

DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-68-78

UDC 616-021: 616.1: 616.61-002.2: 616.379-008.64

¹Sribna V. O., ²Dochak T. S., ¹Voznesenska T. Y., ¹Blashkiv T. V.**NODULAR THERAPY AS A WAY TO TREAT COMORBID DISEASES (LITERATURE REVIEW)**¹Bogomoletz Institute of Physiology (Kyiv, Ukraine)²Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

valia-z@ukr.net

Today, comorbidity is a global medical problem that has far-reaching social consequences at the population level and already determines the individual prognosis for each patient (duration, functionality, and quality of life).

The work aimed to collect and analyze literature data on chronic heart failure and existing comorbidities to chronic heart failure, renal dysfunction in chronic heart failure, heart failure in patients with diabetes, terminology, basic forms, methods of assessing comorbidity, nodular therapy as a way to comorbid diseases treatment.

In most cases, chronic heart failure results from coronary heart disease and hypertension. Diabetes can both cause heart failure and be its consequences. It is usually accompanied by atherosclerosis of the coronary arteries and can lead to triglycerides accumulation in the myocardium. Most often, chronic heart failure is associated with chronic kidney disease. In patients with chronic heart failure associated with chronic kidney disease, in contrast to patients without chronic kidney disease, there is an increase in the average annual number of hospitalizations. Also, in patients with chronic heart failure with chronic kidney disease in comparison with patients with chronic heart failure without chronic kidney disease, there was an increase in the average annual duration of hospital treatment; comorbid diseases are the rule rather than the exception; their frequency increases with age, they are heterogeneous in etiopathogenesis, increase the burden of the patient's condition, worsen the prognosis, lead to polypragmasia, increase treatment costs; particular forms of comorbid diseases – syntropies – have similar genetic, epigenetic, pathogenetic mechanisms, their phenotype is not a simple sum of individual diseases.

Key words: comorbidity, chronic heart failure, renal dysfunction, diabetes mellitus, nodular therapy.

Relationship of the publication with the planned research works. The work was performed in the Department of Immunophysiology of the Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine in 2022 in the framework of scientific work № III-15-20 «Study of cellular and molecular mechanisms of immunoinduced disorders of the female reproductive system and the corrective effect of metal nanoparticles», state registration number 0119U 103964.

Introduction. Currently, there is an increase in the number of patients with several chronic diseases, which is reflected in several publications [1–3]. In addition, more and more attention is paid to the features of diagnosis and treatment of patients with a combination of two or more diseases. The coexistence of diseases is often described as combined, concomitant, or associated diseases and conditions, but the terms comorbid diseases or conditions, comorbidity, and multimorbidity are increasingly used. Thus, there is evidence that chronic noncommunicable diseases (including cardiovascular disease, diabetes, chronic kidney disease, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease) – account for more than 70 % of morbidity and more than 80 % of total mortality among the population of Ukraine [4–6]. The increased prevalence of comorbid diseases and conditions in patients with cardiovascular diseases is of great medical and social importance [7–9].

Today, comorbidity is a global medical problem that has far-reaching social consequences at the population level and already determines the individual prognosis for each patient (duration, functionality, and quality of life).

The work aimed to collect and analyze literature data on chronic heart failure and comorbidities to CHF,

renal dysfunction in CHF, heart failure in patients with diabetes, terminology, basic forms, methods of assessing comorbidity, and nodular therapy as a way to treat comorbid diseases.

Chronic heart failure (CHF). Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that results from any structural or functional impairment of ventricular filling or blood ejection and is a potentially fatal stage of any cardiovascular disease [10]. CHF is the inability of the heart to ensure proper blood flow and metabolism (especially energy), which meets the body's needs. It is the most common and severe disorder of the cardiovascular system, leading to permanent disability and a significant reduction in life expectancy [10]. CHF has become a global pandemic in recent decades and has affected more than 26 million people worldwide. In developed countries, about 1–5 % of the adult population suffers from one form of CHF [11–13]. In Ukraine, the prevalence of CHF is about 2 %, and in people over 65 reaches 10 %. The incidence of CHF has doubled in the last 20 years due to improved quality of early diagnosis and increased life expectancy [6, 14].

Existent comorbidities to CHF. The prevalence of CHF increases with age and the presence of comorbidities such as hypertension, abdominal obesity, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes, renal dysfunction, and anemia, but directly almost 50 % of all new cases of HF are associated with ischemic causes [6, 11, 15, 16].

The quality of life profile in patients with CHF with a high comorbidity level was significantly lower than in patients with CHF with low comorbidity on all scales that determine physical and psychological health components [17].

Heart failure in patients with diabetes. Diabetes is the most common metabolic disease in the world. It is estimated that in 2035 the number of people with diabetes in the world will double compared to 2020 and will amount to almost 592 million people [15, 18, 19]. According to epidemiological studies, type 2 diabetes increases the risk of newly diagnosed CHF in men and women by 2 and 5 times, respectively [20, 21]. Even though the improved justified treatment of diabetes has improved the patients' survival in developed countries, the number of deaths from CHF began to exceed the mortality from myocardial infarction in patients with type 2 diabetes [21, 22]. According to epidemiological studies and clinical observations, diabetes can cause problems in interpreting the results of diagnostic studies and determining the optimal treatment strategy for patients with CHF, and directly affects the course, pathomorphosis, and prognosis [22, 23].

Renal dysfunction in chronic heart failure. Renal dysfunction (RD) is one of CHF's most significant comorbid conditions. It is confirmed by the available data on the considerable prevalence of RD among this category of patients and the results of studies that indicate a negative impact of RD on the clinical prognosis of patients with CHF. Renal dysfunction in CHF is polyetiological in nature, as it may be a consequence of pre-existing comorbidities – hypertension, diabetes, nephrological diseases, hemodynamic and neurohumoral disorders caused by CHF itself (cardiorenal syndrome), or a combination of the above [24–28].

Given that the vast majority of this patients category have hypertension as a pre-existing condition, and almost half of them have diabetes, it is primarily a common mechanism of progressive renal disease in the vast majority of patients with CHF, key links to which is renin-angiotensin systems activation, oxidative stress, immunoinflammatory activation and endothelial dysfunction with consequences in the form of gradual development of irreversible structural and functional changes of the kidneys [25–28].

In Ukraine, a survey of 900 hospital patients identified the following most common comorbid conditions: HF (84.7 %), observed in patients with coronary heart disease and renal disease (67.1 %). The calculated comorbidity index in the surveyed men was significantly higher than the women's data. Ten-year survival was (24.6±1.4)% in men and (25.3±1.6)% in women, $p > 0.05$ [29].

Terminology, basic forms, methods of assessing comorbidity. The first definition of «comorbidity, as any single nosological form/unit that had existed, exists or may appear during the clinical course of the index (study) disease in the patient» was formulated in 1970 [30]. And according to this definition, one disease (index) is given a central position and another – a secondary place, as a result of which they may or may not affect the course and treatment of the underlying disease. There is another (2012) definition: «comorbidity

is a combination in one patient of two or more chronic diseases that are pathogenetically interrelated or coincide in time, regardless of the activity of each of them.» While the severity of pathogenetic similarity may differ and range from syntropies to dystropies [31, 32]. This definition emphasizes that comorbid diseases occur due to similar pathogenesis. Clinical experience shows that all comorbid diseases affect the course and results of each other, but the degree of this effect is likely to be different [6].

Syntropies as particular forms of comorbid diseases. A special place among comorbid diseases is given to so-called syntropies, such as «mutual predisposition», «attraction» of two or more diseases (while «dystropies» – as repulsion of several diseases) [31, 33]. Syntropies are only a part of polypathies, and they include etiologically and pathogenetically related combinations of diseases («family of diseases»). Syntropies are not all polypathies but only those that are etiologically and pathogenetically related. To date, there is no detailed explanation of the mechanism of both frequent combinations of diseases («attraction») and rare combinations of diseases («repulsion»).

Methods of a quantitative comorbidity assessment. There are several ways to quantify comorbidity to solve scientific and practical problems. Thus, the CIRS system (Cumulative Illness Rating Scale, 1968) allows for assessing the disease severity. It is a calculated indicator determined by determining the degree of damage to 13 organs and systems on a 5-point scale. The assessment is based on clinical patient examination results to determine the degree of disability and the need for medical interventions. The index value is calculated as the sum of the total point's number [34].

The Charlson Comorbidity Index (CCI) indicates a long-term prognosis of comorbid mortality and identifies the risk of death over the next ten years for patients with chronic diseases [35, 36]. Several modifications of CCI have been proposed, particularly a variant that considers the patient's age – Combined Age-CCI (CA-CCI) [37]. There is also a version of the Self Reported-CCI (SR-CCI) in a questionnaire completed by either the patient or the medical staff during a 10-minute survey [37].

The Kaplan-Feinstein prognostic index shows a five-year survival of diabetes mellitus (DM) patients and comorbidities [38].

Nodular therapy as a way to treat comorbid diseases. It is believed that this pathogenesis, inherent in syntropic comorbid diseases, is due to the common / participation of genes predisposing to the development of certain pathological components and the formation of specific syntropy [32, 39, 40]. It is also believed that the fundamental basis for the pathogenesis similarity of comorbid diseases is the presence of universal network processes occurring at the genomic and molecular levels, changes that can lead to damage to various organ targets [32, 39–41]. It should be clarified that

metabolic networks are groups of physically interacting proteins, carbohydrates, and lipids that function together and in coordination, controlling the interconnected body processes. Complex networks can be graphically represented as a complex of nodes (hubs) connected by oriented (enzyme – substrate, gene – protein, etc.) and non-oriented ribs. There are central that have more connections and peripheral network nodes. The removal/damage of 5 % of nodes leads to the network collapse.

It is believed that today the property of interventions resulting in these nodular elements with the use of agonists or antagonists is pleiotropic action (anti-inflammatory, immunomodulatory, antiangiogenic, anti-teoporetic, etc.), which leads to the formation of clinical effects not only underlying disease but also comorbidities. It leads to the definition of nodular (hub) therapy. Nodular therapy of syntropic comorbid diseases is a treatment aimed at modulating/changing the activity of the target (receptor, enzyme, etc.), which performs the function of simultaneous regulation of various metabolic pathways, inflammation, immune, coagulation and anticoagulant systems, etc. and provides multi-purpose pharmacological effects [39, 41].

Thus, based on the literature analysis, we made the following generalizations: CHF is a consequence of coronary heart disease and hypertension in most cases. Diabetes mellitus can both cause HF and be a consequence of it. It is usually accompanied by atherosclerosis of the coronary arteries and can lead to triglycerides accumulation in the myocardium. CHF is most often associated with chronic kidney disease. In patients with CHF associated with chronic kidney disease, in

contrast to patients without chronic kidney disease, there is an increase in the average annual number of hospitalizations. Also, in patients with CHF with chronic kidney disease in comparison with patients with CHF without chronic kidney disease, there was an increase in the average annual duration of hospital treatment; comorbid diseases are the rule rather than the exception, their frequency increases with age, they are heterogeneous in etiopathogenesis, increase the burden of the patient's condition, worsen the prognosis, lead to polypragmasia, increase treatment costs; particular forms of comorbid diseases – syntropies – have similar genetic, epigenetic, pathogenetic mechanisms, their phenotype is not a simple sum of individual diseases.

Conclusions. Comorbidity continues to be actively studied. However, the mechanisms of comorbid disease development have not yet been established. One of the alternatives to the inevitable polypragmasia in syntropic comorbid diseases may be «nodular therapy.» Chronic heart failure is becoming more common (as is its comorbidity), so progress in nodular therapy may have practical applications.

Prospects for further research. Given the high frequency of comorbid pathology detection, analysis of animal models is becoming relevant both to identify possible mechanisms of syntropy development and search for new approaches (including pharmacological substances) and to assess the effectiveness of experimental treatment based on nodular therapy (for this category of patients). It will also be important to study the peculiarities of reproductive function in experimental heart failure, chronic kidney disease, and experimental diabetes.

References

1. Taylor C, Bouldin E, Greenlund K, McGuire L. Comorbid Chronic Conditions Among Older Adults with Subjective Cognitive Decline, United States, 2015–2017. *Innov Aging.* 2020;4(1): igz045. DOI: 10.1093/geroni/ igz045.
2. Liu Y, Wang R, Huang R, Cao Y, Wang J, Feng D. Influencing factors and their relationships of risk perception and decision-making behaviour of polypharmacy in patients with chronic diseases: a qualitative descriptive study. *BMJ Open.* 2021;11(4): e043557. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043557.
3. Mira R, Newton T, Sabbah W. Inequalities in the progress of multiple chronic conditions: A systematic review of longitudinal studies. *PLoS One.* 2022;17(2): e0263357. DOI: 10.1371/journal.pone.0263357.
4. Fadiieienko HD, Hridniev Ole, Nesen AO, Chernyshov VA, Hrunchenko MM, Shkapo VL. Komorbidnist i vysokyi kardiovaskularnyi ryzyk – kliuchovi pytannia suchasnoi medytsyny. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2013;1:102–107. Dostupno: <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/4066/1/utj36itherapy1i2013i17.pdf>. [in Ukrainian]
5. Nesen AO. Polifaktornyi diahnostychno-likuvalnyi pidkhdid ta otsinka kardiovaskularnoho ryzyku z urakhuvanniam komor bidnosti. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2013;3:33–39. Dostupno: <https://jmb.com.ua/pdf/1/2/jmb0-2016-1-2-147.pdf>. [in Ukrainian].
6. Moroz HZ, Hidzynska IM, Lasytsia TS. Kompleksna otsinka komorbidnosti v klinichnii praktytsi: metodychni pidkhody ta praktychne vykorystannia. *Clinical and preventive medicine.* 2021;2(16):32–38. DOI: 10.31612/2616-4868.2(16).2021.04. [in Ukrainian].
7. Cruz-Ávila H, Vallejo M, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:1009. DOI: 10.3389/fphys.2020.01009.
8. Bays H, Taub P, Epstein E, Michos E, Ferraro R, Bailey A, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol.* 2021;5:100149. DOI: 10.1016/j.ajpc.2021.100149.
9. Sariaslan A, Sharpe M, Larsson H, Wolf A, Lichtenstein P, Fazel S. Psychiatric comorbidity and risk of premature mortality and suicide among those with chronic respiratory diseases, cardiovascular diseases, and diabetes in Sweden: A nationwide matched cohort study of over 1 million patients and their unaffected siblings. *PLoS Med.* 2022;19(1): e1003864. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003864.
10. Denysiuk VI. Khronichna sertseva nedostatnist: standarty diahnostryky, likuvannia ta profilaktyky za kryteriiamy dokazovoi medytsyny. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2008;2:106–113. [in Ukrainian].
11. Groenewegen A, Rutten F, Mosterd A, Hoes A. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–1356. DOI: 10.1002/ehf.1858.

12. Choi H, Park M, Youn J. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med.* 2019;34(1):11–43. DOI: 10.3904/kjim. 2018.428.
13. Cleland J, Lyon A, McDonagh T, McMurray J. The year in cardiology: heart failure. *The year in cardiology 2019.* *Eur Heart J.* 2020;41(12):1232–1248. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz949.
14. Diachuk DD, Moroz HZ, Hidzyska IM, Lasytsia TS. Multymorbidnist yak klinichna problema. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2019;1:94–104. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.94104>. [in Ukrainian].
15. Seferović P, Petrie M, Filippatos G, Anker S, Rosano G, Bauersachs 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;20(5):853–872. DOI: 10.1002/ejhf.1170.3.
16. Tini G, Bertero E, Signori A, Sormani MP, Maack C, De Boer RA, et al. Cancer Mortality in Trials of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18): e016309. DOI: 10.1161/JAHA.119.016309.
17. Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists. Comorbidity in chronic heart failure [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/346463261>
18. McAllister D, Read SH, Kerssens J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P, et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;138(24):2774–2786. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986.
19. Kenny H, Abel E. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose Lowering Agents, Heart Failure Therapies and Novel Therapeutic Strategies. *Circ Res.* 2019;124(1):121–141. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
20. van der Wal H, van Deursen V, van der Meer P, Voors A. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:35–66. DOI: 10.1007/164_2017_27.
21. Tromp J, Tay W, Ouwerkerk W, Katherine T, Yap J, MacDonald T. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med.* 2018;15(5): e1002583. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002541.
22. Tromp J, Paniagua S, Lau E, Allen N, Blaha M, Gansevoort R, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ.* 2021;372: n461. DOI: 10.1136/bmj.n461.
23. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):744–758. DOI: 10.1002/ejhf.600.
24. Shifris IM, Dudar IO, Driianska Vle, Shymova Alu. Aktyvatsiia khronichnoho zapalennia ta komorbidnist u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadii, yaki likuiutsia postinym ambulatornym perytonealnym dializom. *Medicni perspektivi.* 2020;25(2): 108–118. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.2.206381. [in Ukrainian].
25. Tabucanon T, Tang W. Right Heart Failure and Cardio-renal Syndrome. *Cardiol Clin.* 2020; 38(2): 185–202. doi: 10.1016/j.ccl.2020.01.004
26. Lunney M, Ruospo M, Natale P, Quinn R, Ronksley P, Konstantinidis I, et al. Pharmacological interventions for heart failure in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(2): CD 012466. DOI: 10.1002/14651858.CD 012466.pub2.
27. Lim S, Kim S. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome and Use of Diuretics and Ultrafiltration as Volume Control. *Korean Circ J.* 2021;51(8):656–667. DOI: 10.4070/kcj.2021.0996.
28. Bansal N, Zelnick L, Go A, Anderson A, Christenson R, Deo R, et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21): e012336. DOI: 10.1161/JAHA.119.012336.
29. Nesen AO, Chyrva OV, Valentynova IA, Hrunchenko MM, Shkapo VL. Komorbidni patolohichni stany u khvorykh vysokoho kardiovaskuliarnoho ryzkyu. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2016;2(2):147–150. [in Ukrainian].
30. Feinstein A. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases.* 1970;23(7):455–468.
31. Puzyrev V, Makeeva O, Freidin M. Syntropy, genetic testing and personalized medicine. *Personalized medicine.* 2010;7(4):399–405. DOI: 10.2217/pme.10.35.
32. Li H, Fan J, Vitali F, Berghout J, Aberasturi D, Li J, et al. Novel disease syndromes unveiled by integrative multiscale network analysis of diseases sharing molecular effectors and comorbidities. *BMC Med Genomics.* 2018;11(6):112. DOI: 10.1186/s12920-018-0428-9.
33. Makeeva O, Sleptsov A, Kulish E, Barbarash O, Mazur A, Prokhorchuk E, et al. Genomic Study of Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Acta Naturae.* 2015;7(3):89–99.
34. Osborn K, Nothelle S, Slaven J, Montz K, Hui S, Torke A. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) can be Used to Predict Hospital Outcomes in Older Adults. *J Geriatr Med Gerontol.* 2017;3:30. DOI: 10.23937/2469-5858/1510030.
35. Comorbidity Index and Score of Charlson [Internet]. Available from: <http://www.medal.org/comorbidity-index-and-score-ofcharlson-et-al>.
36. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli F, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalized with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus Registry 2002–2012. *Heart.* 2014;100:288–294. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304588.
37. Roffman C, Buchanan J, Garry T, Allison G. Charlson Comorbidities Index. *Journal of Physiother.* 2016;62:171. DOI: 10.1016/j.jphys.2016.05.008.
38. Drapkyna OM, Shutov AM, Efremova EV. Komorbydnost, multymorbydnost, dvoynoi dyahnoz – synonymy yly raznye ponyatiya? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(2):65–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69>. [in Ukrainian]
39. Silverman E, Schmidt H, Anastasiadou E, Altucci L, Angelini M, Badimon L, et al. Molecular networks in Network Medicine: Development and applications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020;12(6): e1489. DOI: 10.1002/wsbm.1489.
40. Fotouhi B, Momeni N, Riolo M, Buckeridge D. Statistical methods for constructing disease comorbidity networks from longitudinal inpatient data. *Appl Netw Sci.* 2018;3(1):46. DOI: 10.1007/s41109-018-0101-4.
41. Barajas-Martínez A, Easton J, Rivera A, Martínez-Tapia R, de la Cruz L, Robles-Cabrera A, et al. Metabolic Physiological Networks: The Impact of Age. *Front Physiol.* 2020;11:587994. DOI: 10.3389/fphys.2020.587994.4

ВУЗЛОВА ТЕРАПІЯ, ЯК ШЛЯХ ДО ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Срібна В.О., Дочак Т.С., Вознесенська Т.Ю., Блашків Т.В.

Резюме. Сьогодні коморбідність називають загальносвітовою медичною проблемою, яка має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні і вже визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта (тривалість, функціональні можливості і якість життя).

За останні десятиліття хронічна серцева недостатність (ХСН) набула ознак глобальної пандемії та торкнулася більше 26 млн людей у всьому світі, а в розвинених країнах приблизно 1–5 % дорослого населення страждає на одну з форм ХСН. В Україні поширеність ХСН приблизно становить 2 %, а в осіб віком понад 65 років сягає 10 %. Поширеність ХСН зростає з віком і наявністю супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, абдоминальне ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет 2-го типу, ниркова дисфункція, анемія, але безпосередньо майже 50 % усіх нових випадків СН пов'язані з ішемічними причинами.

Профіль якості життя у хворих ХСН з високим рівнем коморбідності виявився достовірно нижчий, ніж у хворих хронічною серцевою недостатністю з низькою коморбідністю, по усіх шкалах, визначальних як фізичний, так і психологічний компоненти здоров'я.

Метою роботи стали – збір і аналіз даних літератури про: 1) хронічну серцеву недостатність і наявні коморбідності до ХСН; 2) дисфункцію нирок при ХСН; 3) серцеву недостатність у хворих на цукровий діабет; 4) термінологію, основні форми, способи оцінки коморбідності; 5) вузлову терапію як шлях до лікування коморбідних захворювань.

На основі аналізу даних літератури нами зроблено декілька узагальнень, зокрема: коморбідність продовжують активно вивчати, проте, все ще точно не встановлено механізми розвитку коморбідних захворювань; спеціальні форми коморбідних захворювань – синтропії – мають подібні генетичні, епігенетичні, патогенетичні механізми, їх фенотип не є простою сумою окремих захворювань; однією з альтернатив неминучої поліпрагмації при синтропних коморбідних захворюваннях може стати «вузлова терапія». Хронічна серцева недостатність набуває все більшого поширення (як і її коморбідності), тому поступ у вузловій терапії може мати практичне застосування.

Враховуючи високу частоту виявлення коморбідної патології актуальними стають дослідження на моделях з використанням тварин як для виявлення можливих механізмів розвитку синтропії і для пошуку новітніх підходів (зокрема, фармакологічних речовин), так і для оцінки ефективності експериментального лікування на основі вузлової терапії (для такої категорії хворих). Важливе значення також матиме вивчення особливостей функціонування репродуктивної функції в умовах експериментальної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та експериментального цукрового діабету.

Ключові слова: коморбідність, хронічна серцева недостатність, дисфункція нирок, цукровий діабет, вузлова терапія.

NODULAR THERAPY AS A WAY TO TREAT COMORBID DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Sribna V.O., Dochak T.S., Voznesenska T.Y., Blashkiv T.V.

Abstract. Today, comorbidity is called a global medical problem that has far-reaching social consequences at the population level and already determines the individual prognosis for each patient (duration and quality of life).

In recent decades, chronic heart failure (CHF) has become a global pandemic, affecting more than 26 million people worldwide, and in developed countries, about 1–5 % of the adult population suffers from some form of CHF. In Ukraine, the prevalence of CHF is about 2 %, and in people over 65 reaches 10 %. The prevalence of CHF increases with age and the presence of comorbidities such as hypertension, abdominal obesity, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes, renal dysfunction, anemia, but almost 50 % of all new cases of heart failure are directly related to ischemic causes.

The quality of life profile in patients with CHF with a high level of comorbidity was significantly lower than in patients with chronic heart failure with low comorbidity, on all scales that determine both physical and psychological components of health.

The aim of the work was to collect and analyze data from the literature on: 1) chronic heart failure and existing comorbidities to CHF; 2) renal dysfunction in CHF; 3) heart failure in patients with diabetes; 4) terminology, basic forms, methods of assessing comorbidity; 5) nodal therapy as a way to treat comorbid diseases.

Based on the analysis of literature data, we have made several conclusions, in particular: comorbidity continues to be actively studied, however, the mechanisms of development of comorbid diseases have not yet been established; special forms of comorbid diseases – syntropies – have similar genetic, epigenetic, pathogenetic mechanisms, their phenotype is not a simple sum of individual diseases; one of the alternatives to the inevitable polypragmatism in syntropic comorbid diseases may be «nodal therapy». Chronic heart failure is becoming more common (as is its comorbidity), so progress in nodal therapy may have practical applications.

Given the high frequency of detection of comorbid pathology, animal studies are becoming relevant both to identify possible mechanisms of syntropy development and to search for new approaches (including pharmacological substances) and to assess the effectiveness of experimental treatment based on nodal therapy (for this category of patients). It will also be important to study the features of the functioning of reproductive function in experimental heart failure, chronic kidney disease and experimental diabetes mellitus.

Key words: comorbidity, chronic heart failure, renal dysfunction, diabetes, nodal therapy.

ORCID and contributionship:

Sribna V.O.: 0000–0003–0673–5131^{ABD}

Dochak T.S.: 0000–0002–8726–787X^{ABD}

Voznesenska T. Yu.: 0000–0001–8478–2422^{AE}

Blashkiv T.V.: 0000–0003–1196–2929^{AF}

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

Corresponding author

Sribna Valentyna Oleksandrivna

Bogomoletz Institute of Physiology

Ukraine, 01024, Kyiv, 4 S Akademika Bohomol'tsya str.

Tel: +380633552233

E-mail: valia-z@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 16.11.2021

Accepted 24.04.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-68-78

УДК 616–021: 616.1: 616.61–002.2: 616.379–008.64

¹Срібна В. О., ²Дочак Т. С., ¹Вознесеньська Т. Ю., ¹Блашків Т. В.

ВУЗЛОВА ТЕРАПІЯ, ЯК ШЛЯХ ДО ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (м. Київ, Україна)

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

valia-z@ukr.net

Сьогодні, коморбідність є загальносвітовою медичною проблемою, яка має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні і вже визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта (тривалість, функціональні можливості і якість життя).

Метою роботи стали збір і аналіз даних літератури про хронічну серцеву недостатність і наявні коморбідності до хронічної серцевої недостатності, дисфункцію нирок при хронічній серцевій недостатності, серцеву недостатність у хворих на цукровий діабет, термінологію, основні форми, способи оцінки коморбідності, вузлової терапії, як шлях до лікування коморбідних захворювань.

У більшості випадків хронічна серцева недостатність є наслідком ішемічної хвороби серця і артеріальної гіпертензії. Цукровий діабет може, як спричиняти серцеву недостатність, так і бути її наслідком. Зазвичай він супроводжується атеросклерозом коронарних артерій і може призводити до накопичення тригліцеридів в міокарді. Найчастіше хронічна серцева недостатність асоціюється з хронічною хворобою нирок. У хворих хронічною серцевою недостатністю, що асоціюється з хронічними хворобами нирок, на відміну від хворих без хронічних хвороб нирок, спостерігається збільшення середньорічної кількості госпіталізацій. Також у хворих хронічною серцевою недостатністю з хронічними хворобами нирок в порівнянні з хворими хронічною серцевою недостатністю без хронічних хвороб нирок відмічено збільшення середньорічної тривалості стаціонарного лікування; коморбідні хвороби – швидше правило, ніж виняток, їх частота зростає з віком, вони різноманітні за етіопатогенезом, посилюють тягар стану хворого, погіршують прогноз, призводять до поліпрагмазії, збільшують витрати на лікування; спеціальні форми коморбідних захворювань – синтропії – мають подібні генетичні, епігенетичні, патогенетичні механізми, їх фенотип не є простою сумою окремих захворювань.

Ключові слова: коморбідність, хронічна серцева недостатність, дисфункція нирок, цукровий діабет, вузлової терапії.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Роботу виконано у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у 2022 році в рамках виконання наукової роботи № III-15-20

«Дослідження клітинно-молекулярних механізмів імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи і корегуючого впливу наночастинок металів», державний реєстраційний номер роботи 0119U 103964.

Вступ. В наш час спостерігається ріст кількості хворих з декількома хронічними захворюваннями, що відображено у ряді публікацій [1–3]. Все більше уваги приділяється особливостям діагностики та лікування пацієнтів із поєднанням двох та більше захворювань. Співіснування хвороб нерідко описується як поєднані, супутні, асоційовані захворювання та стани, проте все частіше застосовують терміни коморбідні захворювання або стани (comorbid diseases, comorbid conditions), коморбідність (comorbidity), мультиморбідність (multimorbidity). Так, є дані про те, що хронічні неінфекційні захворювання (зокрема, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, онкологічні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень) – складають понад 70 % захворюваності і більше 80 % загальної смертності серед населення України [4–6]. Важливе медико-соціальне значення має збільшення поширеності коморбідних захворювань та станів у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [7–9].

Сьогодні, коморбідність називають загальною медичною проблемою, яка має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні і вже визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта (тривалість, функціональні можливості і якість життя).

Метою роботи стали збір і аналіз даних літератури про хронічну серцеву недостатність і наявні коморбідності до ХСН, дисфункцію нирок при ХСН, серцеву недостатність у хворих на цукровий діабет, термінологію, основні форми, способи оцінки коморбідності, вузлову терапію, як шлях до лікування коморбідних захворювань.

Хронічна серцева недостатність (ХСН). Серцева недостатність (СН) визначається як комплексний клінічний синдром, який є наслідком будь-яких структурних або функціональних порушень наповнення шлуночків або викиду крові та являє собою потенційно фатальну стадію будь-якого серцево-судинного захворювання [10]. ХСН – нездатність серця забезпечувати належний рівень кровотоку та метаболізму (передусім енергетичного), що відповідає потребам організму є найчастішим і серйозним розладом серцево-судинної системи, що призводить до стійкої втрати працездатності та значного скорочення тривалості життя хворих [10]. За останні десятиліття ХСН набула ознак глобальної пандемії та торкнулася більше 26 млн людей у всьому світі, а в розвинених країнах приблизно 1–5 % дорослого населення страждає на одну з форм ХСН [11–13]. В Україні поширеність ХСН приблизно становить 2 %, а в осіб віком понад 65 років сягає 10 %. Частота виявлення ХСН за останніх 20 років зросла удвічі, що пояснюється покращенням якості ранньої діагностики та збільшенням середньої тривалості життя [6, 14].

Наявні коморбідності до ХСН. Поширеність ХСН зростає з віком і наявністю супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, ЦД 2-го типу, ниркова дисфункція, анемія, але безпосередньо майже 50 % усіх нових випадків СН пов'язані з ішемічними причинами [6, 11, 15, 16].

Профіль якості життя у хворих ХСН з високим рівнем коморбідності виявився достовірно нижчий, ніж у хворих ХСН з низькою коморбідністю, по усіх шкалах, визначальних як фізичний, так і психологічний компоненти здоров'я [17].

Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет. ЦД є найпоширенішим метаболічним захворюванням у світі. Вважається, що у 2035 р. у світі кількість хворих на ЦД зросте вдвічі порівняно з 2020 роком і становитиме майже 592 млн осіб [15, 18, 19]. За даними епідеміологічних досліджень, ЦД 2-го типу підвищує ризик уперше встановленої ХСН у чоловіків і жінок у 2 і 5 разів, відповідно [20, 21]. Незважаючи на те, що вдосконалене обґрунтоване лікування ЦД дозволило поліпшити виживаність хворих у розвинених країнах, кількість смертей від ХСН почала перевищувати смертність від інфаркту міокарда в пацієнтів із ЦД 2-го типу [21, 22]. За даними епідеміологічних досліджень і клінічних спостережень, цукровий діабет не тільки може спричиняти проблеми в інтерпретації результатів діагностичних досліджень і визначенні оптимальної стратегії лікування хворих із ХСН, а ще й безпосередньо впливає на перебіг, патоморфоз і прогноз захворювання [22, 23].

Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності. Дисфункція нирок (ДН) – один із найбільш значущих коморбідних станів при ХСН. Стверджувати це дають змогу як наявні дані про значну поширеність ДН серед цієї категорії пацієнтів, так і результати досліджень, що свідчать про негативний вплив ДН на клінічний прогноз пацієнтів із ХСН. Ренальна дисфункція при ХСН має поліетіологічний характер, оскільки може бути наслідком передіснуючої супутньої патології – артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД, нефрологічних захворювань, гемодинамічних і нейрогуморальних порушень, зумовлених власне ХСН (кардіоренальний синдром), або ж бути результатом поєднання зазначених вище причин [24–28].

Зважаючи на те, що переважна більшість цієї категорії пацієнтів має АГ як передіснуючий стан, а майже в половині з них спостерігається ЦД, йдеться про багато в чому спільний механізм прогресуючого ураження нирок у переважній більшості пацієнтів із ХСН, ключовими ланками якого є активація ренін-ангіотензинової системи, оксидантний стрес, імунозапальна активація та ендотеліальна дисфункція з наслідками у вигляді поступового розвитку незворотних структурно-функціональних змін нирок [25–28].

В Україні за результатами обстеження 900 стаціонарних пацієнтів встановлені наступні найбільш поширені коморбідні стани: сполучення СН (84,7 %), яка спостерігалась у хворих на ішемічну хворобу серця і патологією нирок (67,1 %). Розрахований індекс коморбідності в обстежених чоловіків був достовірно вищим порівняно із даними для жінок. Десятирічна виживаність склала (24,6±1,4)% у чоловіків і (25,3±1,6)% у жінок, $p > 0,05$ [29].

Термінологія, основні форми, способи оцінки коморбідності. Вперше визначення «коморбідність, як будь-яка окрема нозологічна форма/одиниця, що існувала, існуюча або яка може з'явитися в ході клінічного перебігу індексного (досліджуваного) захворювання у пацієнта» сформульовано в 1970 році [30]. І, відповідно до цієї дефініції, одному захворюванню (індексному) відводиться центральне положення, а іншим – другорядне місце, внаслідок якого вони можуть або не можуть вплинути на перебіг та лікування основного захворювання. Є й інше (2012 р.) визначення: «коморбідність – поєднання в одного хворого двох або більше хронічних захворювань, що патогенетично взаємопов'язані між собою або збігаються за часом незалежно від активності кожного з них». Тоді як виразність патогенетичної подібності може бути різною і коливатися від синдропів до дистропій [31, 32]. У цьому визначенні підкреслюється, що коморбідні захворювання виникають унаслідок подібності патогенезу. Клінічний досвід свідчить про те, що всі коморбідні хвороби впливають на перебіг та результати один одного, однак ступінь цього впливу, ймовірно, може бути різним [6].

Синдропії як особливі форми розвитку коморбідних захворювань. Особливе місце серед коморбідних захворювань відводять так звані синдропії, як «взаємна схильність», «тяжіння» двох і більше хвороб (тоді як «дистропії» – як відштовхування кількох хвороб) [31, 33]. Синдропії – лише частина поліпатій, вони включають етіологічно та патогенетично пов'язані поєднання хвороб («сімейство хвороб»). Синдропії не всі поліпатії, а лише та їх частина, яка етіологічно і патогенетично пов'язана. До сьогодні немає детального пояснення механізму як частого поєднання хвороб («тяжіння»), так і рідкісного поєднання хвороб («відштовхування»).

Способи кількісної оцінки коморбідності. Відомо декілька способів кількісної оцінки коморбідності для вирішення наукових і практичних завдань. Так, система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, 1968 р.), дозволяє оцінювати важкість хвороби. Це розрахунковий показник, який визначається за результатами оцінки ступеня ураження 13 органів та систем за 5-бальною шкалою. Оцінка проводиться за результатами клінічного огляду пацієнта з визначенням ступеня обмеження життєдіяльності та потреби у проведенні медичних втручань. Значення індексу розраховується як сума загальної кількості балів [34].

Індекс Чарлсона (The Charlson Comorbidity Index – CCI) вказує на віддалений прогноз летальності коморбідних хворих і дозволяє визначити ризик смертності упродовж найближчих 10 років для пацієнтів, які мають захворювання з хронічним перебігом [35, 36]. Запропоновано декілька модифікацій CCI, зокрема, створено варіант, у якому враховується вік пацієнта – Combined Age-CCI (CA-CCI) [37]. Існує також версія обчислення індексу за результатами самооцінки – The Self Reported-CCI (SR-CCI) – у вигляді анкети, що заповнюється або самим пацієнтом, або медичним персоналом під час 10-хвилинного опитування [37].

Прогностичний індекс Kaplan–Feinstein виявляє п'ятирічне виживання хворих на цукровий діабет (ЦД) із супутніми захворюваннями [38].

Вузлова терапія як шлях до лікування коморбідних захворювань. Вважають, що подібний патогенез, властивий синдропним коморбідним захворюванням, обумовлений спільністю/участю генів схильності до розвитку окремих патологічних складових та формуванням конкретної синдропії [32, 39, 40]. Також вважають, що фундаментальною основою подібності патогенезу коморбідних захворювань, є наявність універсальних мережевих процесів, що відбуваються на геномному та молекулярному рівнях, зміна яких може призводити до ураження мішеней різних органів [32, 39–41]. Слід уточнити, що метаболічні мережі – це групи фізично взаємодіючих білків, вуглеводів, ліпідів, які функціонують спільно та координовано, контролюючи взаємопов'язані процеси в організмі. Комплексні мережі графічно можуть бути представлені у вигляді сукупності вузлів (hub), пов'язаних один з одним орієнтованими (фермент – субстрат, ген – білок та ін.) та неорієнтованими ребрами. Виділяють центральні, що мають більше зв'язків, і периферичні вузли мережі, а видалення/пошкодження 5 % вузлів призводить до розпаду мережі.

Вважають, на сьогодні, що властивістю результатів втручань на такі вузлові елементи при використанні агоністів або антагоністів є плейотропна дія (протизапальна, імуномодуюча, антиангіогенна, протистоєпоретична та ін.), що призводить до формування клінічного ефекту не тільки основного, але й супутніх захворювань. Звідси виводять визначення вузлової (hub) терапії. Вузлова терапія синдропних коморбідних захворювань – лікування, спрямоване на модуляцію/зміну активності мішені (рецептор, фермент та ін.), що виконує функцію одночасної регуляції різних шляхів метаболізму, запалення, імунної, згортальної та антикоагуляційної систем та ін. і забезпечує багаточільові фармакологічні ефекти [39, 41].

Таким чином, на основі аналізу даних літератури нами зроблено наступні узагальнення: у більшості випадків ХСН є наслідком ішемічної хвороби серця і артеріальної гіпертензії. ЦД може, як спричиняти СН, так і бути її наслідком. Зазвичай

він супроводжується атеросклерозом коронарних артерій і може призводити до накопичення тригліцеридів в міокарді. Найчастіше ХСН асоціюється з хронічною хворобою нирок. У хворих ХСН, що асоціюється з хронічними хворобами нирок, на відміну від хворих без хронічних хвороб нирок, спостерігається збільшення середньорічної кількості госпіталізацій. Також у хворих ХСН з хронічними хворобами нирок в порівнянні з хворими ХСН без хронічних хвороб нирок відмічено збільшення середньорічної тривалості стаціонарного лікування; коморбідні хвороби – швидше правило, ніж виняток, їх частота зростає з віком, вони різномірні за етіопатогенезом, посилюють тягар стану хворого, погіршують прогноз, призводять до поліпрагмазії, збільшують витрати на лікування; спеціальні форми коморбідних захворювань – синдроми – мають подібні генетичні, епігенетичні, патогенетичні механізми, їх фенотип не є простою сумою окремих захворювань.

Висновки. Коморбідність продовжують активно вивчати, проте, все ще точно не встановлено меха-

нізми розвитку коморбідних захворювань. Однією з альтернатив неминучої поліпрагмазії при синдромах коморбідних захворювань може стати «вузлова терапія». Хронічна серцева недостатність набуває все більшого поширення (як і її коморбідності), тому поступ у вузловій терапії може мати практичне застосування.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи високу частоту виявлення коморбідної патології актуальними стають дослідження на моделях з використанням тварин як для виявлення можливих механізмів розвитку синдроми і для пошуку новітніх підходів (зокрема, фармакологічних речовин), так і для оцінки ефективності експериментального лікування на основі вузлової терапії (для такої категорії хворих). Важливе значення також матиме вивчення особливостей функціонування репродуктивної функції за умов експериментальної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та експериментального цукрового діабету.

Література

- Taylor C, Bouldin E, Greenlund K, McGuire L. Comorbid Chronic Conditions Among Older Adults with Subjective Cognitive Decline, United States, 2015–2017. *Innov Aging*. 2020;4(1): igz045. DOI: 10.1093/geroni/ igz045.
- Liu Y, Wang R, Huang R, Cao Y, Wang J, Feng D. Influencing factors and their relationships of risk perception and decision-making behaviour of polypharmacy in patients with chronic diseases: a qualitative descriptive study. *BMJ Open*. 2021;11(4): e043557. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043557.
- Mira R, Newton T, Sabbah W. Inequalities in the progress of multiple chronic conditions: A systematic review of longitudinal studies. *PLoS One*. 2022;17(2): e0263357. DOI: 10.1371/journal.pone.0263357.
- Fadieienko HD, Hridniev Ole, Nesen AO, Chernyshov VA, Hrunchenko MM, Shkapo VL. Komorbidnist i vysokyi kardiovaskularnyi ryzyk – ključovi pytannia suchasnoi medycyny. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2013;1:102–107. Dostupno: <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/4066/1/utj36itherapy1i2013i17.pdf>. [in Ukrainian]
- Nesen AO. Polifaktornyi diahnostychno-likuvalnyi pidkhyd ta otsinka kardiovaskularnoho ryzyku z urakhuvanniam komorbidnosti. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2013;3:33–39. Dostupno: <https://jmb.com.ua/pdf/1/2/jmb0-2016-1-2-147.pdf>. [in Ukrainian].
- Moroz HZ, Hidzyska IM, Lasytsia TS. Kompleksna otsinka komorbidnosti v klinichnii praktytsi: metodychni pidkhody ta praktychne vykorystannia. *Clinical and preventive medicine*. 2021;2(16):32–38. DOI: 10.31612/2616-4868.2(16).2021.04. [in Ukrainian].
- Cruz-Ávila H, Vallejo M, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:1009. DOI: 10.3389/fphys.2020.01009.
- Bays H, Taub P, Epstein E, Michos E, Ferraro R, Bailey A, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol*. 2021;5:100149. DOI: 10.1016/j.ajpc.2021.100149.
- Sariaslan A, Sharpe M, Larsson H, Wolf A, Lichtenstein P, Fazel S. Psychiatric comorbidity and risk of premature mortality and suicide among those with chronic respiratory diseases, cardiovascular diseases, and diabetes in Sweden: A nationwide matched cohort study of over 1 million patients and their unaffected siblings. *PLoS Med*. 2022;19(1): e1003864. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003864.
- Denysiuk VI. Khronichna sertseva nedostatnist: standarty diahnozyky, likuvannia ta profilaktyky za kryteriiamy dokazovoi medycyny. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2008;2:106–113. [in Ukrainian].
- Groenewegen A, Rutten F, Mosterd A, Hoes A. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–1356. DOI: 10.1002/ejhf.1858.
- Choi H, Park M, Youn J. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med*. 2019;34(1):11–43. DOI: 10.3904/kjim.2018.428.
- Cleland J, Lyon A, McDonagh T, McMurray J. The year in cardiology: heart failure. *The year in cardiology 2019*. *Eur Heart J*. 2020;41(12):1232–1248. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz949.
- Diachuk DD, Moroz HZ, Hidzyska IM, Lasytsia TS. Multymorbidnist yak klinichna problema. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2019;1:94–104. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.94104>. [in Ukrainian].
- Seferovi P, Petrie M, Filippatos G, Anker S, Rosano G, Bauersachs 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;20(5):853–872. DOI: 10.1002/ejhf.1170.3.
- Tini G, Bertero E, Signori A, Sormani MP, Maack C, De Boer RA, et al. Cancer Mortality in Trials of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18): e016309. DOI: 10.1161/JAHA.119.016309.
- Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists. Comorbidity in chronic heart failure [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/346463261>
- McAllister D, Read SH, Kerseens J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P, et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138(24):2774–2786. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986.
- Kenny H, Abel E. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose Lowering Agents, Heart Failure Therapies and Novel Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2019;124(1):121–141. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.

20. van der Wal H, van Deursen V, van der Meer P, Voors A. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:35–66. DOI: 10.1007/164_2017_27.
21. Tromp J, Tay W, Ouwerkerk W, Katherine T, Yap J, MacDonald T. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med.* 2018;15(5): e1002583. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002541.
22. Tromp J, Paniagua S, Lau E, Allen N, Blaha M, Gansevoort R, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ.* 2021;372: n461. DOI: 10.1136/bmj.n461.
23. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):744–758. DOI: 10.1002/ejhf.600.
24. Shifris IM, Dudar IO, Driianska Vle, Shymova Alu. Aktyvatsiia khronichnoho zapalennia ta komorbidnist u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadii, yaki likuiutsia postiinyim ambulatornym perytonealnym dializom. *Medicini perspektivi.* 2020;25(2):108–118. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.2.206381. [in Ukrainian].
25. Tabucanon T, Tang W. Right Heart Failure and Cardio-renal Syndrome. *Cardiol Clin.* 2020; 38(2): 185–202. doi: 10.1016/j.ccl.2020.01.004
26. Lunney M, Ruospo M, Natale P, Quinn R, Ronksley P, Konstantinidis I, et al. Pharmacological interventions for heart failure in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(2): CD 012466. DOI: 10.1002/14651858.CD 012466.pub2.
27. Lim S, Kim S. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome and Use of Diuretics and Ultrafiltration as Volume Control. *Korean Circ J.* 2021;51(8):656–667. DOI: 10.4070/kcj.2021.0996.
28. Bansal N, Zelnick L, Go A, Anderson A, Christenson R, Deo R, et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21): e012336. DOI: 10.1161/JAHA.119.012336.
29. Nesen AO, Chyrva OV, Valentynova IA, Hrunchenko MM, Shkapo VL. Komorbidni patolohichni stany u khvorykh vysokoho kardiovaskuliarnoho ryzyku. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2016;2(2):147–150. [in Ukrainian].
30. Feinstein A. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases.* 1970;23(7):455–468.
31. Puzyrev V, Makeeva O, Freidin M. Syntropy, genetic testing and personalized medicine. *Personalized medicine.* 2010;7(4):399–405. DOI: 10.2217/pme.10.35.
32. Li H, Fan J, Vitali F, Berghout J, Aberasturi D, Li J, et al. Novel disease syndromes unveiled by integrative multiscale network analysis of diseases sharing molecular effectors and comorbidities. *BMC Med Genomics.* 2018;11(6):112. DOI: 10.1186/s12920-018-0428-9.
33. Makeeva O, Sleptsov A, Kulish E, Barbarash O, Mazur A, Prokhorchuk E, et al. Genomic Study of Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Acta Naturae.* 2015;7(3):89–99.
34. Osborn K, Nothelle S, Slaven J, Montz K, Hui S, Torke A. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) can be Used to Predict Hospital Outcomes in Older Adults. *J Geriatr Med Gerontol.* 2017;3:30. DOI: 10.23937/2469-5858/1510030.
35. Comorbidity Index and Score of Charlson [Internet]. Available from: <http://www.medal.org/comorbidity-index-and-score-ofcharlson-et-al>.
36. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli F, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalized with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus Registry 2002–2012. *Heart.* 2014;100:288–294. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304588.
37. Roffman C, Buchanan J, Garry T, Allison G. Charlson Comorbidities Index. *Journal of Physiother.* 2016;62:171. DOI: 10.1016/j.jphys.2016.05.008.
38. Drapkyna OM, Shutov AM, Efremova EV. Komorbydnost, multymorbydnost, dvoynoi dyahnoz – synonymy yly raznye ponyatiya? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(2):65–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69>. [in Ukrainian]
39. Silverman E, Schmidt H, Anastasiadou E, Altucci L, Angelini M, Badimon L, et al. Molecular networks in Network Medicine: Development and applications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020;12(6): e1489. DOI: 10.1002/wsbm.1489.
40. Fotouhi B, Momeni N, Riolo M, Buckeridge D. Statistical methods for constructing disease comorbidity networks from longitudinal inpatient data. *Appl Netw Sci.* 2018;3(1):46. DOI: 10.1007/s41109-018-0101-4.
41. Barajas-Martínez A, Easton J, Rivera A, Martínez-Tapia R, de la Cruz L, Robles-Cabrera A, et al. Metabolic Physiological Networks: The Impact of Age. *Front Physiol.* 2020;11:587994. DOI: 10.3389/fphys.2020.587994.4

ВУЗЛОВА ТЕРАПІЯ, ЯК ШЛЯХ ДО ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Срібна В.О., Дочак Т.С., Вознесенська Т.Ю., Блашків Т.В.

Резюме. Сьогодні коморбідність називають загальносвітовою медичною проблемою, яка має масштабні соціальні наслідки на популяційному рівні і вже визначає індивідуальний прогноз для кожного пацієнта (тривалість, функціональні можливості і якість життя).

За останні десятиліття хронічна серцева недостатність (ХСН) набула ознак глобальної пандемії та торкнулася більше 26 млн людей у всьому світі, а в розвинених країнах приблизно 1–5 % дорослого населення страждає на одну з форм ХСН. В Україні поширеність ХСН приблизно становить 2 %, а в осіб віком понад 65 років сягає 10 %. Поширеність ХСН зростає з віком і наявністю супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет 2-го типу, ниркова дисфункція, анемія, але безпосередньо майже 50 % усіх нових випадків СН пов'язані з ішемічними причинами.

Профіль якості життя у хворих ХСН з високим рівнем коморбідності виявився достовірно нижчий, ніж у хворих хронічною серцевою недостатністю з низькою коморбідністю, по усіх шкалах, визначальних як фізичний, так і психологічний компоненти здоров'я.

Метою роботи стали – збір і аналіз даних літератури про: 1) хронічну серцеву недостатність і наявні коморбідності до ХСН; 2) дисфункцію нирок при ХСН; 3) серцеву недостатність у хворих на цукровий діабет; 4) термінологію, основні форми, способи оцінки коморбідності; 5) вузлову терапію як шлях до лікування коморбідних захворювань.

На основі аналізу даних літератури нами зроблено декілька узагальнень, зокрема: коморбідність продовжують активно вивчати, проте, все ще точно не встановлено механізми розвитку коморбідних захворювань; спеці-

альні форми коморбідних захворювань – синтропії – мають подібні генетичні, епігенетичні, патогенетичні механізми, їх фенотип не є простою сумою окремих захворювань; однією з альтернатив неминучої поліпрагмації при синтропних коморбідних захворюваннях може стати «вузлова терапія». Хронічна серцева недостатність набуває все більшого поширення (як і її коморбідності), тому поступ у вузловій терапії може мати практичне застосування.

Враховуючи високу частоту виявлення коморбідної патології актуальними стають дослідження на моделях з використанням тварин як для виявлення можливих механізмів розвитку синтропій і для пошуку новітніх підходів (зокрема, фармакологічних речовин), так і для оцінки ефективності експериментального лікування на основі вузлової терапії (для такої категорії хворих). Важливе значення також матиме вивчення особливостей функціонування репродуктивної функції в умовах експериментальної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та експериментального цукрового діабету.

Ключові слова: коморбідність, хронічна серцева недостатність, дисфункція нирок, цукровий діабет, вузлова терапія.

NODULAR THERAPY AS A WAY TO TREAT COMORBID DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Sribna V.O., Dochak T.S., Voznesenska T.Y., Blashkiv T.V.

Abstract. Today, comorbidity is called a global medical problem that has far-reaching social consequences at the population level and already determines the individual prognosis for each patient (duration and quality of life).

In recent decades, chronic heart failure (CHF) has become a global pandemic, affecting more than 26 million people worldwide, and in developed countries, about 1–5 % of the adult population suffers from some form of CHF. In Ukraine, the prevalence of CHF is about 2 %, and in people over 65 reaches 10 %. The prevalence of CHF increases with age and the presence of comorbidities such as hypertension, abdominal obesity, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes, renal dysfunction, anemia, but almost 50 % of all new cases of heart failure are directly related to ischemic causes.

The quality of life profile in patients with CHF with a high level of comorbidity was significantly lower than in patients with chronic heart failure with low comorbidity, on all scales that determine both physical and psychological components of health.

The aim of the work was to collect and analyze data from the literature on: 1) chronic heart failure and existing comorbidities to CHF; 2) renal dysfunction in CHF; 3) heart failure in patients with diabetes; 4) terminology, basic forms, methods of assessing comorbidity; 5) nodal therapy as a way to treat comorbid diseases.

Based on the analysis of literature data, we have made several conclusions, in particular: comorbidity continues to be actively studied, however, the mechanisms of development of comorbid diseases have not yet been established; special forms of comorbid diseases – syntropies – have similar genetic, epigenetic, pathogenetic mechanisms, their phenotype is not a simple sum of individual diseases; one of the alternatives to the inevitable polypragmatism in syntropic comorbid diseases may be «nodal therapy». Chronic heart failure is becoming more common (as is its comorbidity), so progress in nodal therapy may have practical applications.

Given the high frequency of detection of comorbid pathology, animal studies are becoming relevant both to identify possible mechanisms of syntropy development and to search for new approaches (including pharmacological substances) and to assess the effectiveness of experimental treatment based on nodal therapy (for this category of patients). It will also be important to study the features of the functioning of reproductive function in experimental heart failure, chronic kidney disease and experimental diabetes mellitus.

Key words: comorbidity, chronic heart failure, renal dysfunction, diabetes, nodal therapy.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Sribna V.O.: 0000–0003–0673–5131^{ABD}

Dochak T.S.: 0000–0002–8726–787X^{ABD}

Voznesenska T. Yu.: 0000–0001–8478–2422^{AE}

Blashkiv T.V.: 0000–0003–1196–2929^{AF}

Конфлікт інтересів:

Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Срібна Валентина Олександрівна

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Адреса: Україна, 01024, м. Київ, вул. Академіка Богомольця 4

Тел.: +380633552233

E-mail: valia-z@ukr.net

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, Е – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.