acs.2017.09.10

17. Захарова М.И., Ларина В.Н. Клиническое наблюдение пациента старческого возраста с дегенеративным стенозом аортального клапана. VII Международная (XII Всероссийская) практическая конференция студентов и молодых учёных — Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...». — С. 129–130.

18. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J Bax, Michele De Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard Jung, Patrizio Lancellotti, Emmanuel Lansac, Daniel Rodriguez Muñoz, Raphael Rosenhek, Johan Sjögren, Pilar Tornos Mas, Alec Vahanian, Thomas Walther, Olaf Wendler, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739–2791, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.

19. Сафарова М.С., Имаев Т.Э., Лорие Ю.Ю., Саидова М.А., Ежов М.В. Транскатетерное лечение дегенеративного критического стеноза аортального клапана у больного с тяжелой сердечной недостаточностью и хроническим лимфолейкозом. *Кардиология* 2015; 1 : 83–88.

20. Thompson M.P., Brescia A.A., Hou H. et al. Access to Transcatheter Aortic Valve Replacement Under New Medicare Surgical Volume Requirements. *JAMA Cardiol.* Published online April 01, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0443.

21. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Распопова Т.Н., Ларин В.Г. Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания в пожилом возрасте

те: анемия и кардиоренальный анемический синдром. Кардиология 2014. Том 54; 5 : 22–28.

22. *Maggioni A., Opasich C., Anand I.* et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J. Card. Fail.* 2005; 2 (11) : 91–98.

23. *Smith G., Lichtman J., Bracken M.* et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 : 1987–1996.

24. *Dodson J., Chaudhry S.* Geriatric conditions in heart failure. *Curr Cardiovasc. Risk. Rep.* 2012; 6 (5) : 404–410.

25. *Ткачева О.Н.* и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения: учебное пособие для врачей. — М.: Издательство РАМН, 2016. — 56 с.

26. *Ларина В.Н.* Хроническая сердечная недостаточность в практике врача (Учебное пособие). — М.: Издательство РАМН, 2016. — 92 с.

27. *van Deursen V., Urso R., Laroche C.* et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 : 103–111.

28. *Delrieu J., Andrieu S., Pahor M., Cantet C., Cesari M., Ousset P., Voisin T., Fougere B., Gillette S., Carrie I., Vellas B.* Neuropsychological Profile of “Cognitive Frailty” Subjects in MAPT Study. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2016; 3 (3) : 151–159.

29. *Morley J.* Frailty and sarcopenia: The new geriatric giants. *Rev. Inves. Clin.* 2016; 68 : 59–67.

30. *Larina V.N., Larina E.V.* Psychological distress in elderly patients with chronic heart failure *European Journal of Preventive Cardiology.* 2016; Vol. 23, Issue 1; p. S20, <https://doi.org/10.1177/2047487316668118>

31. *Чазов Е.И.* Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. — Тер. архив, 2008. — № 8. — С. 11–16.

32. *Butler J., Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V.* et al. The cardiovascular health study and the health, ageing and body composition study. *Heart* 2011; 97 : 1304–1311.

33. *Lee D., Gona P., Vasan R.* et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood institute. *Circulation* 2009; 119 (24) : 3070–3077.

34. *Дземешкевич С.Л.* Дисфункция миокарда и сердечная хирургия. С.Л. Дземешкевич, Л.У. Стивенсон. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 320 с.

35. *Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Журавлева И.Ю., Тимченко Т.П., Железнев С.И., Караськов А.М.* Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана. *Российский кардиологический журнал.* 2018; (11) : 137–144. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-137-144>

36. *Fann J., Ingels N., Miller D.* Pathophysiology of mitral disease. *Card. Surg. Adult* 2008; 3 : 973–1012.

37. *Enomoto Y., Gorman J., Moainie S.* et al. Surgical treatment of ischemic mitral regurgitation might not influence ventricular remodeling. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 : 504.

38. *Mirabel M., Lung B., Baron G. et al.* What are the characteristics off patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur. Heart J.* 2007; 28 : 1358–1365.

39. *Messika-Zeitoun D., Bellamy M., Avierinos J-F. et al.* Left atrial remodeling in mitral regurgitation — methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007; 28 : 1773–1781.

40. *Адамян К.Г., Чилингарян А.Л., Тунян Л.Г., Мкртчян Н.Г., Минасян А.М.* Клиническое течение и предикторы ишемической митральной регургитации у пациентов с инфарктом миокарда различной локализации. *Кардиология* 2019; 59 (8) : 25–38. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.10268>

41. *Ларина В.Н., Барт Б.Я., Дергунова Е.Н., Захаренко Г.Д.* Течение хронической сердечной недостаточности и прогноз у пожилых больных при наличии функциональной митральной регургитации. *Журнал «Сердечная Недостаточность»*, 2013; 13 : 117–123.

42. *Larina V.N., Bart B.Y.* Long-term prognosis of medically treated chronic heart failure patients with functional mitral regurgitation. *Eur. J. Heart Fail.*; Vol. 15. Suppl. 1, p. 1262.

43. *Wang Y., Nagishi T., Negishi K., Marwick T.* Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus — a systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2015; 108 (1) : 55–66.

44. *Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J. et al.* Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 : 518–520.

45. *Rahi B., Colombet Z., Gonzalez-Colaço Harmand M. et al.* Higher Protein but Not Energy Intake Is Associated With a Lower Prevalence of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults in the French Three-City Cohort. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016. Jul 1; 17 (7) : 672. e7-672.e11. doi: 10.1016/j.jamda.2016.05.005.

46. *Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленникова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С.* Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23 (6) : 7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

47. *Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С.* Старение: профессиональный врачебный подход. — ЭКСМО, 2014. — 320 с.

48. *Rossello X., Dorresteijn J.A., Janssen A., Lambrinou E., Scherrenberg M. et al.* Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *European Journal of Preventive Cardiology.* 2019; 26 (14) : 1534–1544. <https://doi.org/10.1177/2047487319846715>.

49. *Echemann M., Pharm D., Zannad F.* et al. Determinants of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Prescription in Severe Heart Failure With Left Ventricular Systolic Dysfunction: The EPICAL Study. *Am. Heart J.* 2000, 139 (4) : 624–631.

50. *Masoudi F., Rathore S., Wang Y.* et al. National Patterns of Use and Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Older Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation.* 2004; 110 : 724–731.

51. *Gordon N., O’Riordan D., Dracup K., De Marco T., Pantilat S.* Let Us Talk About It: Heart Failure Patients’ Preferences Toward Discussions about Prognosis, Advance Care Planning, and Spiritual Support. *Journal of Palliative Medicine* 2017. Vol. 20, 1 : 79–83.

52. *Boyd K., Murray S., Kendall M., Worth A., Benton T., Clausen H.* Living with advanced heart failure: a prospective, community based study of patients and their carers. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6 : 585–591.

## Глава 6. Мультиморбидность, гериатрические синдромы и хроническая сердечная недостаточность

С ростом продолжительности жизни населения увеличивается количество лиц, имеющих несколько хронических заболеваний, что относится и к пациентам с ХСН. Сердечная недостаточность провоцирует прогрессирование многих патологических состояний, которые, в свою очередь, усугубляют её течение. Существуют доказательства того, что сопутствующее нарушение функций разных органов оказывает более негативное влияние на прогноз, чем изолированное тяжёлое течение одного заболевания. В связи с этим медицинская помощь, направленная не на отдельные заболевания, а на решение проблем пациента с множественной сопутствующей патологией, может быть более эффективной как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Наличие множества заболеваний ограничивает повседневную деятельность человека, его мобильность, усиливает зависимость от близкого окружения, приводит к социально-психологической дезадаптации.

В журнале *Lancet* представлены результаты первого глобального исследования широкого спектра болезней, связанных со старением организма. Среди 293 болезней с максимальным вкладом в существующее «бремя» болезней вносят 92 (31,4 %), обусловленные возрастом: инфекционные заболевания ( $n = 5$ ), обусловленные травмами ( $n = 6$ ) и ХНИЗ ( $n = 81$ ), среди которых лидируют ССЗ, включая и сердечную недостаточность (ОШ 38,4; 95 % ДИ 37,1–39,7) [1].

Встречаемость комплексной сопутствующей патологии при ХСН достаточно высока и неуклонно нарастает в последнее время. Согласно данным G. Laux и соавт. наибольшая доля сопутствующих заболеваний зарегистрирована при ХСН — 92 %, в том числе около четверти пациентов имели одно, 23 % — два, 21 % — три и 22 % четыре или более хронических заболеваний.

Данные исследования С. Wong и соавт. с участием 1395 пациентов с ХСН показали, что средний возраст пациентов составляет 67,7 лет, доля лиц в возрасте 80 лет и старше увеличилась с 13 % до 22 % за период с 1988–1994 до 2003–2008 гг. Авторы отметили достаточно большое количество сопутствующих состояний при ХСН: в 2003–2008 гг. 78 % больных имели АГ, 54 % — гиперхолестеринемия, 62 % — патологию опорно-двигательного аппарата, 48 % — инфаркт миокарда, 47 % — ожирение. Количество пациентов, имевших 5 и более заболеваний, возросло с 42 % до 58 %, что подтверждает необходимость выявления заболеваний, обусловленных и инволютивными изменениями, в старшей возрастной группе. Количество принимаемых препаратов при ХСН возросло с 4,1 до 6,4, а максимальное их число достигло 11. Было отмечено уменьшение приёма дигоксина и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), но зафиксировано увеличение приёма ИАПФ и бета-адреноблокаторов [2].



Многоцентровое проспективное исследование The Heart Failure Pilot Survey of the EURObservational Research Programme (EORP) подтвердило, что 74 % амбулаторных пациентов с ХСН имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание, а в возрасте 60 лет и старше отмечалась множественная патология и её связь с тяжестью ХСН у всех пациентов.

*Примером высокой мультиморбидности современного пациента старшего возраста с ХСН может служить представленный ниже фрагмент выписного эпикриза (рис. 21).*

**Консультации:**

- терапевта (15.11.2017г., 16.11.2017г., 22.12.2017г.): ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Атеросклеротический и постинфарктный (1198г.) кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. СН III ФК, НК26. Гипертоническая болезнь III ст., АГ 3 ст. (достигнутая 0 ст.), риск ССО 4. ДЭП смешанного генеза. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микро- и макроангиопатия, полинейропатия, нефропатия. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, осложненная перфорацией от 21.10.2017г. Хронический гастрит вне обострения. Хронический панкреатит вне обострения. ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит вне обострения. (отключенный желчный пузырь). Стеатоз печени. Даны рекомендации по терапии;

- эндокринолога (20.11.2017г., 06.12.2017г., 18.12.2017г.): сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c до 7,5%. Даны рекомендации по терапии;

- офтальмолога (19.12.2017г.): пролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Вторичная катаракта левого глаза.

**РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Наблюдение хирургом, терапевтом, кардиологом, эндокринологом, офтальмологом амбулаторно.

Рис. 21. Фрагмент выписного эпикриза пациентки С., 74 года

Н. Ni и J. Xu свидетельствуют о возрастающей роли мультиморбидности в неблагоприятном течении ХСН в последние годы. Так, если в 2000 году вклад заболеваний не сердечного-сосудистого происхождения в летальность пациентов с ХСН составил 29 %, то в 2014 году на их долю пришлось 34 %.

В многочисленных клинических рекомендациях отражены лишь частные методологические и клинические аспекты особенностей ведения мультиморбидного пациента. Для совершенствования комплексного подхода к пациенту в 2017 году и в 2019 году опубликованы российские алгоритмы по диагностике и лечению сопутствующей патологии [3, 4] с учётом гериатрических синдромов, поскольку эти состояния находятся в сложных патогенетических взаимоотношениях, способствуя ухудшению клинического состояния и неблагоприятному прогнозу. К тому же гериатрические синдромы включены в современное понятие мультиморбидности, которая в большинстве случаев ассоциирована с инволютивными процессами, происходящими в организме.

Наиболее подходящим является определение **мультиморбидности** Национального института здоровья и медицинской помощи Великобритании (2016 г.) [5] — наличие двух или более хронических или рецидивирующих заболеваний (состояний), включающих физические и психические откло-

нения; когнитивные нарушения; «хрупкость» (frailty, синдром старческой астении), хроническую боль; сенсорные дефициты; употребление алкоголя или наркотиков без медицинских показаний или с превышением показаний к назначению. В качестве синонимов предложено использовать термины коморбидность, полиморбидность, сочетанные или мультифакториальные заболевания.

Гериатрические синдромы, так же как и мультиморбидность, затрудняют диагностику сердечной недостаточности, ухудшают её течение, влияют на эффекты терапии, приводят к снижению приверженности рекомендациям врача и качеству жизни пациентов, частым госпитализациям и неблагоприятному прогнозу.

Термин «**гериатрический синдром**» используется для выделения клинических состояний у лиц старшего возраста, отличных от категории «заболевание», и отражает мультифакторные состояния, формирующиеся в ответ на накопление эффектов нарушения функционирования многих органов [6].

Несмотря на свою гетерогенность, гериатрические синдромы характеризуются общими чертами: широко распространены среди лиц старшей возрастной группы, имеют общие факторы риска и патофизиологические механизмы, лежащие в основе их развития.

Однако для гериатрических синдромов характерны и общие характеристики: каждый синдром формируется в результате действия множества факторов риска, выявление причин гериатрического синдрома нередко неэффективно, опасно и затратно, лечение клинических проявлений гериатрических синдромов всегда необходимо, даже при отсутствии подтверждённого диагноза.

---

*Гериатрические синдромы широко распространены среди лиц старшей возрастной группы, имеют общие факторы риска и патофизиологические механизмы, лежащие в основе их развития.*

---

В 1976 году были описаны так называемые «гиганты гериатрии» у истощённых лиц старшего возраста (frail older persons): снижение остроты зрения и слуха, нарушение баланса тела и склонность к падениям, недержание кала и мочи, изменения когнитивных функций. В последующем, спустя практически 40 лет, были пересмотрены и переосмыслены ведущие компоненты клинической гериатрии, и J. Morley предложил *саркопению* и *старческую астению* (frailty — дряхлость, хрупкость, немощность) рассматривать в качестве обновлённых «гигантов гериатрии» [7].

В процессе старения организма нарастает дисрегуляция адренергических рецепторов, снижается интенсивность метаболического обмена и развивается саркопения — снижение мышечной силы, мобильности, с последующим изменением осанки и нарушением баланса тела с риском падений. Систематический анализ научных публикаций с 1973 по 2013 год показал, что падения имелись у 43 % пациентов пожилого возраста с ХСН, что значительно превышало их частоту в общей популяции пациентов аналогичного возраста [2].

Существующие у пациента сопутствующие заболевания, а также дополнительное наличие гериатрических состояний находятся в сложных патогенетических взаимоотношениях, способствуя ухудшению клинического состояния и неблагоприятному прогнозу. На сегодняшний день установлены факторы риска развития старческой астении, к которым отнесли старший возраст, женский пол, низкое социально-экономическое положение, одиночество, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, патологии опорно-двигательной системы и хроническое воспаление (рис. 22) [7].

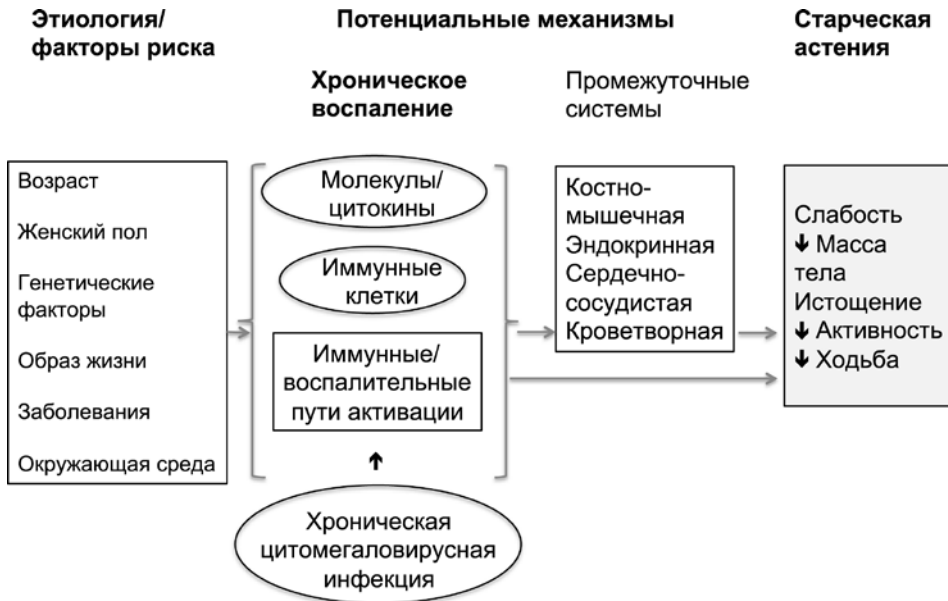


Рис. 22. Возможный механизм формирования старческой астении на фоне мультиморбидности

*Старческая астения (frailty, хрупкость)* является ключевым гериатрическим синдромом, который характеризуется снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, ассоциированных с возрастом, приводящим к уязвимости организма при воздействии на него множества факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономии и смерти [8]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения признают старческую астению важной социальной и медицинской проблемой.

Ведущие черты старческой астении имеют много общего с клиническими симптомами сердечной недостаточности, а её встречаемость также может увеличиваться с возрастом. van Deursen V. свидетельствует о наличии этого синдрома у 25 % пациентов с ХСН и у 70 % — в возрасте старше 80 лет [9].

Q. Denfeld с соавт. представили данные метаанализа 26 исследований, включивших 6896 пациентов с ХСН. В среднем встречаемость старческой астении составила 44,5 % (95 % ДИ 36,2–52,8 %;  $p < 0,001$ ). При этом не

было установлено статистически значимой связи между возрастом или ФК ХСН и встречаемостью старческой астении [10].

Неоднозначность полученных данных свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения общих биологических путей и клинических проявлений старческой астении и сердечной недостаточности, включая и изучение отдельно старческой астении, развивающейся при ХСН, как результат старения и непосредственно самой сердечной недостаточности. D. Goldwater и S. Pinney прояснили отличия между старческой астенией, обусловленной процессом старения, и обусловленной прогрессирующим ХСН [11].

Согласно полученным данным старческая астения встречается у 10 % лиц пожилого возраста, которые живут в домашних условиях. Старческая астения как неотъемлемый компонент хронического заболевания встречается приблизительно у 60 % пациентов с ХОБЛ, у 40 % — с терминальной стадией ХБП, у 20 % — с прогрессирующей ХСН и низкой ФВ ЛЖ. При хронических заболеваниях старческая астения ассоциирована с более старшим возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и является предиктором падений, заболеваемости и смертности. Следует отметить, что на сегодняшний день не определены этиологические и патофизиологические отличия старческой астении, обусловленной возрастом (первичная старческая астения) и обусловленной развитием хронических заболеваний (вторичная старческая астения).

---

*Старческая астения (frailty) — гериатрический синдром, характеризующийся возрастассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, вызывающий повышенную уязвимость организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокий риск развития неблагоприятных исходов для здоровья, потерю автономности и смерть.*

---

D. Goldwater и S. Pinney [11] предлагают рассматривать первичную старческую астению как синдром, обусловленный воспалительными, метаболическими и нейрогуморальными расстройствами, которые переводят гомеостаз с анаболического в катаболический. Истощение и потеря массы тела в основном проявляются потерей мышечных волокон, изменением состава мышечной ткани, что является основой формирования фенотипа с преобладанием слабости, медлительности и функционального ухудшения, типичного для старческой астении.

Потеря мышечной массы, слабость и истощение являются компонентами прогрессирующей ХСН. К тому же саркопения и сердечная кахексия, определяемая как потеря 0,5 % от массы тела в течение последних 6 месяцев, также являются дополнительными составляющими истощения в этой популяции пациентов. Следует отметить, что риск развития старческой астении на фоне ХСН прогрессирующе нарастает по мере старения организма и выявляется у 30 % пациентов в возрасте до 70 лет, в отличие от пациентов в возрасте старше 70 лет, у которых частота старческой астении достигает 52 % [12].



Рис. 23. Прогрессирование старческой астении при старении и сердечной недостаточности

Развитие старческой астении при ХСН аналогично развитию данного синдрома при старении. Истощение организма при ХСН вероятно связано с нарушением баланса анаболизм-катаболизм, при котором изначально адаптивные нейрогуморальные механизмы и активация автономной нервной системы со временем оказывают пагубное системное воздействие. Помимо этого, существуют доказательства участия в патогенезе синдрома старческой астении молекулярных хронического воспаления и иммунной активации (интерлейкин-6, интерлейкин-1, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, неоптерин и др.), нарушения регуляции иммунной системы (лейкоциты, моноциты, Т-лимфоциты), соматотропных гормонов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дефицита витамина Д, повышения уровня мочевой кислоты, уровней циркулирующего полового гормона дегидроэпиандростерон-сульфата и др. Показано, что пациенты со старческой астенией более уязвимы к развитию у них сердечной недостаточности, чем лица аналогичного возраста, но без старческой астении, а преастения при ХСН является обратимым состоянием при своевременном выявлении и проведении профилактических мероприятий [13]. У пациентов с клинически выраженной ХСН нередко выявляются изменения мышечных волокон на клеточном и молекулярном уровне, которые незначительно отличаются от аналогичных процессов при нормальном старении и небольшом воспалительном процессе. Подобно старению, наблюдается атрофия быстросокращающихся гликолитических волокон II типа. Однако, в отличие от нормального старения, общий процент быстросокращающихся волокон II типа фактически увеличивается по сравнению с медленно сокращающимися окислительными волокнами I типа, что приводит к нарушению баланса этих двух типов мышечных волокон.

Также при ХСН снижается как мышечная сила, так и переносимость аэробной нагрузки, которая коррелирует со сниженной мышечной массой.

Данный феномен объясняется следующей гипотезой. Непереносимость физической нагрузки, аналогично старческой астении, связана с уменьшенной утилизацией кислорода скелетной мускулатурой за счёт хронического воспаления, оксидативного стресса и дисфункции митохондрий. Учитывая, что прогноз жизни пациента является важнейшим компонентом ХСН, необходимо дальнейшее изучение клеточных, молекулярных и функциональных особенностей, специфичных для старческой астении при ХСН [14].

Наибольшее распространение и международное признание получил фенотип «frailty» [15], согласно которому старческая астения является комплексным состоянием и определяется сочетанием пяти факторов:

- снижение массы тела (саркопения);
- уменьшение силы мышц кисти (подтверждённое динамометрией);
- утомляемость (выполнение повседневной активности с усилием);
- замедление скорости ходьбы;
- выраженное снижение физической активности.

При наличии трёх и более показателей имеется старческая астения, одного или двух — старческая преастения.

Важнейшим вопросом современной медицины является организация помощи мультиморбидному пациенту, особенно из группы высокого риска неблагоприятного прогноза. В настоящее время предложено множество шкал, позволяющих идентифицировать таких пациентов. Простой, унифицированный для работы, опросник существенно облегчает скрининг патологических состояний, особенно на догоспитальном этапе. Одним из таких инструментов является индекс Charlson, предложенный для оценки отдалённого прогноза пациентов [16] на основании сложения баллов (от 0 до 40 баллов), которые присваиваются определённым заболеваниям.

Систематический обзор 17 методов оценки комплексной патологии продемонстрировал, что индекс Charlson является одним из наиболее часто используемых инструментов, в том числе и в нашей стране, который предпочитают использовать именно врачи первичного звена, а его возможность распространяется и на оценку качества жизни, что принципиально важно при лечении лиц старшего возраста [17, 18].

Для предварительного выявления синдрома старческой астении в мировой гериатрической практике также было предложено множество шкал, среди которых шкала Fatigue, Resistance, Aerobic, Illnesses, Loss of Weight (FRAIL) (таблица 27) [19].

Таблица 27

#### **Шкала FRAIL**

Fatigue	<b>Усталость</b> (ощущение усталости большую часть времени в течение последних 4 недель)
Resistance	<b>Сопrotивление</b> (затруднение или неспособность пройти лестничный пролёт)
Aerobic	<b>Аэробный</b> (затруднение или неспособность пройти квартал)
Illnesses	<b>Болезни</b> (имеется более 5 заболеваний)
Loss	<b>Потеря</b> массы тела (потеря более 5 % от прежней массы в течение последних 6 месяцев)

*Примечание: Критерии старческой астении — наличие хотя бы трёх признаков.*

В Российской Федерации для скрининга старческой астении в повседневной клинической практике предложен опросник «Возраст не помеха» [20] (рис. 24).



Рис. 24. Опросник «Возраст не помеха» для скрининга старческой астении у лиц в возрасте 60 лет и старше в рутинной клинической практике

При выявлении старческой астении с помощью вышепредставленного опросника пациенту старшего возраста обязательно показана консультация врача-гериатра для диагностики старческой астении и проведения комплексной гериатрической оценки с целью выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

*Невозможно не поделиться собственным опытом наблюдения за пациентами в возрасте 60 лет и старше с ХСН и пациентами аналогичного возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без ХСН [21].*

*У пациентов с ХСН наиболее часто встречались ХБП (66 %) и ожирение (35 %), а также комбинация остеопороза и ХБП ( $p = 0,044$ ) (рис. 25).*

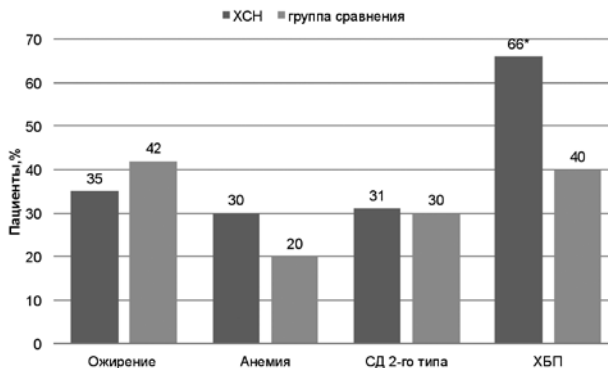


Рис. 25. Сопутствующие заболевания у пациентов с ХСН и группы сравнения; \* —  $p < 0,001$

При ФВ ЛЖ < 45 % превалировало сочетание остеопороза и ХБП (33 %), при ФВ ЛЖ ≥ 45 % — ожирения и сахарного диабета (24 %) (рис. 26).

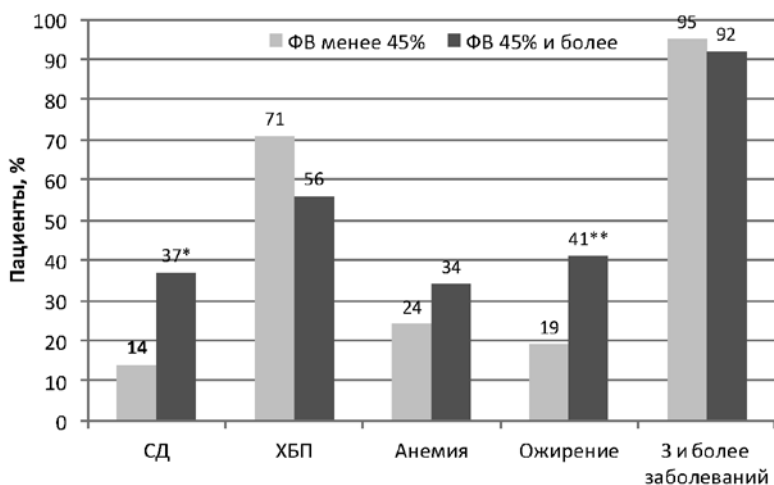


Рис. 26. Сопутствующие заболевания у пациентов с ХСН, в зависимости от ФВ ЛЖ, где \* —  $p = 0,094$ , \*\* —  $p = 0,002$

Остеопороз, падения, переломы костей скелета и старческая астения чаще встречались у лиц с ХСН, чем в группе сравнения (рис. 27).

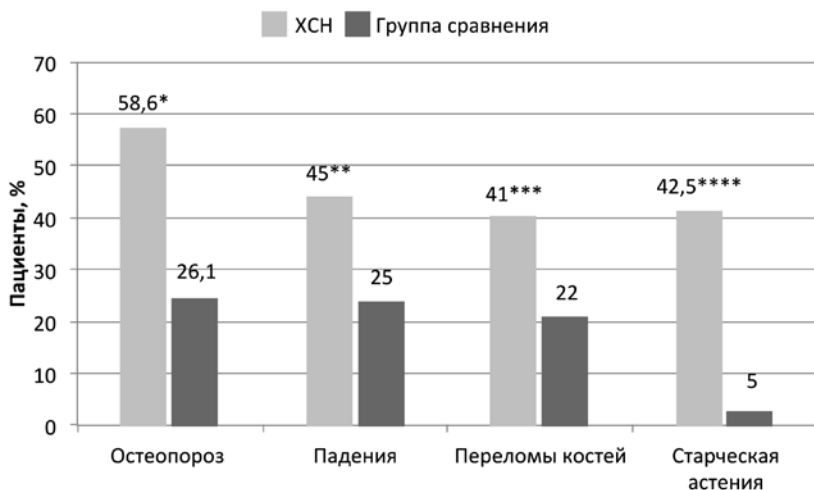


Рис. 27. Гериатрические синдромы у лиц с ХСН и группы сравнения, где  $p$  — достоверность различий при сравнении между группами; \* —  $p = 0,005$ ; \*\* —  $p = 0,039$ ; \*\*\* —  $p = 0,045$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,001$

Критериям старческой астении по шкале FRAIL соответствовали 42,5 % пациентов с ХСН и 5 % — из группы сравнения. В возрасте от 60



до 75 лет старческая астения имела у 27 %, 75 лет и старше — у 53 % пациентов ( $p = 0,047$ ).

С синдромом старческой астении ассоциировались возраст 75 лет и старше (ОШ 6,0;  $p = 0,001$ ), ХБП (ОШ 18,9;  $p < 0,001$ ), остеопороз (ОШ 4,5;  $p = 0,019$ ), инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ 6,8;  $p = 0,001$ ).

Среди факторов, независимо ассоциируемых с высоким риском летальности пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН, оказалась мультиморбидность (3 балла и выше по шкале Charlson) (отношение риска 1,19;  $p = 0,008$ ).

Возраст старше 74 лет (ОШ 2,9) и падения в анамнезе (ОШ 3,3) были независимо связаны с синдромом старческой астении в этой группе пациентов.

Наши результаты и результаты других исследований подтверждают тесную связь мультиморбидности, старческой астении и ХСН у лиц пожилого возраста.

Следует учитывать, что основную массу пациентов с ХСН составляют лица пожилого возраста, у которых по мере старения не только увеличивается количество сопутствующих патологий, но и снижается функциональное состояние с дальнейшим ухудшением течения основного заболевания.

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, за период наблюдения в среднем 26,6 месяцев умерло 24 % пациентов с ХСН и 5 % — из группы сравнения,  $p = 0,022$ . Риск наступления летального исхода при ХСН был выше у пациентов с сопутствующей ИБС (ОР 8,33;  $p = 0,039$ ), у лиц мужского пола (ОР 7,91;  $p = 0,001$ ) и мультиморбидностью, рассчитанной по шкале Charlson (ОР 1,19;  $p = 0,012$ ).

Выживаемость пациентов с ХСН в течение 5 лет составила 62 % согласно Boriani G. и соавт., а предикторами неблагоприятного исхода были старший возраст и мультиморбидность, оценённая по шкале Charlson [22].

S. Koudstaal и соавт. также показали, что у всех пациентов с развитием ХСН в течение 1,7 (0,22–4,43) лет наблюдения имела сопутствующая патология, а старший возраст является предиктором летального исхода [23].

Существующие данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения факторов, ассоциируемых с ХСН в старшем возрасте, для разработки мероприятий по профилактике и лечению как самой ХСН, так и её осложнений.

#### **Резюме:**

- *Встречаемость комплексной сопутствующей патологии при ХСН достаточно высока и неуклонно нарастает в последнее время, что подтверждает необходимость выявления заболеваний, обусловленных и инволютивными изменениями, в старшей возрастной группе.*
- *Ведущие черты старческой астении имеют много общего с клиническими симптомами сердечной недостаточности, а её встречаемость также может увеличиваться с возрастом.*

## Список литературы к главе 6:

1. *Chang A., Skirbekk V., Tyrovolas S., Kassebaum N., Dieleman J.* Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 2019; 4 : e159–67. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30019-2
2. *Wong C., Chaudhry S., Desai M., Krumholz M.* Trends in comorbidity, disability and polypharmacy in heart failure. *Am. J. Med.* 2011; 124 (2) : 136–143.
3. *Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И.* с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (6) : 5–56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
4. *Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г.* с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2019; 18 (1) : 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
5. National Guideline Centre. Multimorbidity: clinical assessment and management. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Sep 21. 23 p. (NICE guideline; no. 56). PMID: 27683922
6. *Inouye S., Studenski M., Tinetti M.* Geriatric syndromes: clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55 (5) : 780–791.
7. *Morley J.* Frailty and sarcopenia: The new geriatric giants. *Rev. Inves. Clin.* 2016; 68 : 59–67.
8. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашикина Н.В.* Семь вопросов для пожилых в практике врача первичного звена. *Успехи геронтологии* 2017; 30 (2) : 231–235.
9. *van Deursen V., Urso R., Laroche C.* et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. of Heart Fail.* 2014; 16 : 103–111.
10. *Denfeld Q.E., Winters-Stone K., Mudd J.O., Gelow J.M., Kurdi S., Lee C.S.* The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 236 : 283–289. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.153
11. *Goldwater D., Pinney S.* Frailty in Advanced Heart Failure: A Consequence of Aging or a Separate Entity? *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2015; 9 (S2) 39–46. doi: 10.4137/CMC.S19698
12. *Haykowsky M.J., Timmons M.P., Kruger C., McNeely M., Taylor D.A., Clark A.M.* Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111 (10) : 1466–9.
13. *Khan H., Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V.* et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am. Heart J.* 2013; 166 (5) : 887–94; Larina V., Bart B. (2011). Value of the hyperuricaemia in patients with chronic heart failure. *Atherosclerosis Supplements*, 12 (1), 169. [https://doi.org/10.1016/s1567-5688\(11\)70807-8](https://doi.org/10.1016/s1567-5688(11)70807-8)
14. *Rosca M.G., Hoppel C.L.* Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2013; 18 (5) : 607–22.
15. *Fried L.P., Ferrucci L., Darer J., Williamson J.D., Anderson G.* Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences* 2004; 59 (3) : 255–263.
16. *Charlson M., Pompei P., Ales K., McKenzie C.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5) : 373–383.

17. *Huntley A.L., Johnson R., Purdy S.* Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide. *Annals of Family Medicine* 2012; 10 (2) : 134–141.

18. *Лузина Т.В., Урванцева И.А., Ефимова Л.П.* Подходы к оценке коморбидности у больных с атеросклерозом брахиоцефальных сосудов. *Естественные и технические науки* 2017; 11 : 89–94.

19. *Morley J., Malmstrom T., Miller D.* A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J. Nutr. Health Aging* 2012; 16 (7) : 601–608.

20. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С.* с соавт. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии* 2017; 2 : 236–242.

21. *Ларина В.Н., Барт Б.Я., Карпенко Д.Г., Старостин И.В., Ларин В.Г., Кульбачинская О.М.* Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. *Кардиология* 2019; 59 (12S) : 25–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.n431>

22. *Boriani G., Berti E., Belotti L., Biffi M., De Palma R., Malavasi V.* et al. On behalf of RERAI (Registry of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) Investigators. Cardiac device therapy in patients with left ventricular dysfunction and heart failure: ‘realworld’ data on long-term outcomes (mortality, hospitalizations, days alive and out of hospital). *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 : 693–702. doi: 10.1002/ejhf.509

23. *Koudstaal S., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., Gho J.M., Shah A.D., Yu N.* et al. (2017). Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur. J. Heart Fail.* 2019: 1119–1127. doi: 10.1002/ejhf.709

## Глава 7. Анемический синдром и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста

Анемия — это патологическое состояние, при котором имеется абсолютное снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в единице объёма крови. Значения гемоглобина 13,0 г/дл и ниже у мужчин и 12,0 г/дл и ниже у женщин рассматриваются в качестве диагностических критериев анемии, в том числе и осложнившей течение ХСН.

Дефицит железа (*гипосидероз, сидеропения*) — состояние, при котором доступное количество железа в организме недостаточно для удовлетворения его потребностей и может выявляться при анемии и без анемии [1].

Железодефицитная анемия (ЖДА) представляет собой клинико-гематологический синдром, возникающий при дефиците железа в организме вследствие патологических или физиологических процессов, и характеризуется снижением концентрации гемоглобина в сочетании с клиническими признаками сидеропении. Типичными проявлениями железодефицита в организме являются трофические нарушения кожи (сухость, трещины кожных покровов), изменение слизистых оболочек, повышенная ломкость ногтей, выпадение волос, гипотрофический глоссит, гастрит, энтерит, сидеропеническая дисфагия.

### 7.1. Анемия и хроническая сердечная недостаточность: встречаемость, клинические особенности, прогноз

В 2002 году D. Silverberg и соавт. показали тесную связь между сердечной недостаточностью и анемией [2].

Распространённость анемии у пациентов с ХСН зависит от критериев определения, пола, возраста, тяжести состояния и условий лечения пациентов (госпитальные или амбулаторные). По обобщённым результатам анемия встречается у 14,4–55 % пациентов с ХСН [3]: у 30 % амбулаторных пациентов со стабильным течением ХСН и у 50 % — получающих лечение в госпитальных условиях. В отличие от популяции пациентов с ХСН, анемия регистрируется у 10 % населения, и её частота нарастает с возрастом, достигая 20 % у лиц в возрасте 85 лет и старше [4].

Пациенты с ХСН и анемией обычно старше пациентов с ХСН без анемии. Анемия чаще имеется у женщин, у лиц с ХБП, сахарным диабетом, отёчным синдромом любого происхождения. У пациентов с ХСН и анемией, как правило, более тяжёлое течение заболевания, низкий уровень артериального давления, высокая частота приёма диуретиков и высокий уровень нейрогуморальной, провоспалительной цитокиновой активности [5].

Ранними проявлениями ХСН в пожилом возрасте могут быть утомляемость, усталость, слабость, склонность к падениям, проявляющиеся во время повседневной физической нагрузки и не всегда ассоциирующиеся с выраженностью одышки и отёчного синдрома. Пациенты могут предъявлять жалобы на головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния,

раздражительность, нарушение сна. Эти симптомы нередко атипичны и малоспецифичны, поскольку могут присутствовать и при других заболеваниях, в том числе и при анемии.

Клиническая картина анемического синдрома включает в себя три симптома: усталость, одышку и сердцебиение. При осмотре пациента с ХСН следует обращать внимание не только на эти симптомы, являющиеся неотъемлемой частью клинической картины сердечной недостаточности, но и помнить об анемии и не игнорировать роль гемодилуции, особенно у лиц пожилого возраста.

Согласно нашим данным [6] анемический синдром имелся у 54 из 164 (32,9 %) пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA (II ФК — 36,7 %, III ФК — 45,6 %, IV ФК — 17,7 %) вследствие ИБС и АГ. Анемия имела у 43,5 % женщин и у 26,5 % мужчин в целом по группе,  $p = 0,024$ ; у 47,4 % женщин и у 41,2 % мужчин с сахарным диабетом,  $p = 0,709$ . При СКФ < 60 мл/мин анемия выявлялась у 47,2 % женщин и у 31,1 % мужчин,  $p = 0,113$ . Взаимосвязь анемического синдрома с почечной дисфункцией при ХСН подтвердилась ассоциацией низкого уровня гемоглобина с нарушенной функцией почек ( $p = 0,036$ ; ОШ 2,04).

У всех пациентов, независимо от пола, анемия была лёгкой степени тяжести ( $Hb > 9$  г/дл): у женщин уровень гемоглобина колебался от 10,5 до 11,9 г/дл, у мужчин — от 10,5 до 12,9 г/дл. Согласно классификации анемии по морфологии клетки (нормоцитарная анемия — средний объём клетки, СОК 80–95 фл, микроцитарная — СОК < 80 фл, макроцитарная — СОК > 95 фл) большинство пациентов имели нормоцитарную анемию (74 % женщин и 50 % мужчин). Микроцитарная (у 11 % женщин, у 21 % мужчин) и макроцитарная анемии (у 26 % женщин, у 29 % мужчин) встречались гораздо реже. Частота и характер анемии в зависимости от пола представлены на рис. 28.

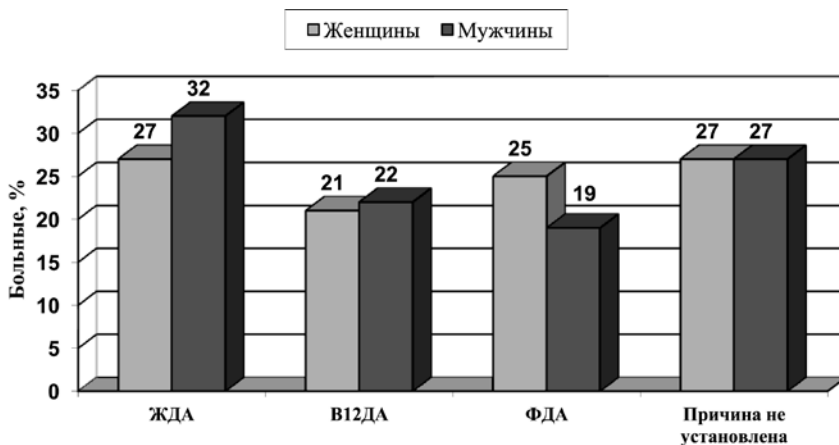


Рис. 28. Частота и характер анемии в зависимости от пола, где: ЖДА — железodefицитная анемия; В<sub>12</sub>ДА — витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия; ФДА — фолиевodefицитная анемия; достоверность различий при сравнении пациентов с анемией в зависимости от пола: ЖДА —  $p = 0,551$ ; В<sub>12</sub>ДА —  $p = 0,736$ ; ФДА —  $p = 0,513$

Выживаемость пациентов пожилого возраста с ХСН, независимо от анемии, была сопоставима, однако была отмечена разница между мужчинами и женщинами (рис. 29).

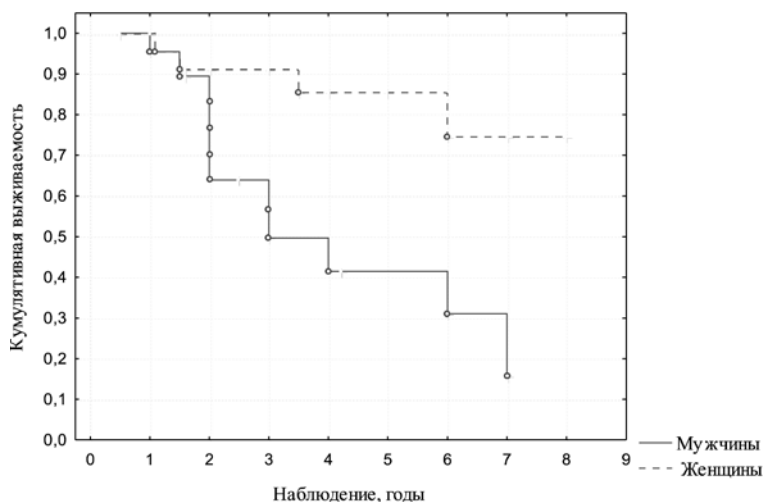


Рис. 29. Кривые выживаемости пациентов с ХСН и анемией в зависимости от пола (log rank  $p = 0,005$ )

Независимые факторы неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с ХСН и анемией оказались ФК III–IV ( $p < 0,001$ ; ОШ 4,37), тяжесть ХСН по ШОКС ( $p < 0,001$ ; ОШ 1,19), ФВ ЛЖ  $< 35\%$  ( $p = 0,001$ ; ОШ 2,74) и ХБП ( $p = 0,009$ ; ОШ 2,27).

На протяжении многих лет обсуждается взаимосвязь анемического синдрома и неблагоприятного исхода пациентов с ХСН [7]. В нашей работе выживаемость пациентов с ХСН, имевших и не имевших анемию, была одинаковой, поскольку у всех пациентов анемия была лёгкого течения. Однако при наличии анемии выживаемость мужчин, из-за более тяжёлого исходного клинического состояния, была хуже, чем женщин ( $p = 0,005$ ).

Таким образом, согласно полученным данным, анемия встречалась у 32,9 % пациентов с ХСН пожилого возраста, чаще у женщин, что соответствует данным о частоте анемического синдрома среди пожилых пациентов с ХСН. У всех пациентов, независимо от пола, анемия была лёгкого течения, а частота её возрастала при наличии сахарного диабета и почечной дисфункции, что вполне закономерно.

Дисфункция почек и анемия являются достаточно распространёнными состояниями у пациентов с ХСН, особенно в пожилом возрасте. Сердечная недостаточность может способствовать прогрессированию дисфункции почек, развитию анемии, которая, в свою очередь, ухудшает течение сердечной недостаточности и ХБП. Данное взаимодействие определяется как «кардиоренальный анемический синдром», который, независимо от уровня дисфункции левого желудочка, можно рассматривать как один из этапов

ХСН, на котором прогрессирование биохимических, клеточных и нейрогормональных изменений приводит к неблагоприятному течению и исходу.

Собственные данные свидетельствуют о наличии кардиоренального анемического синдрома у 23,2 % пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН II–IV ФК [8]. При уровне гемоглобина  $\leq 12$  г/дл и СКФ  $\leq 49$  мл/мин вероятность развития КРА синдрома нарастала более чем в 5 раз (ОШ 5,32). Выживаемость пациентов была хуже при наличии КРА синдрома, чем при сохранённой функции почек и отсутствии анемии (рис. 30).

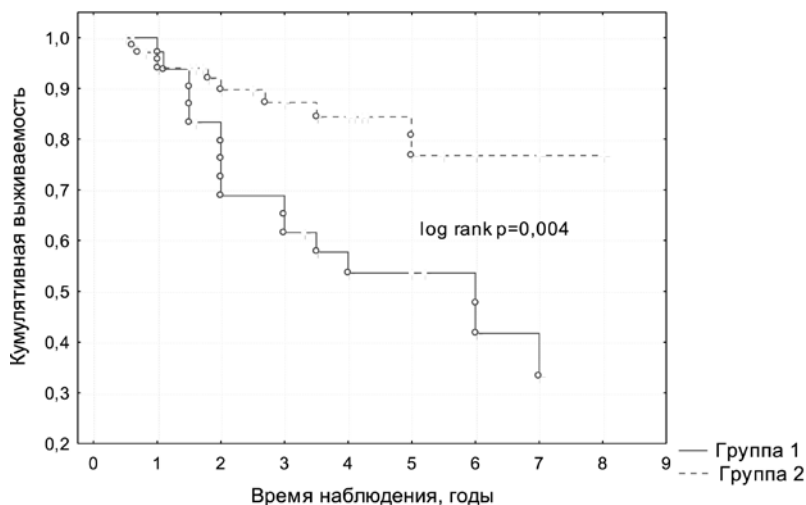


Рис. 30. Выживаемость пациентов пожилого возраста с ХСН при наличии (группа 1) или отсутствии (группа 2) кардиоренального анемического синдрома

Возраст старше 75 лет (ОШ 3,58), сахарный диабет (ОШ 2,68), перенесённый инфаркт миокарда (ОШ 2,7) и уровень креатинина (ОШ 3,53) предопределяли вероятность летального исхода у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН и сопутствующим КРА синдромом.

Существующие современные представления и собственный опыт позволяют предположить, что анемия при ХСН является чувствительным маркером почечной дисфункции у пациентов с ХСН, а почечная функция может выступать в роли «барометра» сердечной функции.

Нейтральные результаты исследования RED-HF trial (Reduction of Events With Darbeoetin Alfa in Heart Failure) также подтвердили факт, что изолированная анемия, вероятно, не является предиктором летального исхода у пациентов с ХСН, но выступает в качестве маркера тяжести течения сердечной недостаточности [9].

Ряд авторов подтвердили, что наличие анемии лёгкой степени при ХСН уже ассоциируется с ухудшением клинического состояния, снижением функциональной активности, адаптивными гемодинамическими изменениями, усугубляющими процессы ремоделирования ЛЖ, почечной дисфункцией и высокой частотой госпитализаций [10, 11].

## 7.2. Причины и патогенетические механизмы анемии при хронической сердечной недостаточности

Анемия у лиц пожилого и старческого возраста не связана с возрастными изменениями кроветворной системы и в большинстве случаев обусловлена развитием многих заболеваний и состояний.

Патогенез анемического синдрома при ХСН является мультифакторным (рис. 31) [12].



Рис. 31. Патогенетические механизмы анемии при ХСН, адаптировано из [12]

Практически у каждого 3-го пациента пожилого возраста анемия развивается без очевидной причины (гипопрролиферативная анемия на фоне низкой активности эритропоэтина) [4].

Регуляция эритропоэза является сложным и комплексным процессом с участием разных представителей цитокинов. Для окончательной дифференцировки эритроидных клеток необходим эритропоэтин — гликопротеид, первичный медиатор нормальной физиологической реакции на гипоксию, стимулирующий митоз и являющийся гормоном дифференцировки, который способствует образованию эритроцитов из стволовых клеток. Эритропоэтин вырабатывается преимущественно в почках (в основном в перитубулярных интерстициальных фибробластах коры и внешней области мозгового слоя) и в меньшей степени (до 15 %) — в печени (гепатоцитами и фибробластоподобными клетками печени — Ito-клетками).

ХСН способствует гипоперфузии почек, перераспределению кровотока в них, вазоконстрикции, что приводит к нарушению функции почек практически у каждого 2-го пациента пожилого возраста [13].

Анемия, развивающаяся у пациентов с ХСН и патологией почек, определяется дефицитом эндогенной продукции эритропоэтина вследствие необратимого уменьшения количества клубочков почек или их относительной ишемии из-за снижения сердечного выброса. По мере снижения



функциональной активности почек структуры, продуцирующие эритропоэтин, замещаются фиброзной тканью и утрачивают гормонпродуцирующие свойства. В результате гипоперфузии почек нарастает ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализующихся в тубулоинтерстиции, и уменьшается продукция эритропоэтина. Помимо этого, протеинурия при ХСН усиливает потерю эритропоэтина, трансферрина, ионизированного железа с мочой и может приводить к развитию железодефицитного состояния.

Подавление костномозговой функции с формированием анемии при ХСН может реализоваться и через воспалительные реакции, т. к. при данном заболевании увеличивается уровень и активность провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-6. Повышение цитокинов ассоциируется с угнетением пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников, с неадекватной гипоксией, выработкой эндогенного эритропоэтина и повышением синтеза гепсидина. Последний высвобождается в печени в ответ на воспаление и подавляет абсорбцию железа в тонком кишечнике и выход железа из ретикулоэндотелиальной макрофагальной системы вследствие снижения активности ферропортина, белка-переносчика ионов железа в кровь из клеток эпителия кишечника, печени и селезёнки, что приводит к неэффективному эритропоэзу.

Высокий уровень гепсидина и показателей воспаления, наличие положительной корреляции между ними и отрицательной между концентрацией гепсидина и гемоглобина указывают на воспаление как причину повышения уровня гепсидина, который вносит вклад в развитие анемии при ХСН в старшем возрасте [14].

Возможной причиной развития анемии при ХСН является применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II, особенно в высоких дозах, что замедляет выработку эритропоэтина в почках и снижает его активность в костном мозге. К примеру, обсуждается роль ингибитора гематопоэза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина (Ac-SDKP), который разрушается под действием АПФ, и вклад низкой концентрации циркулирующего ангиотензина II — митогенного фактора для предшественников эритропоэтина [15, 16].

Сахарный диабет вносит существенный вклад в развитие анемии, поскольку в процессе гликозилирования повреждается тубулоинтерстициальный аппарат, где продуцируется эритропоэтин, а развивающаяся со временем автономная нейропатия также негативно влияет на эритропоэз. Помимо этого необходимо принимать во внимание и приём ИАПФ большинством пациентов с сахарным диабетом, что дополнительно тормозит секрецию эритропоэтина [17, 18].

У большинства пациентов с ХСН, помимо истинной анемии, может встречаться и гемодилюционная анемия, при которой снижение гемоглобина и гематокрита становится результатом повышенного объёма плазмы [19]. Сниженный кровоток в почках и усиленная канальцевая реабсорбция натрия при ХСН способствуют увеличению объёма плазмы, который обычно повышен даже при отсутствии застойных явлений. Ещё в 2003 г. A. Androne et al.

[20] показали неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН и гемодилуцией в отличие от пациентов с истинной анемией и возможным объяснением этого факта выдвинули перегрузку объёмом, приводящую к дилатации ЛЖ, увеличению длины саркомеров и перерастяжению миофибрилл, что в итоге приводит к эксцентрической гипертрофии миокарда — независимого предиктора неблагоприятного исхода. На сегодняшний день существует мнение, что гемодилуция предшествует клиническим проявлениям накопления жидкости и играет немаловажную роль в развитии анемии при ХСН. Помимо этого, у пациентов со стабильной ХСН и низкой ФВ ЛЖ при оптимальной медикаментозной терапии объём плазмы в целом нормальный, но неоднородно распределённый, а встречаемость анемии при ХСН гораздо выше, чем когда её оценивают только по уровню гемоглобина (поскольку методы измерения внеклеточного объёма жидкости не всегда доступны, особенно в рутинной клинической практике) [21].

### 7.3. Дефицит железа и хроническая сердечная недостаточность

При ХСН дефицит железа рассматривается как сопутствующая патология и встречается у 37–61 % пациентов [22]. Данные исследования NHANES III свидетельствуют о наличии дефицита железа у 61,3 % из 574 взрослых пациентов с ХСН (уровень ферритина менее 100 или 100–199 при уровне трансферрина < 20 %) [23]. Согласно E. Jankowska et al. дефицит железа имел место у 37 % из 546 пациентов с ХСН (включая 32 % пациентов без анемии) [24].

Результаты проспективного обсервационного регистра PReP registry (Prävalenz des Eisenmangels bei Patienten mit Herzinsuffizienz) с участием амбулаторных пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 45$  % из Германии показали встречаемость дефицита железа у 42,5 % пациентов (до включения в регистр никто из пациентов не знал о наличии этого состояния у них), анемии — у 18,9 % (4,8 % пациентов знали о наличии у них анемии). Средний возраст пациентов составил  $69,0 \pm 10,6$  года, среди них было 25,3 % женщин, ФВ ЛЖ отмечена у  $35,3 \pm 7,2$  %. Дефицит железа ассоциировался с женским полом, более низкой массой тела и низким уровнем гемоглобина, более высоким функциональным классом (ФК) ХСН и высоким уровнем натрийуретического пептида (при всех показателях  $p < 0,05$ ) [24].

Железо играет центральную роль в поглощении, транспорте, хранении и метаболизме кислорода, эритропоэзе и клеточном иммунном ответе. Регуляция баланса железа, определяемого комбинацией абсорбции алиментарного железа, использования и его выведения, необходима для поддержания основных клеточных функций, особенно в клетках с высокими энергетическими потребностями — скелетных миоцитах и кардиомиоцитах [25]. Дефицит железа может приводить к дисфункции митохондрий, нарушению активности ферментов, активации апоптоза, нарушению синтеза и функции белков. Последствия дефицита железа выражаются в ремоделировании тканей организма, в снижении работоспособности и изменении когнитивно-эмоциональной сферы.

Дефицит железа как на фоне анемии, так и независимо от неё может ухудшать течение самой ХСН и заболеваний, лежащих в её основе, значительно снижать качество жизни, физическую активность и увеличивать риск летального исхода [26, 27]. К тому же дефицит железа повышает вероятность госпитализаций пациентов с ХСН [28].

Представленные выше данные свидетельствуют о дефиците железа как одной из ведущих причин развития анемии у лиц пожилого возраста, в частности с ХСН, что приводит к необходимости дальнейшего изучения проблемы, включая взаимосвязь норэпинефрина и статуса железа.

Активация симпатической нервной системы, которая влечёт за собой повышение уровня норэпинефрина, является одной из терапевтических мишеней при ХСН из-за оказываемых ею неблагоприятных последствий на прогноз заболевания, особенно у лиц с ХСН и низкой ФВ ЛЖ. В этом контексте в эксперименте было показано, что норэпинефрин приводит к истощению внутриклеточного железа [29], что побудило рассматривать роль симпатической активации в дисрегуляции гомеостаза железа и стало посылком к изучению ассоциации между симпатической активностью и статусом железа. В наблюдательном проспективном одноцентровом когортном исследовании DAMOCLES (Definition of the neuro-hormonal activation, myocardial function, genomic expression and clinical outcomes in heart failure patients) приняли участие 742 пациента с ХСН (из них 56 % мужчин), со средним возрастом 72 года, средней ФВ ЛЖ 44 %, медианой NT-proBNP 1547 пг/мл. У 45 % пациентов ХСН соответствовала III–IV ФК, медиана норэпинефрина 523 (351–730) пг/мл, 515 (69 %) пациентов имели дефицит железа [30]. Уровень норэпинефрина у пациентов с низким уровнем железа был выше, чем у лиц с нормальным уровнем железа (528 [505–551] и 482 пг/мл [448–518] соответственно,  $p = 0,038$ ); а у пациентов с нарушенным транспортом железа выше, чем у пациентов с нормальным транспортом железа (537 [511–566] и 482 пг/мл [452–513] соответственно,  $p = 0,012$ ) (таблицы 28 и 29).

Таблица 28

**Ассоциации показателей с нарушенным статусом железа  
(логистический регрессионный анализ)**

Показатель	ОШ (ДИ 95 %)	P
Возраст, лет	1,026 (1,012–1,040)	<0,001
Пол (мужчина или женщина)	1,654 (1,198–2,284)	0,002
Сахарный диабет (да или нет)	1,533 (1,116–2,105)	0,008
САД, мм рт. ст.	1,008 (1,001–1,015)	0,021
ФВ ЛЖ, на 1 %	1,012 (1,003–1,021)	0,012
СКФ, на 1 мл/мин/1,73 см <sup>2</sup>	0,991 (0,985–0,997)	0,006
NT-proBNP, на 1 пг/мл	1,553 (1,187–2,031)	0,001
ВЧ-СРБ, на 1 мг/л	1,183 (1,076–1,301)	0,001
Гемоглобин, на 1 г/дл	0,727 (0,662–0,797)	<0,001
Анемия (да или нет)	2,707 (1,912–3,833)	<0,001

## Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности

Показатель	ОШ (ДИ 95 %)	P
иАПФ (да или нет)	0,486 (0,345–0,684)	<0,001
БРА (да или нет)	2,066 (1,322–3,229)	0,001
АМКР (да или нет)	0,718 (0,524–0,984)	0,039
Na < 135 (да или нет)	2,844 (1,091–7,411)	0,032
ФК по NYHA III–IV (да или нет)	1,438 (1,045–1,977)	0,026
Норэпинефрин, на 1 пг/мл	2,026 (1,091–3,762)	0,025

*Примечание:* анемия: при уровне гемоглобина < 12 г/дл у женщин и < 13 г/дл у мужчин; дефицит железа: при уровне ферритина < 100 мг/л или насыщении трансферрина < 20 %. АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВЧ-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 29

### Двухмерные и многомерные скорректированные ассоциации между высоким уровнем норэпинефрина (> 90-й процентиль) и нарушенным статусом железа

Показатель	Повышение норэпинефрина					
	Нескорректированные модели			Скорректированные модели		
	ОШ	ДИ 95 %	P	ОШ	ДИ 95 %	P
Нарушение статуса железа	2,589	1,334–5,025	0,005	2,206	1,105–4,405	0,025
Нарушение транспорта железа	2,824	1,566–5,095	0,001	2,276	1,192–4,346	0,013
Нарушение накопления железа	1,083	0,656–1,787	0,756	1,253	0,728–2,155	0,415
Высокая потребность в железе	2,376	1,339–4,215	0,003	2,229	1,239–4,009	0,007
Анемия	1,606	0,983–2,622	0,058	1,149	0,657–2,009	0,627

*Примечание:* анемия: при уровне гемоглобина < 12 г/дл у женщин и < 13 г/дл у мужчин; нарушение транспорта железа: при насыщении трансферрина < 20 %; снижение запасов железа: при уровне ферритина < 100 мкг/л; дефицит железа: уровень ферритина < 100 мкг/л или насыщение трансферрина < 20 %; повышенная потребность в железе: растворимый рецептор трансферрина > 75-го процентиля; повышенный норэпинефрин: концентрация норэпинефрина в сыворотке > 90-го процентиля, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

P. Moliner et al. полагают, что дефицит железа возможно рассматривать не только в качестве одного из сопутствующих состояний, но и как ключевой элемент в патофизиологической последовательности изменений, способствующий развитию и прогрессированию ХСН [30].

Дефицит железа может быть *абсолютным*, когда общее количество железа в организме снижается, или *функциональным*, когда общее количество железа в организме нормальное или повышенное, но достаточное количе-

ство железа не поступает из депо (происходит неравномерное распределение железа). При абсолютном дефиците железа снижаются и общие запасы железа, и функциональное железо, тогда как при функциональном дефиците железа снижается лишь пул функционального железа. Оба состояния могут возникать независимо друг от друга или сосуществовать у отдельного пациента.

Абсолютный дефицит железа при сердечной недостаточности может быть вызван снижением потребления железа из-за анорексии, кахексии, нарушенного всасывания железа в результате отёка слизистой кишечника, а также индуцированным гепсидином подавлением активности переносчиков железа (например ферропортина). Другие причины абсолютного дефицита железа включают желудочно-кишечные кровотечения, связанные с использованием аспирина, антиагрегантов или антикоагулянтов или вызванные сопутствующими заболеваниями, такими как злокачественные новообразования ЖКТ или мочеполовой системы.

Функциональный дефицит железа при ХСН вызван механизмами, аналогичными тем, которые ответственны за анемию хронического заболевания или воспаления, обусловленного повышением уровня воспалительных цитокинов, включая интерлейкин (IL) -1, IL-6, IL-18 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , которые, в свою очередь (особенно IL-6), повышают уровень гепсидина в печени. Пролиферация эритробластов напрямую ингибируется повышенными уровнями гепсидина, что ещё более ухудшает синтез гемоглобина (рис. 32) [12].

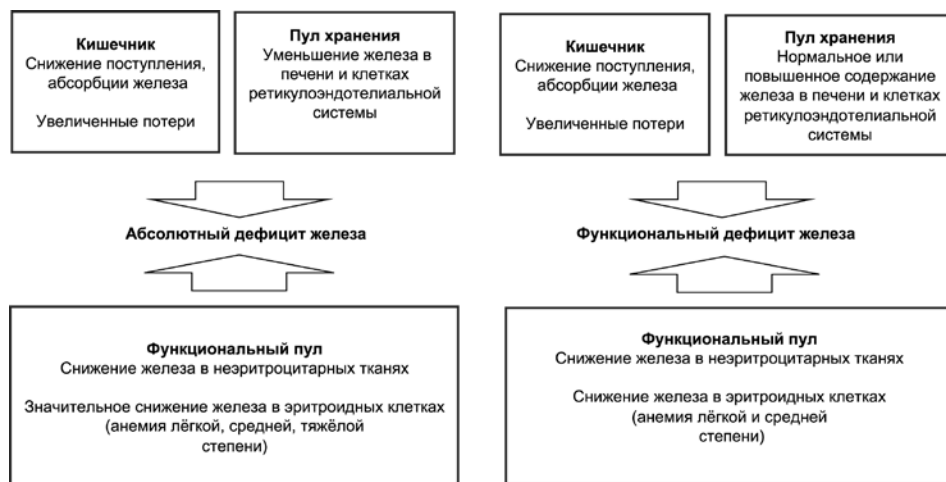


Рис. 32. Абсолютный и функциональный дефицит железа

## 7.4. Принципы дифференциальной диагностики анемии при хронической сердечной недостаточности

Затруднения в дифференциальной диагностике ХСН возникают, как правило, вследствие мультиморбидности. У пожилых пациентов с анемией также нередко приходится исключать или подтверждать наличие ХСН.

Диагностическими критериями в этом случае являются совокупность анамнестических данных (в частности ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), клинических симптомов и признаков (смещение верхушечного толчка влево, повышенная ЧСС), данных объективных методов исследования. С учётом атипичности клинических проявлений и малосимптомности заболевания в пожилом возрасте большое значение приобретает контроль уровня натрийуретического пептида.

При постановке диагноза ЖДА решающее значение имеют данные комплекса лабораторных исследований — подтверждение факта анемии и дефицита железа. Анализ крови характеризуется наличием признаков гипохромной микроцитарной анемии со снижением концентрации гемоглобина и цветового показателя. Гипохромия — уменьшение средней концентрации Hb в эритроцитах (< 24 пг), микроцитоз — уменьшение размеров эритроцитов (< 75 нм). В мазках крови преобладают небольшие по размеру гипохромные эритроциты, аннулоциты (эритроциты в виде колец с отсутствием Hb в центре), отмечаются пойкилоцитоз и анизоцитоз. В пользу дефицита железа свидетельствуют уровень сывороточного железа < 12,5 мкмоль/л, ферритина сыворотки < 30 мкг/л, сатурация трансферрина < 17 %) [31].

При анемии, развившейся на фоне кровопотери, непосредственно после кровотечения отмечается повышение количества ретикулоцитов. Количество лейкоцитов имеет тенденцию к снижению, но лейкоцитарная формула не меняется. Количество тромбоцитов обычно нормальное, с тенденцией к увеличению при кровотечении. Наблюдается снижение уровня сывороточного железа и повышение общей железосвязывающей способности плазмы крови. Около 33 % всего количества трансферрина сыворотки связано с железом (показатель насыщения трансферрина железом). Остальное количество трансферрина остаётся свободным и характеризует скрытую железосвязывающую способность сыворотки крови. При дефиците железа снижается уровень трансферрина до 10–20 мг/л, но при этом увеличивается скрытая железосвязывающая способность плазмы.

На сегодняшний день эксперты рекомендуют проводить скрининг дефицита железа у всех пациентов, независимо от уровня гемоглобина, с впервые поставленным диагнозом ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказанности C), а также при наличии уже существующей ХСН с клиническими проявлениями. Лабораторные параметры обмена железа рекомендовано определять хотя бы однократно в год (таблица 30) [32, 31].

Таблица 30

**Лабораторные параметры обмена железа**

Параметр	Пороговое значение
Гемоглобин	<i>Анемия:</i> 12 г/дл (женщины), 13 г/дл (мужчины)
Ферритин	<i>Дефицит железа:</i> < 100 мкг/л; если между 100 мкг/л и < 300 мкг/л, то при условии сатурации трансферрина < 20 %
Сатурация трансферрина	<i>Дефицит железа:</i> < 20 %

Таким образом, дефицит железа у пациентов с ХСН диагностируется при снижении уровня ферритина  $< 100$  мкг/л или при уровне ферритина  $100\text{--}299$  мкг/л при условии, что сатурация трансферрина  $< 20\%$ .

Следует отметить, что ферритин не обладает диагностической ценностью, поскольку достаточно изменчив, является белком острой фазы, а его увеличение, которое наблюдается при ХСН и других воспалительных заболеваниях, не всегда отражает высокие уровни запаса железа, что следует принимать во внимание. К тому же показано, что именно низкий уровень сатурации трансферрина, а не ферритина, ассоциируется с высоким риском летальности [33]. Кроме этого, у пациентов с уровнем сатурации трансферрина  $20,1\%$  не наблюдалось улучшения выживаемости при приёме железосодержащих препаратов [34].

Насыщение трансферрина железом является биологическим маркером доставки железа клеткам. Трансферрин — это специфический транспортный белок плазмы крови, который обеспечивает доставку железа к клеткам через рецепторы трансферрина. Поскольку концентрация трансферрина зависит от многих факторов, в практике его в изолированном виде не используют для определения дефицита железа в организме. Степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ) рассчитывается методом деления сывороточной концентрации железа на сывороточную концентрацию трансферрина и отражает то количество железа, которое доступно для эритробластов и других клеток, нуждающихся в нём. СНТЖ не зависит от степени воспаления в организме, а его уровень менее  $20\%$  свидетельствует о недостаточном эритропоэзе [35].

Авторы последних исследований полагают, что лечение ЖДА само по себе может быть благоприятно, но сохраняется ряд пробелов в вопросах понимания, когда, как и насколько длительно необходимо лечить текущую анемию или железodefицитное состояние при ХСН, а также понимания механизмов, лежащих в основе лечебных эффектов.

## **7.5. Основные принципы лечения железodefицитной анемии у лиц старшего возраста с хронической сердечной недостаточностью**

Целью лечения ЖДА при ХСН является достижение уровня  $Hb \geq 120$  г/л за счёт перорального или парентерального введения необходимого количества железа.

Терапевтические возможности в отношении улучшения функциональной способности человека очень ограничены, и целевое выявление нарушений, препятствующих транспортировке кислорода и/или его использованию, может достичь функциональных преимуществ. Эти гипотезы были подтверждены во всех пяти рандомизированных контролируемых исследованиях по изучению парентерального введения железа с участием пациентов с ХСН.

Исследование FAIR-HF (The Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) показало улучшение самочувствия, функциональной и физической работоспособности пациентов с ХСН и де-

фицитом железа (средний возраст 67 лет, ФВ ЛЖ < 40 %) при применении карбоксимальтозата железа [36]. Результаты многоцентрового, двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose evaluation on perFormance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure) с участием 304 амбулаторных пациентов с клинически выраженной ХСН, ФВ ЛЖ  $\leq$  45 %, повышенным уровнем НУП и дефицитом железа (ферритин < 100 нг/мл или 100–300 нг/мл при уровне сатурации трансферрина < 20 %) также подтвердили положительное действие парентерального введения железа на функциональный статус, выраженность клинических симптомов и качество жизни пациентов [37]. Рандомизированное контролируемое исследование EFFECT-HF (Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) с участием 172 пациентов с ХСН и железodefицитом показало увеличение  $VO_2$  max у пациентов, которым парентерально вводился препарат железа, по сравнению с группой контроля [38].

Результаты исследования FAIR-HF2 (Intravenous Iron in Patients With Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity & Mortality), с участием пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и дефицитом железа, ожидаются в 2020 г. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036462>].

Благоприятный эффект препаратов железа, оказываемый на пациентов с ХСН, подтверждён и в метаанализе, проведённом в 2018 г. S. Anker et al., согласно которому парентеральное введение железа способствовало снижению частоты повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,33–0,86;  $p = 0,011$ ) и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,41–0,88;  $p = 0,009$ ) [34].

Имеющаяся на сегодняшний день доказательная база по лечению пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией не позволяет однозначно рассматривать вышепредставленные подходы как целесообразные и безопасные. К тому же нет данных об эффективности и безопасности терапии препаратами железа у пациентов с ХСН с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ, большинство из которых и являются лицами старшего возраста.

---

***Однозначных рекомендаций по лечению пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией не существует. Необходимо выявлять и корректировать причины дефицита железа у пациентов с ХСН, воздействовать на нейрогуморальную активацию и разумно подходить к лечению отёчного синдрома.***

---

В связи с этим эксперты Общества специалистов по сердечной недостаточности акцентируют внимание на необходимости выявления и коррекции причин, приводящих к развитию железodefицита у пациентов с ХСН (алиментарные нарушения, желудочно-кишечные кровотечения, приём нежелательных лекарственных препаратов и др.).

Поскольку не вполне корректно расценивать любое снижение гемоглобина ниже нормы у пациентов с ХСН как анемию, то у большинства пациентов с ХСН помимо истинной анемии может быть диагностирована и ге-



модификация [39, 40], лечение которой должно фокусироваться на коррекции дозы диуретиков. Очевидно, что стратегия лечения возрастной категории пациентов, помимо патогенетической терапии анемии, предусматривает воздействие на нейрогуморальную активацию — применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов, а также петлевых диуретиков. Поскольку в развитии отёчного синдрома задействованы сложные нейрогуморальные механизмы, бездумная дегидратация вызывает побочные эффекты и рикошетную задержку жидкости, что может приводить к небезоснованной терапии.

Блокирование гепсидина может быть эффективной терапевтической стратегией, особенно в отношении функционального железодефицита. Как перспективные меры могут рассматриваться прямая блокада экспрессии гепсидина с помощью анти-гепсидин-1-олигорибонуклеотида (lexapterid), подавление активности гепсидина с помощью препаратов человеческих антител к гепсидину, блокирование передачи сигнала с гепсидина с помощью низкомолекулярного ингибитора (LDN-193189) или неантикоагулянтные гепарины. Спиринолактон, обычно используемый в качестве основного лекарственного средства у пациентов с сердечной недостаточностью, подавляет экспрессию гепсидина у мышей [41, 42].

#### **Резюме:**

- *Анемия и дефицит железа часто встречаются у лиц пожилого возраста с ХСН.*
- *Принципиально важным является скрининг дефицита железа у всех пациентов с ХСН, особенно при впервые возникшей, а при постановке диагноза ЖДА решающее значение имеют данные лабораторных исследований — подтверждение факта анемии и дефицита железа.*
- *Тесное сотрудничество нефрологов, кардиологов, терапевтов поможет эффективно корректировать терапию ХСН и анемии в соответствии с современными достижениями и требованиями.*

### **Список литературы к главе 7:**

1. *Cappellini M.D., Colet J., De Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am. J. Hematol. 2017; 92 : 1068–1078.*
2. *Silverberg D., Wexler D., Laina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2002; 4 : 681–686.*
3. *Witte K., Desilva R., Chattopad Y. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? Am. Heart J. 2004; 147 (5) : 924–30; Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. J. of Cardiol. Failure 2004; 10 (1) : S1–S4.*
4. *Goodnough L.T., Schrier S.L. Evaluation and management of anemia in the elderly. Am. J. Hematol. 2014; 89 : 88–96. doi: 10.1002/ajh.23598*

5. *Klip I.T., Jankowska E.A., Enjuanes C.* et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal — anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 : 655–662. doi: 10.1002/ejhf.84

6. *Ларина В.Н., Барт Б.Я.* Клинические проявления анемического синдрома и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. *Терапевтический архив* 2014; 3 : 53–58.

7. *Scrutino D., Passantino A., Santoro D., Catanzaro R.* The cardio-renal anemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 : 61–67.

8. *Ларина В.Н., Барт Б.Я., Распопова Т.Н., Ларин В.Г.* Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания в пожилом возрасте: анемия и кардиоренальный анемический синдром. *Кардиология* 2014. Том 54; 5 : 22–28.

9. *Swedberg K., Young J.B., Anand I.S.* et al. RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 : 1210–1219. doi: 10.1056/NEJMoa1214865

10. *Macdougall I.C., Canaud B., de Francisco A.L.* et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 (8) : 882–886. doi: 10.1093/eurjhf/hfs056

11. *Ebner N.* et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *International Journal of Cardiology* 2016; 205 : 6–12.

12. *Anand I., Gupta P.* Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Current Concepts and Emerging Therapies* *Circulation.* 2018; 138 : 80–98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099

13. *Streng Koen W.* Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology* 2017; 271 : 132–139.

14. *Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Еришов В.И., Беленков Ю.Н.* Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железodefицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология* 2018; 58 (3) : 20–27. <https://DOI.org/10.18087/cardio.2018.3.10094>. [Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Ershov V.I., Belenkov Y.N. The Role of Hcpidin in Formation of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Elderly and Old Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya* 2018; 58 (3) : 20–27 (in Russ.)]. <https://DOI.org/10.18087/cardio.2018.3.10094>

15. *Felker M.* Anemia predicts mortality in heart failure patients with preserved systolic function. *Am. Heart J.* 2006; 151 : 457–462.

16. *Bernstein K.E., Ong F.S., Blackwell W.L.* et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme [published correction appears in *Pharmacol Rev.* 2013; 65 (1) : 544]. *Pharmacol. Rev.* 2012; 65 (1) : 1–46. doi: 10.1124/pr.112.006809

17. *Silverberg D., Wexler D., Iaina A., Schwartz D.* The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10 : 819–823.

18. *Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Chiasakul T.* et al. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015; 108 (11) : 879–884. doi: 10.1093/qjmed/hcv049

19. *Okonko D., Van Veldhuisen D., Pool-Wilson P.* et al. Anaemia of chronic disease in chronic heart failure: the emerging evidence. *Eur. Heart J.* 2005; 26 : 2213–2214.

20. *Androne A., Katz S., Lund L.* et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107 : 226–229.

21. *Petra N., Verbrugge F., Bertrand P.* et al. Plasma Volume Is Normal but Heterogeneously Distributed, and True Anemia Is Highly Prevalent in Patients With Stable Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2017; 23 (2) : 138–144.

22. *Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P.* Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015 ;102 : 1585–159.

23. *Parikh A., Natarajan S., Lipsitz S.R., Katz S.D.* Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: Prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4 : 599–606.

24. *Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A.* et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2010; 31 : 1872–1880.

25. *Melenovsky V., Petrak J., Mracek T.* et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 522–530; *Stugiewicz M., Tkaczyszyn M., Kasztura M.* et al. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 : 762–773.

26. *Enjuanes C., Bruguera J., Grau M.* et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016; 69 : 247–255.

27. *Enjuanes C., Klip I.T., Bruguera J.* et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174 : 268–275.

28. *Lam C.S.P., Doehner W., Comin-Colet J.* IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2018; 5 (5) : 764–771. doi: 10.1002/ehf2.12333

29. *Maeder M.T., Khammy O., dos Remedios C., Kaye D.M.* Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 : 474–480.

30. *Moliner P., Enjuanes C., Tajés M.* Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 : e010887. doi: 10.1161/JAHA.118.010887

31. *Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т.* и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология* 2018; 58 (S6) : 8–164. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations OSSH — RKO — RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology* 2018; 58 (S6) : 8–164 (in Russ.)]

32. *Ponikowski P., Voors A., Anker S.* 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 : 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

33. *Grote Beverborg N., van der Meer P.* Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining and treatment effect of ferric carboxymaltose in heart failure patients (abstr). *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 20–21.

34. *Anker S.D., Kirwan B., van Veldhuisen D.J.* et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 : 125–133. doi: 10.1002/ejhf.823

35. *McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D.* et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 : 803–869.

36. *Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G.* et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *The New England Journal of Medicine.* 2009; 361 (25) : 2436–2448.

37. *Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J.* et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (11) : 657–668. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385

38. *van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P.* et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017; 136 : 1374–1383.

39. *Westenbrink B., Visser F., Voors A.* et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur. Heart J.* 2007; 28 : 166–171.

40. *Abramov D., Cohen R.S., Katz S.D.* et al. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 : 1069–1072.

41. *Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L.* Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016; 387 : 907–916. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0

42. *Grote Beverborg N., van Veldhuisen D.J., van der Meer P.* Anemia in heart failure: still relevant? *JACC Heart Fail.* 2018; 6 : 201–208. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.023

## Глава 8. Бессимптомная гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: клинические и прогностические ассоциации

Среди важнейших факторов риска ССЗ, таких как старший возраст, семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, ожирение и абдоминальное ожирение, дислипидемия, курение, малоподвижный образ жизни, рассматривают и гиперурикемию. В настоящее время высокий уровень мочевой кислоты отнесён к независимым факторам риска развития многих ССЗ [1, 2]. В частности, определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови входит в рутинное обследование пациентов с АГ и ХСН.

На протяжении многих лет известна ассоциация между повышенным уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистым риском, а наблюдательные исследования подтверждают более высокую концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с ИБС и ХСН, чем в группе здоровых лиц [3].

Бессимптомная (изолированная) гиперурикемия — состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови при отсутствии симптомов организации кристаллов в каком-либо органе (без клинических симптомов и признаков подагры).

---

*Гиперурикемия определяется при уровне мочевой кислоты в сыворотке (или плазме) крови  $> 360$  мкмоль/л ( $> 6$  мг/дл), при котором возможна её кристаллизация в физиологических условиях, независимо от пола [4].*

---

К гиперурикемии ведёт любое нарушение метаболизма мочевой кислоты: повышение её продукции, нарушение экскреции почками или сочетание этих процессов. Безусловно, при выборе стратегии лечения пациентов с гиперурикемией ключевая роль отводится сопутствующим заболеваниям и состояниям, индивидуальным особенностям пациента, тяжести основного заболевания и многим другим факторам.

### 8.1. Метаболизм мочевой кислоты и причины развития гиперурикемии

Мочевая кислота представляет собой конечный продукт метаболизма пуриновых нуклеотидов у человека, являющихся как основными составными частями клеточных энергетических запасов, таких как АТФ, так и компонентами ДНК и РНК (рис. 33).

Синтез пуринов в организме происходит во многих клетках, за исключением эритроцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и некоторых клеток мозга, при этом потребность в пуринах осуществляется за счёт их образования в печёночных клетках.



Рис. 33. Биохимические аспекты и гомеостаз мочевой кислоты [5]

Мочевая кислота является слабой органической кислотой, свыше 98 % которой ионизируется в моносодиевый урат (ионизированная форма мочевой кислоты), в виде которого она существует и распределяется в экстрацеллюлярной жидкости. Трансформация гипоксантина в ксантин, а последнего — в мочевую кислоту катализируется ферментом КСО, представляющей собой молибденсодержащий флавоноид, и именно её активностью определяется интенсивность продукции мочевой кислоты в физиологических условиях. Распад пуриновых нуклеотидов происходит во всех органах, но мочевая кислота синтезируется главным образом в печени, затем поступает в общий кровоток, где менее 4 % её связывается с белком.

Из организма МК в основном выделяется почками, и меньшая её часть (одна четверть) — через кишечник, в котором бактерии метаболизируют её оставшийся объём. Около 95 % мочевой кислоты выделяется в мочу за счёт фильтрации в клубочках почек, но в последующем мочевая кислота обратно реабсорбируется под влиянием переносчика уратов (urate-anion transporter; URAT-1), относящихся к семейству переносчиков органических анионов (organic anion transporters; OATs), в проксимальных отделах канальца. Мочевая кислота в дальнейшем повторно секретируется в дистальных канальцах в мочу, при этом около 80 % мочевой кислоты окончательно реабсорбируется в кровь, а оставшаяся часть выводится из организма с мочой.

Ангиотензин II увеличивает реабсорбцию мочевой кислоты в канальцах нефрона и уменьшает экскрецию её почками. Норадреналин уменьшает урикозурию, возможно за счёт гемодинамических изменений в почках, имеющих место при ХСН. Снижение СКФ как результат систолической

дисфункции сердца приводит к уменьшению экскреции мочевой кислоты почками и может быть ведущим компонентом гиперурикемии при прогрессировании ХСН.

Практически все диуретики, включая петлевые, большинство тиазидных, а также калийсберегающих (антагонисты минералкортикоидных рецепторов — спиронолактон и эплеренон) увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона при применении в дозах, вызывающих натрийурез, и, как следствие, это приводит к повышению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови [6, 7]. Существует небольшая разница между классами диуретиков по их способности задерживать ураты в организме человека. Более существенное повышение мочевой кислоты отмечено при приёме петлевых, чем тиазидных диуретиков, а приём спиронолактона не вызывает значимого повышения уратов, в отличие от тиазидных диуретиков.

Повышение уровня мочевой кислоты начинается при приёме низких доз диуретиков (12,5 мг гидрохлортиазида и хлорталидона в день), особенно у лиц с ожирением, метаболическим синдромом и употребляющих алкоголь, и носит дозозависимый эффект.

Действие тиазидных диуретиков на пуриновый обмен объясняется их влиянием на увеличение реабсорбции и уменьшение секреции МК канальцами почек. Злоупотребление алкоголем стимулирует синтез пуринов и снижает экскрецию почками мочевой кислоты за счёт свинца, который находится в крепких спиртных напитках.

---

***У пациентов с ХСН необходимо своевременно выявлять и контролировать факторы риска ССЗ, особенно при наличии гиперурикемии и постоянном приёме диуретиков. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови при приёме диуретиков подвержена колебаниям, в связи с чем важен контроль мочевой кислоты у всех пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от пола, возраста, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии и других факторов.***

---

В большинстве случаев (при АГ, ИБС, ХБП, инсулинорезистентности, в пожилом возрасте, при наличии избыточной массы тела, абдоминального ожирения и ожирения, при нарушении функции щитовидной железы, злоупотреблении алкоголем) гиперурикемия обусловлена уменьшением урикозурической функции почек. Повышенный синтез мочевой кислоты наблюдается у лиц с врождёнными ферментопатиями и пороками сердца, онкологическими заболеваниями, эритроцитозом, при лучевой болезни, чрезмерном употреблении богатой пуринами или фруктозой пищей и ряде заболеваний печени [8, 9].

Ряд лекарственных препаратов может вызывать изменение уровня МК в крови (табл. 31).

Такие лекарственные препараты как клопидогрел, альфа-адреноблокаторы, ИАПФ и АРАП, амлодипин, симвастатин не изменяют концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови [10], что необходимо принимать во внимание при выборе тактики ведения пациента с ХСН.

Таблица 31

**Лекарственные препараты, влияющие на уровень мочевой кислоты в крови**

Увеличивают уровень МК	Уменьшают уровень МК
Диуретики (петлевые, тиазидные, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон)	Аскорбиновая кислота
Салицилаты (< 1 г/сутки)	Кальцитонин
Никотиновая кислота	Верапамил
Циклоспорин	Дикумарол
Левадопа	Эстрогены
Этанол	Фенофибраты
Пиразинамид	Глюкокортикостероиды
Витамин В <sub>12</sub>	Салицилаты (≥ 3 г/сутки)
Бета-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, тимолол)	Лозартан
Тикагрелор	Ингибиторы SGLT2
	Аторвастатин

Примечание: SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

## 8.2. Взаимосвязь гиперурикемии и хронической сердечной недостаточности

Выраженное взаимодействие гиперурикемии и ХСН не вызывает сомнений, поскольку изменения, происходящие в организме человека с момента выявления факторов риска до развития клинически выраженных заболеваний, могут быть, с одной стороны, причиной ГУ, а с другой стороны — её последствием [11; 12] (рис. 34).



Рис. 34. Взаимосвязь гиперурикемии и факторов риска развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний



Существующая связь между ГУ, повреждением эндотелия, гипоксией тканей, инсулинорезистентностью, повышенной продукцией цитокинов и свободных радикалов при ХСН представлена на рис. 35.



Рис. 35. Взаимодействие между гиперурикемией, гипоксией тканей, дисфункцией эндотелия цитокинами и свободными радикалами при ХСН [13]

*Примечание:* ИР — инсулинорезистентность, КСО — ксантиноксидаза; МК — мочевая кислота.

Инсулинорезистентность совместно с апоптозом клеток способствует накоплению пуринов и может приводить к гиперурикемии. Гипоксия тканей как результат существующей дисфункции сердечно-сосудистой системы, а также выработка провоспалительных цитокинов повышают активность фермента КСО, что способствует развитию ГУ. КСО стимулирует выработку свободных радикалов, которые сами по себе усугубляют существующую микрососудистую дисфункцию, включая эндотелий, повреждают мембрану клеток и способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов. Последние также воздействуют на сердечно-сосудистую систему, приводя к процессам апоптоза или/и фиброза тканей с последующим ремоделированием ЛЖ [14, 15, 16].

При ХСН ГУ обусловлена не только повышением активности КСО, но и сниженной функцией почек, которая встречается у большинства пациентов, особенно в пожилом возрасте. Наиболее уязвимой является группа пациентов с ХСН и низкой СКФ, когда начинают действовать одновременно с традиционными нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (гипергликемия, альбуминурия, анемия, ГУ, оксидативный стресс, активация РААС, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др.).

При повышении уровня МК в сыворотке крови вероятность развития ХБП возрастает на 7–11 % [17]. ГУ наряду с возрастом, центральным ожирением, АГ, СД, анемией и нефролитолизом способствует развитию ХБП [18]. Перегрузка уратами почечного тубулоинтерстиция приводит к усилению миграции и активации макрофагов, активации экспрессии ими медиаторов воспаления и вазоконстрикции (эндотелина-1), в итоге — к нарастающему тубулоинтерстициальному фиброзу, проявляющемуся снижением

концентрационной и в дальнейшем фильтрационной функции почек. Избыток мочевой кислоты индуцирует расстройство функции эндотелиоцитов почечного клубочка, вызывает афферентную артериопатию с последующей внутриклубочковой гипертензией (рис. 36).

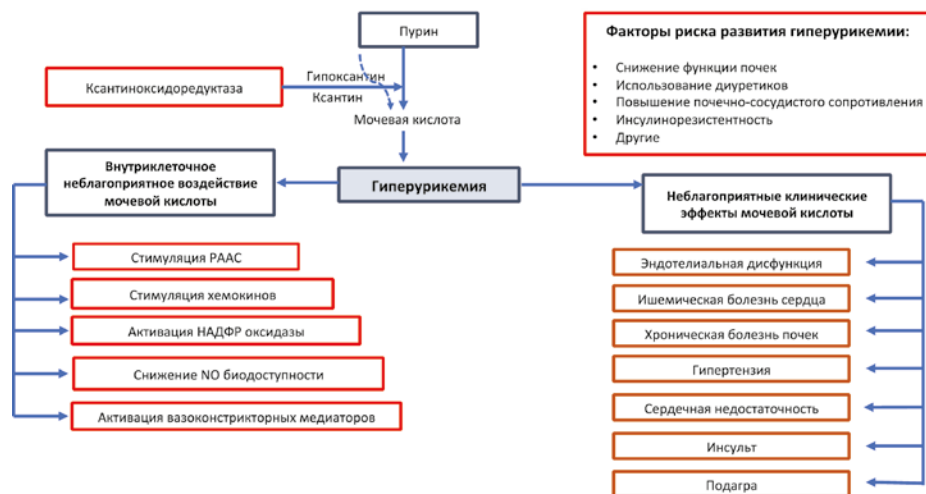


Рис. 36. Внутриклеточные и клинические эффекты мочевой кислоты

При соблюдении гипонатриевой диеты, лечении диуретиками, которые получают большинство пациентов с ХСН среднетяжёлого и тяжёлого течения, происходит изолированное возрастание уровня МК в сыворотке крови. Наличие нарушения функционального состояния почек и выраженного натрийуреза увеличивает реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона, что может быть одним из механизмов формирования ГУ при прогрессировании ХСН [7, 19].

### **8.3. Гиперурикемия как фактор риска хронической сердечной недостаточности**

Многие исследователи не признают существования независимой связи между высоким уровнем сывороточной мочевой кислоты и риском развития осложнений ССЗ, придавая значение существующим у пациентов традиционным факторам риска, включая АГ, малоподвижный образ жизни, избыточную массу тела, ожирение, курение, сахарный диабет и др.

В последние годы получено достаточное количество данных, подтверждающих независимость связи между повышенной концентрацией сывороточной мочевой кислоты с последующими сердечно-сосудистыми событиями, как среди населения в целом, так и у пациентов с АГ, метаболическим синдромом, ХБП, сахарным диабетом и ХСН. В крупном наблюдательном популяционном исследовании с участием 4912 жителей Фрамингема (исходно средний возраст 36 лет, отсутствие почечной дисфункции, медиана наблюдения 29 лет) было показано, что сывороточная концентрация МК

в крови более чем 6 мг/дл являлась независимым фактором риска развития ХСН [20]. Тесная независимая ассоциация между ГУ и развитием ХСН была установлена и подтверждена в том числе и у пациентов, которые не принимали диуретики и гипотензивные препараты; у которых в процессе наблюдения не развилась почечная дисфункция и метаболический синдром.

Проспективное когортное исследование The Apolipoprotein MORTality RISK Study (AMORIS) с участием 417734 мужчин и женщин в возрасте от 30 до 85 лет без ССЗ в анамнезе также показало тесную связь между высоким уровнем МК в крови и риском возникновения ХСН. Следует отметить, что длительность наблюдения за пациентами составила 11,8 лет [21].

Исследование the Framingham Offspring Cohort ( $n = 2169$ , возраст пациентов в среднем 57,3 лет, 55,4 % женщины) длительностью 24 года также показало, что ГУ возможно рассматривать в качестве предиктора миокардиальной дисфункции [22].

Анализ результатов пяти клинических исследований ( $n = 427917$ , возраст от 36 до 73 лет, период наблюдения от 2 до 29 лет) также убедительно показал ассоциацию ГУ с риском возникновения ХСН (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,4–1,9), который увеличивался на 19 % при повышении значения МК на 1 мг/дл (ОШ 1,2; 95 % ДИ 1,2–1,21) [23].

Недавно опубликованные результаты С. Grossman с соавт. свидетельствуют о вкладе вариабельности мочевой кислоты в процессе наблюдения за пациентами на разных визитах в развитие ИБС, её осложнений и общей смертности [24]. Мультифакторный анализ 18-летнего наблюдения за 10059 пациентами мужского пола в возрасте 40–65 лет впервые показал, что вариабельность концентрации МК ассоциирована с летальностью в связи с ИБС (ОШ 1,27; 95 % ДИ 1,06–1,52,  $p < 0,001$ ) и общей летальностью (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,15–1,42,  $p < 0,001$ ) после поправки на возраст, исходный уровень мочевой кислоты, СД и ИБС. В последние годы появляется множество работ, в которых представлены данные по тесной связи колебаний значений некоторых факторов (глюкоза, артериальное давление, масса тела и др.) с неблагоприятным прогнозом [25, 26]. Вероятно, что объяснением ассоциации гемодинамических или метаболических изменений с неблагоприятным сердечно-сосудистым риском может быть активация нейрогуморальных систем, включая РААС и симпатическую нервную систему.

#### **8.4. Гиперурикемия и прогноз при хронической сердечной недостаточности**

Количество исследований, оценивающих связь гиперурикемии с особенностями течения ХСН, в настоящее время ограничено небольшой выборкой пациентов, недлительным периодом наблюдения и пробелами в унифицировании конечных событий. Также неоднозначен ответ на вопрос относительно того, как опосредуется связь между гиперурикемией и неблагоприятным прогнозом при ХСН: прямым эффектом самой мочевой кислоты или активностью КСО? Поскольку мочевая кислота в основном выводится почками, гиперурикемия у пациентов с ХСН без ХБП может быть обусловлена высокой продукцией мочевой кислоты и может рассматриваться в качестве

маркера активности КСО. С другой стороны, гиперурикемия при ХБП, как правило, обусловлена снижением экскреции мочевой кислоты почками, а не высокой активностью КСО.

Ретроспективный анализ исследования BEST с участием 2645 пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ [27] показал, что ХБП встречается у 32 % пациентов. В группе без ХБП общая летальность при наличии гиперурикемии составила 30 %, без гиперурикемии — 23 % (ОШ 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,8;  $p = 0,011$ ). Среди лиц с ХБП общая смертность достигла 41 % при наличии гиперурикемии и 40 % — при её отсутствии (ОШ для ГУ 0,96; 95 % ДИ 0,7–1,3;  $p = 0,792$ ). Аналогичные результаты были получены при анализе сердечно-сосудистой смертности. В данном исследовании было показано, что гиперурикемия довольно часто встречается у лиц с ХСН и низкой ФВ ЛЖ (54 %) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов без патологии почек, несмотря на более высокую сывороточную концентрацию мочевой кислоты у пациентов, имеющих ХБП. Пациенты без ХБП имеют нормальный почечный клиренс мочевой кислоты, в связи с чем гиперурикемия у них обусловлена повышенной продукцией КСО и является маркером её активности. У пациентов с ХБП гиперурикемия, вероятно, объясняется нарушенным почечным клиренсом и увеличенным синтезом мочевой кислоты. Тесная связь гиперурикемии с неблагоприятным прогнозом позволяет рассматривать гиперурикемию в качестве предиктора последнего в случае, когда она отражает повышенную активность КСО.

Повышение сывороточной концентрации МК встречается у 54–60 % пациентов с ХСН и сопряжено также с неблагоприятным гемодинамическим профилем: снижением сердечного индекса, ударного объёма ЛЖ и коронарного кровотока [28, 29, 30, 31].

Согласно нашим данным среди амбулаторных пациентов (69 % мужчин) в возрасте 69 (66–77) лет, которым потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, частота ГУ достигала 71 % и была предиктором декомпенсации ХСН наряду с высоким ФК ХСН, низкой ФВ ЛЖ и ХБП [32].

Связь высокой концентрации МК и неблагоприятного прогноза при ХСН подтверждена в метаанализе 28 когортных проспективных и ретроспективных исследований (с участием 41935 пациентов с ХСН и 9617 пациентов — с острой СН). При увеличении МК на каждые 1 мг/дл (ОШ 1,04) риск летального исхода (все случаи смерти) у пациентов с ХСН возрастал на 4 %, а смертность от непосредственно декомпенсации ХСН увеличивалась до 13 % (ОШ 1,13) [23].

До настоящего времени не существует определённого ответа на два вопроса: при каких условиях рассматривать факт наличия гиперурикемии при ХСН и какой уровень сывороточной мочевой кислоты ассоциируется с неблагоприятным прогнозом пациентов с ХСН.

В последние годы появляются предложения об использовании определённого значения мочевой кислоты в качестве маркера неблагоприятного течения ХСН. Н. Alcaïno и соавт. [33] с этой целью предложили значение мочевой кислоты 435 мкмоль/л, особенно на ранних этапах ХСН, когда концентрация мочевой кислоты является индикатором высокой продукции и активации КСО.

Согласно S. Anker [13] уровень МК 565 мкмоль/л (9,5 мг/дл) и более обладает высокой чувствительностью в плане предсказания неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН. Согласно другим данным уровень МК 477,6 мкмоль/л (8 мг/дл) является предиктором летальности пациентов с ХСН наряду с повышенным уровнем НУП, наличием СД и высоким ФК ХСН [34, 35].

*Клиническое и прогностическое значение ГУ при ХСН мы оценивали у 248 амбулаторных пациентов (65,7 % мужчины, возраст от 60 до 85 лет) с ХСН II–IV ФК NYHA [29]. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ГУ представлена в таблице 32.*

Таблица 32

**Клиническая характеристика наблюдавшихся пациентов с ХСН**

Показатель	Гиперурикемия n = 118	Без гиперурикемии n = 130	p
Пол, муж. (%)	69,5	62,3	0,234
Возраст, годы *	69,5 (66–75)	68 (65–73)	0,074
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	93 (78,8)	102 (78,5)	0,946
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (21,2)	28 (21,5)	0,946
Табакокурение, n (%)	30 (25,4)	24 (18,5)	0,185
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )*	27,3 (24,5–30,4)	27 (25–30,8)	0,446
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)*	130 (120–145)	129 (110–139)	0,001
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)*	80 (70–90)	80 (80–90)	0,263
Частота сердечных сокращений (ударов/минуту)*	78 (68–86)	80 (71–90)	0,013

У 47,6 % пациентов пожилого возраста с ХСН была выявлена ГУ. У 28,8 % пациентов с ГУ и у 7,7 % пациентов без ГУ имела ХСН IV ФК,  $p < 0,001$ . При повышении ФК ХСН возрастала встречаемость ГУ (рис. 37) и увеличение концентрации МК в сыворотке крови: при II ФК она составила 451 мкмоль/л, при III ФК — 511 мкмоль/л, при IV ФК — 517 мкмоль/л.

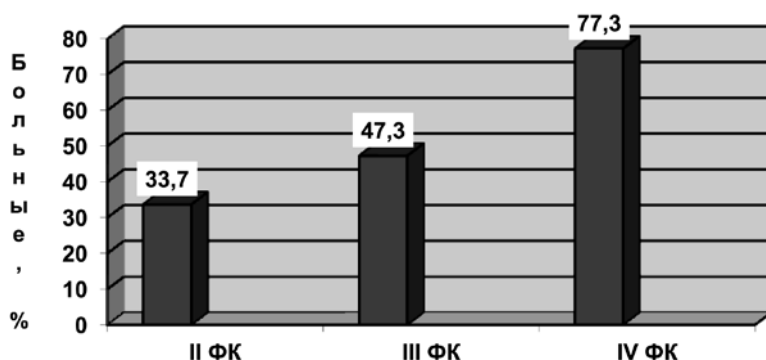


Рис. 37. Частота гиперурикемии при разных ФК у пациентов с ХСН

Снижение СКФ менее 60 мл/мин выявлено у 72 % пациентов с ГУ и у 52,3 % — без ГУ ( $p = 0,014$ ). СКФ у пациентов с ГУ составила 54 мл/мин, без ГУ — 58,5 мл/мин,  $p < 0,001$ . У пациентов со сниженной функцией почек уровень МК был более высоким (441 мкмоль/л), чем у пациентов с сохранённой функцией почек (376 мкмоль/л). Факторами риска развития ГУ у пациентов с ХСН оказались высокий ФК ХСН (ОШ 2,37), ХБП (ОШ 2,16), ФВ ЛЖ  $< 35$  % (ОШ 0,42) и отсутствие в лечении АРА II (ОШ 2,06). За период наблюдения выживаемость пациентов с ХСН и ГУ составила 54,2 %, без ГУ — 91,5 % (ОШ 3,3) (рис. 38).

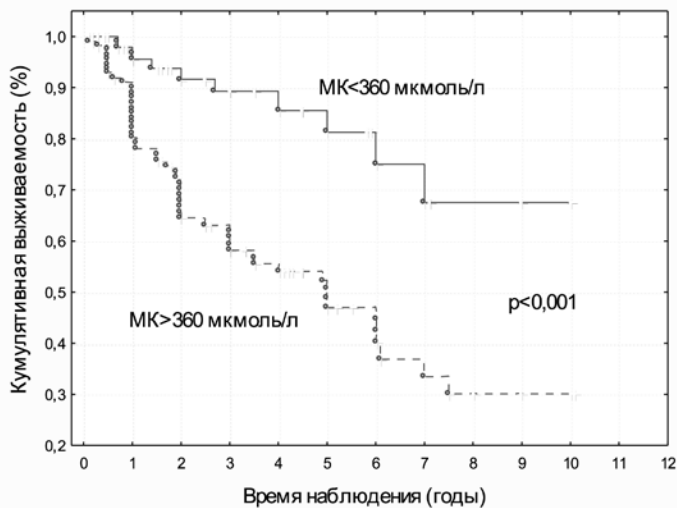


Рис. 38. Кривые выживаемости в группах пациентов старшего возраста с ХСН в зависимости от гиперурикемии

У пациентов с ХСН с неблагоприятным исходом без ГУ уровень МК составил 388 мкмоль/л, с ГУ — 490 мкмоль/л, что позволило рассматривать это значение в качестве маркера неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН пожилого возраста.

Наши данные полностью согласуются с результатами L. Manzano и соавт., которые, проанализировав результаты исследования SENIORS с участием 2128 пациентов в возрасте 70 лет и старше, показали, что повышенный уровень мочевой кислоты наряду с ФК по NYHA, инфарктом миокарда в анамнезе, увеличением размера левого предсердия, низким ИМТ является предиктором общей летальности [36].

Представленные выше собственные данные и данные доступной нам отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о важности не только самого факта наличия гиперурикемии, но и её сывороточного значения, которое может быть предложено как предиктор неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН.

Таким образом, существующие данные литературы и собственный опыт позволяют рассматривать бессимптомную гиперурикемию как неотъемлемую составляющую патофизиологических процессов сердечно-сосудистого континуума (оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, нейрогуморальной активации, воспаления, апоптоза, внутриклубочковой и артериальной гипертензии), фактором риска развития ХСН и маркером неблагоприятного прогноза.

## 8.5. Немедикаментозные и медикаментозные возможности влияния на нарушение обмена мочевой кислоты

Существуют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, влияющие на снижение концентрации МК в сыворотке крови. Оптимальное значение мочевой кислоты составляет менее 360 мкмоль/л. Этот уровень необходимо поддерживать на протяжении жизни с целью улучшения качества жизни пациентов, уменьшения вероятности развития подагры и её приступов, предупреждения прогрессирования сопутствующей патологии.

Немедикаментозные методы включают в себя снижение массы тела, изменение стереотипов питания, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем (особенно пиво, виски). Алкоголь, метаболизируясь до молочной кислоты, препятствует выведению уратов. Аналогичный эффект оказывает свинец, который содержится в виски и креплёном вине порто [37].

Пациентам с ГУ следует избегать употребления продуктов, богатых пуринами и щавелевой кислотой: жареное, жирное мясо, в особенности молодых животных (цыплята, телятина и др.), крепкие мясные и рыбные бульоны (при варке 50–60 % пуринов переходит в бульон), печень, почки, мозги, тугоплавкие жиры, сало, морепродукты, сардины, шпроты, бобовые, грибы, салат, щавель, шпинат, цветная капуста, баклажаны, редис, шоколад, какао, чай.

Рекомендуются к употреблению варёное мясо (взрослых животных), рыба — не чаще 2–3 раза в неделю, куриное мясо, яйца, нежирное молоко, йогурт, сыр, мороженое, овощи (исключение — солёные и маринованные), фрукты (особенно цитрусовые из-за их ощелачивающего эффекта), ягоды (кроме малины), крупы, картофель, щелочные минеральные воды, цельнозерновые продукты.

У пациентов с исходным уровнем мочевой кислоты более 420 мкмоль/л данный вариант диетических рекомендаций способствовал снижению уровня мочевой кислоты на 1,0–1,3 мг/дл. Снижение уровня мочевой кислоты наблюдалось через 30 дней и поддерживалось до 90 дней [38].

Пациентам с ГУ целесообразно не только воздержаться от приёма пищи, богатой пуринами, но и придерживаться гипокалорийной диеты. Ограничение энергетической ценности продуктов до 1600 ккал/день на протяжении 16 недель способствовало снижению уровня мочевой кислоты на 100 мкмоль/л (1,7 мг/дл). Частое употребление (более двух порций в день) сладких газированных напитков и продуктов, содержащих большое количество кукурузного сиропа и фруктозы (рафинированный и тростниковый сахар, мёд,

патока, сушёный инжир и финики, абрикосы, сладкие фруктовые соки), является фактором риска развития подагры независимо от возраста, индекса массы тела, наличия АГ, ХБП, приёма диуретиков и алкоголя, что также необходимо обсуждать с пациентом, имеющим ГУ или повышенный риск её развития [35].

Особое внимание следует уделять сочетанию коррекции образа жизни (стиль питания) и модифицируемых факторов риска (АГ, гипергликемия, гиперлипидемия, ожирение, курение) [39].

---

*Немедикаментозное лечение является физиологичным, доступным, но связано с дополнительными затратами времени и усилиями со стороны самого пациента. Строго соблюдать диету большинству пациентов затруднительно, в связи с чем рекомендовано параллельно проводить медикаментозную терапию.*

---

Уровень доказанности для назначения уратснижающих ЛП при бессимптомной гиперурикемии с целью предотвращения развития или прогрессирования кардиометаболических расстройств или заболеваний почек недостаточен. Расхождения между результатами наблюдательных исследований и рандомизированных клинических исследований не позволяют разработать рекомендации о потенциальных преимуществах уратснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Соотношение риск/польза уратснижающей терапии пока не установлено, но в случае необходимости её назначения всегда следует прогнозировать вероятность развития побочных эффектов, делая акцент на коррекции лекарственной терапии основного и сопутствующих заболеваний, а также на возможном изменении образа жизни [40].

Поскольку антигиперурикемическая терапия не лишена риска развития нежелательных явлений, медикаментозная терапия рекомендована пациентам с ГУ, у которых в течение года было не менее двух атак подагры или при наличии тофусов. Особая осторожность должна быть в отношении лиц с нефролитиазом и ХПН. Профилактическое применение гипоурикемических средств при бессимптомной ГУ показано лишь для профилактики острой мочекислотной нефропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков.

Существует три класса препаратов, применяемых для снижения уровня МК:

1. ингибиторы КСО;
2. урикозурические средства;
3. уриказы.

*Ингибиторы КСО* влияют на биосинтез МК. Наиболее часто из этой группы препаратов используется *аллопуринол*. Аллопуринол является первым ингибитором КСО и широко применяется в клинической практике на протяжении последних 30 лет. Этот препарат уменьшает генерацию ксантина, МК и образование свободных радикалов, к тому же его активный метаболит оксипуринол непосредственно подавляет свободные радикалы.

Начальная доза аллопуринола составляет 50 или 100 мг в сутки с дальнейшим постепенным повышением дозы до целевого уровня МК. Суточная



доза аллопуринола колеблется от 100 до 800 мг, в среднем 300 мг (назначают с учётом клиренса креатинина) [41].

Аллопуринол не лишён недостатков, включающих синдром гиперчувствительности, который возрастает до 20 % при совместном применении с ампициллином; неэффективность при достижении максимальной дозы у некоторых пациентов и отсутствие селективности в отношении ингибирования КСО. К тому же токсичность аллопуринола увеличивается при приёме тиазидных диуретиков, что важно помнить при наблюдении пациентов с ХСН [42].

Гипоурикемический эффект аллопуринола теряется при назначении его в дозе более 300 мг/сутки, особенно в комбинации с фуросемидом. Исследования, проводимые с помощью модели Маркова, предположили, что аллопуринол при бессимптомной гиперурикемии может иметь более высокую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий при уровне мочевой кислоты более 420 мкмоль/л у мужчин и более 300 мкмоль/л у женщин [43].

В последние годы растёт применение препарата *фебуксостат*. В отличие от аллопуринола фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет его рассматривать как селективный ингибитор КСО [44]. Фебуксостат в дозе 80 и 120 мг был, соответственно, в 2,5 и 3 раза эффективнее аллопуринола (суточная доза 300 мг) в достижении целевого уровня МК в сыворотке крови. Стартовая доза препарата составляет 40 мг в сутки с последующим постепенным повышением дозы до 80 мг в сутки через 2 недели для достижения целевого уровня МК < 360 мкмоль/л. Преимущество данного препарата над аллопуринолом — эффективность действия при сниженной функции почек.

В случае развития нежелательных эффектов (умеренно выраженные транзиторные нарушения функции печени, ЖКТ, головная боль) возможно рекомендовать приём аллопуринола или пробеницида. Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов фебуксостат в 2009 году был одобрен для лечения ГУ у пациентов с подагрой, которые не чувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания для назначения аллопуринола или урикозурических препаратов [45, 46, 47].

*Бензбромарон* является урикозурическим препаратом, поскольку тормозит всасывание МК в проксимальных канальцах почек и усиливает её выведение с мочой. Бензбромарон способен ингибировать активность ферментов, участвующих в синтезе пуринов. Урикозурические препараты применяются гораздо реже для контроля уровня МК, чем ингибиторы КСО. Одной из причин является противопоказание к применению у пациентов с мочекаменной болезнью [44], а также возможная гепатотоксичность [48].

*Уриказы* являются препаратами выбора при рефрактерности к ингибиторам КСО и при недостижении целевого уровня МК. Препараты этой группы способствуют расщеплению уратов до более растворимого и легко выводимого из организма аллантиина. Пеглотиказа (рекомбинантная уриказа) применяется парентерально каждые 2 недели в дозе 8 мг и обладает неблагоприятным профилем безопасности.

Перспективными направлениями в лечении подагры рассматривают разработки в области генной инженерии по созданию рекомбинантного гена уриказы и применение антагонистов интерлейкина-1 (ИЛ), в частности ингибитора ИЛ 1 $\beta$  (*канакинумаб*) [49].

Этот препарат возможно назначать для купирования острого приступа подагры в случае противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина или глюкокортикостероидов, но следует избегать его назначения при инфекционных заболеваниях [39].

Человеческие моноклональные антитела к ИЛ-1 $\beta$  показаны при частых приступах ( $\geq 3$  приступов в течение последних 12 месяцев), при невозможности использования НПВП, колхицина и глюкокортикостероидов у лиц, не достигших целевого уровня мочевой кислоты. Препараты противопоказаны при активном инфекционном процессе.

Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) одобрило расширение показаний для расбуриказы — рекомбинантной уратоксидазы для контроля уровня мочевой кислоты у взрослых пациентов с лейкемией, лимфомой и солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевую терапию, вызывающую лизис опухоли и повышение концентрации мочевой кислоты [50].

Важное значение в ведении пациентов с ХСН и ГУ приобретает метаболическая безопасность патогенетической медикаментозной терапии. Препараты должны не только не оказывать негативное влияние на липидный и углеводный, но и на пуриновый обмен, и, желательнее, улучшать эндотелиальную функцию как один из компонентов сердечно-сосудистого континуума.

*Антагонисты рецепторов ангиотензина II*, в частности лозартан, по отношению к экскреции МК с мочой имеют важные клинические последствия. Лозартан обладает небольшим урикозурическим эффектом и в дозе 50 мг однократно в день снижает на 20–25 % уровень МК как у здоровых лиц, так и у пациентов с АГ и ХСН, в связи с чем этот препарат может рассматриваться как препарат первого выбора у лиц с ХСН и ГУ.

Урикозурическая активность лозартана является следствием особенностей строения исходной молекулы, а не механизма его действия (блокада рецепторов АТ1). Лозартан блокирует реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почки, значительно снижая её уровень, способствует увеличению pH мочи, повышению растворимости МК и помогает избежать побочных эффектов в виде острой уратной нефропатии. Урикозурический эффект лозартана сохраняется и при его комбинации с диуретиками, в частности с гидрохлортиазидом, предупреждая чрезмерное увеличение уровня МК в сыворотке крови, что особенно актуально для пациентов с ХСН и сопутствующей ГУ.

*Фенофибраты* обладают умеренным урикозурическим эффектом, что позволяет рекомендовать их пациентам, резистентным или плохо переносящим аллопуринол или урикозурические препараты при сопутствующей АГ или гипертриглицеридемии, в том числе и в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом.

*Аторвастатин* также является препаратом выбора у пациентов с ХСН и сопутствующей гиперлипидемией и ГУ из-за своего нефропротективного и урикозурического действия. Вызванное приёмом аторвастатина снижение уровня МК не является липидзависимым. Возможно, что этот эффект объясняется снижением реабсорбции уратов в проксимальных почечных канальцах, увеличением почечного кровотока за счёт улучшения эндотелиальной функции, улучшением чувствительности к инсулину и торможением образования уратов на фоне липидснижающего эффекта [51].

Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией, представленный в Консенсусе по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском [1], вполне может использоваться и при ведении пациентов, имеющих ХСН (рис. 39).

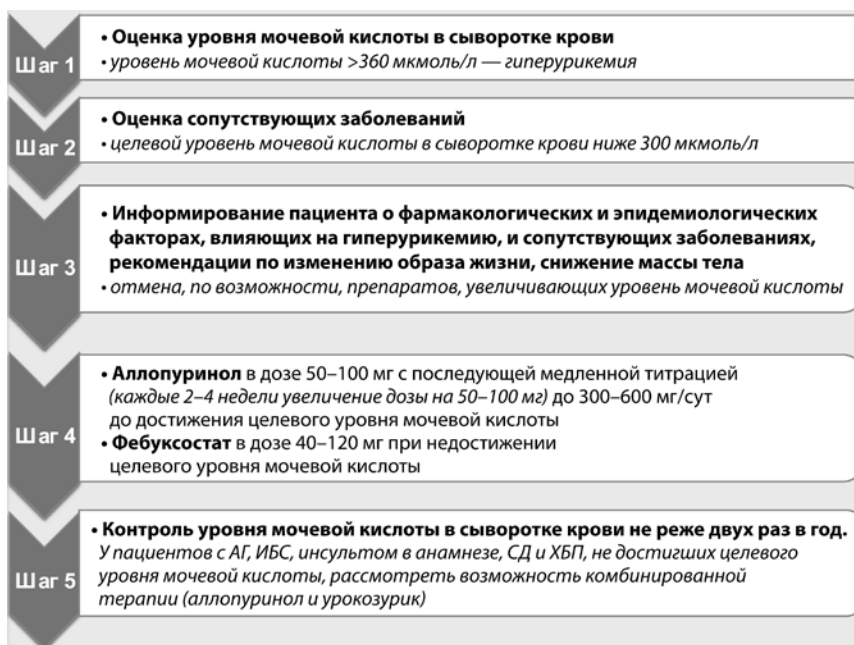


Рис. 39. Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

### **Резюме:**

- Гиперурикемия является компонентом патофизиологических процессов сердечно-сосудистого континуума — оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, внутриклубочковой и артериальной гипертензии, а также ХСН.
- Определение концентрации мочевой кислоты у пациентов с ХСН, особенно на начальных этапах развития, важно для своевременной выработки тактики ведения и лечения.
- При лечении пациентов с нарушением обмена МК важное значение имеют изменение образа жизни, ограничение калоража суточного

пищевого рациона, повышение уровня физической активности, отмена лекарственных средств, нарушающих метаболические процессы.

• Диетические и фармакологические вмешательства, направленные на снижение уровня мочевой кислоты, могут быть рекомендованы в качестве метода профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности хронической сердечной недостаточности.

## Список литературы к главе 8:

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Оценоква Е.В., Медведева И.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии 2019; 16 (4) : 8–21. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Год утверждения 2020. Российское кардиологическое общество. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>; Ventura HO, Stewart MH and Lavie CJ. New guidelines, increasing hypertension numbers, resistance and resistance to change. Mayo Clin. Proc. 2019; 94 : 745–747.
3. Li Q., Li X., Wang J. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open 2019; 9 : e026677. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677
4. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. Curr. Opin. Rheumatol. 2014; 26 (2) : 186–91. doi: 10.1097/BOR.000000000000028
5. Rock K., Kataoka H., Lai J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. Nat. Rev. Rheumatol. 2013; 9 (1) : 13–23.
6. Reungjui S., Roncal C., Mu W. et al. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18 (10) : 2724–2731.
7. Ochiai M., Baretto A., Oliveira M. et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2005; 7 : 468–474.
8. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17 : 1466–1471.
9. See L., Kuo C., Chuang F. et al. Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. J. Rheumatol. 2009; 36 (8) : 1691–1698.
10. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur. Heart J. 2018; 39 (33) : 3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
11. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Донсков А.С. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый континуум. Клиническая медицина 2013; 1: С. 11–15.
12. White J., Sofat R., Hemani G., Shah T., Engmann J., Dale C. et al.; UCLEB (University College London-London School of Hygiene & Tropical Medicine-Edinburgh-Bristol Consortium). Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4 (4) : 327–36. doi: 10.1016/S22138587(15)00386-1
13. Anker S., Doehner N., Raucchaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107 : 1991–1997.

14. Puig J., Martíne M. Hyperurecemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20 (2) : 187–191.
15. Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med. Hypotheses* 2008; 70 (3) : 578–581.
16. Doehner W., Springer J., Anker S. Uric acid in chronic heart failure — current pathophysiological concepts. Letter to the Editor. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10 : 1269–1270.
17. Weiner D., Tighiouart H., Elsayed E., Weiner D. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (6) : 1204–1211.
18. Chen N., Wang W., Huang Y. et al. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (7) : 2117–21.
19. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Донсков А.С. Высокая концентрация сывороточной мочевой кислоты: клиническое и прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2016; 5 : 68–75.
20. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2 (6) : 556–562.
21. Holme I., Aastveit A., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk Study (AMORIS). *J. Intern. Med.* 2009; 266 (6) : 558–570.
22. Krishnan E., Hariri A., Dabbous O. et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest. Heart Fail.* 2012; 18 (3) : 138–143.
23. Huang H., Huang B., Li Y. et al. Uric Acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 (1) : 15–24.
24. Grossman C., Grossman E., Goldbourt U. Uric acid variability at midlife as an independent predictor of coronary heart disease and all-cause mortality. *PLoS One.* 2019; 14 (8) : e0220532. doi: 10.1371/journal.pone.0220532
25. Cavarretta E., Frati G., Sciarretta S. Visit-to-Visit Systolic Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes: New Data From a Real-World Korean Population. *Am. J. Hypertens.* 2017; 30 : 550–3. 10.1093/ajh/hpx055
26. Bangalore S., Fayyad R., Laskey R., DeMicco D.A., Messerli F.H., Waters D.D. Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 : 1332–40. 10.1056/NEJMoal606148
27. Filippatos G., Ahmed M., Gladden J. et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur. Heart J.* 2011; 32 : 712–720.
28. Ogino K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (1) : 73–81.
29. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Бродский М.С. Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. *Журнал «Сердечная Недостаточность»*, 2011; 5 (67) : 277–281.
30. Kittleson M., John M., Bead V. et al. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart* 2007; 93 : 365–367.
31. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 27 : 1174–1181.
32. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Вартамян Е.А. Факторы, влияющие на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9 (1) : 15–24.
33. Alcaino H., Greig D., Chiong M. et al. Serum acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10 : 646–651.

34. *De Groot P, Mouquet F, Lamblin N.* et al. Serum uric acid is a powerful predictor of survival in patients with stable chronic heart failure receiving beta-blocker therapy. *Circulation* 2007; 116 : П650.

35. *Choi H, Curhan G.* Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Brit. Med. J.* 2008; 336 (7639) : 309–312.

36. *Manzano L, Babalis D, Roughton M.* et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 : 528–536.

37. *Neogi T, Chen C, Niu J.* et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks : an internet-based case-crossover study. *Am. J. Med.* 2014; 127 : 311–318.

38. *Juraschek S, Gelber A, Choi H.* et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and sodium intake on serum uric acid. *Arthritis Rheum.* 2016; 68 : 3002–3009.

39. *Елисеев М.С.* Подагра. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

40. *Richette P, Latourte A, Bardin T.* Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology* 2018; 57 : i47–i50.

41. *Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J.* et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1) : 29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707

42. *Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L., Horne A., Frampton C., Tan P.* et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (9) : 1522–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872

43. *Akkineni R, Tapp S, Tosteson A.* et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J. Rheumatol.* 2014; 41 : 739–748.

44. *Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л.* Фебукостат — новый препарат в терапии подагры. *Научно-практическая ревматология* 2011; 2 : 52–58.

45. *Hamburger M., Baraf H., Adamson T.* et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad. Med.* 2011; 123 (6) : 3–36.

46. *Желябина О.В., Елисеев М.С.* Уратснижающая терапия при сердечной недостаточности. *Современная ревматология* 2019; 13 (3) : 109–115.

47. *Kuwabara M., Borghi C., Johnson R.* Febuxostat and atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2020. ehaa179, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa179>

48. *Zhang M.Y., Niu J.Q., Wen X.Y., Jin Q.L.* Liver failure associated with benzbromarone: a case report and review of the literature. *World. J. Clin. Cases* 2019; 7 (13) : 1717–1725. doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1717

49. *Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л.* Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Соврем. ревматология* 2015; 9 (2) : 16–22.

50. *Baldo V.A.* Enzymes approved for human therapy: indications, mechanisms and adverse effects. *BioDrugs* 2015; 29 : 31–55.

51. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конрад А.О., Либис Р.А., Муромцева Г.А., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Титов В.Н., Тогузова З.А., Трубачева И.А., Фурменко Г.И., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А.* и др. Гиперурикемия и её корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10 (2) : 153–159.

## Глава 9. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз

### 9.1. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: распространённость и факторы риска

Остеопороз (ОП) — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме.

Формирование остеопороза зависит от совокупности факторов: пиковой костной массы, достигаемой в первый возрастной период развития костного скелета; скорости потери костной ткани в течение жизни; процесса ремоделирования — поддержание минерального гомеостаза, сохранение микроархитектуры и прочности кости.

---

*Клиническое значение остеопороза определяется высоким риском развития переломов костей скелета, которые случаются при минимальной травме или статической нагрузке.*

---

Согласно данным Российской Ассоциации по остеопорозу в нашей стране данная патология выявляется у 34 % женщин и у 27 % мужчин [1]. В мире насчитывается более 1,7 млн случаев переломов бедренной кости ежегодно, которые являются наиболее серьёзным последствием остеопороза. После перенесённого перелома бедренной кости 20 % пациентов утрачивают способность к самообслуживанию, нуждаются в длительном постоянном уходе и теряют независимость.

Заболеваемость остеопорозом неуклонно нарастает, и без адекватных своевременных профилактических и лечебных мероприятий в течение ближайших двух десятилетий ожидается её увеличение в мире на 50 % [2].

ХСН и остеопороз — хронические неинфекционные заболевания с высокой распространённостью и развитием тяжёлых осложнений в виде декомпенсации при ХСН и переломов при ОП, приводящих к госпитализации, инвалидности и преждевременному летальному исходу.

Образ жизни, отношение пациента к своему заболеванию и лечению, генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и возрастные изменения влияют на развитие указанных осложнений [3].

12 % пациентов с ХСН имеют хотя бы один компрессионный перелом тел позвонков и всего лишь 14 % получают адекватную антиостеопоротическую терапию. В популяционном когортном исследовании, включавшем 45509 участников в возрасте 50 лет и старше, было показано, что переломы разной локализации в течение 5 лет при ХСН были зарегистрированы у 10 %, а без ХСН — у 5 % (ОШ 2,45) [4]. Пациенты, у которых выявляются переломы, как правило, старшего возраста, с низкой массой тела, среди них чаще встречаются женщины [5, 6, 7].

Существующие данные свидетельствуют о значении уменьшения не только костной массы, но и её прочности из-за предшествующих переломов, что рассматривается как **фактор риска возникновения переломов костей в будущем**.

С возрастом снижается прочность кости, истончаются трабекулы и разрушается трабекулярная сеть вследствие перфорации горизонтальных поддерживающих балок. На прочность кости влияют процесс ремоделирования, анатомия кости, толщина кортикального слоя, архитектура трабекул, микрповреждения, жизненный цикл остеоцитов и ряд других факторов.

Выраженность нейромышечной недостаточности находится в прямой связи с минерализацией кости: одновременно со снижением плотности кости наблюдается уменьшение мышечной силы, дегенерация мышечных волокон, что приводит к нейромышечной слабости, нарушению походки, потере устойчивости тела в пространстве. В сочетании с замедленной реакцией эти нарушения ведут к падениям, обусловленным, как правило, не обмороками, а локомоторными расстройствами. Учитывая, что падения у лиц старшей возрастной группы в большинстве случаев происходят в сторону, а не вперёд, удар приходится по бедру. К тому же с возрастом уменьшается масса мягких тканей, окружающих, например, область тазобедренного сустава. Вследствие перечисленных причин в пожилом возрасте увеличивается риск переломов шейки бедренной кости.

*Согласно данным, полученным в ходе открытого проспективного исследования с участием пациентов с ХСН и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте от 56 до 88 лет, по данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, остеопороз имелся у 61,4 %, снижение МПК — у 20 %, нормальная МПК — у 18,6 % пациентов с ХСН (рис. 40, 41).*

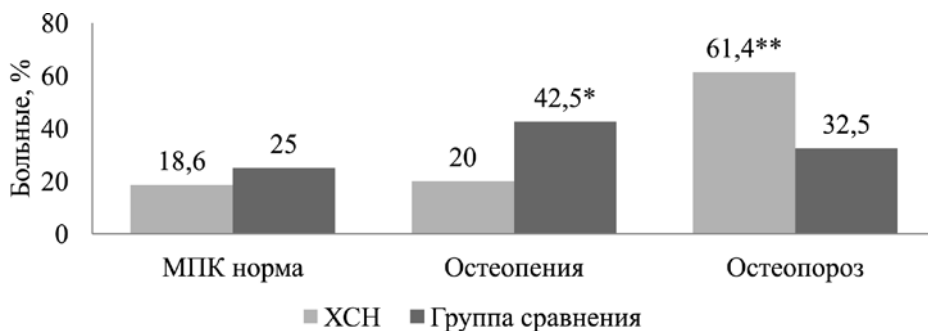


Рис. 40. Остеопороз, остеопения и нормальная МПК у пациентов с ХСН и группы сравнения  
Примечание: \* —  $p = 0,012$ ; \*\* —  $p = 0,004$ ; ОП — остеопороз; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; ХСН — хроническая сердечная недостаточность



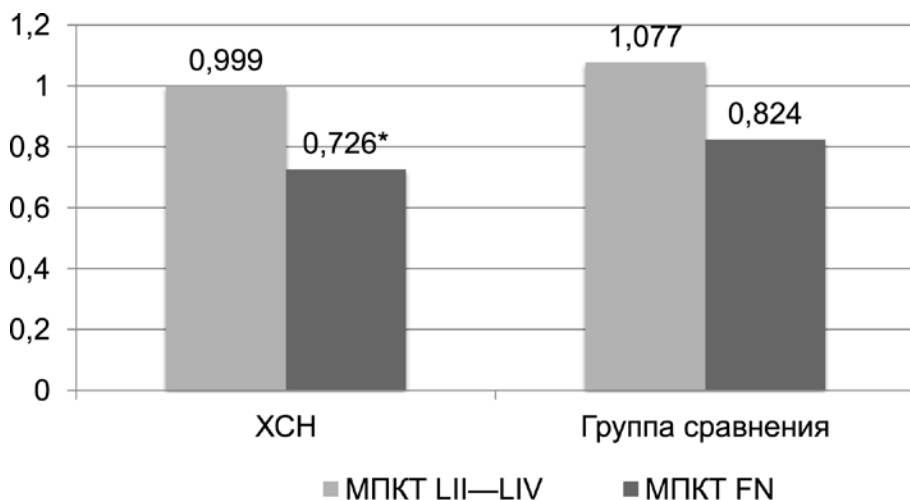


Рис. 41. Минеральная плотность костной ткани в поясничной области позвоночника (LII–LIV) и в области шейки бедра в группе пациентов с ХСН и в группе сравнения

Примечание: МПКТ — минеральная плотность костной ткани в г/см<sup>2</sup>, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; FN (femoral neck) — шейка бедренной кости.

При ФВ ЛЖ 35 % и менее остеопороз был подтверждён у 71,4 %, при ХСН II ФК — у 58,8 %, при III ФК — у 64,5 % пациентов.

Пациенты с ХСН и ОП были старше лиц без ОП, и среди них преобладали женщины. Локомоторные падения в течение предшествующего года встречались у 46,5 % пациентов с ОП и у 22,2 % — без ОП ( $p = 0,041$ ), однако переломы шейки бедренной кости произошли у 16,7 % пациентов с ХСН и ни у одного пациента группы сравнения.

За период наблюдения 26,5 месяцев переломы разных отделов скелета возникли у 24,3 % пациентов с ХСН и у 7,5 % — из группы сравнения при наличии сопутствующего ОП ( $p = 0,028$ ). Была подтверждена ассоциация остеопороза с наличием ХБП ( $p = 0,032$ ; ОШ 3,1 при 95 % ДИ от 1,1 до 8,8), концентрацией NT-proBNP ( $p = 0,043$ ; ОШ 9,8 при 95 % ДИ от 1,1 до 8,9) и локомоторными падениями ( $p = 0,019$ ; ОШ 4,0 при 95 % ДИ от 1,3 до 12,7), что позволяет рассматривать эти показатели в качестве независимых детерминант снижения МПК при ХСН [8].

В пожилом и старческом возрасте ( $75 \pm 7$  лет) остеопенический синдром (остеопороз и остеопения) был выявлен у 81,6 % пациентов с ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ  $51 \pm 12$  %. При этом Т-критерий в области бедра был ниже у пациентов со II ФК, чем с III ФК ( $p = 0,039$ ) [9].

Пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, курение, неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гипогонадизм, анорексия, которая может способствовать дефициту кальция при недостаточном его поступлении в организм с пищей, объединяют остеопороз и ХСН [10].

Некоторые факторы риска снижения минерализации костной ткани типичны именно для ХСН. Альдостеронизм как ключевой компонент ХСН стимулирует выведение кальция из организма и способствует увеличению уровня ПТГ, уменьшению минерализации кости, что играет важную роль в развитии ортопедических переломов. Ряд медикаментозных препаратов, которые принимают пациенты с ХСН, в частности спиронолактон, тиазидные диуретики, ИАПФ, бета-адреноблокаторы, благоприятно влияют на метаболизм костной ткани. Петлевые диуретики (фуросемид), напротив, негативно воздействуют на этот процесс и способствуют потере костной массы. Общность механизмов развития ХСН и ОП представлена на рис. 42 [11].



Рис. 42. Общность механизмов развития ХСН и остеопороза

## 9.2. Механизмы нарушения метаболизма костной ткани при хронической сердечной недостаточности

В патогенезе и прогрессировании ХСН и ОП большая роль принадлежит иммунному ответу и нарушениям клеточной регуляции процессов костного ремоделирования. Ключевыми элементами в активации и усилении иммунного ответа при ХСН и ОП являются цитокины, способствующие накоплению клеток иммунной системы в зоне воспаления, их делению и пролиферации. Гиперпродукция  $\alpha$ -фактора некроза опухолей оказывает повреждающее воздействие на функцию эндотелия, скелетную мускулатуру (с развитием миопатии) и, наряду с интерлейкином-6, увеличивает активность остеокластов [12, 13].

При ХСН нарушается синтез остеобластами инсулиноподобного фактора роста 1, которому отводится ведущая роль в регуляции процессов формирования костной ткани, и *остеопротегерина* — регулятора процессов кост-

ной резорбции. Последний является гликопротеином семейства рецепторов ФНО- $\alpha$ , который синтезируется сосудистыми гладкомышечными клетками и остеобластами, выполняя функцию «ловушки» для активатора рецепторов ядерного фактора карраВ лиганда (NF- $\kappa$ B-RANKL). NF- $\kappa$ B-RANKL рассматривается как ключевой фактор между образованием и резорбцией кости, поскольку он запускает дифференцировку и активацию остеокластов. Остеопротегерин конкурентно нейтрализует связывание RANKL с RANK и тормозит образование остеокластов. Доказано, что повышение активности системы ядерного фактора карраВ в иммунокомпетентных клетках у пациентов с ХСН ассоциируется с наличием периферических отёков и низкой переносимостью физической нагрузки.

Взаимосвязь ХСН и ОП может реализоваться через системное и местное воспаление, которое запускает процесс кальцификации в сердечно-сосудистой системе и одновременно способствует потере костной массы. Существует общность патогенеза нарушений метаболизма костной ткани и процессов кальцификации соединительной ткани сердца с формированием кальциноза фиброзных колец клапанов, аортального стеноза и сердечной недостаточности [14, 15].

Нельзя не принимать во внимание и повышенную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), имеющей место при ХСН. Ангиотензин II, продуцируемый в почках, сердце и сосудистой стенке, активирует пролиферацию остеокластов, стимулирует продукцию цитокинов, альдостерона и вазоактивных веществ, в частности эндотелина-1. Содержание эндотелина-1 при повышенной активности РААС возрастает не только в эндотелии сосудистой стенки, но и в остеокластах, способствуя остеокластогенезу. В ответ на повышение синтеза ангиотензина II возрастает секреция альдостерона, который стимулирует синтез коллагена фибробластами, запускает воспаление в сосудистой стенке, увеличивает активность медиаторов воспаления, способствует усиленному выведению кальция из организма, что приводит к нарастанию уровня ПТГ, особенно при недостатке витамина D [16].

При повышенном уровне ПТГ, активность которого нарастает также с возрастом, увеличивается число остеокластов с повышением метаболической активности и усиленным экстрагированием кальция из кости и изменяется функция остеобластов. Всё это приводит к усилению катаболизма костной ткани и потере её массы, особенно в кортикальной зоне бедренной кости (рис. 43).

Причинами вторичного гиперпаратиреозидизма при ХСН являются сниженная функция почек, чрезмерная потеря с мочой кальция и магния при длительном приёме диуретиков, нарушенное всасывание этих элементов и витамина D в результате застойных явлений в слизистой оболочке ЖКТ, снижение синтеза витамина D при застойной печени.

Недостаток витамина D встречается у 75–95 % пациентов с ХСН, сопряжён с низкой ФВ ЛЖ, увеличенным конечно-систолическим размером ЛЖ и является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у этой категории лиц, который прогрессирует в зимнее время, во время декомпенсации сердечной деятельности и при тяжёлом течении заболевания [17].

### Активность ренин-ангиотензиновой системы

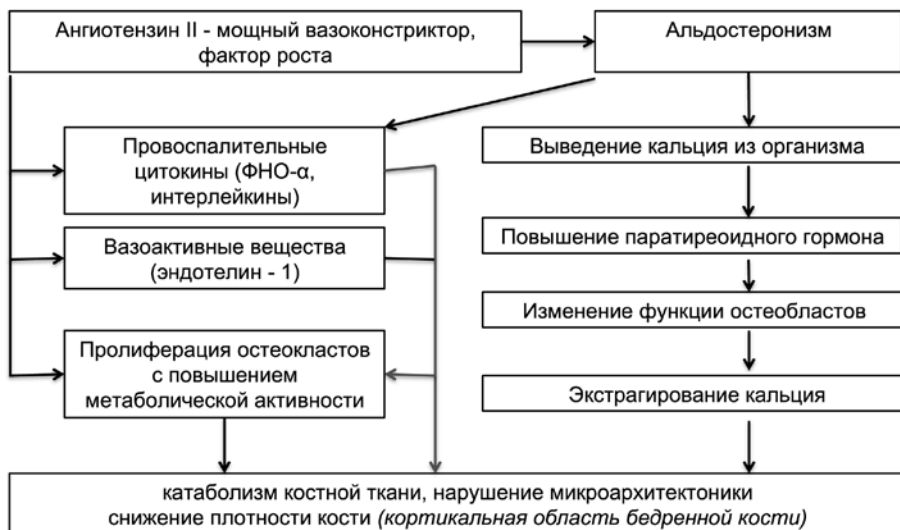


Рис. 43. Механизм нарушения минерализации костной ткани при ХСН

Согласно данным, полученным при наблюдении за амбулаторными пациентами, дефицит витамина D в сыворотке крови преобладал у пациентов с ХСН (82,4 %) в возрасте 73,2 (6,9) лет, в то время как в группе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без ХСН в возрасте 71,7 (6,7) лет он встречался у 62,5 % пациентов и коррелировал с МПК бедренной кости, КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, уровнем NT-proBNP. Концентрация витамина D в сыворотке крови у лиц с ХСН составила 9,6 (5,0; 14,4) нг/мл, без ХСН — 14,8 (10,4; 21,3) нг/мл ( $p = 0,001$ ) [8].

Под влиянием ультрафиолетовых лучей осуществляется синтез витамина D с последующей его активацией в печени, а затем и в почках. Эффекты витамина D реализуются через рецепторы витамина D, расположенные в гладких мышечных клетках сосудов, клетках юкстагломерулярного аппарата почек и иммунной системы, кардиомиоцитах и во многих других тканях организма. Обсуждается связь витамина D с уровнем активности ренина плазмы и повышенным высвобождением воспалительных цитокинов, что позволяет рассматривать дефицит витамина D как субстрат для развития провоспалительного состояния при ХСН.

Например, L. Schierbeck и соавт. [18] показали, что у пациентов с ХСН и недостатком витамина D риск летального исхода был выше (ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,1–3,4), чем у пациентов с уровнем витамина D более 50 нмоль/л. Возможно, это объясняется активацией ренина плазмы, поскольку витамин D в норме является супрессором биосинтеза ренина, и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, играющих роль в прогрессировании заболевания. Витамин D необходим для абсорбции кальция,

нормального костного метаболизма и интеграции мышечной ткани. Недостаток витамина D приводит к остеопорозу, мышечной слабости, миалгиям, поскольку он стимулирует синтез мышечных белков и увеличивает размер и дифференцировку мышечных волокон.

С возрастом уровень витамина D в организме снижается: ослабевают функция почек, уменьшаются время пребывания на солнце и синтез кожей витамина D (на 75 %), снижается его абсорбция в кишечнике и реабсорбция в почках. Доказано, что низкий клиренс креатинина (менее 65 мл/мин) является показателем снижения уровня кальцитриола в сыворотке крови и непосредственно связан со снижением мышечной силы и способности к удержанию баланса, количеством падений и связанным с падениями переломам у пожилых мужчин и женщин (в возрасте 65 лет и старше) с диагностированным остеопорозом [19]. В свою очередь, сниженная функция почек независимо связана с повышенным риском неблагоприятного исхода, сердечно-сосудистой смертности и госпитализациями у пациентов с ХСН, как с сохранённой, так и с низкой ФВ ЛЖ.

На сегодняшний день остаются актуальными следующие вопросы: является ли дефицит витамина D фактором риска при ХСН, маркером её тяжести или обладает истинными патологическими свойствами? [18, 20].

### 9.3. Принципы диагностики остеопороза при хронической сердечной недостаточности

Одной из главных проблем остеопороза является его поздняя диагностика из-за бессимптомного течения длительное время. Это обусловлено ограниченной возможностью кости в выражении патологических состояний, поскольку сама по себе низкая МПК никак не ассоциируется с какими-либо клиническими проявлениями.

Отсутствие явных клинических симптомов остеопороза поднимает вопрос о необходимости своевременного и активного обследования пациентов для выявления остеопороза и его факторов риска у каждого пациента с ХСН, независимо от возраста.

#### 1. АНАМНЕЗ

Плотность кости не ассоциируется с клиническими проявлениями, а уменьшение её массы до развития переломов, как правило, протекает бессимптомно. В связи с этим выявление факторов риска остеопороза и факторов риска переломов имеет решающее значение. Ключевые факторы риска остеопороза и переломов костей представлены ниже:

1. Низкая минеральная плотность кости	• Недостаточная физическая активность
2. Женский пол	• Курение (в настоящее время)
3. Возраст	• Чрезмерное употребление алкоголя (3 и/или более порций в сутки)
4. Низкий индекс массы тела	• Ревматоидный артрит

## Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности

5. Переломы бедренной кости у родственников в анамнезе	• Недостаточное потребление кальция
6. Предшествующие остеопоротические переломы костей	• Дефицит витамина D
7. Гипогонадизм у мужчин и женщин	• Снижение клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации
8. Приём глюкокортикостероидов 5 мг/сутки и более длительный период времени	• Длительная иммобилизация пациента (постельный режим более двух месяцев)

У женщин в большинстве случаев диагностика первичного остеопоро­за не вызывает затруднений: старший возраст, информация о наступлении менопаузы, являлась ли она естественной или хирургической, наличие переломов в анамнезе и их локализация помогают с постановкой диагноза. У мужчин важно исключить гипогонадизм.

Поскольку риск переломов увеличивают локомоторные *падения*, независимо от наличия остеопоро­за, особенно в пожилом и старческом возрасте, целесообразно выявлять факторы риска падений (таблица 33).

Таблица 33

### Факторы риска падений

Группы	Характеристика
<b>Медицинские</b>	Старший возраст, нарушения зрения, болезнь Меньера, саркопения, склонность к ортостатической гипотонии, нарушения ритма и проводимости сердца, депрессия и тревожность, гипогликемия, приём препаратов, вызывающих головокружение, дефицит витамина D, плохое питание, падения в анамнезе, снижение контроля положения тела, артрит
<b>Неврологические</b>	Болезнь Паркинсона, энцефалопатия, кифоз, нарушение баланса и походки, головокружение, эпилепсия, двигательные нарушения (инсульт, мышечные заболевания и др.)
<b>Факторы окружающей среды</b>	Отсутствие удобных поручней/держателей в ваннах и туалетных комнатах, неудобная обувь, ходьба по неровной поверхности, скользкий пол, половики и другие препятствия на полу, недостаточное освещение, протянутые провода, толчки, резкий звук и др.

**Скрининг остеопоро­за** рекомендовано проводить:

- у всех женщин в постменопаузальном периоде;
- у мужчин в возрасте 50 лет и старше;
- у лиц, перенёсших переломы костей скелета при минимальной травме (*падение с высоты собственного роста на ту же поверхность или ещё меньшая травма*).

Для простоты скрининга в рутинной практике специалистами ВОЗ предложен минутный тест оценки риска развития остеопоро­за (таблица 34), согласно которому наличие хотя бы одного положительного ответа требует рассмотрения проведения денситометрического исследования и профилактических мероприятий.

Таблица 34

**Минутный тест оценки риска развития остеопороза**

<b>Вопросы:</b>
· Не было ли у кого-либо из Ваших родителей перелома шейки бедра, развившегося после незначительной травмы или падения?
· Были ли у Вас переломы костей, развившиеся после незначительной травмы или падения?
· Принимали ли Вы глюкокортикостероиды в таблетках в течение более 3 мес?
· Уменьшился ли Ваш рост более чем на 3 см?
· Злоупотребляете ли Вы алкоголем?
· Курите ли Вы более 20 сигарет в день?
· Бывает ли у Вас диарея (связанная с такими заболеваниями как целиакия и болезнь Крона)?
<b>Для женщин:</b>
· Наступила ли у Вас менопауза в возрасте моложе 45 лет?
· Прекратилась ли у Вас менструация более 12 мес назад?
<b>Для мужчин:</b>
· Имеется ли у ли у Вас эректильная дисфункция, снижение либидо или другие проблемы, связанные с низким уровнем тестостерона?

Рабочей группой ВОЗ был разработан скрининговый метод оценки 10-летнего риска переломов у лиц в возрасте от 40 до 90 лет (FRAX; <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs>), который учитывает факторы риска, независимо от наличия или отсутствия данных о минеральной плотности кости.

## 2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ранняя клиническая симптоматика не типична для остеопороза. Как правило, остеопороз протекает бессимптомно или малосимптомно и диагностируется при наличии низкоэнергетических переломов, произошедших при таком виде травмы, при котором здоровая кость осталась бы целостной.

Клиническими проявлениями остеопороза является неинтенсивная боль (*не исчезает при приёме НПВП*) и ломота в спине пояснично-крестцовой или крестцовой области.

Чувство усталости, необходимость многократного отдыха в течение дня в положении лёжа, перелом луча в типичном месте, кифоз, появляющиеся задолго до болевого синдрома, не воспринимаются пациентами как симптомы болезни.

---

***Около трети переломов тел позвонков проявляются клинически, поэтому важно обращать внимание на маркеры деформации позвонков — снижение роста человека в течение жизни и изменение осанки.***

---

С переломом каждого позвонка рост уменьшается на 1–3 см, и при наличии множественных переломов пациент может потерять до 8–10 см. Вслед-

ствии деформации позвонков формируется выраженный кифоз грудной клетки («вдовий горб»), который компенсируется поясничным лордозом. При наличии выраженного остеопороза с компрессионными переломами тел позвонков, значительным кифозом и снижением роста расстояние между нижними рёбрами и тазовыми костями существенно уменьшается, в связи с чем рёбра соприкасаются с тазовыми костями, что нередко сопровождается болью в боковой области.

Боль в спине является неспецифическим признаком, и при её сочетании с хотя бы одним из нижеперечисленных признаков *возможно заподозрить компрессионный перелом позвонка:*

- возраст старше 55 лет;
- начало боли в возрасте старше 50 лет;
- связь с травмой;
- переломы в анамнезе;
- падение с высоты собственного тела или подъём тяжести;
- длительное лечение глюкокортикостероидами.

Данные исследований и реальный практический опыт свидетельствуют, что наличие в анамнезе низкотравматических, рентгенологически подтверждённых переломов, даже бессимптомных, служит признаком изменения структуры и снижения прочности кости. В связи с этим диагноз остеопороза может устанавливаться не только при проведении денситометрии позвоночника и(или) бедра на основании измерения МПК, но и *клинически* на основании типичного для остеопороза *перелома, перенесённого в возрасте старше 50 лет при незначительной травме*. А наличие перелома при минимальной травме достаточно для постановки диагноза *тяжёлого остеопороза* и назначения лечения, даже без проведения денситометрии или оценки риска по FRAX.

### 3. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия* на сегодняшний день является «золотым стандартом» выявления остеопороза из-за низкой радиационной нагрузки и короткого времени сканирования пациента. Этот метод позволяет определять МПК в наиболее важных с точки зрения риска остеопоротических переломов участках скелета — позвоночнике и проксимальной части бедренной кости [1].

*Рентгенография позвоночника* проводится с целью исключения остеопоротических переломов позвонков.

Костную массу оценивают по содержанию минералов на единицу площади кости, а также в процентном отношении к нормативным показателям у людей соответствующего пола и возраста и к пиковой костной массе людей соответствующего пола. Наряду с этим рассчитывают стандартное отклонение (СО): по Z-критерию — относительно возрастной нормы и T-критерию — относительно пика костной массы у молодой европеоидной женщины.



**Для диагностики остеопороза применяются критерии ВОЗ, согласно которым значения МПК, отклоняющиеся по Т-критерию менее чем на  $-1$  СО, расцениваются как норма, значения от  $-1$  СО до  $-2,4$  СО — как остеопения,  $-2,5$  СО и выше — как остеопороз.**

**Для прогнозирования риска возникновения перелома шейки бедренной кости при остеопорозе наиболее информативна оценка костной массы именно в этой области, в меньшей степени — в поясничных позвонках, пяточных костях.**

**ЭхоКГ** проводится для оценки кальцификации соединительной ткани сердца и сосудов.

### 1. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Лабораторные методы исследования** необходимы для исключения заболеваний с остеопеническим синдромом (болезнь Педжета, остеомалация, метастазы в кость, миеломная болезнь и др.), установления причин вторичного остеопороза, а также оценки костного метаболизма, что важно для подбора медикаментозной терапии и контроля её эффективности.

Рекомендовано проведение клинического анализа крови, определение в сыворотке крови кальция и фосфора, клиренса креатинина, щелочной фосфатазы, общего белка и его фракций (у пациентов с переломом позвонка). По возможности следует определить уровень ПТГ, гормонов щитовидной железы, 25-ОН витамина D и тестостерона у мужчин.

Биохимические маркеры костного обмена не являются специфическими и отражают метаболическую активность остеобластов или остеокластов. Наиболее часто используемые в клинической практике биомаркеры костного обмена представлены в таблице 35 [21, 22].

Таблица 35

#### Наиболее часто используемые в клинической практике биомаркеры костного обмена

Формирование кости	Резорбция кости
Продукты синтеза коллагена: N-терминальный пропептид общего проколлагена типа I <sup>s</sup> C-терминальный пропептид общего проколлагена типа I <sup>s</sup>	Продукты деградации коллагена: Гидроксипролин <sup>u</sup> Пиридинолин <sup>u,s</sup> Дезоксипиридинолин <sup>u,s</sup>
Матриксный белок: Остеокальцин <sup>s</sup>	Телопептиды молекул коллагена I типа: N-терминальный телопептид молекул коллагена I типа <sup>u,s</sup> C-терминальный телопептид молекул коллагена I типа <sup>u,s</sup> C-терминальный телопептид молекул коллагена I типа, синтезируемый матриксными металлопротеазами <sup>s</sup>

Формирование кости	Резорбция кости
Ферменты остеобластов: Общая щелочная фосфатаза <sup>s</sup> Костный изофермент щелочной фосфатазы <sup>s</sup>	Ферменты остеокластов: Тартратрезистентная кислая фосфатаза (изоформа 5b) <sup>s</sup> Катепсин К <sup>s</sup>

<sup>s</sup> — определяемый в сыворотке крови, <sup>u</sup> — определяемый в моче

В качестве маркеров костного обмена рассматриваются и **показатели качества матрикса**: пентозид как неферментная поперечная сшивка коллагена I типа;  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеры карбокситерминального телопептида коллагена I типа, связанного с поперечными сшивками; модификации ряда неколлагеновых белков, таких как карбоксилирование и изомеризация остеокальцина.

К **маркерам гормональной и клеточной регуляции** костного обмена относятся паратиреоидный гормон, половые гормоны и система «остеопротегерин — лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  — рецептор активатора нуклеарного фактора  $\kappa\beta$ », которые рассматриваются в качестве основных механизмов, контролирующих резорбцию кости в физиологических и патологических условиях.

К **молекулярным механизмам** костного обмена относятся факторы роста; регуляторные белки и ферменты; система цитокинов, в частности фактор некроза опухоли- $\alpha$ , который вносит свой вклад в процесс резорбции кости [23].

---

**Основным направлением применения маркеров костного обмена является контроль лечения остеопороза.**

---

Поскольку установлена связь между низкой МПК и риском переломов, для контроля оценки проводимой терапии рекомендуется исследование МПК по ДРА [24]. Однако изменение МПК по ДРА выявляется спустя 1–2 года от начала лечения, а уровни костных маркеров изменяются через 3 месяца от начала антиостеопоротической терапии.

В связи с этим костные маркеры имеют несомненное преимущество перед денситометрией при определении МПК, поскольку являются более высокочувствительными индикаторами эффективности антиостеопоротической терапии уже на ранних этапах от её начала, чем изменение МПК [25]. Изменение концентрации костных маркеров на 30 % и более от исходного уровня свидетельствует о высокой эффективности антиостеопоротической терапии.

Благодаря информации об изменении уровней биохимических показателей уже через 3 месяца от начала лечения пациенты убеждаются в его целесообразности и эффективности. Пациенты реже прекращают приём препаратов (из-за побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта или нежелания соблюдать режим) и *становятся более приверженными к лечению*.

Постоянный контроль костных маркеров увеличивает длительность терапии по сравнению с теми пациентами, у которых не контролируется

лечение с помощью лабораторных показателей. Помимо вышесказанного маркеры костного обмена достаточно быстро реагируют на нерегулярное поступление лекарственного препарата в кровоток, и в течение нескольких дней можно выявить нарушение в режиме медикаментозной терапии.

Костные маркеры помогают выявить нарушения резорбции или формирования кости при одновременном применении как минимум *двух тестов*.

#### **9.4. Подходы к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой минеральной плотностью кости**

В настоящее время не разработаны специфические терапевтические программы по ведению пациентов с ХСН и ОП, несмотря на высокую частоту развития осложнений, которые возрастают при сочетании этих заболеваний.

Лечение ХСН направлено на уменьшение выраженности клинических симптомов, предупреждение госпитализаций и улучшение прогноза.

*Целью лечения остеопороза* является увеличение или стабилизация МПК для снижения частоты переломов как причины болевого синдрома, обездвиживания, госпитализации, развития инвалидности и необходимости постороннего ухода.

Улучшение качества жизни (уменьшение или исчезновение боли, расширение двигательной активности, улучшение общего состояния) и повышение функциональной способности жизненно необходимы как при ХСН, так и при остеопорозе. В связи с этим в ходе подбора терапии для пациента с ХСН и ОП важно отдавать предпочтение именно тем препаратам, которые не только позитивно влияют на клиническую картину и частоту госпитализаций, приводя к улучшению качества жизни и её продолжительности, но также положительно ассоциируются со снижением количества переломов в результате влияния на метаболизм костной ткани.

Основными препаратами для лечения ХСН являются ингибиторы АПФ (при непереносимости — антагонисты рецепторов ангиотензина II), бета-адреноблокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов за счёт положительного влияния на прогноз и частоту госпитализаций. Диуретики показаны пациентам при наличии застойных явлений с целью уменьшения выраженности клинических симптомов.

Комбинация ингибитора АПФ и гидрохлортиазида благоприятно влияет на костный метаболизм. Тиазидные диуретики повышают канальцевую реабсорбцию кальция, что приводит к уменьшению его экскреции почками и положительному метаболизму костной ткани, оказывают прямое влияние на остеокласты, подавляя щелочную ангидразу — фермент, необходимый для синтеза кислоты остеокластами. Доказано, что они статистически значимо уменьшают риск переломов шейки бедренной кости, особенно при длительном регулярном применении.

Приём бета-адреноблокаторов (ацебуталол, атенолол, бетаксол, карведилол, метопролол, небиволол) также способствует уменьшению частоты переломов, в том числе в комбинации с тиазидами, как у мужчин, так

и у женщин [26]. Этот эффект объясняется участием симпатической части вегетативной нервной системы в регуляции ремоделирования кости, поскольку функциональные адренергические рецепторы присутствуют в остеобластах и остеокластах, а симпатические нервные волокна обнаружены в костной ткани. Инактивация симпатической части вегетативной нервной системы приводит к существенному уменьшению количества остеокластов и их активности.

Ввиду того что многие пациенты с ХСН имеют высокий риск развития остеопороза и связанных с ним переломов в силу общности ряда факторов риска, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов и тиазидные диуретики, безусловно, являются препаратами первого выбора у этих пациентов.

Показаниями для медикаментозного лечения остеопороза являются наличие компрессионного перелома позвонка, МПК по Т-критерию  $\leq -2,5$ , а также МПК по Т-критерию от  $-2,0$  до  $-2,5$  с наличием хотя бы одного из факторов риска развития остеопороза.

---

*Идеальный препарат для предупреждения переломов должен увеличивать массу и качество кости, улучшать мышечную силу, снижать риск падения, не иметь серьёзных нежелательных эффектов и отличаться хорошей переносимостью, особенно в старшем возрасте.*

---

Из препаратов, замедляющих резорбтивные процессы, ведущее место занимают бисфосфонаты, способные подавлять резорбцию костной ткани и стимулировать её образование. Бисфосфонаты рассматриваются в настоящее время как препараты первого ряда в лечении ОП, поскольку доказана их клиническая эффективность в отношении снижения риска переломов. Помимо антирезорбтивного эффекта они оказывают анаболическое действие, поскольку блокируют апоптоз остеобластов и остеоцитов, тем самым стимулируя образование новой кости. Кроме того, бисфосфонаты уменьшают или предупреждают негативное воздействие на кость многих возможных стимуляторов резорбции [1].

Большое внимание привлекает лечение, направленное на угнетение  $\alpha$ -ФНО, которое может оказать положительное влияние на костную и сосудистую ткани. Деносумаб (средство первого выбора в лечении остеопороза) — специфическое человеческое моноклональное антитело с высокой аффинностью к лиганду активатора рецептора NF- $\kappa$ B (ключевого цитокина остеокластов) [27]. Действие этого препарата заключается в подавлении резорбции кости благодаря связыванию с RANKL и предотвращению его взаимодействия с соответствующими рецепторами, имитируя физиологическую функцию остеопротегерина. Деносумаб вводится подкожно каждые 6 месяцев в виде 1 мл раствора на протяжении 3 лет.

ПТГ (терипаратид) представляет собой рекомбинантный паратгормон человека, стимулирующий образование костной ткани. ПТГ является препаратом первого ряда, но «последнего выбора» для лечения тяжёлых форм постменопаузального ОП, ОП у мужчин, особенно старше 70 лет, а также при неэффективности или плохой переносимости бисфосфонатов.

Препараты кальция и витамина D являются обязательным компонентом лечения ОП. Поддержанию достаточной МПК способствует адекватный приём кальция с пищей (нежирные молочные продукты, сыр, миндаль, чернослив, морские водоросли, кунжут). При недостаточном их потреблении следует рекомендовать препараты кальция в таблетках (1000–1500 мг в сутки с учётом продуктов питания), которые безопасны и хорошо переносятся. У людей старше 65 лет при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин вместо нативного витамина D можно использовать активные метаболиты витамина D. Не следует забывать про пищевые продукты как источники витамина D (сельдь, скумбрия, лосось, яйца). Пациентам не рекомендуется избегать пребывания на солнце, однако необходимо предупреждать об ограничении естественной инсоляции в связи с повышением риска развития заболеваний кожи.

Назначение витамина D пациентам с ХСН на ранних этапах заболевания рекомендовано с целью профилактики недостатка витамина D, поскольку доказано его воздействие на нейромышечную проводимость и координацию движений, функцию эндотелия и воспалительный статус, что сопряжено с улучшением самочувствия пациентов.

Разработка новых подходов к ведению пациентов с ОП фокусируется в основном на синтезе препаратов, стимулирующих образование костной ткани (гормон роста, агонисты рецепторов 1 типа ПТГ или его аналоги, простагландины семейства E и др.) и подавлении её резорбции [28].

Представляется перспективным изучение специфического ингибитора протеазы остеокластов катепсина K (odanacatib) и антител против белков sclerostin и dickkopf-1, двух эндогенных ингибиторов формирования костей, которые могут подавлять функцию остеокластов, не снижая их жизнеспособности, и таким образом поддерживать образование костной ткани [28, 29]. Последующее поколение аналогов витамина D, способствующих всасыванию кальция и стимулирующих образование костной формации без сопутствующей гиперкальциемии, также представляют большой научный и практический интерес.

Лечение остеопороза длительное и должно продолжаться в рекомендованном режиме не менее 3–5 лет.

---

***Профилактика остеопороза направлена на поддержание костной массы за счёт оздоровления образа жизни: отказ от курения, предупреждение падений, физическая активность и достаточное употребление кальция с пищей.***

---

Благодаря информированности населения об остеопорозе и направленности медиков разных специальностей на раннюю диагностику, своевременное лечение и профилактику остеопороза число случаев переломов бедренной кости в популяции гораздо ниже, чем прогнозировалось 20 лет назад. Аналогичная ситуация наблюдается и со спонтанными переломами тел позвонков, количество которых не увеличилось за последние 5 лет [30, 31].

*Регулярные физические упражнения с осевыми нагрузками (пешие прогулки, подвижные игры, танцы) рекомендованы для поддержания МПК*

в пожилом возрасте. Особенно эффективно влияет на увеличение МПК чередование статических и умеренных динамических нагрузок. Полезны упражнения, направленные на растяжение и укрепление мышц, позволяющие наращивать их силу без увеличения риска развития переломов [32, 33].

*Умеренные силовые тренировки* (плавание, танцы и др.) рекомендованы для укрепления мышечного корсета, улучшения координации у лиц с переломом в анамнезе или с диагностированным остеопорозом. Для предупреждения падений целесообразны индивидуально подобранные программы физических упражнений с тренировкой равновесия, ходьба, коррекция зрения, хорошее освещение и безопасная домашняя обстановка, удобная обувь на нескользкой подошве с невысоким каблуком и др.

**Резюме:**

- *Остеопороз и ХСН являются часто встречающимися заболеваниями у лиц старших возрастных групп.*
- *Малоподвижный образ жизни, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гипогонадизм, дефицит кальция и витамина D объединяют остеопороз и ХСН.*
- *Пациентов с сердечной недостаточностью следует рассматривать как группу повышенного риска возникновения остеопороза и связанных с ним переломов.*
- *Диагноз остеопороза предпочтительно устанавливать до развития переломов костей скелета.*
- *Костные маркеры без денситометрии не используются для диагностики остеопороза, а диагноз последнего может быть поставлен лишь на основании данных, полученных при комплексном обследовании пациента.*
- *Основным показанием к применению маркеров костного обмена на сегодняшний день является мониторинг терапии пациентов с остеопорозом.*
- *Ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, тиазидные диуретики являются препаратами первого выбора при лечении пациентов с ХСН и остеопорозом.*
- *Профилактика остеопороза направлена на поддержание костной массы за счёт оздоровления образа жизни.*
- *Прыжки, бег, упражнения со скручиванием тела при остеопорозе противопоказаны!!!*

**Список литературы к главе 9:**

1. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-е, дополненное / под редакцией проф. О.М. Лесняк; коллектив авторов Алексеева Л.И. [и др.]; Российская ассоциация по остеопорозу. — Ярославль: ИПК «Литера», 2016. — 24 с.

2. *Camacho P., Petak S., Binkley N., Clarke B., Harris S., Hurley D., Kleerekoper M., Lewiecki E., Miller P., Narula H., Pessah-Pollack R., Tangpricha V., Wimalawansa S., Watts N.* American association of clinical endocrinologists and American college

of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2016. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (Suppl 4) : 1–42.

3. *van Diepen S., Majumdar S., Bakal J.* et al. Heart Failure Is a Risk Factor for Orthopedic Fracture. A population-based analysis of 16 294 patients. *Circulation* 2008; 118 : 1946–1952.

4. *Majumdar S., Ezekowitz J., Lix L., Leslie W.* Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *JCEM* 2012; 97 : 1179–1186.

5. *Carbone L., Buzkova P., Fink H.* et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (1) : 77–84.

6. *Cullen M., Gullerud R., Larson D.* et al. Impact of heart failure on hip fracture outcomes: a population-based study. *J. Hospital Med.* 2011; 6 : 507–512.

7. *Lyons K., Majumdar S., Ezekowitz J.* The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4 : 419–429.

8. *Ларина В.Н., Распопова Т.Н.* Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2016; 7 : 39–46.

9. *Larina V.N., Bart B.Ya., Raspopova T.N.* Bone mineral density in chronic heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; Vol. 15. Suppl. 1, P. 1495.

10. *Frost R., Sonne C., Wehr U., Stempfle H.* Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 156 : 309–314.

11. *Ezekowitz J.* A new pathway? Failure, fragility and fractures. *Eur. Heart J.* 2010; 31 : 9–11.

12. *Crotti T., Smith M., Findlay D.* et al. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator NF $\kappa$ B, RANK ligand and osteoprotegerin. *Biomaterials* 2004; 25 : 565–573.

13. *Харченко Е.П.* Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры. *Кардиология* 2012; 3 : 53–63.

14. *Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C., D'Erasmo E.* Cardiovascular disease and osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest* 2005; 28 (Suppl. 10) : 69–72.

15. *Агеев Ф.Т., Барнинова И.В., Середенина Е.М.* и др. Механизмы формирования кальцификации артерий. *Кардиологический вестник* 2012; 2 : 57–63.

16. *Kenny A., Boxer R., Walsh S.* et al. Femoral bone mineral density in patients with heart failure. *Osteoporos. Int.* 2006; 17 : 1420–1427.

17. *Liu L., Voors A., van Velhuisen D.* et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 : 619–625.

18. *Schierbeck L., Jensen T., Bang U.* et al. Parathyroid hormone and vitamin D — markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 : 626–632.

19. *Dukas L., Schacht E., Runge M.* Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporosis International* 2010; 7 (21) : 1237–1245.

20. *Agarwal M., Phan A. Willix R., Barber M., Schwarz E.* Is vitamin D deficiency associated with heart failure? A review of current evidence. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (3–4) : 354–363.

21. *Ларина В.Н., Распопова Т.Н., Барт Б.Я.* Возможности комплексного лабораторного обследования женщин с остеопорозом в амбулаторной практике. *Клиническая медицина* 2015; 3 (93) : 21–26.

22. *Marques E., Gudnason V., Sigurdsson G.* et al. Are bone turnover markers associated with volumetric bone density, size and strength in older men and women? The

AGES — Reykjavik Study. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2016; 27 (5) : 1765–1776. doi: 10.1007/s00198-015-3442-1

23. *Wheater G., Elshahaly M., Tuck S., Datta H., van Laar J.* The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *L. Transl. Med.* 2013; 11 : 201–214.

24. *Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Melton L., Khaltayev N.* A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42 (3) : 467–475.

25. *Ebina K., Hashimoto J., Kashii M.* et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J. Bone Miner. Metab.* 2017; 35 (1) : 91–98. doi: 10.1007/s00774-015-0731-x.

26. *Schelinger R., Kraenzlin M., Jick S., Meier C.* Use of  $\beta$ -blockers and risk of fracture. *JAMA* 2004; 11 : 1326–1332.

27. *Cummings S., San Martin J., McClung M.* et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 : 756–65.

28. *Lippuner K.* The future of osteoporosis treatment — a research update. *Swiss Med. Weekly* 2012; 142 : w13624.

29. *Rachner T., Khosla S., Hofbauer I.* Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377 (9773) : 1276–1287.

30. *Posa G., Roka E., Sziver E., Finta R., Szilágyi* et al. Osteoporosis and the Role of Physical Therapy in the Different Domains. *J. Osteopor. Phys. Act.* 2017; 5 : 190.

31. *Donnelly E., Lane J., Boskey A.* Research perspectives: the 2013 AAOS/ORS Research symposium on bone quality and fracture prevention. *J. Ortho. Res.* 2014; 32 : 855–864.

32. Клинические рекомендации. Остеопороз. 2016 год. Российская ассоциация эндокринологов.

33. *Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.* Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 2019; 104 (3) : 235–238. doi: 10.1007/s00223-018-00512-x



## Глава 10. Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Лечение и наблюдение пациентов с ХСН в большинстве случаев осуществляется на амбулаторном этапе, в связи с этим основные лечебно-диагностические и профилактические мероприятия должны проводиться участковым врачом-терапевтом и врачом общей практики.

### Задачи лечения:

1. Предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН).
2. Устранение клинических симптомов ХСН (для стадий IIА–III).
3. Замедление прогрессирования болезни путём защиты сердца и органов-мишеней (мозг, почки, сосуды) [для стадий I–III].
4. Улучшение качества жизни (для стадий IIА–III).
5. Уменьшение госпитализаций (и расходов) [для стадий I–III].
6. Улучшение прогноза [для стадий I–III].

При бессимптомной дисфункции ЛЖ (ХСН I стадии) важно не допустить развитие клинически выраженных симптомов сердечной недостаточности.

Основные терапевтические возможности при ХСН представлены на рис. 44.



Рис. 44. Терапевтические возможности при ХСН

### Перечень мероприятий по ведению пациента с ХСН:

- Выявить симптомы и признаки ХСН (одышку при физической нагрузке, быструю утомляемость, периферические отёки).
- Оценить тяжесть клинических симптомов.
- Подтвердить наличие у пациента ХСН.
- Определить этиологию ХСН.
- Выявить провоцирующие факторы, усугубляющие течение заболевания.
- Выявить сопутствующие заболевания, гериатрические синдромы (у лиц в возрасте 60 лет и старше, включая старческую астению, по шкале «Возраст не помеха»), оценить их связь с ХСН и влияние на лечение.

- Оценить прогноз и возможность возникновения осложнений заболевания, приводящих к госпитализации.
- Провести образовательную беседу с пациентом и родственниками.
- Назначить лечение с учётом мероприятий общего характера.
- Постоянно контролировать состояние пациента.

## 10.1. Мероприятия общего характера и профилактика

Комплексному мультидисциплинарному подходу при ведении пациентов с сердечной недостаточностью придаётся огромное значение, поскольку он направлен на сохранение здоровья и основан на изменении образа жизни и поведенческой модели пациента. Мероприятия, необходимые для ведения пациента с ХСН, представлены ниже:

1. Диета.
2. Режим физической активности.
3. Психологическая реабилитация с организацией врачебного контроля, обучение пациента и родственников, организация школ амбулаторного наблюдения для пациентов с ХСН.
4. Медикаментозная терапия.
5. Электрофизиологические методы лечения.
6. Хирургические, механические методы лечения.

Комплекс общих и лечебно-профилактических мероприятий занимает важное место в лечении пациентов с ХСН (с привлечением супруга или членов семьи), поскольку позволяет благоприятно повлиять на имеющиеся факторы риска, нормализовать артериальное давление, уменьшить потребность в дозе лекарственных препаратов и повысить их эффективность (рис. 45).

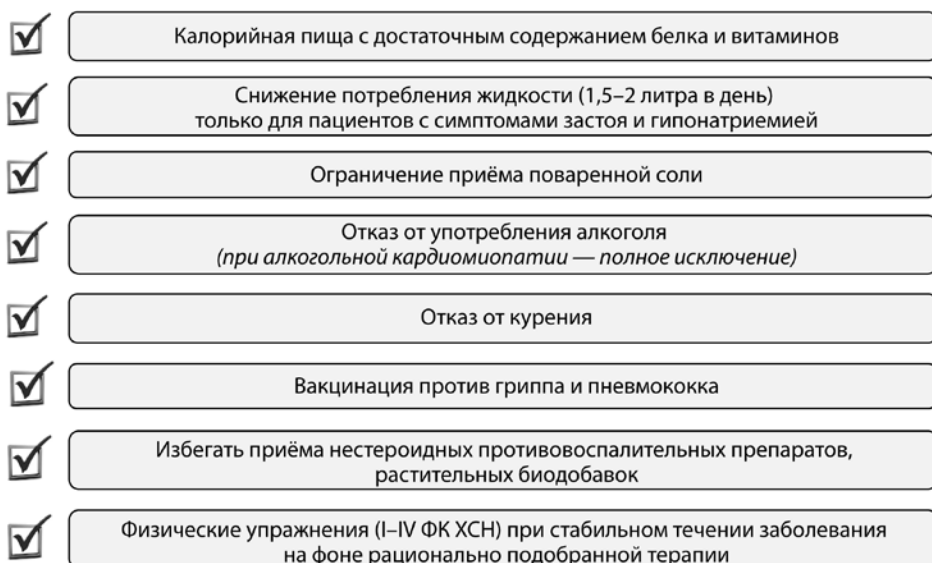


Рис. 45. Мероприятия общего характера при ведении пациентов с ХСН

Всем пациентам с ХСН, независимо от возраста, показано **регулярное измерение массы тела** (ежедневно или не реже 2 раз в неделю). Необъяснимое увеличение массы тела более чем на 2 кг за 1–3 дня служит основанием для повышения дозы диуретика.

Рекомендовано **ограничение приёма поваренной соли**: до 3 г NaCl в сутки при I ФК (не употреблять солёной пищи), до 1,5 г NaCl — при II ФК (плюс не досаливать пищу), менее 1 г NaCl — при III ФК (плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли).

Повышение **образовательного уровня** пациентов играет важнейшую роль в формировании мотивации к постоянному и осознанному выполнению рекомендаций лечащего врача. Существующие данные свидетельствуют о недостаточной информированности населения о СН, что требует более широкого проведения образовательных и просветительских мероприятий как среди населения, так и среди пациентов [1]. При анализе ответов 2438 людей разных стран (Германия 33 %, Литва 42 %, Румыния 8 %, Словения 17 %), принимавших участие в «Дне знаний о сердечной недостаточности» в 2013 году, 82 % из них слышали о сердечной недостаточности ранее. «Одышка» и «усталость» были верно определены как симптомы СН в 71 % и 61 % случаев соответственно, однако только 52 % опрошенных признали «отёк стоп и лодыжек» симптомом СН; 31 % считали, что СН является нормальным проявлением старения, и только 38 % осознают неблагоприятное течение заболевания.

Международное проспективное наблюдательное исследование QUALIFY (Quality of adherence to guideline recommendations for life-saving treatment in heart failure survey) с участием 6669 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 40$  % (период наблюдения 6 месяцев) показало приверженность приёму ЛП у 23 % пациентов. Приверженность чаще наблюдалась у пациентов I ФК NYHA и у лиц с сочетанной патологией (фибрилляция предсердий, дислипидемия, АГ, ХБП, ХОБЛ и др.). Низкая приверженность отмечена у лиц с тяжёлым течением ХСН, с онкологическими заболеваниями и у лиц старческого возраста. Неприверженность ассоциировалась с общей летальностью (ОШ 2,21), смертностью из-за ХСН (ОШ 2,26), госпитализациями из-за ХСН (ОШ 1,32), госпитализациями и смертностью от сердечно-сосудистых причин (ОШ 1,35) [2].

Опрос 429 пациентов с ХСН в возрасте 68 (60–75) лет, большинство которых были мужчины (70,9 %) и 95,3 % имели как минимум среднее образование, показал, что в целом информированы о существовании бета-адреноблокаторов (БАБ), ИАПФ, АРА и диуретиков 24,9 % человек. 42,5 % и 38,5 % пациентов сообщили, что ИАПФ/АРА и БАБ, соответственно, являются небезопасными препаратами. От 27,7 % до 38,5 % пациентов были уверены в неэффективности БАБ, ИАПФ/АРА, АМКР и диуретиков, что свидетельствует о необходимости повышения медицинской информированности пациентов с ХСН [3].

Лечебная программа с обучением пациентов принципам самоконтроля за симптомами и самоухода (в англоязычной литературе «self-management») направлена на заботу о себе, поддержание собственного здоровья и хорошего самочувствия [4, 5]. Обучение контролю массы тела, артериального

давления, пульса, идентификации симптомов и признаков, нестабильности клинического состояния вполне осуществимо на амбулаторном этапе (рис. 46).



Рис. 46. Принципы самоконтроля за симптомами сердечной недостаточности

В последние годы широко внедряются информационные технологии (mHealth), частью которых является телемедицина, дающая возможность оптимизировать ведение пациентов с хроническими заболеваниями и улучшить качество жизни [6, 7].

Одной из форм телемедицины является мобильное здравоохранение, поддерживаемое мобильными устройствами связи и другими устройствами беспроводной связи. В настоящее время разрабатываются разные мобильные приложения для пациентов с целью самоконтроля за симптомами (пульс, физическая активность, качество сна, АД и т. д.) [8].

Наиболее современными методиками дистанционного контроля за симптомами заболевания и консультирования пациентов являются технологии домашнего телемониторинга — видеоконсультации, мобильный и автоматизированный телемониторинг, интернет-телемониторинг и др. Благодаря сбору удалённых клинических данных телемониторинг позволяет выявить декомпенсацию у пациентов с ХСН, что способствует принятию своевременных мер по предотвращению случаев смерти или дальнейшего ухудшения состояния [9, 10].

Применение самоконтроля не только улучшает контроль за симптомами заболевания, но и позволяет врачу объективно оценить эффективность назначенного лечения, а пациентам — быть активными участниками процесса профилактики и лечения, формирует ответственность за своё здоровье, способствует более серьёзному соблюдению рекомендаций и мотивирует к повышению уровня знаний о своём заболевании [11].

*Возможность и необходимость оптимизации комплексного лечения пациентов с ХСН с применением мобильной связи, приводящей к улучшению клинического и психологического статуса, качества жизни пациентов, по-*

вышению толерантности к физическим нагрузкам и приверженности лечению, было показано нами ранее [12, 13].

В «Программе проблемно-решаемого ведения пациентов с ХСН с применением мобильной связи» приняли участие 146 пациентов (53 Ж и 93 М) с ХСН в возрасте 60–85 лет. В процессе наблюдения мы постоянно поддерживали связь по мобильному телефону с пациентами между визитами, а во время визита с каждым пациентом проводилась образовательная беседа, затрагивающая многие аспекты ХСН с целью повышения медицинской информированности, освоения навыков самоконтроля за течением заболевания. Группу сравнения составили 102 пациента (31 Ж и 71 М) с ХСН аналогичного возраста, посещавших врача при необходимости (таблица 36).

Таблица 36

## Характеристика пациентов с ХСН

Показатель	Пациенты		p
	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 102)	
Пол (муж., %)**	63,7	69,6	0,333
Возраст, годы *	69 (66–75)	68,5 (65–73)	0,322
Причина ХСН**			
ИБС (n, %)	118 (80,8)	78 (76,5)	0,408
АГ (n, %)	28 (19,2)	24 (23,5)	0,408
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )*	27,3 (24,7–30)	27,6 (24,3–31,2)	0,738
САД*	134 (120–142)	130 (120–150)	0,970
ДАД*	80 (70–90)	80 (72–90)	0,674
ЧСС*	78 (66–86)	78 (68–84)	0,519
ФВ ЛЖ (%)*	45 (34–55)	50 (37–57)	0,186

Примечание: здесь и далее данные указаны: \* — в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей, \*\* — в виде абсолютного числа пациентов, p — достоверность различий при сравнении пациентов с ХСН, участвовавших и не участвовавших в программе проблемно-решаемого ведения.

При первичном осмотре согласно «Опроснику оценки общих знаний о ХСН и её лечении» [14] уровень медицинской информированности пациентов основной группы составил 2 (2–3) баллов, группы сравнения — 2 (1–3) баллов,  $p = 0,421$ . 90 % пациентов основной группы и 89,5 % группы сравнения не могли ответить на вопросы, касающиеся механизма действия лекарственных препаратов (ЛП). Затруднились ответить на вопрос «Какое максимальное количество жидкости Вы можете выпивать?» 85 % пациентов основной группы и 87 % — группы сравнения. На вопрос «Какие препараты могут уменьшить одышку?» правильный ответ дали 30 % лиц основной группы и 19 % — группы сравнения. Знали, что делать с диуретиком в случае увеличения массы тела, 11,6 % пациентов основной группы и 10,7 % — группы сравнения. Про побочные эффекты ИАПФ, которые принимали 88,4 % пациентов основной группы и 82,4 % — группы сравнения, верно ответили

8,2 % пациентов основной группы и 8,8 % лиц группы сравнения, и лишь половина из них (48 % и 44 % соответственно) ответили верно.

Согласно «Европейской шкале оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью» (the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale) [15] большинство пациентов не контролировали клинические симптомы. 91,5 % основной группы и 94 % группы сравнения не измеряли массу тела ежедневно, а при увеличении усталости не обращались к врачу за помощью. При появлении или нарастании одышки, прибавке веса на 2 кг за неделю и отёков ног к врачу обращались лишь 25 % пациентов основной группы и 22 % — группы сравнения. Всего 6,8 % пациентов основной группы и 5,9 % — группы сравнения сокращали приём жидкости и хлорида натрия. Вели подвижный образ жизни 32 % пациентов основной группы и 38 % — группы сравнения.

Клинические симптомы существенно ухудшали качество жизни, ограничивая социальные контакты, а также вынуждали пациентов постоянно и длительно лечиться. Исходно привержены лечению были 42,5 % пациентов основной группы и 38,2 % — группы сравнения. Факторами риска низкой приверженности лечению оказались сохранённая ФВ ЛЖ ( $p = 0,014$ ; ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,17–3,9), ХСН II ФК ( $p = 0,001$ ; ОШ 3,36; 95 % ДИ 1,92–5,88) и среднее образование пациента ( $p = 0,007$ ; ОШ 2,36; 95 % ДИ 1,27–4,36).

На фоне комплексного лечения большинство пациентов (69,8 %), особенно с высоким ФК ХСН, основной группы отметили повышение приверженности лечению. У пациентов группы сравнения приверженность лечению практически не изменилась (у 29,4 % человек), а большинство из них (83,3 %) так и не освоили элементы самоконтроля симптомов заболевания.

При изучении ассоциации образовательных бесед с клиническим состоянием пациентов мы наблюдали его улучшение на фоне медикаментозной терапии не только в основной группе, но и в группе сравнения (рис. 47 и 48).

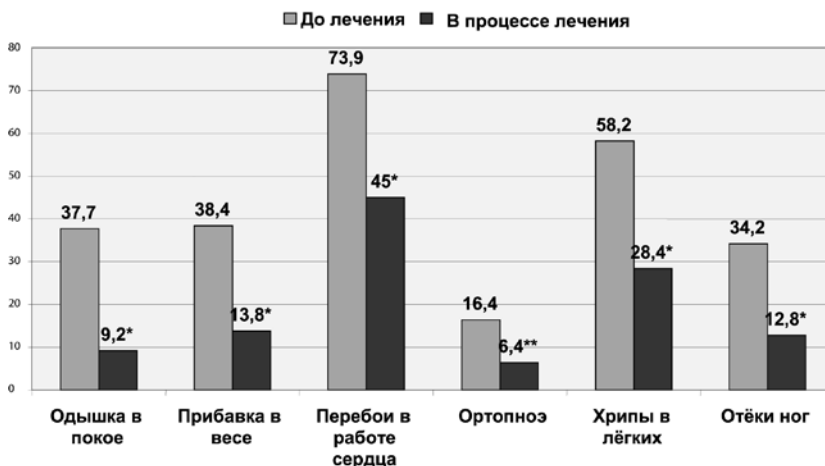


Рис. 47. Динамика клинических проявлений ХСН у пациентов, участвовавших в программе проблемно-решаемого ведения

Примечание: \*\* —  $p < 0,01$ , \* —  $p < 0,001$ ,  $p$  — достоверность различий при сравнении пациентов с ХСН до и в процессе лечения.

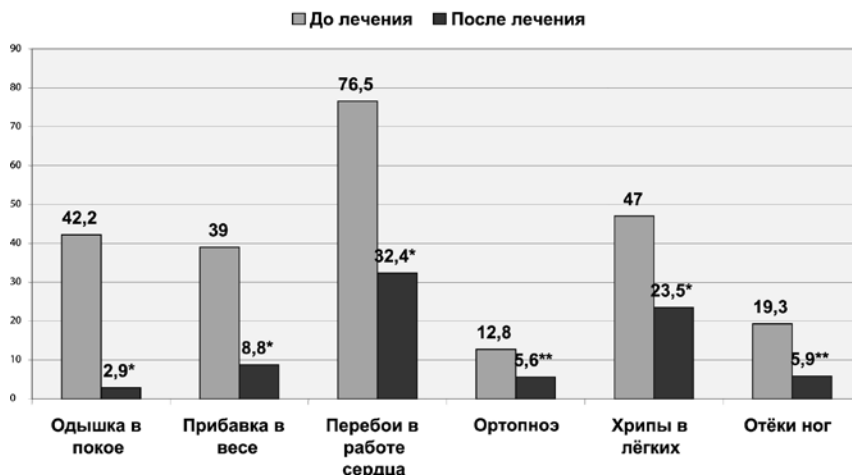


Рис. 48. Динамика клинических проявлений ХСН у пациентов, не участвовавших в программе проблемно-решаемого ведения

Примечание: \*\* —  $p < 0,05$ , \* —  $p < 0,001$ ,  $p$  — достоверность различий при сравнении пациентов с ХСН до и в процессе лечения.

Активная тактика наблюдения в основной группе пациентов позволила снизить тяжесть ХСН: уменьшилось количество пациентов, имевших IV ФК, и возросло — со II ФК ХСН ( $p < 0,001$ ). Среди лиц группы сравнения таких результатов получено не было.

Установлена связь улучшения качества жизни с уменьшением выраженности клинических симптомов ХСН ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ), увеличением расстояния по данным БМТ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ), уменьшением выраженности депрессии ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,004$ ) и тревожности ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,045$ ) у пациентов с ХСН.

Повышение функционального статуса является важнейшим аспектом терапии ХСН. Результатом оптимизации лечения стало улучшение переносимости физических нагрузок у пациентов основной группы с 300 (210–380) метров до 330 (275–394) метров,  $p < 0,001$ , но не у лиц группы сравнения ( $p < 0,305$ ).

В результате комплексного лечения без применения антидепрессантов в основной группе увеличилось число пациентов, не имевших депрессию и тревогу по данным опросника HADS [16], а также сократилось количество пациентов с клинически выраженной тревогой. В группе сравнения снизилась встречаемость клинически выраженной депрессии (рис. 49 и 50).

Полученные данные подтверждают необходимость формирования доверительных отношений между пациентом и врачом, что приводит к улучшению клинического и психологического состояния, качества жизни пациентов с ХСН. Тем более что среди возможных причин формирования тревожно-депрессивного состояния при ХСН выделены недостаточное образование ( $p = 0,032$ ; ОШ 2,44; 95 % ДИ 1,08–5,34), наличие инвалидности ( $p = 0,042$ ; ОШ 3,05; 95 % ДИ 1,04–8,97) и высокого ФК ХСН ( $p = 0,003$ ; ОШ 1,22; 95 % ДИ 1,07–1,4) [17].

## Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности

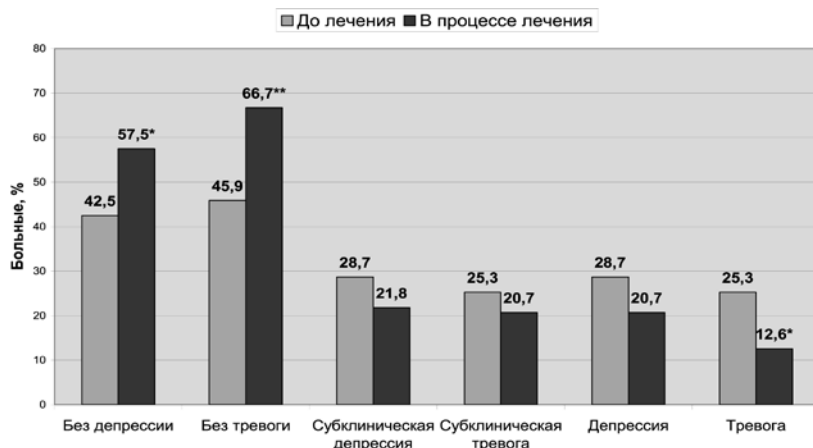


Рис. 49. Частота тревоги и депрессии у пациентов с ХСН, участвовавших в программе проблемно-решающего ведения

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ ,  $p$  — достоверность различий при сравнении пациентов с ХСН до и в процессе лечения.

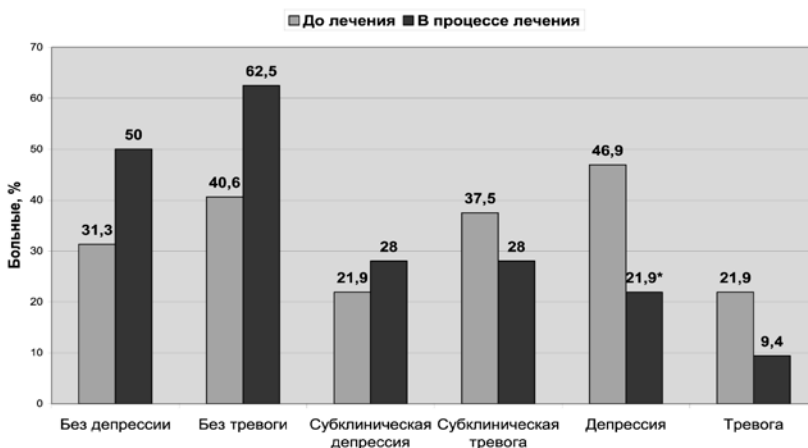


Рис. 50. Частота тревоги и депрессии у пациентов с ХСН, не участвовавших в программе проблемно-решающего ведения

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ,  $p$  — достоверность различий при сравнении пациентов до и в процессе лечения.

Регулярное наблюдение пациентов позволило снизить частоту декомпенсации ХСН и госпитализаций в основной группе на 28,1 % ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения — на 9 % ( $p = 0,155$ ).

За период наблюдения  $2,4 \pm 2,3$  года отмечена лучшая выживаемость пациентов основной группы (78,8 %) по сравнению с группой сравнения (66,7 %),  $p < 0,033$ , ОШ 1,86, 95 % ДИ 0,30–0,95 (рис. 51).

Таким образом, постоянное врачебное наблюдение и образовательные беседы позволяют улучшить элементы самоконтроля клинических симптомов и приверженность лечению пациентов с ХСН.



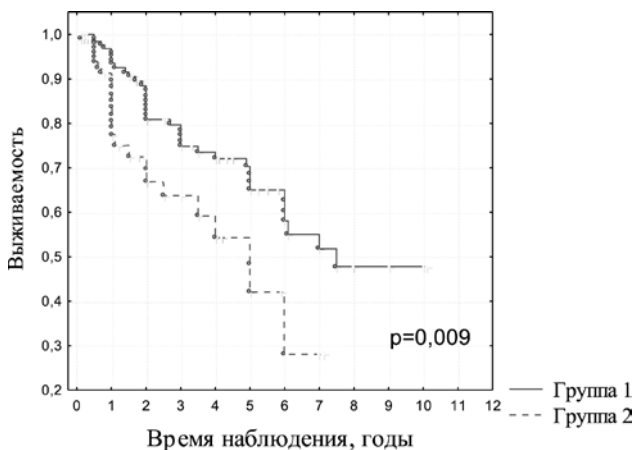


Рис. 51. Кривые выживаемости в основной группе (группа 1) и группе сравнения (группа 2)

Профилактика ХНИЗ является приоритетным направлением в работе врача. Эра профилактики началась в XIX веке с очень простых общих подходов — введения гигиенических мероприятий. Этот неспецифический подход для здоровья человека был наиболее приемлемым и успешным, что постепенно привело к снижению случаев возникновения и распространённости ряда инфекционных заболеваний, ответственных за тысячи смертей в прошлом.

В XX веке наступил период неинфекционных хронических заболеваний, причина которых в большинстве случаев неизвестна, неоднозначна и требует дальнейшего изучения. The Framingham Heart Study [18] впервые показало роль специфических факторов риска, таких как высокий уровень АД, липидов крови, сахарный диабет, курение и даже длительная изнурительная боль, ассоциирующаяся с высокой сердечно-сосудистой летальностью [19].

Профилактика развития и прогрессирования ХСН включает в себя *популяционную стратегию, стратегию высокого риска и вторичную профилактику*.

*Популяционная стратегия* распространяется на популяцию страны в целом и имеет цель снижения риска развития ХСН у здоровых лиц и у лиц, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Популяционная стратегия включает в себя регулярные медицинские профилактические осмотры, повышение медицинской грамотности граждан и мотивации к следованию принципам здорового образа жизни. Данный вид профилактики принципиален для снижения заболеваемости и смертности от ХСН, поскольку способствует снижению числа факторов риска без материальных затрат на медицинское обслуживание населения [20].

Масштабная диспансеризация населения представляет собой ключевую организационную профилактическую технологию, включающую раннюю диагностику заболеваний, оценку факторов риска и непосредственно риска неблагоприятного прогноза, определение показаний для дополнительных обследований и консультаций, профилактическое консультирование, постановку на диспансерное наблюдение лиц с выявленными заболеваниями [21].

*Стратегия высокого риска* направлена на раннее выявление лиц с высоким суммарным ССР, коррекцию факторов риска в рамках диспансеризации, профилактических медицинских осмотров и в центрах здоровья. Данный вариант профилактики направлен на предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний, включая и ХСН, и является видом первичной профилактики.

В данном контексте невозможно не вспомнить размышления G. Rose [22], призывающего врачей придерживаться принципов глобальной ответственности за более эффективное решение вопросов выявления и распределения факторов риска среди населения, а не заострять внимание исключительно на вмешательствах, нацеленных на лиц с высоким риском.

*Вторичная профилактика ХСН* представляет собой комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение декомпенсации или прогрессирования симптомов.

Изменение образа жизни рекомендовано всем пациентам с ХСН (с привлечением родственников). Неотъемлемой частью мероприятий по вторичной профилактике ХСН должно стать повышение медицинской информированности пациентов с целью формирования мотивации к длительному выполнению рекомендаций лечащего врача.

Важным компонентом вторичной профилактики ХСН является обоснованная, основанная на доказательствах, *медикаментозная терапия*.

Огромная роль принадлежит рациональной антигипертензивной, липидснижающей терапии, включая статины, ингибиторы PCSK9, препараты этил-эйкозапентаеновой кислоты, и терапии сахарного диабета [23].

Препараты группы глифлозинов (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) уменьшают реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивают экскрецию глюкозы с мочой, обладая инсулиннезависимым механизмом действия, не вызывая гипогликемии. Препараты этой группы показаны пациентам с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за благоприятного профиля безопасности и доказанного снижения сердечно-сосудистой и общей смертности, количества госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [24, 25, 26].

Профилактика ХСН безусловно базируется на индивидуальном сердечно-сосудистом риске и должна учитывать возраст пациента, сопутствующую патологию и многие другие факторы. К тому же воспаление как мощнейший фактор атеросклероза также является мишенью для приложения антисмысловых технологий, в частности человеческих моноклональных антител к интерлейкину-1 $\beta$  — канакинумаба (Canakinumab), способного снизить риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий [27].

Имплантация электрокардиостимулятора и протезирование клапанов сердца вносит вклад в предупреждение развития и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с нарушением ритма и пороками сердца.

Спектр заболеваний, ассоциированных с развитием ХСН, чрезвычайно велик, в связи с чем врачам разных специальностей следует учитывать возможность развития ХСН и предпринимать меры, направленные на её профилактику и прогрессирование (рис. 52).

Пациенты, получающие превентивную терапию, должны регулярно проходить медицинские осмотры с целью оценки функции и структуры сердца. К данной группе риска, в частности, относят женщин с раком молочной железы, получающих таргетное лечение с высокой кардиотоксичностью, а также лиц пожилого и старческого возраста.

Эффективность профилактики и лечения ХСН определяется преимущественно госпитального и догоспитального секторов здравоохранения, а также качеством междисциплинарного диспансерного наблюдения пациентов [29].

<b>Первичная</b>		→	<b>Вторичная</b>		→
<b>I ФК</b>			<b>III ФК</b>		<b>IV ФК</b>
<b>ХСН с низкой ФВЛЖ</b>					
Модификация/ лечение факторов риска ИБС	Лечение АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета		ИАПФ/АРАII, БАБ Сокращение приёма натрия		Кардиоресинхронизирующая терапия
	Физическая активность		Диуретики АМКР Антагонисты неприлизина		Инотропы ЭКС Вспомогательные устройства для ЛЖ
	Отказ от курения ИАПФ/АРАII, БАБ		Кардиореабилитация		Пересадка сердца
<b>ХСН с сохранённой ФВЛЖ</b>					
Поддержание здоровой массы тела Статины Контроль АД	Лечение АГ Контроль глюкозы при сахарном диабете, предиабете, гестационном диабете (у женщин)		Диуретики Сокращение приёма натрия Новые гипогликемические препараты Ингибиторы неприлизина		Диуретики Паллиативная поддержка
	Снижение массы тела при избыточной массе и ожирении Физическая активность				Лечение АГ

Рис. 52. Подходы к первичной и вторичной профилактике пациентов с ХСН [28]

## 10.2. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка

Патогенетически обоснованное медикаментозное лечение является ведущим подходом к ведению пациентов с ХСН. При выборе лекарственного препарата следует обращать внимание на следующие аспекты:

1. научная доказательная база применения препарата;
2. органопротективные свойства препарата;
3. дополнительные эффекты препарата, наиболее значимые для конкретного пациента;
4. переносимость лекарственного препарата;
5. взаимодействие, как отрицательное, так и положительное, с уже принимаемой терапией пациентом.

Все лекарственные средства подразделяют на две категории:

- доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН с ФВ ЛЖ < 40 %;
- не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определённых клинических ситуациях (при ХСН с ФВ ЛЖ < 40 %) (рис. 53).



Рис. 53. Группы лекарственных препаратов для лечения пациентов с ХСН

**Основные препараты**, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН с ФВ ЛЖ < 40 %:

***А. Препараты, применяемые у всех пациентов***

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).
- Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА).
- Бета-адреноблокаторы (БАБ).
- Ивабрадин (при непереносимости БАБ и синусовом ритме с ЧСС > 70 уд/мин).
- Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР).

***Б. Препараты, применяемые в определённых клинических ситуациях***

- Диуретики (при застойных явлениях  $\geq$  II ФК).
- Сердечные гликозиды (при фибрилляции предсердий, синусовом ритме).
- Ивабрадин (при синусовом ритме и ЧСС > 70 уд/мин).
- Этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот (при постинфарктном кардиосклерозе или ФВ ЛЖ < 35 %).
- Гепарин (при венозных тромбозах).
- Оральные антикоагулянты (при фибрилляции предсердий или внутрисердечном тромбозе).

**Препараты, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определённых клинических ситуациях (при ХСН с ФВ ЛЖ < 40 %):**

- Антиаритмики III класса.
- Амiodарон (соталол) — при желудочковых нарушениях ритма сердца.
- Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (амлодипин, феллодипин) — для контроля артериального давления.
- Внутривенное введение железа (при уровне гемоглобина < 12 г/л и дефиците железа).
- Статины (при ИБС ишемической этиологии).
- Аспирин (при остром коронарном синдроме ≤ 8 недель и после стентирования).
- Цитопротекторы (триметазидин МВ).
- Периферические вазодилататоры.
- (+) инотропные средства (артериальная гипотония, острая диастолическая сердечная недостаточность).

**Основные препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН с ФВ ЛЖ < 40 %:**

#### **А. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ У ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ**

Ведущее место в терапии пациентов с ХСН занимают **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)**, которые применяются у всех пациентов с ХСН I–IV ФК и ФВ ЛЖ < 40 %, включая и бессимптомную дисфункцию ЛЖ, для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния.

---

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с успехом применяются в клинической практике на протяжении более чем 30 лет и на сегодняшний день рассматриваются в качестве «золотого стандарта» лечения ХСН, препаратов первого ряда в лечении артериальной гипертензии, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета.*

---

Уникальность ИАПФ заключается в том, что препараты этой группы оказывают двойной терапевтический эффект: ослабляют агрессивное действие ангиотензина II (прессорное звено) и усиливают защитное действие вазодилатирующего пептида брадикинина (депрессорное звено). Брадикинин ингибирует агрегацию тромбоцитов и циркуляцию ингибитора активатора плазминогена, способствует высвобождению простагландинов, NO и эндотелийзависимого гиперполяризирующего фактора. Кроме того, брадикинин обладает кардиопротективным действием: ограничивает зону инфаркта, уменьшает риск возникновения нарушений ритма, индуцированных ишемией (рис. 54).



Рис. 54. Эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Ангиотензинпревращающий фермент широко распространён в организме. Это интегральный белок плазматической мембраны клеток эндотелиальных, специализированных эпителиальных, нейроэпителиальных, нервных окончаний и репродуктивной системы. Физиологические функции АПФ не ограничиваются его ролью в регуляции сердечно-сосудистой системы. Он участвует в метаболизме ряда биологических активных пептидов и в гематопоезе. АПФ регулирует концентрацию не только ангиотензина II и брадикинина, но и эндогенного антифиброзного пептида *горалатида* — N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP) [30].

Горалатид тормозит пролиферацию гематопоэтических стволовых клеток и ранних прогениторов, синтезируется костным мозгом, обнаруживается в плазме, циркулирующих мононуклеарных клетках и в тех же тканях, что и АПФ. Торможение активности АПФ приводит к увеличению горалатида в плазме в 5–6 раз, в моче — в 40 раз.

Горалатид — важный эндогенный регулятор пролиферации фибробластов и синтеза коллагена в сердце. Кроме того, отмечена уникальная способность горалатида защищать нормальные гематопоэтические стволовые клетки и их предшественники от токсических последствий действия противоопухолевых препаратов и облучения. Это обусловлено тем, что горалатид, блокируя клеточный цикл на ранней стадии, поддерживает примитивные гематопоэтические клетки в состоянии покоя, что и предотвращает их истощение.

Пять ингибиторов АПФ имеют наибольшую доказательную базу по влиянию на прогноз у пациентов с ХСН — каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл, хотя в России зарегистрировано 11 лекарственных средств с показанием для лечения ХСН из-за наличия класс-эффекта (таблица 37).

Таблица 37

**Дозировки ингибиторов АПФ для лечения ХСН (в мг x кратность приёма)**

Препарат	Стартовая доза (мг)	Стартовая доза (при гипотонии)	Терапевтическая доза (мг)	Максимальная доза (мг)
Эналаприл	2,5 x 2	1,25 x 2	10 x 2	20 x 2
Каптоприл	6,25 x 3 (2)	3,125 x 3 (2)	25 x 3 (2)	50 x 3 (2)
Фозиноприл	5 x 1 (2)	2,5 x 1 (2)	10–20 x 1 (2)	20 x 1 (2)
Периндоприл	2 x 1	1 x 1	4 x 1	8 x 1
Лизиноприл	2,5 x 1	1,25 x 1	10 x 1	20 x 1
Рамиприл	2,5 x 2	1,25 x 2	5 x 2	5 x 2
Хинаприл	5 x 1 (2)	2,5 x 1 (2)	10–20 x 1 (2)	40 x 1 (2)
Спирраприл	3 x 1	1,5 x 1	3 x 1	6 x 1
Зофеноприл	7,5 x 1	3,75 x 1	15 x 1	30 x 1
Трандолаприл	1 x 1	0,5 x 1	2 x 1	4 x 1

Каптоприл и эналаприл целесообразно рекомендовать к применению на начальном этапе лечения при подборе и титровании дозы препарата. Короткий период полувыведения ограничивает широкое использование этих средств. В связи с этим для долгосрочного приёма и повышения приверженности лечению следует выбирать ИАПФ с длительным периодом полувыведения и однократным приёмом в сутки.

Липофильный периндоприл, благодаря способности воздействовать на атеросклеротический процесс, является препаратом выбора у пациентов с ХСН ишемического генеза. Гидрофильный лизиноприл с успехом применяется у пациентов с нарушением функции печени, метаболическим синдромом и ожирением, но у пациентов со сниженной функцией почек имеет ограничения к использованию. В связи с тенденцией к развитию почечной недостаточности у лиц с ХСН, особенно старшей возрастной группы, предпочтительно следует отдавать ИАПФ с двойным путём выведения из организма — почки и желудочно-кишечный тракт, к которым относятся фозиноприл и зофеноприл.

ИАПФ следует назначать с минимальной и титровать до максимально переносимой дозировки для адекватного снижения активности РААС.

По возможности необходимо придерживаться рекомендованных «целевых» доз ИАПФ при ведении пациента с ХСН, поскольку они были определены в крупных рандомизированных клинических исследованиях. При невозможности достижения «целевой» дозы, что, как правило, наблюдается у амбулаторных пациентов, особенно с нормальным уровнем АД, достаточно определить поддерживающую дозу препарата.

---

***Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента показаны для длительной терапии ХСН, и обычно эти препараты не рассматриваются в качестве терапии «спасения» для стабилизации состояния при острой декомпенсации.***

---

При применении препаратов этой группы возможно появление ряда нежелательных явлений: артериальная гипотензия, синкопальные состояния, ангионевротический отёк, сухой кашель, гиперкалиемия.

Необходимо проявлять осторожность у пациентов с низким уровнем систолического АД (100 мм рт. ст. и ниже) и дисфункцией почек, оцениваемой по расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При СКФ < 60 мл/мин дозу ИАПФ следует уменьшить наполовину, при СКФ < 30 мл/мин — на 75 %. В этих случаях целесообразно назначение ИАПФ с двойным путём выведения (почки/желудочно-кишечный тракт) — фозиноприл, зофеноприл, спираприл.

---

*Сухой кашель встречается у 5–10 % пациентов, принимающих ИАПФ, и исчезает через 1–2 недели после его отмены. Следует предупредить пациента о важности применения ИАПФ, несмотря на кашель. В случае мучительного и нарастающего кашля ИАПФ отменяются и назначаются АРА.*

---

Целесообразно начинать терапию ИАПФ вечером, в положении лёжа, чтобы снизить до минимума негативные эффекты на артериальное давление. Через 1–2 недели после каждого последующего увеличения дозы следует контролировать АД и содержание электролитов в крови. Абсолютным противопоказанием к назначению ИАПФ являются ангионевротический отёк, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность (тератогенный эффект).

ИАПФ также рекомендованы пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ с целью снижения риска прогрессирования ХСН, госпитализаций и смерти.

Не рекомендовано «внезапное» прекращение приёма ИАПФ, поскольку это может привести к декомпенсации сердечной деятельности, за исключением случаев развития жизнеугрожающих осложнений ИАПФ (например ангионевротический отёк).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, могут ослабить благоприятное действие ИАПФ и усилить нежелательные эффекты у пациентов с ХСН, в частности увеличить вероятность декомпенсации сердечной деятельности и риск госпитализаций. В связи с этим следует избегать назначения препаратов этой группы при ХСН.

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II** могут применяться не только при непереносимости ИАПФ, но и в качестве средства первой линии у пациентов с ХСН I–IV ФК для снижения риска комбинации смерти и госпитализаций по поводу ХСН.

В начале 1970-х годов были идентифицированы рецепторы ангиотензина II, в 1994 году появляется лозартан — первый АРАII, и уже в 1995 году Food and Drugs Administration (США) одобрил этот препарат к применению у пациентов с АГ.

Отличительной чертой АРАII является высокая безопасность, небольшое количество побочных эффектов, в частности кашля, при сравнении



с плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина, что является преимуществом АРАП в сравнении с ИАПФ.

Блокада рецепторов АП II 1-го типа при применении АРАП приводит к увеличению содержания АП II и стимуляции рецепторов АП II 2-го типа (что не уравновешивается стимуляцией рецепторов АП II 1-го типа). Длительная стимуляция рецепторов АП II 2-го типа может запускать процесс апоптоза, подавлять ангиогенез и уменьшать синтез фиброзной ткани, что потенциально способно приводить к подавлению роста коллатеральных сосудов в ответ на ишемию, истончению фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки и повышению вероятности её разрыва.

Эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II представлены на рис. 55.

### Эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II

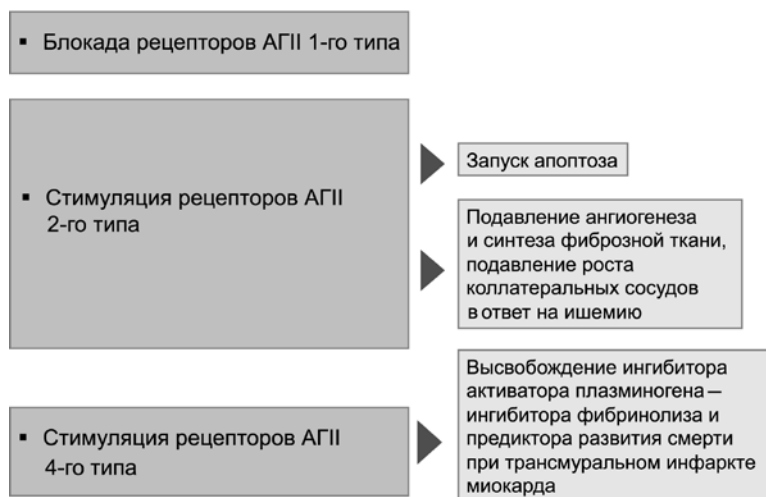


Рис. 55. Эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II

Три лекарственных препарата этой группы рекомендованы к применению для профилактики и лечения ХСН (таблица 38).

Таблица 38

#### Антагонисты рецепторов ангиотензина II, рекомендуемые для профилактики и лечения ХСН

Препарат	Стартовая доза (мг)	Терапевтическая доза (мг)	Максимальная доза (мг)
Кандесартан	4 x 1 раз в день	16 x 1 раз в день	32 x 1 раз в день
Валсартан	40 x 2 раза в день	80 x 2 раза в день	160 x 2 раза в день
Лозартан	25 x 1 раз в день	100 x 1 раз в день	150 x 1 раз в день

Комбинация ИАПФ/АРА не может рассматриваться в качестве стартовой терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, за исклю-

чением случаев клинически выраженной ХСН с низкой ФВ ЛЖ при приёме бета-адреноблокаторов и непереносимости АМКР, поскольку нет доказательств в пользу снижения заболеваемости и смертности пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Отличительными чертами АРАП являются высокая безопасность, небольшое количество побочных эффектов, в частности кашля, при сравнении с плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина, что является преимуществом АРАП при сравнении с ИАПФ.

**Бета-адреноблокаторы** рекомендованы к назначению во всех случаях стабильного течения ХСН с целью улучшения клинической симптоматики, уменьшения госпитализаций и улучшения выживаемости пациентов.

Совместное назначение ИАПФ и БАБ обеспечивает взаимодополняющий эффект при начале лечения пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ.

БАБ за счёт блокады бета-адренорецепторов сердца препятствуют действию на них катехоламинов. Подавляя активность аденилатциклазы клеточной мембраны за счёт связывания с G-белками, БАБ тормозят синтез внутриклеточного трансмиттера действия катехоламинов — цАМФ. БАБ уменьшают влияние катехоламинов на миокард, замедляют спонтанную диастолическую деполаризацию и атриовентрикулярную проводимость. В результате действия БАБ снижается ЧСС, потребность миокарда в кислороде и улучшается кровоснабжение миокарда. Действие БАБ приводит к уменьшению частоты синусовой импульсации и эктопической активности миокарда с дальнейшим снижением риска аритмий, включая и жизнеугрожающие. Блокада бета-адренорецепторов в юктагломерулярном аппарате почек на фоне приёма БАБ снижает секрецию ренина и активность РААС, благодаря чему также реализуется гипотензивное действие.

Начинать лечение БАБ следует с минимальных доз (1/8 от терапевтической) с последующим постепенным повышением их до целевых терапевтических (таблица 39).

Таблица 39

**Бета-адреноблокаторы, применяемые при лечении ХСН**

Препарат	Стартовая доза (мг)	Этапы титрования (мг/сут)	Терапевтическая доза (мг)	Максимальная доза (мг)
Бисопролол	1,25 x 1	2,5–3,75–5–7,5–10	10 x 1	10 x 1
Метопролола сукцинат	12,5 x 1	10–15–30–50–75–100	100 x 1	200 x 1
Карведилол	3,125 x 2	6,25–12,5–25–50	25 x 2	25 x 2
Небиволол *	1,25 x 1	2,5–5–7,5–10	10 x 1	10 x 1

*Примечание:* \* — у пациентов старше 70 лет.

При хорошей переносимости доза БАБ удваивается не чаще, чем один раз в 2 недели. Клиническое улучшение может проявиться лишь через 2–3 месяца после начала лечения этими препаратами.

Бета-адренорецепторы находятся не только в миокарде и почках, но и в сосудах, бронхах, поджелудочной железе, жировой ткани. Блокада этих рецепторов приводит к развитию ряда нежелательных эффектов. Блокирование рецепторов в бронхах вызывает бронхоспазм, в сосудах — периферическую вазоконстрикцию, в поджелудочной железе — уменьшение выработки инсулина, в жировой ткани — замедление липолиза, что определяет круг противопоказаний к применению БАБ.

В связи с этим в процессе подбора дозы БАБ возможно появление проходящих гипотонии, брадикардии и (или) ухудшение сердечной недостаточности, поэтому необходимо их своевременное выявление и устранение. Критериями прекращения увеличения суточной дозы считаются снижение систолического АД менее 85 мм рт. ст., урежение ЧСС менее 50 уд/мин, усиление симптомов сердечной недостаточности.

При развитии гипотонии и брадикардии следует уменьшить дозы принимаемых препаратов либо полностью их отменить. В случае нарастания явлений сердечной недостаточности в первую очередь необходимо увеличить дозу диуретиков и ИАПФ. При неэффективности этой меры доза БАБ должна быть временно снижена. По достижении стабильного состояния пациента необходимо вновь возобновить лечение и/или продолжить титрование дозы препарата.

---

***Общепринятые противопоказания к назначению БАБ:***

- *бронхиальная астма;*
  - *атриовентрикулярная блокада II–III степени;*
  - *тяжёлый облитерирующий эндартериит;*
  - *симптомная брадикардия (< 50 уд/мин);*
  - *симптомная артериальная гипотония (< 85 мм рт. ст.).*
- 

Одной из проблем при выборе БАБ является появление или усиление бронхообструкции, поскольку блокируются не только  $\beta_1$ -адренорецепторы, обеспечивающие антиангинальный и гипотензивный эффект, но и  $\beta_2$ -адренорецепторы, что приводит к спазму средних и мелких бронхов, ухудшению вентиляции лёгких и гипоксемии, клинически манифестирующей нарастанием одышки. Поэтому степень кардиоселективности (влияние на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы) БАБ имеет решающее значение при выборе конкретного препарата при бронхолёгочной патологии. Для метопролола сукцината это соотношение составляет 1 : 20; для бисопролола — 1 : 75. Небиволол превосходит бисопролол по кардиоселективности более чем в три раза.

Кардиоселективные БАБ не противопоказаны пациентам с ХОБЛ при сопутствующей сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Кардиоселективные БАБ, воздействующие только на  $\beta_1$ -адренорецепторы, позволяют свести к минимуму побочные эффекты, связанные с воздействием на  $\beta_2$ -адренорецепторы. Такими препаратом являются небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат. Небиволол обладает рядом клинически значимых свойств, которые выделяют его среди других БАБ. К ним относятся высокая  $\beta_1$ -селективность, отсутствие внутренней симпатомиметической активности и блокирующего действия на  $\beta_3$ -адренорецепторы, липофиль-

ность. Последнее качество небиволола имеет особое значение при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, так как за счёт проникновения через клеточные мембраны липофильные препараты оказывают и органопротективное действие.

Применение БАБ при сахарном диабете и ХСН — важнейший компонент лечения таких пациентов. Обусловлено это коррекцией высокого тонуса симпатической нервной системы (СНС), возникающего на фоне гиперинсулинемии, а нарушение эндотелийзависимой вазодилатации является одним из механизмов развития инсулинорезистентности. В связи с этим предпочтение отдаётся БАБ с вазодилатирующим эффектом, которые не ухудшают толерантности к глюкозе, в частности карведилолу и небивололу, улучшающим чувствительность периферических тканей к инсулину.

Следует предупредить пациента о недопустимости самостоятельного прекращения приёма БАБ из-за высокого риска возникновения синдрома отмены/рикошета, что может усилить ишемию миокарда, развитие инфаркта миокарда и нарушений ритма/проводимости сердца.

При непереносимости БАБ пациентам с ХСН II–IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом с ЧСС более 70 ударов в минуту рекомендовано назначение *ивабрадина* — селективного блокатора I<sub>f</sub>-каналов синусового узла, что позволяет регулировать активность пейсмейкерных клеток. Этот препарат урежает ЧСС и не влияет на уровень АД, улучшает клиническое состояние и качество жизни пациентов [31].

Ивабрадин также рекомендован в качестве препарата выбора при сердечной недостаточности с ФВ ЛЖ ≤ 35 %, при синусовом ритме с ЧСС ≥ 70 уд/мин и госпитализацией в течение предшествующего года по поводу прогрессирования ХСН для снижения риска смерти и госпитализаций.

---

***Противопоказания к применению ивабрадина:***

- ***острый коронарный синдром, ТИА/инсульт, тяжёлая гипотензия;***
  - ***тяжёлая печёночная или почечная недостаточность (нет данных о фармакокинетике и безопасности применения препарата при клиренсе креатинина < 15 мл/мин);***
  - ***беременность и лактация;***
  - ***установленная аллергическая реакция или лекарственная непереносимость.***
- 

При выборе ивабрадина необходимо настороженно относиться к пациентам, имеющим ХСН IV ФК по NYHA, текущее или недавнее (менее 4 недель) обострение ХСН, ЧСС в покое < 50 уд/мин, умеренную печёночную недостаточность, хронические заболевания сетчатки, включая пигментный ретинит, а также помнить о потенциальном риске развития брадикардии и/или увеличения длительности интервала QT в результате брадикардии при приёме верапамила/дилтиазема; БАБ; дигоксина, амиодарона и препаратов-ингибиторов изофермента CYP3A4 цитохрома P450:

- противогрибковые азолы (кетоконазол, итраконазол);
- антибиотики группы макролидов (klarитромицин, эритромицин, азитромицин);

- ингибиторы ВИЧ-протеаз (нелфинавир, ритонавир);
- антидепрессанты (например пароксетин).

---

***Ивабрадин может сочетаться с бета-адреноблокаторами, но при фибрилляции предсердий он неэффективен.***

---

Ивабрадин рекомендовано начинать с минимальной дозировки (5 мг 2 р/д), в возрасте старше 75 лет — с 2,5 мг 2 р/д. В зависимости от ЧСС в покое суточная дозировка может быть повышена до 7,5 мг 2 р/д, снижена до 2,5 мг 2 р/д или препарат может быть отменён. Увеличение дозировки возможно не чаще, чем раз в 2 недели. Целевой дозой ивабрадина является 7,5 мг 2 р/д, а в случае её непереносимости — максимально переносимая доза в зависимости от ЧСС в покое. При ЧСС в покое 50–60 уд/мин должна быть сохранена текущая дозировка.

При ЧСС менее 50 ударов в минуту или появлении симптомов брадикардии дозировка ивабрадина должна быть уменьшена вплоть до отмены препарата.

Если на фоне приёма ивабрадина у пациента развивается постоянная/персистирующая форма ФП, то необходимо отменить препарат.

*Зрительные феномены* при приёме ивабрадина нередко являются временными, проходят в течение нескольких месяцев после начала терапии и не связаны с дисфункцией сетчатки. Если зрительные феномены приводят к дискомфорту пациента, следует прекратить приём ивабрадина.

В случае непереносимости лактозы или галактозы (как одного из компонентов таблеток ивабрадина) при наличии симптомов также может возникнуть необходимость в прекращении приёма препарата.

**Антагонисты минералкортикоидных рецепторов** применяются наряду с ИАПФ и БАБ для лечения у пациентов с ХСН II–IV ФК с целью снижения риска смерти и госпитализаций.

Основными представителями АМКР являются *спиронолактон* и *эплеренон*.

*Калия канреноат* является средством как для парентерального введения, так и для приёма внутрь (в некоторых странах). Антиредемулирующие свойства калия канреноата оценивали у пациентов с лёгким течением ХСН, после перенесенного инфаркта миокарда, но в крупных рандомизированных исследованиях этот препарат не изучали. В связи с этим калия канреноат, в отличие от спиронолактона и эплеренона, реже применяется при лечении пациентов с ХСН.

Представитель третьего поколения нестероидных АМКР *финеренон* в настоящее время изучается в исследовании FINESSE-HF (Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety to Eplerenone in Patients with Heart Failure) в сравнении с эплереноном у более чем 3600 пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ с сахарным диабетом 2 типа и/или с ХБП [32].

Международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [33], которое проводилось в 674 центрах 37 стран мира, с участием 6632 пациентов (3319 — в группу приёма эплеренона, 3313 —

в группу стандартной терапии), перенёсших ИМ, с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  и признаками застоя, показало, что применение эплеренона способствовало снижению общей смертности на 15 %, сердечно-сосудистой смертности — на 17 %, ВСС — на 21 %.

В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы EMPHASIS-HF [34] с участием 2737 пациентов в возрасте 55 лет и старше с ХСН II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ  $< 35\%$  эплеренон назначали в начальной дозе 25 мг/сутки (1-я группа) с титрацией до 50 мг/сутки через 4 недели на фоне комплексной терапии ИАПФ, АРА и БАБ в максимально переносимой дозе. Группу контроля составили пациенты, получавшие плацебо. Промежуточный анализ через 21 месяц от начала исследования показал значимое снижение летальности от сердечно-сосудистых причин и снижение количества госпитализаций.

Альдостерон секретируется в клубочковой зоне надпочечников, стимулирует реабсорбцию натрия и экскрецию калия в почечных канальцах, что позволило рассматривать его в качестве минералокортикоидного гормона. За счёт снижения перфузии почек, повышения активности ангиотензина II и адренкортикотропного гормона происходит стимуляция высвобождения альдостерона. При сердечной недостаточности уровень альдостерона в плазме крови может достигать 300 нг/дл, что практически в 60 раз выше показателей, наблюдаемых в норме (5–15 нг/дл) [35].

Альдостерон задерживает натрий и воду в организме, способствует развитию гиперволемии и застою жидкости. Альдостерон является фактором развития кардиального фиброза — одного из важнейших элементов ремоделирования сердца и прогрессирования ХСН. Эффекты альдостерона реализуются за счёт модуляции экспрессии генов в клетке при связывании с минералокортикоидными рецепторами, расположенными в эпителиальных клетках канальцев почек и надпочечников, а также в неэпителиальных клетках гиппокампа, эндотелия и гладкомышечных клетках сердца. Взаимодействие альдостерона с минералокортикоидными рецепторами способствует эндотелиальной дисфункции, усилению тромбоза, снижению сосудистого комплаенса, барорецепторной функции, миокардиальному и сосудистому фиброзу [36]. В эксперименте показано, что стимуляция минералокортикоидных рецепторов приводит к увеличению уровня матричного клеточного белка остеопонтина, усиливающего фиброз и диастолическую дисфункцию миокарда [37].

Адипозная ткань стимулирует секрецию альдостерона, опосредующего дифференцировку адипоцитов, способствуя адипогенезу и воспалению [38].

Накапливается всё больше доказательств в пользу того, что альдостерон может опосредовать и усугублять повреждающее действие ангиотензина II. Поскольку ИАПФ и АРАII уменьшают концентрацию альдостерона в плазме, при их применении, независимо от дозы, возможен «эффект ускользания альдостерона». Возможно, что этот феномен объясняется синтезом альдостерона не только клубочковой зоной надпочечников, но и клетками эндотелия и кардиомиоцитами, на которые не влияют эти группы лекарственных препаратов. В связи с этим вполне очевидно, что необходима более полная блокада выработки альдостерона для уменьше-

ния риска прогрессирования повреждения органов-мишеней у пациентов, в частности с ХСН.

Раннее назначение АМКР принципиально необходимо у пациентов с ХСН и перенесённым инфарктом миокарда в анамнезе за счёт доказанной у них способности замедлять ремоделирование миокарда ЛЖ. В этой ситуации предпочтительно применение эплеренона из-за менее выраженной вероятности возникновения побочных эффектов [39].

АМКР рекомендованы в комплексной диуретической терапии пациентов при декомпенсации сердечной деятельности для увеличения диуреза и преодоления рефрактерности к тиазидным и петлевым диуретикам. В этой ситуации АМКР назначают в высоких дозах (150–300 мг в сутки) в течение 1–3 недель до достижения компенсации. Критериями эффективности применения АМКР в комплексном лечении упорного отёчного синдрома являются увеличение диуреза в пределах 20–25 %, уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печёночного» запаха изо рта.

В период компенсации АМКР применяют в небольших дозах (12,5–50 мг в сутки) в качестве нейрогуморальных модуляторов, которые более полно блокируют РААС и благодаря этому улучшают течение заболевания и прогноз [40, 41] (рис. 56).

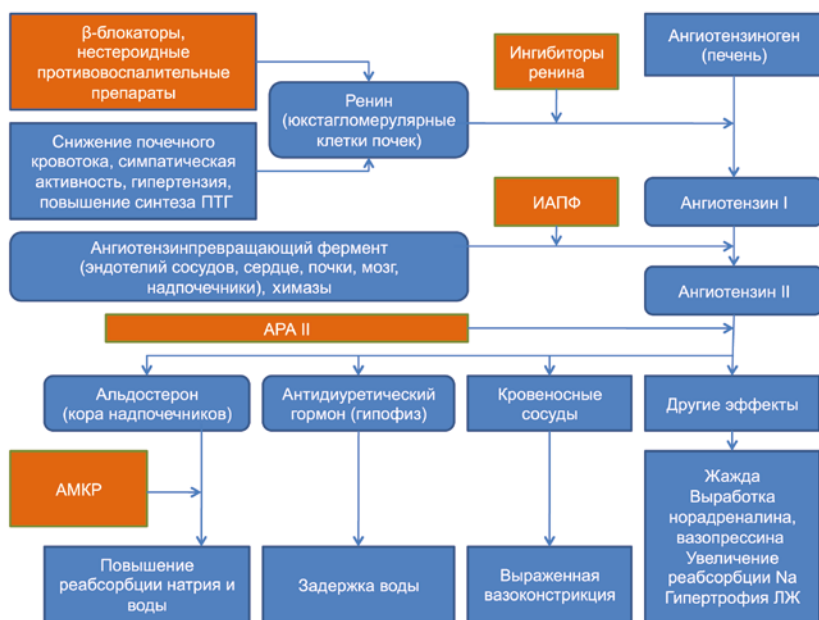


Рис. 56. Локализация действия и эффекты на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему основных лекарственных препаратов; где: АД — артериальное давление; ПТГ — паратиреоидный гормон; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ЛЖ — левый желудочек

Спиронолактон является неселективным АМКР и имеет высокую тропность к андрогенным и прогестероновым рецепторам, приводя к таким не-

желательным эффектам, как гинекомастия и импотенция у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин.

Эплеренон имеет большую тропность к альдостероновым рецепторам, а его аффинность к прогестероновым и андрогеновым рецепторам в 100 и 1000 раз, соответственно, ниже, чем у спиронолактона, в связи с чем побочные эффекты при применении этого препарата регистрируются реже. Ряд препаратов, таких как кетоконазол, ритонавир, кларитромицин, эритромицин, азитромицин, верапамил, дигоксин, циклоспорин, а также грейпфрутовый сок могут увеличить концентрацию эплеренона в крови из-за подавления активности ферментов СУР3А4, что следует учитывать при назначении данного препарата (таблица 40).

Таблица 40

**Фармакологические особенности спиронолактона и эплеренона**

	Спиронолактон	Эплеренон
Селективность к минералокортикоидным рецепторам	Нет	Да
Всасывание	100 % биодоступность (с пищей)	69 %
Распределение	90 % связь с белками	50 % связь с белками
Метаболизм	В печени, активные метаболиты (канренон)	Цитохром P450 3A4 (неактивный метаболит)
Выделение	Преимущественно почками. Период полувыведения — 13–24 ч. Выводится почками (50 % — в виде метаболитов, 10 % — в неизменном виде), частично — через кишечник.	Преимущественно почками. Период полувыведения 3–5 ч. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека не идентифицированы. В неизменном виде с мочой и калом выводится менее 5 % дозы эплеренона.
Лекарственные взаимодействия	Фармакодинамические взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые также повышают уровень калия: калийсберегающие диуретики, соли калия, НПВС, пентамидин, дроспиренон, триметоприм, гепарин, йодид калия, циклоспорин.	Цитохром P450 3A4. Концентрация эплеренона увеличивается в присутствии ингибиторов СУР3А4 (кетоконазол, эритромицин, кларитромицин, азитромицин). Фармакодинамические взаимодействия с препаратами, которые повышают уровень калия в сыворотке, как указано для спиронолактона.

Клинический эффект эплеренона объясняется благоприятными электролитными изменениями, уменьшением интерстициального фиброза миокарда, оксидативного стресса, улучшением эндотелиальной функции, снижением агрегации тромбоцитов, повышением активности металлопротеиназ и симпатoadренальной системы. Важен тот факт, что альдостерон связывается не только со своими специфическими рецепторами в миокарде, макро-



фагах, но и с фибробластами. В результате этого взаимодействия усиливается синтез и накопление коллагена III типа, что способствует повышению жёсткости миокарда, развитию периваскулярного и интерстициального фиброза, ремоделированию миокарда и артериального русла. Ухудшение вазомоторного резерва коронарных сосудов, кровоснабжения миокарда приводит к гибели кардиомиоцитов, ускоряя процесс фиброза, диастолической и систолической дисфункции [42].

Гиперкалиемия является наиболее частым побочным эффектом терапии АМКР. Существенными факторами риска развития клинически выраженной гиперкалиемии рассматриваются расчётная СКФ  $< 45$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и/или уровень калия  $> 4,5$  ммоль/л на фоне приёма оптимальной дозы диуретика для данной функции почек [43]. В таких условиях гиперкалиемия действительно является нередким осложнением терапии блокаторами РААС и частой причиной прекращения лечения или же основанием для применения субоптимальных доз лекарственных препаратов. Ситуация осложняется тем, что именно блокаторы РААС доказали своё влияние на снижение смертности, частоты госпитализаций и замедление прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ХСН [44, 45].

Дополнительный анализ исследования EMPHASIS-HF показал, что эплеренон сохраняет свою эффективность при уровне сывороточного калия до 5,5 ммоль/л. Возможно, польза терапии эплереноном перевешивает риск развития гиперкалиемии. Эти данные легли в основу рекомендаций по уменьшению дозы АМКР у пациентов со СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или уровне калия  $> 5,5$  ммоль/л и прекращению приёма АМКР при СКФ  $< 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или при уровне калия  $> 6$  ммоль/л [40].

В группу риска развития гиперкалиемии входят пациенты в возрасте старше 75 лет с уровнем СКФ  $< 60$  мл/мин, сахарным диабетом и АД  $> 123$  мм рт. ст. У пациентов группы риска приём эплеренона способствовал увеличению уровня калия  $> 5,5$  ммоль/л, однако превышение калия  $> 6,0$  ммоль/л не наблюдалось ни у одного пациента, включая и госпитализации в связи с гиперкалиемией, отмену препарата из-за гиперкалиемии и госпитализаций по поводу нарушения функции почек [46]. Авторы сделали заключение, что эплеренон является достаточно эффективным препаратом в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и сердечно-сосудистой смертности не только в изучаемой популяции пациентов, но и в группе высокого риска развития гиперкалиемии.

Следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях по изучению эплеренона (EPHESUS, EMPHASUS-HF) не было зарегистрировано летальных исходов в результате гиперкалиемии.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости контроля уровня калия крови и функции почек в зависимости от клинического состояния, возраста пациента и сопутствующей патологии при назначении АМКР.

Что касается гинекомастии, то этот симптом, ввиду селективности эплеренона, является более необычным и встречается менее чем у 1 % пациентов. Согласно данным исследований EPHESUS и EMPHASIS-HF, гинекомастия регистрировалась у 0,5 % и у 0,7 % мужчин, принимавших эплеренон. Аффинность эплеренона к рецепторам андрогенов в 370 раз ниже, чем

у спиронолактона, и даже при приёме высокой дозы препарат не связывается с рецепторами прогестерона и глюкокортикостероидов.

При выявлении у пациента с ХСН гинекомастии следует помнить, что существует ряд заболеваний, повышающих риск её развития. Тем более, что большинство пациентов с ХСН в наши дни составляют лица старшего возраста, имеющие большое количество сопутствующей патологии [47]. Инактивация стероидных гормонов происходит в основном в печени, в почках и реже — в кишечнике. Нарушение функционирования этих органов может способствовать нарушению метаболизма стероидных гормонов и повысить их концентрацию в крови. Помимо этого повышение уровня эстрогенов может наблюдаться при приёме препаратов, содержащих эстрогены и обладающих эффектами эстрогенов или антиандрогенов: генистеин, 8-пре-нилларингенин и другие. Применение наркотических средств, амфетамина, противоопухолевых препаратов, блокаторов медленных кальциевых каналов, диазепам, наперстянки, хорионического гонадотропина, ингибиторов АПФ, изониазида, кетоконазола, метилдопы, метронидазола, трициклических антидепрессантов также может вызвать развитие гинекомастии.

---

*Итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин, эритромицин, азитромицин, верапамил, дигоксин, циклоспорин, а также грейп-фрутовый сок могут увеличить концентрацию эплеренона в крови из-за подавления активности ферментов СYP3A4.*

---

Следует предупредить пациента, назначая АМКР, о необходимости обращения за помощью к врачу в случае возникновения диареи, рвоты или инфекции с высокой температурой, приводящих к интенсивной потливости, поскольку увеличивается риск дегидратации и электролитного дисбаланса.

Препарат **сакубитрил/валсартан (С/В)**, сочетающий в себе блокатор непрямого ангиотензина (нейтральная эндопептидаза; энкефалиназа; энкефалиназа А) и АТ<sub>1</sub>-рецепторов, в 2016 году был включён в национальные и международные клинические рекомендации для лечения пациентов с симптомами ХСН II–IV ФК при ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  в качестве альтернативы ИАПФ с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [48].

Неприлизин (нейтральная эндопептидаза; энкефалиназа; энкефалиназа А) — цинкзависимая металлопептидаза, вырабатываемая эндотелием сосудов и обнаруживаемая во многих тканях организма. Неприлизин катализирует деградацию гетерогенной группы пептидов с вазодилатирующими свойствами, включающими НУП, ангиотензин II, брадикинин, Р-субстанцию, адреномедуллин, вазоактивный интестинальный полипептид и эндотелин-1, что приводит к активации нейрогуморальных систем, вазоконстрикции, задержке натрия и патологическому ремоделированию сердечно-сосудистой системы.

Показано, что высокий уровень циркуляции неприлизина положительно ассоциируется с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью при сердечной недостаточности. Растворимый неприлизин определялся

у 1069 амбулаторных пациентов с ХСН, которые находились под наблюдением на протяжении 4,1 лет. Медиана концентрации неприлизина составила 0,642 нг/мл (0,385–1,219), но у 165 пациентов (14,6 %) уровень неприлизина был ниже референсных значений. Регрессионный анализ показал, что медиана значений концентрации неприлизина ассоциировалась с комбинированной конечной точкой — сердечно-сосудистой смертностью (ОШ 1,19;  $p = 0,002$ ) и госпитализациями в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 1,17;  $p = 0,001$ ) [49].

Известно, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний ассоциируется с дисрегуляцией системы НУП, а при ХСН наблюдаются аномалии функционирования гормонов этой системы. В связи с этим для потенцирования системы НУП с целью достижения дополнительного гипотензивного и протективного кардиоренального эффектов возможно применение ингибиторов НЭП.

Ингибирование неприлизина приводит к усилению натрийуретического, диуретического и вазодилатирующего эффектов эндогенного НУП и в результате — к снижению АД. Однако неприлизин участвует в деградации и других вазоактивных пептидов, в частности ангиотензина I, ангиотензина II и эндотелина-1. Поэтому баланс эффектов воздействия на сосудистый тонус ингибиторов неприлизина переменный и зависит от преобладания констрикторных и дилатирующих влияний. В этой связи сочетание эффектов ИАПФ/АРА и ингибиторов неприлизина может существенно потенцировать гемодинамические и антипролиферативные эффекты в результате комплементарного механизма действия.

Ряд экспериментальных исследований показал, что одновременная блокада ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина более эффективна, чем изолированное подавление активности этих систем. Однако результаты клинических исследований продемонстрировали развитие выраженного ангионевротического отёка при сочетанном применении этих двух препаратов [50].

Кандоксатрил был первым препаратом, подавляющим выработку НЭП, но его клиническая эффективность оказалась недостаточной в силу повышения как предсердного НУП, так и ангиотензина II. Помимо этого приём кандоксатрила не сопровождался гипотензивным эффектом у пациентов с артериальной гипертензией и усиливал сосудистую резистентность (системную и лёгочную) у пациентов с сердечной недостаточностью. Омапатрилат был первым ингибитором неприлизина и АПФ с лучшим, по сравнению с кандоксатрилом, гипотензивным профилем, а также влиянием на сосудистую резистентность. Его эффективность и безопасность (в дозе 40 мг 1 раз в сутки) по сравнению с эналаприлом (10 мг 2 раза в сутки) оценивалась в многоцентровом клиническом исследовании OVERTURE с участием 5770 пациентов с ХСН (II–IV ФК NYHA) [51]. Конечная точка (комбинированный риск летального исхода и госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью) не различалась в двух группах пациентов. Ангионевротический отёк встречался чаще у пациентов, принимавших омапатрилат (0,8 % по сравнению с 0,5 % в группе приёма эналаприла). Однако эта разница оказалась существенно выше в исследовании OCTAVE у лиц

с артериальной гипертензией (2,2 % по сравнению с 0,7 % при приёме эналаприла) [52]. В связи с этим для минимизации риска развития тяжёлого ангионевротического отёка был синтезирован комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила (АНУ377) и АРАII — валсартана.

При приёме внутрь сакубитрил/валсартан распадается на пролекарство сакубитрил (молекула АНУ377), который в дальнейшем метаболизируется в активный ингибитор неприлизина LBQ657, и валсартан (рис. 57).

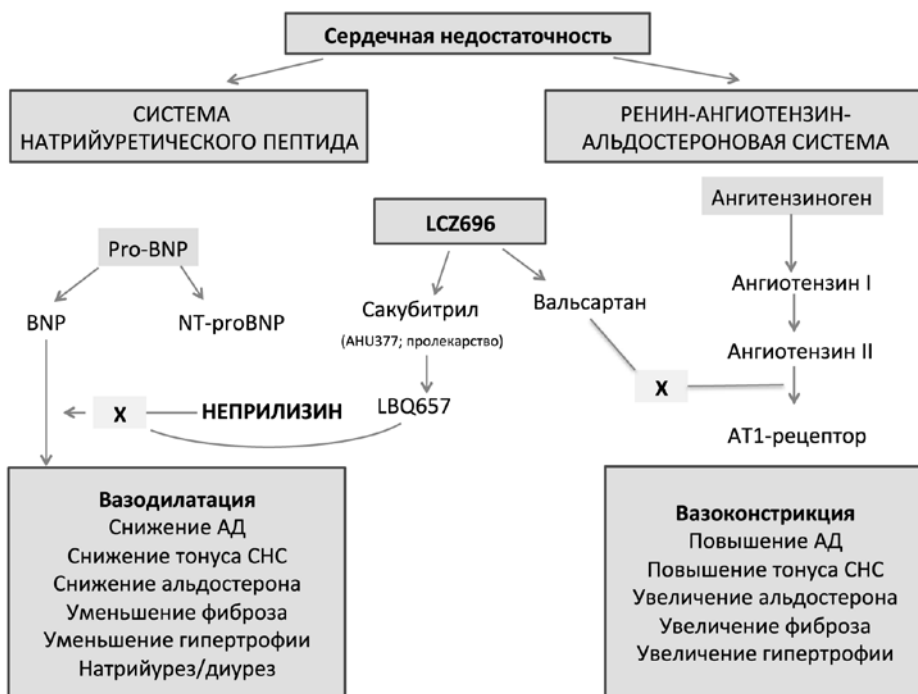


Рис. 57. Механизм действия сакубитрила/валсартана

*Примечание:* BNP — мозговой натрийуретический пептид, AT — ангиотензин, АД — артериальное давление, СНС — симпатическая нервная система.

Эффективность и безопасность сакубитрила/валсартана была изучена в международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) [53]. В исследование было включено 8442 пациентов в возрасте 18 лет и старше с ХСН II–IV ФК NYHA, с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , уровнем мозгового НУП не менее 150 пкг/мл (или NT-proBNP не менее 600 пкг/мл).

Исследование было преждевременно остановлено из-за очевидного преимущества препарата LCZ696. Применение сакубитрила/валсартана в дозе 200 мг 2 раза в сутки при медиане наблюдения 27 месяцев (с декабря 2009 года по март 2014 года) оказалось более эффективным, чем энала-

прила в дозе 10 мг 2 раза в сутки, как для снижения частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН, так и летального исхода (ОШ 0,80;  $p < 0,001$ ). В группе сакубитрила/валсартана и эналаприла было госпитализировано 12,8 % и 15,6 % пациентов соответственно (ОШ 0,79;  $p < 0,001$ ), общая смертность достигала 17 % и 19,8 % соответственно (ОШ 0,84;  $p < 0,001$ ). По сравнению с эналаприлом приём сакубитрила/валсартана позволил уменьшить число госпитализаций на 21 % ( $p < 0,001$ ), а также значительно меньшей была выраженность клинических симптомов ХСН ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что среди пациентов, принимавших LCZ696, чаще регистрировались артериальная гипотензия и клинически не выраженный ангионевротический отёк, но реже — почечная недостаточность, гиперкалиемия и кашель, по сравнению с группой пациентов, принимавших эналаприл.

Мировым научным медицинским сообществом полученные данные были восприняты как прорыв в области лечения сердечной недостаточности. Результаты исследования PARADIGM-HF позволили рассматривать сакубитрил/валсартан в качестве альтернативы ИАПФ при сохранении клинических симптомов ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35$  % у амбулаторных пациентов, принимающих в оптимальной дозе ИАПФ/АРАП + БАБ + АМКР, с целью снижения риска госпитализаций в связи с декомпенсацией СН и летального исхода (класс I, уровень В).

Данный препарат вызывает интерес у многих исследователей, и на сегодняшний день в мире ведутся клинические исследования, посвящённые его безопасности и эффективности в группах пациентов с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ, у пациентов пожилого возраста и детей, у лиц с острой СН и после перенесённой декомпенсации ХСН.

Результаты мультицентрового двойного слепого сравнительного исследования PARAGON-HF не оправдали ожиданий относительно благоприятного влияния на прогноз пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,75–1,01;  $p = 0,06$ ). Помимо этого, у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, чаще встречались гипотензия и ангионевротический отёк, реже — гиперкалиемия [54].

Интересные данные представлены авторами исследования PIONEER-HF, посвящённого сравнению сакубитрила/валсартана с эналаприлом у пациентов с декомпенсированной СН ( $n = 440$ ) [55]. Было подтверждено, что начало приёма сакубитрила/валсартана в госпитальных условиях является залогом более низкой дозы этого препарата в будущем. Как показали результаты, сакубитрил/валсартан в более низкой дозе (50 мг/12 ч) чаще принимали госпитализированные пациенты (80 %), в отличие от амбулаторных (48,8 %);  $p < 0,001$ . Было сделано заключение, что если пациент начинает приём сакубитрила/валсартана в амбулаторных условиях, то данный факт возможно рассматривать в качестве предиктора применения более высокой дозы в будущем (100 или 200 мг 2 раза в день) (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,7–5,6;  $p < 0,001$ ).

Место сакубитрила/валсартана в современном лечении пациентов с ХСН представлено на рис. 58.

## Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности

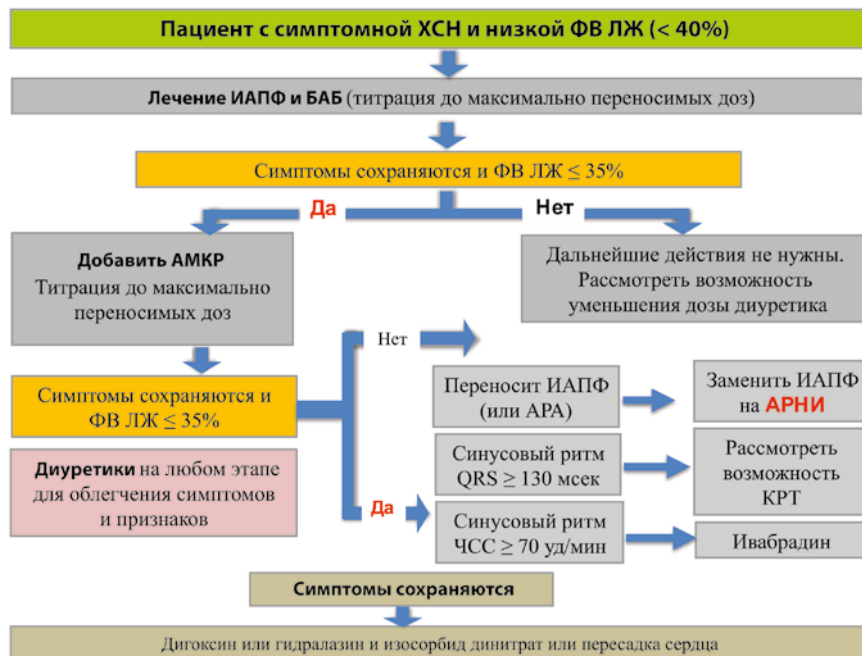


Рис. 58. Место сакубитрила/валсартана в современном лечении сердечной недостаточности, где: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

Начальная доза сакубитрила/валсартана составляет 49/51 мг 2 раза в день, целевая — 97/103 мг 2 раза в день. Рекомендации по началу лечения сакубитрилом/валсартаном при ХСН и низкой ФВ ЛЖ представлены на рис. 59.

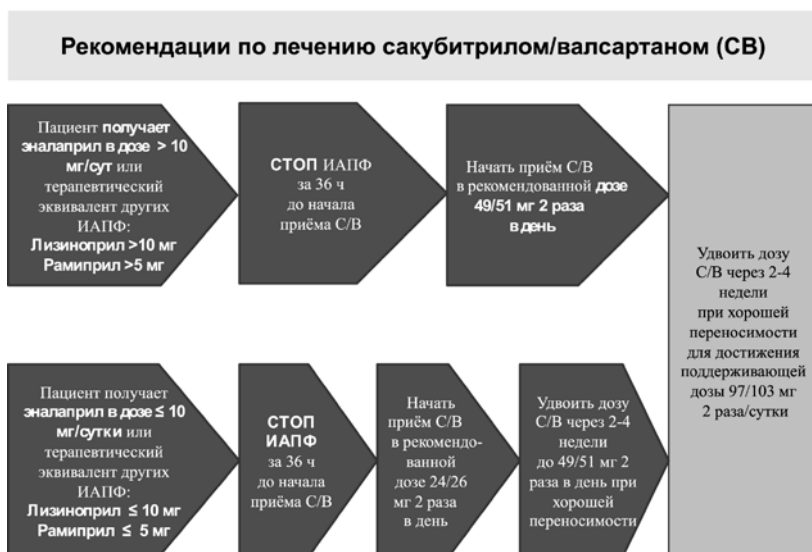


Рис. 59. Рекомендации по началу лечению сакубитрилом/валсартаном при ХСН с низкой ФВ ЛЖ

Таким образом, ингибиторы неприлизина и рецепторов ангиотензина II представляют собой наиболее современный и эффективный класс лекарственных препаратов, который продолжает изучаться в доклинических и клинических исследованиях. Двойная блокада рецепторов ангиотензина II и неприлизина может оказывать благоприятные клинические воздействия не только при лечении сердечной недостаточности, но и ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

### Б. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОПРЕДЕЛЁННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Задержка жидкости в организме и формирование отёчного синдрома являются наиболее типичными проявлениями сердечной недостаточности, поэтому дегидратационная терапия является важнейшим компонентом успешного лечения пациентов. Эти рекомендации распространяются абсолютно на все группы пациентов, независимо от фракции выброса левого желудочка.

**Диуретики** показаны пациентам со II–IV ФК при отёчном синдроме для уменьшения выраженности клинических симптомов и признаков ХСН, а также снижения риска госпитализаций (класс I, уровень C) (таблица 41).

Таблица 41

#### Показания и дозы диуретиков, используемых у пациентов с сердечной недостаточностью

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность действия
Тиазидные	Гидрохлортиазид	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)	2,5 мг х 1–2	200 мг/сутки	6–12 часов
	Индапамид СР	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	1,5 мг х 1	4,5 мг/сутки	36 часов
	Хлорталидон	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	12,5 мг х 1	100 мг/сутки	24–72 часа
Петлевые	Фуросемид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	20 мг х 1–2	600 мг/сутки	6–8 часов
	Буметанид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	0,5 мг х 1–2	10 мг/сутки	4–6 часов
	Этакриновая кислота	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	25 мг х 1–2	200 мг/сутки	6–8 часов
	Торасемид*	I–II ФК	2,5 мг х 1	5 мг/сутки	14–18 часов
	Торасемид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	10 мг х 1	200 мг/сутки	14–18 часов
Ингибиторы карбоангидраз	Ацетазоламид	Лёгочно-сердечная недостаточность, апноэ во сне, резистентность к активным диуретикам (алкалоз)	250 мг х 1–3–4 дня с перерывами 10–14 дней*	750 мг/сутки	12 часов

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность действия
Калийсберегающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг x 2	300 мг/сутки	До 72 часов
	Триамтерен***		50 мг x 2	200 мг/сутки	8–10 часов

*Примечание:* ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс; \* — при выраженном апноэ во сне ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 час до сна; \*\* — применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками именно в качестве *калийсберегающего диуретика*; \*\*\* — применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне лечения активными диуретиками при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона

У пациентов с низкой ФВ ЛЖ при наличии признаков застоя диуретики рекомендованы к назначению с ИАПФ (или АРА), БАБ и АМКР. Пациенты могут самостоятельно корректировать дозу диуретиков в зависимости от клинической картины (симптомы/признаки застоя и ежедневное измерение массы тела).

У некоторых пациентов без клинических симптомов с эвулемией/гиповолемией диуретическая терапия может временно прекращаться.

При терапии диуретиками различают активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую фазы.

В активной фазе превышение диуреза над принятой жидкостью должно составлять 1–2 литра в сутки, при ежедневном снижении веса приблизительно на 1 кг. Для предупреждения возникновения венозных тромбозов и связанных с ними неблагоприятных последствий не следует стремиться к быстрому устранению отёков при назначении этих препаратов. Поэтому в поддерживающей фазе диурез должен быть обязательно сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении диуретиков.

При выборе диуретиков рекомендуется придерживаться приводимого ниже алгоритма в зависимости от тяжести ХСН (рис. 60).

Лечение диуретиками начинают с применения слабейшего из эффективных лекарственных препаратов у пациента. При ХСН II ФК следует отдавать предпочтение небольшим дозам петлевого диуретика торасемида (2,5–5 мг) или тиазидным диуретикам, рассматриваемым как стартовые препараты для лечения отёчного синдрома.

При длительном поддерживающем лечении пациентов со II–IV ФК ХСН применяются петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, буметанид), которые являются основой лечения отёчного синдрома у пациентов всех возрастных групп и направлены на достижение и поддержание эвулемии при хронической и достижения дегидратации — при острой сердечной недостаточности.

Клинические рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью свидетельствуют о том, что эффекты влияния диуретиков на заболеваемость и смертность изучены недостаточно, помимо этого нет определённых рекомендаций по выбору конкретного петлевого диуретика.



На сегодняшний день в клинической практике используются три петлевых диуретика: фуросемид, торасемид и буметанид. Все три лекарственных препарата доступны в пероральной форме и абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Петлевые диуретики подавляют котранспорт  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  в люминальной мембране эпителиальных клеток в восходящем отделе петли Генле, приводя к усилению экскреции натрия хлорида и в дальнейшем — диуреза.

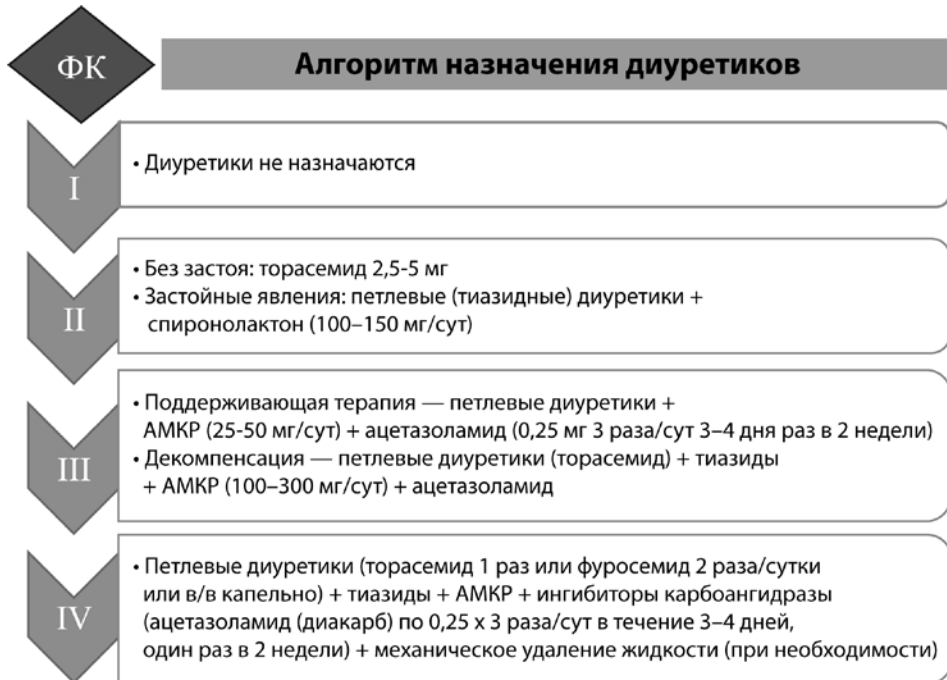


Рис. 60. Алгоритм назначения диуретиков

Действие петлевых диуретиков в некоторой степени различается. Так, буметанид и фуросемид дополнительно действуют в области проксимальных извитых канальцев, где реабсорбируется большая часть бикарбонатов и фосфатов. Торасемид не оказывает влияния на эту часть нефрона, в связи с чем при его приёме наблюдается меньшая потеря бикарбонатов, фосфатов и калия с мочой.

Буметанид и торасемид имеют практически одинаковую стабильную биодоступность (8–100 %) в отличие от фуросемида, разброс которой колеблется от 10 до 100 %, что нередко приводит к непредсказуемости диуреза и типично для лиц с выраженными застойными явлениями.

Фармакологические свойства петлевых диуретиков представлены в таблице 42.

Таблица 42

**Фармакологические свойства петлевых диуретиков**

Свойства	Фуросемид	Торасемид	Буметанид
Относительная активность	1х	2х	40х
Биодоступность (%)	10–100	80–100	80–100
Энтеральное/внутривенное введение	2 : 1	1 : 1	1 : 1
Время до начала (мин)	60	60	30–60
Пиковая концентрация в сыворотке после перорального приёма (часы)	1	1	1–2
Приём вместе с едой	да	нет	да
Период полувыведения (часы)	2	3,5	1–1,5
Продолжительность эффекта (часы)	6–8	6–16	4–66
Снижение выделения калия с мочой	нет	да	нет

Биодоступность торасемида составляет 90 % у пациентов с почечной недостаточностью, циррозом печени, сердечной недостаточностью и не меняется с возрастом. В отличие от фуросемида и буметанида биодоступность торасемида более предсказуема, что обусловлено его большей липофильностью, и не зависит от приёма пищи, что позволяет пациенту принимать этот препарат в любое время суток.

Пиковая концентрация всех препаратов после приёма внутрь достигается через 1–2 часа, но торасемид имеет более длительный период полувыведения, который составляет 3,5 часа в отличие от 1 часа для буметанида и 2 часов — для фуросемида. Благодаря фармакологическим эффектам торасемида эффект его действия после приёма внутрь начинается достаточно быстро и сохраняется на протяжении более длительного периода времени (более 12 часов) в отличие от фуросемида и буметанида (около 4–6 часов). Данное преимущество торасемида улучшает приверженность пациентов к приёму препарата, что особенно важно для пациентов, наблюдающихся на амбулаторном этапе.

Для короткодействующих петлевых диуретиков (фуросемид и буметанид) типичен так называемый феномен «*рикошета*»: повышенная экскреция натрия и воды во время диуреза, которая длится около 4–6 часов при однократном приёме диуретика, сменяется задержкой натрия и воды в оставшееся время суток.

В отличие от фуросемида и буметанида данный феномен не характерен для торасемида из-за его длительного действия и антиальдостероновой активности (рис. 61).

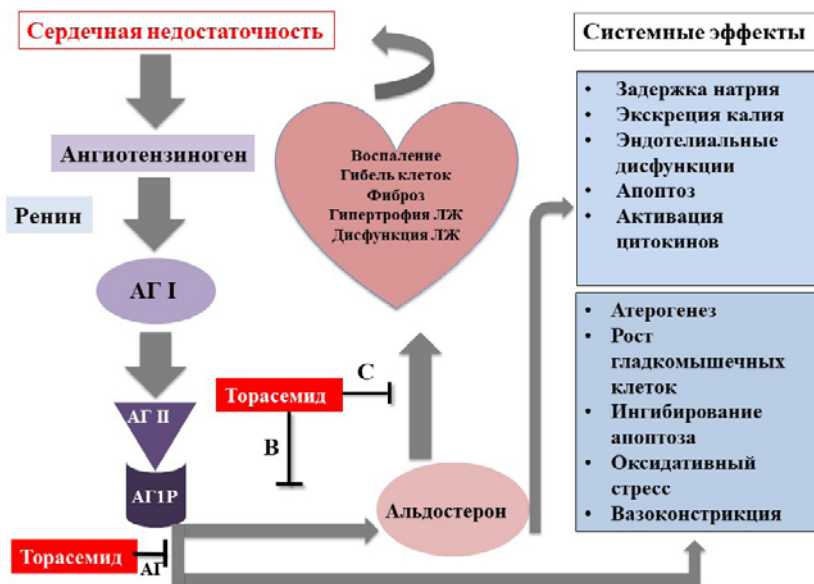


Рис. 61. Потенциальные эффекты торасемида в отношении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

*Примечание:* ЛЖ — левый желудочек, АТ1 — ангиотензин I; АТ2 — ангиотензин II; АТ1Р — рецепторы типа 1 ангиотензина II; А — ангиотензин II; В — секреция альдостерона из клеток мозгового слоя надпочечников; С — рецепторы к альдостерону. При сердечной недостаточности нарушается регуляция РААС. Ренин способствует превращению ангиотензиногена в ангиотензин I, который переходит в ангиотензин II с помощью АПФ. Ангиотензин II через рецепторы типа 1 запускает ряд эффектов, включая повышенную выработку и секрецию альдостерона, стимуляцию атерогенеза, рост гладкомышечных клеток, подавление апоптоза, повышение оксидативного стресса и вазоконстрикцию. Циркулирующий альдостерон действует на локальные миокардиальные рецепторы, приводя к миокардиальному воспалению, гибели клеток, фиброзу, гипертрофии и дисфункции ЛЖ. Альдостерон стимулирует задержку натрия в организме и экскрецию калия, способствует выработке свободных радикалов, эндотелиальной дисфункции, апоптозу и повышению активности цитокинов. В свою очередь, торасемид может подавлять каскад эффектов ангиотензина II, секрецию и выработку альдостерона.

При сохраняющейся задержке жидкости необходимо усилить диуретическую терапию путём увеличения дозы препарата, замены препарата или комбинации 2-х препаратов с разным механизмом действия (например петлевой диуретик + спиронолактон).

***Ни тиазидные, ни петлевые (за исключением торасемида) диуретики не замедляют прогрессирование заболевания, не улучшают прогноз жизни, но улучшают клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с ХСН.***

Хотя пероральная биодоступность и период полувыведения торасемида теоретически делают его более эффективным диуретиком, чем фуросемид, клинические результаты применения торасемида по сравнению с фуросемидом остаются неясными. Систематический обзор и метаанализ иссле-

дований, в которых сравнивалось применение торасемида и фуросемида у 19280 пациентов с сердечной недостаточностью за период с января 1996 года по август 2019 года, показал, что в течение 15 месяцев наблюдения при приёме торасемида риск госпитализаций из-за сердечной недостаточности был ниже (10,6 % против 18,4 %; ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,51, 1,03;  $p = 0,07$ ) по сравнению с фуросемидом, а также было отмечено статистически значимое улучшение функционального статуса (ОШ 2,32; 95 % ДИ 1,32, 4,1;  $p = 0,004$ ) и более низкий риск сердечно-сосудистой смертности (1,5 % против 4,4 %; ОШ 0,37; 95 % ДИ 0,20, 0,66,  $p < 0,001$ ) по сравнению с фуросемидом. Однако между двумя группами не было различий в смертности от всех причин или побочных эффектов лекарств.

*Сердечные гликозиды* показаны при ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ  $< 40$  %, сочетающейся с фибрилляцией предсердий, с целью урежения и упорядочивания ритма сердца, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций.

Назначение сердечных гликозидов не исключено при сердечной недостаточности с ФВ ЛЖ  $< 40$  %, протекающей с синусовым ритмом, а также при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций.

Начальная и поддерживающая дозы дигоксина должны быть небольшими и составлять 0,25–0,75 мг в сутки. У пациентов старшего возраста суточную дозу дигоксина следует снижать до 0,0625–0,125 мг.

---

*Сердечные гликозиды противопоказаны при наличии или развитии брадикардии, атриовентрикулярной блокады 2–3 степени, синдрома слабости синусового узла, синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта, гипокалиемии, гиперкальциемии, обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии.*

---

**Препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот** в дозе 1 г/сутки могут быть назначены при ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ  $< 35$  % в дополнение к основным средствам лечения для снижения риска смерти, в том числе и внезапной, и повторных госпитализаций пациентов.

**Антикоагулянты** показаны пациентам с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ  $< 35$  %, протекающей на фоне ФП или при наличии внутрисердечного тромбоза, а также у некоторых пациентов при синусовом ритме для снижения риска смерти и госпитализаций.

При наличии тромбов в полостях сердца показано применение варфарина, особенно при наличии постинфарктного кардиосклероза и аневризмы ЛЖ.

Всем пациентам с ХСН и ФП (постоянной, персистирующей или пароксизмальной при частоте пароксизмов более 1 раза в месяц) показано назначение оральных антикоагулянтов (классических антагонистов витамина К — варфарина; прямого ингибитора тромбина — дабигатрана; селективных блокаторов Ха — ривароксабана и апиксабана).

---

*Для стратификации риска инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП рекомендовано использование шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а сумма баллов по шкале 2 и более является абсолютным показанием к проведению антикоагулянтной терапии. При принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов следует оценить соотношение риска инсульта и риска кровотечения, особенно внутримозгового, как одного из опасных осложнений антикоагулянтной терапии.*

---

В качестве таких препаратов предпочтительны новые оральные антикоагулянты (НОАК), поскольку по эффективности они не уступают антагонистам витамина К и обладают более благоприятным профилем безопасности.

В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких факторов свёртывания крови (факторы II, VII, IX, X), НОАК влияют на активность одного этапа коагуляции: аписабан и ривароксабан ингибируют Ха-фактор свёртывания крови, дабигатран является прямым ингибитором тромбина. Преимуществами НОАК являются отсутствие необходимости лабораторного контроля показателей свёртываемости крови и независимость эффекта действия от приёма пищи, что упрощает профилактику тромбоэмболических осложнений.

Сравнивать эффективность НОАК достаточно сложно, особенно при ХСН, поскольку прямых сравнительных исследований этих лекарственных препаратов не проводилось. В связи с этим при выборе препарата следует учитывать его фармакокинетические особенности.

Лечение аписабаном представляется более предпочтительным и безопасным по сравнению с варфарином при сниженной функции почек, поскольку примерно на 25 % выводится почками, и у лиц 60 лет и старше, поскольку с возрастом существенно повышается риск тромбоэмболических осложнений.

Дабигатран не рекомендуется к применению у пациентов при клиренсе креатинина < 30 мл/мин, а ривароксабан и аписабан — ниже 15 мл/мин. При клиренсе креатинина 30–49 мл/мин и высоком риске кровотечений показано снижение дозы дабигатрана со 150 мг до 110 мг 2 р/д. При клиренсе креатинина от 15 до 49 мл/мин следует снизить дозу ривароксабана с 20 мг до 15 мг однократно. Для аписабана снижение дозы с 5 мг до 2,5 мг 2 р/д необходимо при клиренсе креатинина от 15 до 29 мл/мин [56].

Следует обратить внимание на такой немаловажный факт, как двукратный приём препарата, в частности аписабана, что обеспечивает снижение пиковой концентрации, уменьшая тем самым риск кровотечений, и повышение минимальных концентраций препарата, увеличивая эффективность действия [57].

При невозможности лечения оральными антикоагулянтами или при отказе пациентов от их приёма альтернативой может быть назначение аспирина и клопидогрела. Однако, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016 г.), антитромбоцитарные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту, у пациентов с ХСН без сопутствующей ИБС

не рекомендованы к применению из-за отсутствия существенных доказательств положительного влияния на прогноз жизни.

При ФП у пациентов с ХСН и искусственными клапанами, независимо от типа протеза, новые оральные антикоагулянты применяться не должны. Единственным препаратом выбора в этом случае является варфарин (МНО в пределах 2,5–3,5).

### **3. ПРЕПАРАТЫ, НЕ ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ ПРИ ХСН, НО УЛУЧШАЮЩИЕ СИМПТОМАТИКУ В ОПРЕДЕЛЁННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ**

**Антиаритмические средства** назначаются пациентам при наличии опасных для жизни и симптомных желудочковых нарушений ритма сердца. Средством выбора являются БАБ, а при их неэффективности назначают препараты III класса (амиодарон, соталол).

У пациентов с ХСН I–II ФК средством выбора является амиодарон в дозе 100–200 мг/сутки, но у пациентов с ХСН III–IV ФК его назначение противопоказано в связи с неблагоприятным влиянием на прогноз.

У пациентов как с фибрилляцией предсердий, так и с синусовым ритмом в качестве альтернативы для контроля ЧСС может быть назначен соталол в дозах начиная с 20 мг дважды в сутки и максимально до 160 мг дважды в сутки.

Длительно действующие **блокаторы медленных кальциевых каналов** дигидропиридинового ряда (*амлодипин* и *фелодипин*) для лечения ХСН (на фоне основной терапии) применяются у пациентов с упорно протекающей стенокардией напряжения, стойкой АГ, лёгочной гипертензией и выраженной клапанной регургитацией (митральной и аортальной).

БМКК, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), могут назначаться только пациентам с ХСН I ФК (без застойных явлений), в то же время эти препараты не рекомендованы специалистами ЕОК (2016 г.) к применению при низкой ФВ ЛЖ из-за увеличения риска прогрессирования ХСН и госпитализаций.

**Статины.** При ХСН ишемической этиологии рекомендовано применение розувастатина в дозе 10 мг/сутки.

Данное показание основано на результатах многоцентрового рандомизированного клинического исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) с участием 5011 пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ менее 40 %. На фоне приёма розувастатина снизилась частота госпитализаций, в том числе связанных с обострением ХСН. Ретроспективный анализ исследования показал снижение суммарной частоты инфарктов и инсультов. Была подтверждена высокая безопасность лечения розувастатином, в том числе и пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности при нарушениях функции печени и почек (отмена розувастатина из-за нежелательных реакций происходила реже, чем плацебо) [58].

При развитии кардиального цирроза печени и уровне общего холестерина менее 3,2 ммоль/л следует отказаться от применения статинов.

Эксперты Европейского общества кардиологов (2016 г.) свидетельствуют о нецелесообразности начала лечения статинами у большинства пациентов с ХСН, поскольку не показано положительного влияния этих препаратов на прогноз жизни пациентов с низкой ФВ ЛЖ, за исключением тех случаев, когда пациент принимает статины в связи с ИБС и/или гиперлипидемией.

**Триметазидин медленного высвобождения** показан при ХСН ишемической этиологии в дополнение к основным средствам лечения.

**Периферические вазодилататоры** рекомендованы пациентам со стенокардией, приступы которой проходят только в результате приёма нитропрепаратов (мононитраты).

---

***Препараты, не рекомендованные к применению при ХСН:***

- *глюкокортикоиды (за исключением упорной гипотонии и тяжёлого отёчного синдрома с целью улучшения симптоматики);*
  - *трициклические антидепрессанты, антиаритмики I класса;*
  - *БМКК (верапамил, дилтиазем, коротко действующие дигидропиридины).*
- 

При ХСН следует избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП, селективные и неселективные, включая дозы аспирина > 325 мг) дополнительно к ИАПФ, АМКР и диуретикам в связи с вероятностью развития ухудшения клинического состояния на фоне декомпенсации заболевания и задержки жидкости, вплоть до развития отёка лёгких.

В последние годы уделяется большое внимание сердечно-сосудистой безопасности НПВП в связи с подтверждённой высокой кардиотоксичностью рофекоксиба по сравнению с другими НПВП или плацебо, по результатам крупных клинических исследований. Поскольку все селективные НПВП рассматривались на тот момент как однородная группа препаратов исходя из их фармакологических свойств, данное заключение распространялось на все селективные НПВП.

В 2013 г. Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами (The US Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало добавить в инструкцию по применению НПВП информацию, предупреждающую о возможности развития сердечно-сосудистых осложнений [59], а в 2015 г. инициировало создание новых правил применения НПВП с учётом возможности появления сердечно-сосудистых осложнений, вероятность которых максимальна в первые дни и при длительном применении НПВП.

Сердечно-сосудистые осложнения при приёме НПВП обусловлены блокадой циклооксигеназы — 2 (ЦОГ-2), опосредованным подавлением синтеза простагландина  $E_2$  и простациклина. ЦОГ-2 зависимый синтез простагландина  $E_2$  в ткани почек является одним из важнейших механизмов контроля АД, а простациклин, который образуется в области атеросклеротических бляшек, оказывает мощное антитромботическое действие, препятствуя локальной агрегации тромбоцитов. В связи с этим селективные и неселективные в отношении ЦОГ-2 НПВП могут деста-

билизировать уровень АД и спровоцировать тромбообразование. Способность неселективных НПВП обратимо блокировать ЦОГ-1 тромбоцитов (необратимый ингибитор ЦОГ-1 — только аспирин) и подавлять синтез тромбоксана  $A_2$  теоретически может уменьшить их протромботическую активность. В связи с этим сформировалось мнение, что неселективные НПВП реже вызывают нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, чем селективные НПВП [60].

Многие исследователи единодушны во мнении, что сердечно-сосудистые эффекты НПВП невозможно объяснить только селективностью в отношении ЦОГ-2, и, вероятно, существуют иные фармакологические или фармакокинетические механизмы, требующие дальнейшего изучения. К тому же оценка кардиотоксичности НПВП чрезвычайно затруднительна, поскольку зависит от индивидуальных особенностей пациента, возраста, характера и течения заболевания, включая сопутствующую патологию.

Выбирая представителя НПВП и терапевтическую дозу, необходимо учитывать уровень противовоспалительной активности, селективность в отношении циклооксигеназы, сопутствующие заболевания, возможность сочетания с другими препаратами и факторы риска развития осложнений (таблица 43).

Таблица 43

**Факторы риска развития осложнений при приёме  
нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)**

Факторы риска
Пожилкой и старческий возраст
Сопутствующие заболевания — артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, бронхиальная астма, заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта и др.
Необходимость приёма высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов
Комбинированная терапия нестероидных противовоспалительных препаратов с глюкокортикостероидами, ацетилсалициловой кислотой или непрямыми антикоагулянтами

Использование НПВП является неотъемлемой частью рутинной практики врачей разных специальностей, и вполне возможно предотвратить нежелательные эффекты НПВП при разумном выборе препарата и его режима приёма с учётом клинических особенностей пациента, его возраста и фармакологических свойств конкретных НПВП [61].

**Резюме:**

- Медикаментозное лечение пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ должно быть комплексным и индивидуализированным с учётом клинической ситуации.
- Все лекарственные препараты подразделяют на две категории: доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН с ФВ ЛЖ < 40 % и не доказавшие влияния на прогноз, но улучшающие клиническую симптоматику в определённых ситуациях.



## Список литературы к главе 10:

1. Störk S., Kavoliuniene A., Vinereanu D., Ludwig R., Seferovic P., Dickstein K., Anker S., Fillipatos G., Ponokowski P., Lainscak M. What does the lay public know about heart failure? Findings from the Heart Failure Awareness Day Initiative. *Eur. J. of Heart Fail.* 2016; 18 : 66–70.
2. Komajda M., Cowie M.R., Tavazzi L. et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (11) : 1414–23. doi: 10.1002/ejhf.887
3. Samsky M.D., Lin L., Greene S.J. et al. Patient Perceptions and Familiarity With Medical Therapy for Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (3) : 292–299. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4987
4. Fredericks S., Beanlands H., Spalding K., De Silva M. Effects of the characteristics of teaching on the outcomes of heart failure patients education interventions: a systematic review. *Eur. J. Cardiovasc. Nursing* 2010; 9 : 30–37.
5. Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2017; 57 (4S) : 11–18. <https://doi.org/10.18087/cardio.2413>
6. Parati G., Dolan E., McManus R., Omboni S. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2018; 20 (7) : 1128–1132.
7. Мареев Ю.В., Зинченко А.О., Мясников П.П., Ваховская Т.В., Андреев Е.Ю., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2019; 59 (9S) :4–15. <https://doi.org/10.18087/cardio.n530>
8. Parati G., Torlasco C., Omboni S., Pellegrini D. Smartphone Applications for Hypertension Management: a Potential Game-Changer That Needs More Control. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. 19 (6) : 1–9.
9. Inglis S.C., Clark R.A., Dierckx R. et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10) : CD007228. doi: 10.1002/14651858.CD007228.pub3
10. Kitsiou S., Paré G., Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. *J. Med. Internet Res.* 2015; 17 (3) : e63. doi: 10.2196/jmir.4174
11. Ларина В.Н., Федорова Е.В., Сидорова В.П., Кладовикова О.В. Возможности контроля артериального давления на догоспитальном этапе. *Consilium Medicum* 2019; 21 (1) : 19–24. doi: 10.26442/20751753.2019.1.180086
12. Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С., Нинидзе Н.М. Проблемнорешаемый подход к больным с ХСН пожилого возраста в поликлинических условиях как средство вторичной профилактики заболевания. *CardioСоматика* 2011; 51 : 11.
13. Ларина В.Н. Течение хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста и тактика ведения их в поликлинических условиях. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Российский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2010.
14. Bjorck-Linne A., Liedholm H., Isrelsson B. Effects of systematic education on heart failure patient's knowledge after 6 months. A randomised, controlled trial. *Eur. J. Heart Fail.* 1999; 1 : 219–227.
15. Jaarsma T., Strömberg A., Mårtensson J., Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5 (3) : 363–70.

16. *Zigmond A., Snaith R.* The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6) : 361–370.

17. *Ларина В.Н., Барт Б.Я.* Тревожно-депрессивное состояние у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология* 2012. — 10. — Том 52. — С. 26–33.

18. *Peeters A., Mamun A.A., Willekens F., Bonneux L.* A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur. Heart J.* 2002; 23 : 458–466.

19. *Tesarz J., Eich W., Baumeister D., Kohlmann T., D'Agostino R., Schuster A.K.* Widespread pain is a risk factor for cardiovascular mortality: results from the Framingham Heart Study. *Eur. Heart J.* 2019; 40 : 1609–1617.

20. *Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М., Инатов П.В., Егоров В.А., Иванова Е.С., Гамбарян М.Г., Егания Р.А., Карамнова Н.С., Горный Б.Э., Бойцов С.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В.* Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». — М., 2019. — 165 с.

21. *Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Антонов К.А., Бетяева О.В., Соколов Г.Е.* Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019; 18 (4) : 69–76. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-69-76>

22. *Karen S.* Heart failure can affect everyone: the ESC Geoffrey Rose lecture. *Eur. Heart J.* 2020; 12 (41) : 1298–1306. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa084>

23. *Bhatt D.L., Miller M., Brinton E.A.* et al., on behalf of the REDUCE-IT Investigators. REDUCE-IT USA: Results From the 3,146 Patients Randomized in the United States. *Circulation* 2019; Nov 11 : [Epub ahead of print].

24. *Zinman B., Wanner C., Lachin J., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O., Woerle H., Broedl U., Inzucchi S.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 : 2117–2128.

25. *Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.* et al. for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 : 644–657. doi: 10.1056/NEJMoA1611925

26. *McMurray J.V.* et al. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *John N. Engl. J. Med.* 2019; 381 : 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoA1911303

27. *Shah S.R., Abbasi Z., Fatima M.* et al. Canakinumab and cardiovascular outcomes: results of the CANTOS trial. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2018; 8 (1) : 21–22. Published 2018 Feb 6. doi: 10.1080/20009666.2018.1428023

28. *Ponikowski P., Anker S., AlHabib K.* et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014; 1 : 4–25; Daubert M., Douglas P. Primary Prevention of Heart Failure in Women. *J. Am. Coll. Cardiol. HF.* 2019 Mar, 7 (3) : 181–191.

29. *Бойцов С.А., Чучалин А.Г.* Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. 2013 г.

30. *Nagai T., Nitta K., Kanasaki M., Kova D., Kanasaki K.* The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015; 19 (1) : 65–74.

31. *Zugck C., Martinka P., Stockl G.* Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice // *Adv. Ther.* 2014. № 9. Vol. 31. P. 961–974.

32. *Pei H., Wang W., Zhao D., Wang L., Su G., Zhao Z.* The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (16) : e 0254. doi: 10.1097/MD.00000000000010254
33. *Pitt B., Remme W., Zannad F.* et al. For the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 : 1309–1321. doi: 10.1056/NEJMoa030207
34. *Collier T., Pocock S., McMurray J.* et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. *Eur. Heart. J.* 2013; 34 : 2823–2829. doi: 10.1093/eurheartj/ehs247
35. *Weber K.* Aldosterone in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 : 1689–97. doi: 10.1056/NEJMra000050
36. *Chou C., Hung C., Liao C., Wei L.* et al. The TAIPAI Study Group; IL-6 transsignalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovascular Research* 2018; 114 (5) : 690–702. doi: 10.1093/cvr/cvy013
37. *Vizzardi E., Regazzoni V., Caretta G.* et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: past, present and future perspectives. *IJC Heart & Vessels* 2014; 3 : 6–14. doi: 10.1016/j.ijchv.2014.03.005
38. *Hannich M., Wallaschofski H., Nauck M.* et al. Physiological Aldosterone Concentrations Are Associated with Alterations of Lipid Metabolism: Observations from the General Population. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 2018 : 4128174. doi: 10.1155/2018/4128174
39. *Lainscak M., Pelliccia F., Rozano G.* et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *International Journal of Cardiology* 2015; 200 : 25–29. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127
40. *Ponikowski P., Anker S.D., Al Habib K.F.* et al. Heart Failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014; 1 : 4–25. doi: 10.1002/ehf2.12005
41. *Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т.* и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология* 2018; 58 (S6) : 8–164.
42. *Ларина В.Н.* Возможности применения эплеренона при сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 1 (II) : 87–92. <https://www.rmj.ru/upload/iblock/91a/87-92.pdf>
43. *Lazich I., Bakris G.L.* Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2014; 34 : 333–339. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.008
44. *McMurray J.* Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur. Heart J.* 2015; 36 : 3467–3470. doi: 10.1093/eurheartj/ehv565.
45. *Burnett H., Earley A., Voors A.* et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ. Heart Fail.* 2017; 10 : e003529; doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529
46. *Eschalièr R., McMurray J., Swedberg K.* et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF Study Subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 : 1585–93. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.086
47. *Mamas M., Sperrin M., Watson M.* et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 : 1095–1104.

48. *Vardeny O., Miller R., Solomon S.* Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014; 2 : 663–670.

49. *Bayés-Genis A., Barallat J., Galán A., de Antonio M., Domingo M., Zamora E.* Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 : 657–665.

50. *Blasis C., Lapointe N., Rouleau J., Clement R., Bacharov D., Adam A.* Effects of captopril and omapatrilat on early post-myocardial infarction survival and cardiac hemodynamics in rats: interaction with cardiac cytokine expression. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80 (1) : 48–58.

51. *Packer M., Califf R., Konstam M.* et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106 : 920–926.

52. *Kostis J., Packer M., Black H., Schmieder R., Henry D., Levy E.* Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 : 103–111.

53. *McMurray J., Packer M., Desai A.* and PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 : 993–1004.

54. *Solomon S., McMurray J., Anand I., Ge J., Lam C.* et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 : 1609–1620; doi: 10.1056/NEJMoa1908655

55. *López-Azor J.C., Vicent L., Valero-Masa M.J., Esteban-Fernández A., Gómez-Bueno M.* et al. Safety of sacubitril/valsartan initiated during hospitalization: data from a non-selected cohort. *ESC Heart Failure* 2019; 6 : 1161–1166. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12527>

56. *Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M.* et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17 (10) : 1467–507.

57. *Frost C., Nepal S., Wang J., Schuster A., Byon W., Boyd R.A., Yu Z., Shenker A., Barrett Y.C., Mosqueda-Garcia R., Lacreata F.* Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 76 (5) : 776–786.

58. *Rogers J., Jhund P., Perez A., Böhm M., Cleland J.* et al. Effect of Rosuvastatin on Repeat Heart Failure Hospitalizations: The CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC: Heart Failure* 2014; 2 (3) : 289–297.

59. US Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/>

60. *Kumar B., Swee M.* Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in a Patient With Hypertension: A Teachable Moment. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175 (6) : 892–3.

61. *Patrono C.* Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cur. Cardiol. Rep.* 2016; 18 : 25.

## Глава 11. Хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка

ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ рассматривается как сложный синдром с множественными факторами риска и причинами, возникающими у пациентов с мультиморбидностью, а гетерогенность её клинических проявлений требует междисциплинарного подхода, особенно у лиц старшего возраста [1, 2].

Высокая настороженность в отношении пациентов, имеющих симптомы, идентичные симптомам при ХСН с ФВ ЛЖ, обусловлена неоднозначностью подходов к своевременной диагностике этого фенотипа сердечной недостаточности, множеством факторов риска (женский пол, АГ, ожирение и/или ИБС в анамнезе) и сопутствующей патологии (например сахарный диабет, ожирение, анемия и др.) (рис. 62).



Рис. 62. ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка как мультифакторное состояние

Множественные физиологические механизмы задействованы в патогенезе ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. Немаловажная роль принадлежит системному воспалению, фиброзу и оксидативному стрессу. У большинства пациентов выявляется нарушение диастолической функции ЛЖ, повышение его жёсткости за счёт увеличения отложения внеклеточного коллагена и изменений белков цитоскелета кардиомиоцитов, снижение активной релаксации миокарда и его энергетического резерва, повышение нейрогуморальной активности (рис. 63).



Рис. 63. Моделирование маршрута от системного воспаления до диастолической жёсткости левого желудочка при сердечной недостаточности с сохранённой ФВ ЛЖ; где: VCAM — сосудистые молекулы клеточной адгезии; TGF-β — трансформирующий ростовой фактор β; NO — оксид азота; sGC — растворимая гуанилатциклаза; PKG — протеинкиназа G; iNOS — индуцируемая NO-синтаза; XBP1s — сплайсированный X-box-связывающий белок 1

## 11.1. Подходы к диагностике

На сегодняшний день предложена клиническая классификация, в которой можно выделить 7 подтипов ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ, в зависимости от преобладания той или иной патологии: фибрилляции предсердий, правожелудочковой СН на фоне лёгочной венозной гипертензии, ИБС, гипертрофической кардиомиопатии, множественного поражения клапанов сердца, рестриктивной кардиомиопатии и так называемой «разновидности патологий», включающей АГ, сахарный диабет/метаболический синдром, ожирение и/или ХБП [3].

Ретроспективный анализ, проведённый специалистами клиники Mayo в Рочестере, в который за период с 2006 по 2016 г. были включены пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ 50 % и более, с жалобами на одышку неизвестного происхождения и результатами инвазивного нагрузочного теста, показал, что ФП (ОШ 4,59;  $p = 0,0007$ ), ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 2,90;  $p = 0,0001$ ), возраст > 60 лет (ОШ 2,12;  $p = 0,01$ ), лечение ≥ 2 антигипертензивными лекарственными препаратами (ОШ 1,78;  $p = 0,03$ ), E/e > 9 (ОШ 1,87;  $p = 0,03$ ), Р сист ЛА > 35 мм рт. ст. (ОШ 1,74;  $p = 0,09$ ) независимо ассоциировались с наличием ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ [4].

С учётом полученных данных В. Pieske и соавт. предложена шкала HF\_PEF в качестве диагностического алгоритма ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ [5] (таблица 44).

Таблица 44

## Диагностический алгоритм ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ

	Клинический показатель	Значения	Балл
H <sub>2</sub>	Тяжесть Heavy	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	2
	Гипертензия Hypertensive	2 или более антигипертензивных препаратов	1
F	Фибрилляция предсердий Atrial Fibrillation	Пароксизмальная или постоянная	3
P	Лёгочная гипертензия Pulmonary Hypertension	Давление в лёгочной артерии при доплеровской ЭхоКГ > 35 мм рт. ст.	1
E	Возраст Elder	> 60 лет	1
F	Перегрузка давлением Filling Pressure	Доплеровская ЭхоКГ E/e' > 9	1

Примечание: суммарное количество баллов 0–1 — низкая вероятность ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ, 6–9 баллов — высокая вероятность ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ

Предсказательная ценность данной шкалы изучалась в ретроспективном обсервационном одноцентровом исследовании длительностью 50 недель с участием 404 пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ. Значение 5,5 баллов согласно шкале H2FPEF обладало высокой предсказательной значимостью в отношении сердечно-сосудистой летальности и летальности пациентов в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности [6].

Мировой опыт наблюдения и лечения пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ свидетельствует о необходимости комплексного подхода для выявления пациентов, имеющих данный фенотип сердечной недостаточности (рис. 64).

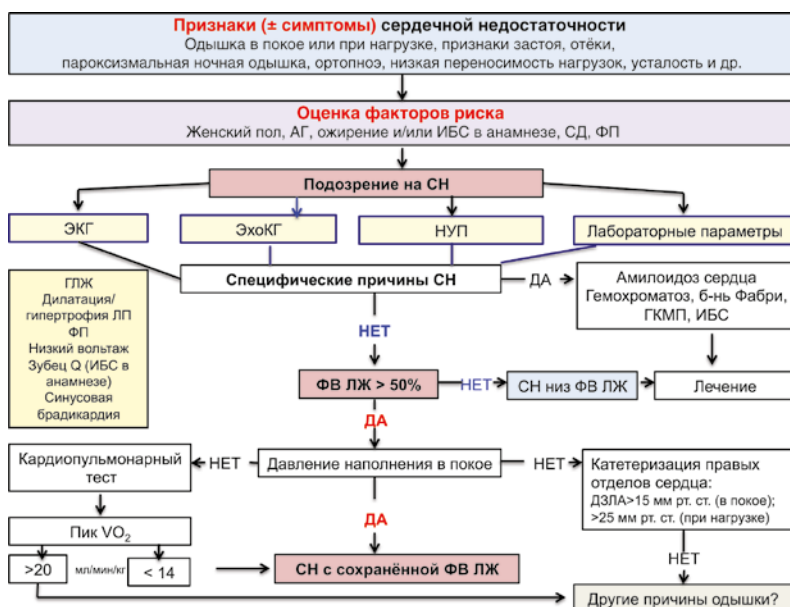


Рис. 64. Подходы к выявлению пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ

## 11.2. Принципы лечения

В настоящее время нет убедительных данных о высокой эффективности каких-либо классов лекарственных препаратов, применяемых при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. Перечень препаратов, которые изучались в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, представлены ниже:

1. ирбесартан;
2. кандесартан;
3. периндоприл;
4. небиволол;
5. дигоксин;
6. ивабрадин;
7. силденафил;
8. изосорбид мононитрат;
9. неорганические нитраты *ингаляционная форма*;
10. спиронолактон.

Ни один из изучаемых препаратов не показал положительного влияния на прогноз пациентов с этим фенотипом ХСН.

В связи с этим на сегодняшний день терапевтические подходы к пациентам с ХСН преимущественно направлены на контроль симптомов и уменьшение гемодинамической и объёмной перегрузки сердца за счёт снижения пред- и постнагрузки благодаря использованию БАБ, ИАПФ, диуретиков и АМКР. Но, несмотря на существующие доказательства благоприятного влияния этих препаратов на клинические симптомы и снижение смертности, прогноз пациентов с ХСН остаётся неблагоприятным.

ИАПФ при ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ могут рассматриваться в качестве препаратов выбора из-за высокой доказательной базы в отношении улучшения прогноза у пациентов с АГ, ХСН и низкой ФВ ЛЖ, диабетической нефропатией.

Доказательства в пользу назначения АРАП при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ также неубедительны. Крупнейший метаанализ показал лишь наличие тенденции к уменьшению риска госпитализаций в связи с обострением сердечной недостаточности при лечении ИАПФ (ОШ 0,85) и АРАП (ОШ 0,95) в рандомизированных, но не в наблюдательных исследованиях [7].

В мультицентровом двойном слепом сравнительном исследовании (PARGON-HF) сравнивались эффекты сакубитрила/валсартана (97 мг + 103 мг 2 раза в день) и валсартана (160 мг 2 раза в день) у 4822 пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ  $\geq 45$  %. В качестве конечных событий рассматривались госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН и сердечно-сосудистая смертность. Результаты исследования не показали преимуществ того или иного варианта лечения (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,75–1,01;  $p = 0,06$ ), однако было отмечено, что у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, чаще встречались гипотензия и ангионевротический отёк, реже — гиперкалиемия [8].

Из-за доказанного эффекта на снижение сердечно-сосудистой и общей смертности, уровня госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью



при минимальном риске развития побочных эффектов препаратов из группы глифлозинов [9] огромный интерес вызывает дальнейшее изучение их эффектов, в том числе и у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ. К осени 2020 года ожидаются результаты крупного рандомизированного исследования III фазы EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) с участием 5750 пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ [10].

Поскольку альдостерон вовлечён во многие патофизиологические процессы формирования ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ, применение эплеренона видится перспективным у этой категории пациентов, что подтверждается рядом проведённых исследований. В течение 24 месяцев наблюдали 303 пациента (249 мужчин) с сохранённой ФВ ЛЖ в возрасте  $58 \pm 11$  лет, у которых на 7-й день после инфаркта миокарда оценивался уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Пациенты были разделены на 2 группы: принимавшие эплеренон ( $n = 201$ ) в дозе 25 мг в сутки и группа контроля ( $n = 102$ ). Применение эплеренона не ассоциировалось с улучшением выживаемости в целом по группе ( $p = 0,132$ ). Однако наблюдался лучший прогноз в группе пациентов с исходно более низким уровнем ММП-9 ( $p = 0,005$ ), что позволило рассматривать низкий уровень ММП-9 у пациентов после инфаркта миокарда и сохранённой ФВ ЛЖ в качестве идентификатора подгруппы пациентов, у которых приём эплеренона ассоциируется с благоприятным прогнозом [11].

Вероятно, что воздействие на процессы фиброза поможет улучшить функцию кардиомиоцитов и клиническое состояние пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, поскольку у большинства из них на момент обращения к врачу уже имеется гипертрофия миокарда ЛЖ и фиброз, который не может быть остановлен без соответствующего лечения.

Фиброз представляет собой чрезмерное отложение экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и фибронектин, приводящее к накоплению волоконистых структур соединительной ткани. Фиброз — это неотъемлемый процесс при восстановлении повреждённых тканей, но его накопление неизбежно приводит к формированию рубца, дисфункции органов и их недостаточному функционированию.

В зависимости от причины и анатомической локализации в миокарде фиброз может быть в виде интерстициального, заместительного и периваскулярного. Реактивный интерстициальный фиброз развивается без потери кардиомиоцитов и локализуется в экстрацеллюлярном матриксе, затрагивая миокард. При периваскулярном фиброзе, который также ассоциирован с гипертонией, коллаген накапливается в адвентиции интрамуральных коронарных артерий. Заместительный фиброз развивается при некрозе кардиомиоцитов. В связи с этим необходимо дополнительное лечение, способное затормозить или остановить фибротический процесс и улучшить функцию кардиомиоцитов.

С учётом вышесказанного предложены подходы к лечению пациентов с ХСН (рис. 65) [12].



Рис. 65. Три подхода в лечении пациентов с ХСН

Несколько стратегий по лечению ХСН на сегодняшний день направлены на усиление регуляции Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a) с использованием генной терапии и применение активатора сердечного миозина омекамтива мекарбила [13, 14]. Информация о возможности подавления апоптоза кардиомиоцитов на клиническом уровне с использованием низкомолекулярных ингибиторов каспаз — цистеиновых протеиназ, являющихся ключевыми участниками программируемой гибели клеток, будет доступна спустя некоторое время [15].

В связи с тем, что пациенты с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ нередко имеют клинические симптомы и низкий уровень качества жизни, основной целью терапии рассматривается уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни.

При выборе тактики лечения этой группы пациентов большое значение придаётся своевременному скринингу и лечению сопутствующей патологии, как сердечно-сосудистой, так и другого происхождения.

Рекомендации экспертов по лечению пациентов с ХСН и сохранённой (промежуточной) ФВ ЛЖ представлены в таблице 45.

Таблица 45

**Рекомендации по лечению пациентов с ХСН и сохранённой (промежуточной) ФВ ЛЖ**

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется проводить обследование всех пациентов с ХСН и сохранённой (промежуточной) ФВ ЛЖ с целью выявления сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний. При их наличии необходимо провести лечение с помощью эффективных и безопасных методов, направленных на улучшение симптомов, качества жизни и прогноза.	I	C
Применение диуретиков рекомендовано у пациентов с ХСН и сохранённой (промежуточной) ФВ ЛЖ с признаками застоя, в целях уменьшения симптомов и признаков ХСН.	I	B

Терапия диуретиками, особенно при наличии застойных явлений в организме, эффективно уменьшает клинические симптомы и признаки ХСН. Несмотря на разные значения ФВ ЛЖ, очевидность высокой эффективности диуретиков в этих случаях является неоспоримой.

Помимо медикаментозного лечения крайне важен немедикаментозный подход, направленный на изменение образа жизни. Более 70 % пациентов с сердечной недостаточностью и сохранённой ФВ ЛЖ имеют избыточную массу тела и ожирение, что является независимым фактором риска прогрессирования СН (рис. 66).



Рис. 66. Роль ожирения в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности [16]

Несмотря на так называемый «парадокс ожирения» — клинический феномен, при котором лица с установленным ССЗ (в частности с ХСН) и избыточной массой тела/ожирением имеют лучшую выживаемость, чем с нормальной или низкой массой тела, на сегодняшний день недостаточно доказательств, свидетельствующих о необходимости снижения массы тела у лиц с ожирением и ХСН.

Эффективной мерой в этом случае видится сокращение калорийности пищи, а также кардиореспираторный фитнес как связующее звено между жировой тканью и клиническим прогнозом. Показано, что лица с малой физической активностью и нормальным весом имеют более высокий риск смерти, чем тренированные лица, несмотря на более высокий ИМТ. Тренированные лица с избыточной массой тела и ожирением имеют сходный риск смерти с тренированными лицами, имеющими нормальный ИМТ [17].

Shan S. и соавт. в 2016 году предложили выделять так называемый блочный (матриксный) подход к терапии пациентов в зависимости от клинического фенотипа ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ [3] (таблица 46).

Таблица 46

**Подходы к лечению в зависимости от клинического фенотипа ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ**

	застой в лёгких	+ хронотропная недостаточность	+ лёгочная гипертензия	+ слабость скелетной мускулатуры	+ фибрилляция предсердий
Избыточная масса тела/ ожирение/ метаболический синдром/ сахарный диабет 2 типа	<b>Диуретики</b> (петлевые при диабете) <b>Сокращение калорий</b> Статины Неорганические нитраты Сакубитрил Спиринолактон	+ контроль ЧСС (адаптивная ЭКС)	+ лёгочные вазодилататоры (ингибиторы фосфородиэстеразы)	<b>Программы физических тренировок</b>	+Кардиоверсия +Контроль ЧСС <b>+Антикоагулянты</b>
+ Артериальная гипертензия	+ИАПФ/АРА	+ИАПФ/АРА  +адаптивная ЭКС	+ИАПФ/АРА +Ингибиторы фосфородиэстеразы 5 типа	+ИАПФ/АРА <b>+программы физических тренировок</b>	+ИАПФ/АРА +Кардиоверсия +Контроль ЧСС <b>+Антикоагулянты</b>
+ Почечная недостаточность	+Ультрафильтрация (по необходимости)	+Ультрафильтрация (по показаниям)  +адаптивная ЭКС	+Ультрафильтрация (по показаниям) + ингибиторы фосфородиэстеразы 5 типа	+Ультрафильтрация (по показаниям) <b>+ программы физических тренировок</b>	+Ультрафильтрация (по показаниям) +Кардиоверсия +Контроль ЧСС <b>+Антикоагулянты</b>
+ Ишемическая болезнь сердца	+ИАПФ/ реваскуляризация	+ИАПФ  +реваскуляризация  +адаптивная ЭКС	+ ИАПФ +реваскуляризация +Ингибиторы фосфородиэстеразы 5 типа	+ИАПФ +реваскуляризация <b>+ программы физических тренировок</b>	+ИАПФ +Реваскуляризация+кардиоверсия +контроль ЧСС <b>+антикоагулянты</b>

**T** - доказанная терапия

*Примечание:* ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКС — электрокардиостимулятор; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина.

Всегда должна быть настороженность врачей, особенно первичного звена здравоохранения, в отношении наличия ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ у лиц старшего возраста с сопутствующей АГ, ФП, ожирением, сахарным диабетом, гериатрическими синдромами.

Возможный подход к лечению и управлению комплексом проблем при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ представлен следующим образом (рис. 67):

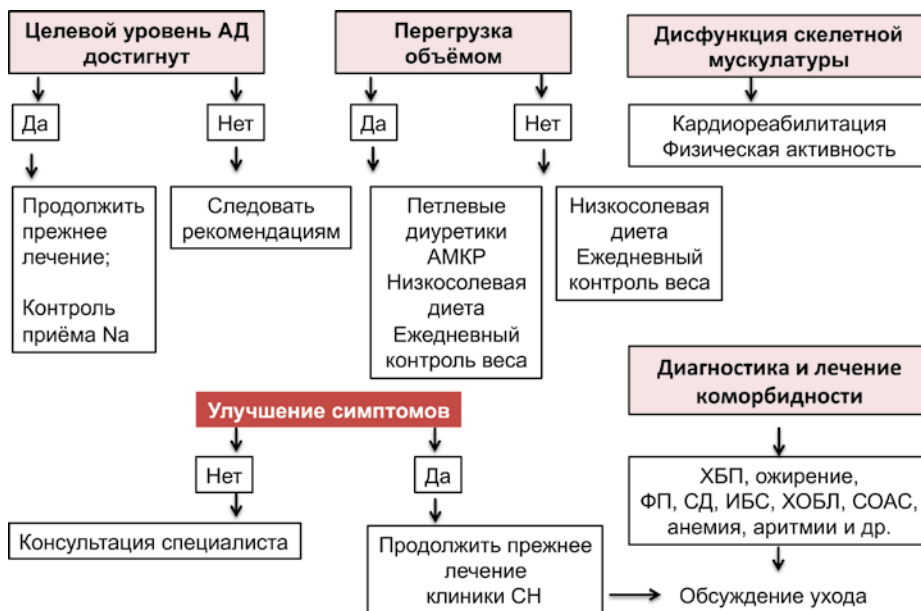


Рис. 67. Подход к лечению и управлению комплексом проблем при ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ

Таким образом, на сегодняшний день можно выделить определённые «вызовы» ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ:

- нарастающая встречаемость;
- высокая заболеваемость и смертность;
- множественные патофизиологические механизмы;
- недостаток доступных методов лечения;
- необходимость в новых решениях: в диагностике и лечении.

ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ рассматривается как сложный синдром с множественными факторами риска и причинами, возникающими у пациентов с мультиморбидностью, а гетерогенность её клинических проявлений требует междисциплинарного подхода.

**Резюме:**

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов показали благоприятное влияние на улучшение клинического состояния и прогноз.
- Эти группы препаратов рекомендованы к назначению всем пациентам с клинически выраженной ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, за исключением их непереносимости или противопоказаний к применению.
- Стратегия лечебных мероприятий при сердечной недостаточности с сохранённой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка комплексная и предполагает индивидуализированный подход к пациенту, в зависимости от клинической ситуации.

## Литература к главе 11:

1. Martos R., Baugh J., Ledwidge M., O'Loughlin C., Conlon C., Patle A., Donnelly S., McDonald K. Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. *Circulation* 2007; 115 : 888–895.
2. Metra M., Teerlink J. Heart Failure. *The Lancet* 2017; 390 (10106) : 1981–1995. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1
3. Shah S., Kitzman D., Borlaug B., Heerebeek L., Zile M., Kass D., Paulus W. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016; 134 : 73–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
4. Reddy Y., Carter R., Obokata M., Redfield M., Borlaug B. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;138(9) : 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
5. Peiscke P., Tschope C., de Boer R., Fraser A. Anker S. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*. 2019; 40 (40) : 3297–3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
6. Sueta D., Yamamoto E., Nishihara T., Tokitsu T., Fujisue K., Oike F. et al. H2FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients, *American Journal of Hypertension*. 2019; 32 (11) : 1082–1090. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz108>
7. Agarwal V., Briasoulis A., Messerli F. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail. Rev.* 2013; 18 : 429–437; Ferreira, J.P., Dewan P., Jhund P.S. et al. Covariate adjusted reanalysis of the I-Preserve trial. *Clin. Res. Cardiol.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01632-x>
8. Solomon S., McMurray J., Annand I., Phil D., Ge J. et al. For the PARAGON-HF Investigators and Committee. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 : 1609–1620/ doi: 10.1056/NEJMoa1908655
9. Zinman B., Wanner C., Lachin J., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O., Woerle H., Broedl U., Inzucchi S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 : 2117–2128.
10. Butler J., Packer M., Filippatos G., Zannad F., Salsali A. et al. Design and rationale of the EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic hearT failure (EMPEROR-

Preserved). *Eur. J. Heart Fail.*, 2018, 20, 232; <https://doi.org/10.1002/ejhf.1197>

11. *Kampourides N., Tziakas D., Chalikias G. et al.* Usefulness of matrix metalloproteinase-9 plasma levels to identify patients with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction who could benefit from eplerenone. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 : 1085–91.

12. *Piek A., de Boer R., Sillje H.* The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2016; 21 : 199–211.

13. *Gwathmey J., Yerevanian A., Hajjar R.* Targeting sarcoplasmic reticulum calcium ATPase by gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 2013; 11 : 937–947.

14. *Liu L., Dorhout B., van der Meer P., Teerlink J., Voors A.* Omecamtiv mecarbil: a novel cardiac myosin activator for the treatment of heart failure. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2016; 25 : 117–127.

15. *Park M., Vatner S., Yan L., Gao S., Yoon S., Lee G., Xie L., Kitsis R., Vatner D.* Novel mechanisms for caspase inhibition protecting cardiac function with chronic pressure overload. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108 : 324.

16. *Alpert M.* Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiology and Evolution of the Clinical Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, Volume 321, Issue 4, P. 225–236.

17. *Ceia F. et al.* Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4 : 531–539.

## Глава 12. Возможности оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью

### 12.1. Факты, свидетельствующие о необходимости оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью

Мировые демографические изменения сопровождаются старением общества и нарастанием количества ХНИЗ, в первую очередь сердечно-сосудистых, обуславливающих 31,5 % всех смертей в мире [1]. В европейских странах более 4 млн человек умирают от ССЗ, что составляет 45 % от всех случаев летального исхода, при этом  $\frac{3}{4}$  смертей происходит у лиц в возрасте 75 лет и старше [2]. В 12 европейских странах ежегодная смертность от онкологических заболеваний превалирует над сердечно-сосудистой смертностью, несмотря на то, что на долю онкологических заболеваний приходится менее 50 % случаев, чем на ССЗ в целом. Анализ распределения взрослого населения ( $n = 19\,228\,760$ ), нуждающегося в оказании ПМП в конце жизни, показал преобладание у них ССЗ (38,4 %), онкологических заболеваний (34,01 %) и ХОБЛ [3] (рис. 68).

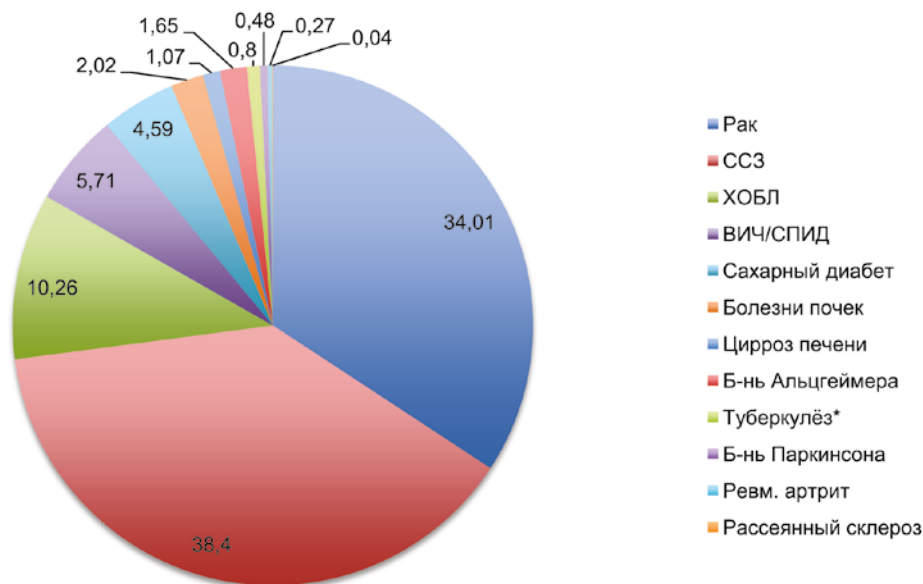


Рис. 68. Распределение взрослого населения (в %), нуждающегося в оказании паллиативной медицинской помощи в конце жизни, в зависимости от заболеваний

*Примечание:* ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита; \* — резистентный к лечению туберкулёз.



ПМП — это активная, целостная помощь человеку с incurable (неизлечимым) заболеванием, которое может изменяться под воздействием лечения, но склонно к прогрессированию и значительно укорачивает жизнь. В основе паллиативной помощи лежит комплексный подход, направленный на физическую, психосоциальную и духовную поддержку, включая лечение боли и других симптомов. Паллиативный уход является междисциплинарным и включает уход за пациентом и его семьёй и должен быть доступен в любом месте, включая больницу, дом, хоспис и общество [4].

Показанием для проведения паллиативной помощи не может служить конкретный диагноз или определённый неблагоприятный прогноз жизни. ПМП всегда ориентирована на улучшение качества жизни пациента, на оказание практической поддержки членам его семьи. В идеале ПМП должна оказываться на ранних этапах любого заболевания, а её интенсивность нарастать по мере прогрессирования болезни или уменьшаться (вплоть до отмены) при улучшении клинического и психологического состояния пациента. ПМП всегда утверждает жизнь и должна предоставляться больному человеку наряду с оптимальным лечением и уходом [5].

ХСН представляет собой финальный этап многих ССЗ, а пациенты с терминальной стадией ХСН имеют высокий риск внезапной смерти (около 80 % пациентов умирают в течение ближайших 5 лет), ряд клинических симптомов, приносящих страдание, существенно снижающих качество жизни, и множество психосоциальных проблем [6].

Принципы оказания медицинской помощи пациентам с ХСН и с онкологическими заболеваниями имеют ряд отличий, однако не поддающиеся лечению симптомы в терминальной фазе заболевания, потребность в общении и поддержке близких людей объединяют эти две категории пациентов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы включены в перечень 20 ведущих болезней, которые вносят максимальный вклад в бремя мировой заболеваемости и смертности (34 % общей смертности населения) [7]. Однако, согласно европейской статистике, специализированную ПМП получают около 5–7 % пациентов с ХСН, в отличие от пациентов с онкологическими заболеваниями (около 50 %) [8, 9, 10]. К тому же менее 1 % пациентов, которые умирают в хосписах, имеют ХСН в качестве первичного диагноза.

Вышесказанное подтверждает необходимость оптимизации оказания ПМП пациентам с терминальной фазой ХСН, что может снизить выраженность их страданий и страданий близкого окружения, а также уменьшить частоту повторных госпитализаций.

## **12.2. Особенности течения сердечной недостаточности в терминальной фазе**

В настоящее время в литературе не существует однозначного определения терминальной фазы жизни человека. Эксперты Национального института здоровья (США) предложили рассматривать терминальный этап жизни человека как «фазу, в которой кто-то страдает от тяжёлого incurable

заболевания и/или в ней находится “хрупкий (frail)” человек старшего возраста, нуждающийся в помощи» [11].

Исследования, в которых представлены данные особенностей последних месяцев и дней жизни пациентов с тяжёлой ХСН, свидетельствуют, что большинство из них страдают от симптомов, обусловленных самой сердечной недостаточностью: чувство нехватки воздуха (у 55–95 % пациентов), персистирующего кашля; сопутствующей патологией: иммобилизации и слабости (у 63–93 % пациентов), боли, диспепсии, а также общего истощения организма и нежелательных эффектов лекарственной терапии (нарушения сна, тошнота, запор, депрессия, тревожность). У многих пациентов, особенно старшего возраста, развиваются когнитивные изменения и деменция [12, 13] (рис. 69).

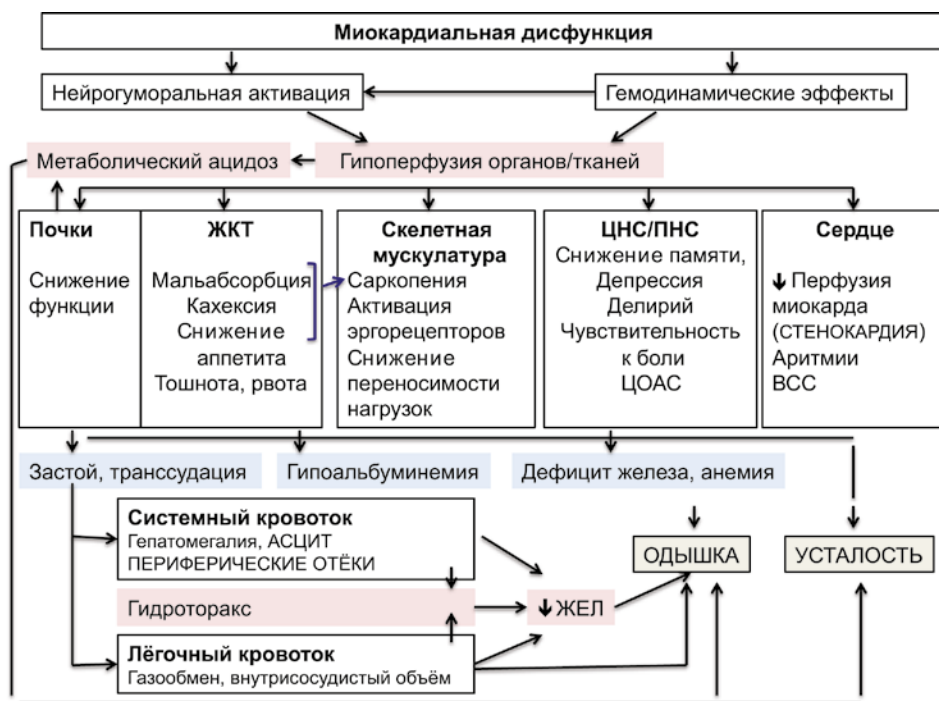


Рис. 69. Патофизиология основных симптомов ХСН, ассоциированных с паллиативной помощью

Практически все пациенты с ХСН отмечают постоянство, интенсивность и тесную связь симптомов (одышка, слабость, сухость во рту, сонливость) с общим физическим недомоганием. «Сильная» и «очень сильная» боль беспокоила 28,6 % пациентов с загрудинной болью и 38,9 % — с болью другой локализации. Только опиоидные анальгетики, назначенные 34,1 % пациентам, снижали интенсивность боли ( $p = 0,001$ ). Предикторами возникновения боли оказались дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата (ОШ 14,9;  $p < 0,001$ ), другие артриты (ОШ 2,8;  $p = 0,017$ ), одышка (ОШ 3,27;  $p = 0,004$ ) и стенокардия напряжения (ОШ 3,38;  $p = 0,013$ ) [15].

Боль беспокоит практически всех пациентов (89 %) с терминальной фазой ХСН, нарастая у пациентов по мере увеличения возраста и нарастания ФК. Боль средней интенсивности имеется у 61 % госпитализированных в связи с ХСН пациентов и у 40 % пациентов — выявляется боль разной локализации [16]. Хроническая боль снижает качество жизни, провоцирует развитие усталости и депрессии, ассоциируется с более частыми госпитализациями.

Пациенты отмечают и психологический дискомфорт, который проявляется в виде плохого настроения, депрессивного состояния и тревожности. Данная ситуация осложняется тем, что у пациентов с терминальной фазой заболевания, у родственников и у лиц, осуществляющих уход, недостаточно медицинской информированности о симптомах ХСН, о принципах их коррекции и ухода за пациентом [17].

Результаты когортного исследования (n = 104) пациентов с ХСН II–III ФК, средний возраст 53 года, показали, что 76,5 % пациентов обсуждали с лечащим врачом перспективы своего состояния, 68 % — прогноза жизни; 46,5 % — план дальнейшего ведения и лечения. Пациенты, которые интересовались перспективой заболевания, были моложе (50,3 года против 59,2 года;  $p = 0,007$ ) и среди них чаще были мужчины (83,6 %), чем женщины (62,9 %),  $p = 0,002$  [18].

Для врачей важно знать не только предполагаемую продолжительность жизни пациента, но и возможные варианты течения и исхода заболевания для своевременного принятия мер по медико-социальной поддержке пациента в конце жизни.

S. Goodlin и соавт. считают, что терминальная фаза заболевания в большинстве случаев определяется выраженностью клинических симптомов сопутствующих заболеваний, нежелательными эффектами лечения, психосоциальными последствиями, связанными с хроническим прогрессирующим заболеванием. Большинство пациентов с ХСН умирают от последствий комплексной сопутствующей патологии, в то время как декомпенсация сердечной деятельности не всегда является основной причиной смерти. В связи с этим принципиальное значение имеет выработка верной тактики ведения пациентов в терминальной фазе заболевания [19, 15, 20].

При онкологическом заболевании выделяют период относительной стабилизации функций организма и период прогрессирующего ухудшения. При мультиорганной патологии, что типично для пациентов с терминальной фазой ХСН, характерны периоды острой декомпенсации, требующие госпитализаций, когда, как правило, не наблюдается восстановления прежних функций. Смерть может наступить в любом из периодов декомпенсации сердечной деятельности или возможна внезапная смерть. Третий вариант характеризуется постепенным ухудшением функционального состояния пациента, что типично для лиц пожилого и старческого возраста с хрупкостью и деменцией (рис. 70).

Комплексный междисциплинарный подход, клиническое мышление, опыт и знание клинических симптомов и признаков всегда помогут врачу прогнозировать течение ХСН.

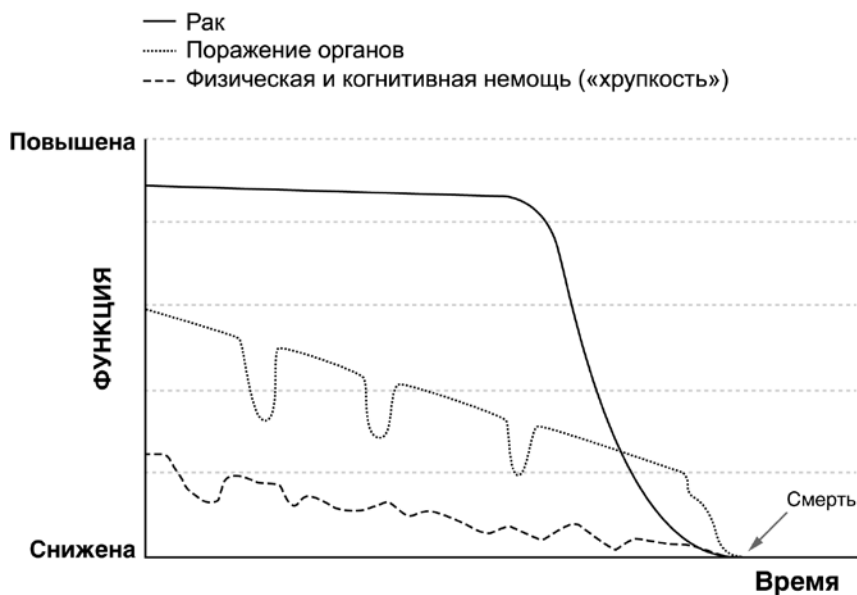


Рис. 70. Варианты ухудшения клинического статуса пациента в конце жизни с разными заболеваниями

Несмотря на этот очевидный факт, остаётся неясным, на каком этапе заболевания пациенту потребуются оказание ПМП. Эксперты Европейского общества кардиологов рассматривают необходимость оказания ПМП уже на ранних этапах ХСН, в качестве дополнения к специализированной кардиологической помощи, а не как альтернативу ухода за пациентом [21].

### 12.3. Концепция оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью

В 2009 г. по инициативе рабочей группы Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ЕОК) была разработана концепция по оказанию ПМП при ХСН [22]. В рекомендациях ЕОК по лечению пациентов с ХСН (2016) поддержана эта инициатива, основная идея которой заключается в удовлетворении нужд пациента, получающего лечение дома или в условиях стационара [23].

Эксперты ЕОК полагают, что повторные эпизоды декомпенсации сердечной деятельности в течение 6 месяцев, несмотря на постоянную и оптимально подобранную терапию; появление угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости; частые или постоянные внутривенные инфузии лекарственных препаратов; прогрессирующее снижение качества жизни; некупируемые клинические симптомы, соответствующие IV ФК ХСН по классификации NYHA, и признаки сердечной кахексии можно рассматривать в качестве показаний к оказанию ПМП [23].

На основании перечисленных особенностей и развивающейся доступности данного вида помощи предложен алгоритм ведения пациентов с ХСН с учётом особенностей разных этапов [24] (таблица 47).

Таблица 47

**Характеристика этапов течения  
прогрессирующей сердечной недостаточности**

**I этап. Контроль за состоянием пациента (I–III ФК по NYHA)**

- Активное наблюдение за пациентом, подбор эффективной терапии в соответствии с рекомендациями экспертов для продления жизни, контроль симптомов, обучение пациента и лица, осуществляющего уход, помощь в самообслуживании.
- Пациентов информируют об их состоянии, включая диагноз, этиологию и прогноз заболевания.

**II этап. Поддерживающая и паллиативная помощь (III–IV ФК по NYHA)**

- Контроль симптомов и поддержание оптимального качества жизни. Оценка прогноза и течения заболевания, разработка рекомендаций по уходу за пациентом.
- Целостная, междисциплинарная оценка потребностей пациента и лиц, осуществляющих уход, выступает на первый план.
- Предвестники данной фазы — частые госпитализации.
- Ключевое звено данного этапа — специалист, координирующий оказание помощи пациенту, и контакт с лечащим врачом, со специалистами ПМП и др.
- В случае ухудшения состояния в планах помощи необходимо учитывать выход специалистов в рабочие часы и дополнительно оказываемые услуги.

**III этап. Терминальная фаза**

- Клинические проявления терминальной фазы: почечная недостаточность, гипотония, постоянные отёки, выраженная усталость, анорексия, несмотря на максимально эффективную лекарственную терапию.
- Оформление документации по оказанию реанимационных мероприятий, информирование всех специалистов, осуществляющих уход.
- В план ухода должен быть введён комплексный уход за умирающим.
- Оказывается усиленная психологическая поддержка родным пациента, в том числе и во **время тяжёлой утраты**.

Общий паллиативный медицинский уход всегда универсален и должен быть доступен пациентам, нуждающимся в комплексном лечении, на всех этапах заболевания. Переход от этапа контроля к этапу ухода в терминальную фазу может включать эпизоды декомпенсации сердечной деятельности, что является особенностью, отличающей уход за пациентами с ХСН от ухода за пациентами с онкологическими заболеваниями. Для решения вопроса об оказании ПМП при ХСН предложено учитывать предпочтения пациента и его близкого окружения [25]. Лицо, осуществляющее уход, вместе со специалистами должно обеспечить оптимальную фармакологическую поддержку, оказать помощь в самообслуживании, организовать доступ к вспомогательным сервисам и услугам. Важно своевременно выявлять и лечить сопутствующую патологию и гериатрические синдромы, особенно у лиц старшего возраста. В процессе течения заболевания должны быть рассмотрены все современные программы фармакологического и нефармакологического лечения и поддержки [26].

Важно помнить, что меры, направленные на облегчение симптомов, должны корректировать не только физиологические, но и психосоциальные проблемы. Помощь специалистов паллиативной медицины и по этике также необходима для пациента и его близкого окружения [27].

Показания для проведения паллиативной медицинской помощи пациентам с ХСН представлены ниже [28]:

1. ХСН III–V ФК NYHA с низкой, промежуточной и сохранённой ФВ ЛЖ на фоне постинфарктного кардиосклероза, врождённых и приобретённых пороков сердца, кардиомиопатий.

2. Необходимость в динамическом наблюдении и коррекции терапии перед планируемыми кардиохирургическими вмешательствами и в раннем послеоперационном периоде; у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца (коррекция симптомов, нарушений ритма, сопутствующей патологии).

3. Неконтролируемая сопутствующая патология — сердечно-сосудистые и бронхолёгочные заболевания, эндокринные, гастроэнтерологические расстройства и др.

4. Мультифокальный атеросклероз, подтверждённый атеросклероз коронарных артерий и невозможность проведения реваскуляризации с критической ишемией органов и функциональными нарушениями.

Эффективность и безопасность ПМП при ХСН подтверждена в систематическом обзоре и метаанализе 7 рандомизированных клинических исследований. По сравнению с обычным ведением оказание ПМП улучшило качество жизни (ОШ 1,46;  $p = 0,03$ ) и снизило выраженность депрессии (ОШ 0,62;  $p = 0,03$ ), однако влияния на смертность (ОШ 1,28;  $p = 0,22$ ) и снижение частоты госпитализаций (ОШ 0,84;  $p = 0,16$ ) отмечено не было [29].

Междисциплинарный подход при оказании ПМП способствует повышению качества жизни ( $p = 0,030$ ), снижению уровня депрессии ( $p = 0,020$ ) и тревожности ( $p = 0,045$ ), за исключением снижения частоты госпитализаций и смертности [30].

Существует несколько моделей оказания ПМП при ХСН, которые применимы как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [22]. Возможно, что высказывание С. Сондерс, основательницы хосписа св. Христофора: «Посмотрите на других, что и как делают они, и подумайте, как применить это в ваших условиях. Не стремитесь к единообразию», верно отражает подход к организации и проведению ПМП.

Основные направления развития ПМП пациентам с тяжёлой ХСН в нашей стране включают разработку и внедрение мер, направленных на вовлечение этого вида помощи в процесс непрерывного оказания медицинской помощи пациентам паллиативного профиля в амбулаторных условиях и на дому; в определении критериев перехода пациентов с ХСН в категорию нуждающихся в оказании ПМП и, возможно, в пересмотре критериев тяжести ХСН как показаний к оказанию ПМП [28, 31, 32, 33].

Соответствующие разделы в национальных рекомендациях помогут информировать врачей, особенно первичного звена здравоохранения, о месте кардиологической ПМП в современной медицине и своевременности её оказания.

Таким образом, применение ПМП вполне возможно при работе с пациентами, страдающими ХСН, и является особенно актуальным при прогрессировании заболевания. Данный подход направлен на достижение оптимально возможного качества жизни пациентов и их семей, столкнувшихся

с тяжелой симптоматикой ХСН. Раннее выявление и лечение физических и психосоциальных проблем может облегчить страдания пациента. Индивидуальные особенности пациента, возраст и семейные вопросы являются приоритетными при разработке плана ведения в терминальной стадии заболевания.

**Резюме:**

Оказание паллиативной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью направлено на достижение оптимально возможного качества жизни пациентов и их близкого окружения. Индивидуальные клинические особенности пациента, возраст и семейные вопросы являются приоритетными при разработке тактики ведения в терминальной стадии заболевания.

## Список литературы к главе 12:

1. *Naghavi M., Wang H., Lozano R. et al.* Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385 : 117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. *Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al.* Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016; 37 : 3232–3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. World Health Organisation. *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life.* World health Organisation 2014.
4. <https://www.eapcnet.eu/about-us/what-we-do>
5. Worldwide palliative care alliance (WPCA); World Health Organization 2015. [http://www.who.int/nmh/Global\\_Atlas\\_of\\_Palliative\\_Care.pdg](http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdg); World Health Organisation. *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life.* World health Organisation, 2014.
6. *Norton C., Georgiopoulou V.V., Kalogeropoulos A.P., Butler J.* Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2011; 54 : 78–85.
7. *Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al.* American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133 : e38–360.
8. *Bekelman D., Hutt E., Masoudi F. et al.* Defining the role of palliative care in older adults with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2008; 125 : 183–190. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.10.005
9. *Adler E., Goldfinger J., Kalman J. et al.* Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation* 2009; 120 : 2597–606. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869123
10. *Blinderman C., Homel P., Billings A. et al.* Symptom distress and quality of life in patients with advanced congestive heart failure. *J. Pain Symptom Manage* 2008; 35 : 594–603. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.06.007
11. National Institutes of Health. National institutes of health state-of-the science conference statement of improving end-of-life care, 2004. Online source. <http://consensus.nih.gov/2004/2004EndOfLifeCareSOS024html.htm>
12. *Ward C.* The need for palliative care in the management of heart failure. *Heart* 2002; 87 : 294–298.

13. Riley J., Beattie J. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Failure* 2017; 4 : 81–87. doi: 10.1002/ehf2.12125

14. Evangelista L.S., Lombardo D., Malik S., Ballard-Hernandez J., Motie M., Liao S. Examining the effects of an outpatient palliative care consultation on symptom burden, depression, and quality of life in patients with symptomatic heart failure. *J. Card. Fail.* 2012; 18 : 894–899.

15. Goodlin S., Wingate S., Albert N. et al. PAIN-HF Investigators. Investigating pain in heart failure patients: the pain assessment, incidence, and nature in heart failure (PAIN-HF) study. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (10) : 776–783. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.07.007

16. Evangelista L.S., Liao S., Motie M., De Michelis N., Ballard-Hernandez J., Lombardo D. Does the type and frequency of palliative care services received by patients with advanced heart failure impact symptom burden? *J. Palliat. Med.* 2014; 17 : 75–79.

17. Boyd K., Murray S., Kendall M. et al. Living with advanced heart failure: a prospective, community based study of patients and their carers. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6 (5) : 585–591. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.11.018

18. Gordon N., O’Riordan D., Dracup K. et al. Let Us Talk About It: Heart Failure Patients’ Preferences Toward Discussions about Prognosis, Advance Care Planning, and Spiritual Support. *J. Palliative Medicine* 2017; 1 (20) : 79–83. doi: 10.1089/jpm.2016.0097

19. Bekelman D., Allen L., McBride C., Hattler B., Fairclough D., Havranek E., Turvey C., Meek P. Effect of a Collaborative Care Intervention vs Usual Care on Health Status of Patients With Chronic Heart Failure The CASA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* Published online February 26, 2018. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.8667

20. Ларина В.Н., Чукаева И.И., Ларин В.Г. Современные тенденции и возможности оказания паллиативной медицинской помощи при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2019; 59 (1) : 84–92. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.1.10219>

21. Sobanski P., Alt-Epping B., Currow D., Goodlin S., Grodzicki T., Hogg K., Janssen D., Johnson M., Krajnik M., Leget C., Martínez-Sellés M., Moroni M., Mueller P., Ryder M., Simon S., Stowe E., Larkin Ph. Palliative care for people living with heart failure: European Association for Palliative Care Task Force expert position statement, Cardiovascular Research, Volume 116, Issue 1, 1 January 2020, P. 12–27. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz200>

22. Jaarsma T., Beattie J., Ryder M. et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 1 (5) : 433–443. doi: 10.1093/eurjhf/hfp041

23. Ponikowski P., Voors A., Anker S. 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; 69 : 1167. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

24. Howlett J., Morrin L., Fortin M. et al. End-of-life planning in heart failure: It should be the end of the beginning. *The Canadian Journal of Cardiology* 2010; 26 (3) :135–141/

25. Denvir M., Highet G., Robertson S. et al. Future Care Planning for patients approaching end-of-life with advanced heart disease: an interview study with patients, carers and healthcare professionals exploring the content, rationale and design of a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2014; 4 (7) : e005021. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005021

26. Westlake C., Smith V. Nursing concerns with palliative care and at the end-of-life in patients with heart failure. *Nursing: Research and Reviews* 2015; 5 : 33–47. <https://doi.org/10.2147/NRR.S45298>



27. Bolt E., Pasma R., Willems D., Onwuteaka-Philipsen B. Appropriate and inappropriate care in the last phase of life: an explorative study among patients and relatives. BMC Health Services Research 2016; 16 (1) : 655. doi: 10.1186/s12913-016-1879-3

28. Курс лекций по паллиативной медицине. Под ред. Г.А. Новикова. — М., 2017. — С. 368–384.

29. Zhou K., Mao Y. Palliative care in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Herz 2019; 44 (5) : 440–444. doi: 10.1007/s00059-017-4677-8

30. Rogers J., Patel C., Mentz R. et al. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 70 (3) : 342–343. doi: org/10.1016/j.jacc.2017.05.030

31. Нестеренко О.И., Адашева Т.В., Новиков Г.А., Задионченко В.С. Паллиативная медицинская помощь в кардиологии — миф или реальность? Паллиативная медицина и реабилитация 2016; 2 : 5–10. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26193742>

32. Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А. и др. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Кардиология 2017; 57 (6) : 33–39. doi: 10.18565/cardio.2017.6.33-39

33. Ларина В.Н. Хроническая сердечная недостаточность. В помощь врачу амбулаторного звена. Монография. — М.: Издательство РАМН, 2019. —168 с. ISBN 978-5-7901-0201-1

## Заключение

Приоритетные цели для будущих исследований при хронической сердечной недостаточности включают в себя следующие положения:

1. Определение оптимального подхода к ранней диагностике ХСН с разной ФВ ЛЖ.
2. Анализ причин прогрессирования ХСН у лиц разного возраста.
3. Клиническая и экономическая эффективность разных стратегий, направленных на первичную и вторичную профилактику ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка.
4. Целевая терапия для определённых этиологических факторов сердечной недостаточности (миокардит, перипаретальная кардиомиопатия и др.).
5. Терапия, улучшающая функцию кардиомиоцитов, или антифиброзная терапия.
6. Ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями (включая пациентов пожилого и старческого возраста, молодого возраста, СН, вызванной кардиотоксичной химиотерапией и др.).
7. Возможности и перспективы оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с ХСН.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

# КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОНИМАНИЮ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

МОНОГРАФИЯ

Автор: *Ларина В. Н.*

---

Подписано в печать 20.10.2020. Формат 70x100 1/16.  
Гарнитура Times. Печ. л. 14.  
Тираж 300 экз. Заказ № 5268.

---

Издатель – Российская академия наук

Оригинал-макет подготовлен  
«Буки Веди»

Публикуется в авторской редакции

Отпечатано в «Буки Веди»  
117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, оф. 202  
+7 (495) 926-63-96, [www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com), [info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com)

Издается в соответствии с постановлением Научно-издательского совета  
Российской академии наук (НИСО РАН) от 11 февраля 2020 г. № 01  
и распространяется бесплатно