

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

САРЛЫКОВ БЕКБОЛОТ КАНАТБЕКОВИЧ



**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТАТУСА ГИДРАТАЦИИ У
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ И
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН Жанна Давидовна Кобалава

Москва 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эволюция и представление о патогене застоя при декомпенсации сердечной недостаточности	13
1.2 Современный взгляд на застой при ОДХСН и его фенотипы.....	17
1.3.1 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Клиническая оценка застоя при ОДХСН, опыт применения клинических шкал	23
1.3.2 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль NT-proBNP в диагностике застоя при ОДХСН.....	27
1.3.3 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль ультразвукового исследования легких в диагностике застоя при ОДХСН	29
1.3.4 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль непрямой фиброэластометрии в диагностике застоя при ОДХСН	34
1.3.5 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль биоимпедансного векторного анализа в диагностике застоя при ОДХСН	38
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	44
2.1. Общая характеристика исследования	44
2.2. Методы исследования.....	48
2.2.1 Общее клиническое обследование	48
2.2.2 Оценка застоя по клиническим признакам	48
2.2.3 Лабораторное исследование	49

2.2.4 Оценка тяжести сердечной недостаточности по функциональному классу	50
2.2.5 Электрокардиографическое исследование.....	51
2.2.6 Эхокардиографическое исследование	51
2.2.7 Ультразвуковое исследование легких	51
2.2.8 Непрямая эластометрия печени.....	52
2.2.9 Биоимпедансный векторный анализ (БИВА)	53
2.2.10 Фенотипирование пациентов в зависимости от статуса гидратации на момент выписки	54
2.3 Статистическая обработка результатов исследования.....	55
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
3.1 Оценка статуса гидратации по клиническим данным в сочетании с отдельными инструментальными и/или лабораторными методами и комплексной оценки застоя при выписке и характеристика групп в зависимости от выявленных фенотипов (остаточный, субклинический застой, состояние эуволемии).	57
3.2 Изучение спектра застойных явлений при поступлении, выявленных различными методами оценки, в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с ОДХСН.....	65
3.3 Значение комплексной оценки застоя для оценки годового прогноза общей летальности и/или госпитализации по поводу ОДХСН в течении года наблюдения.	66
3.4 Определение оптимальной комбинации методов оценки застоя для оценки годового прогноза общей летальности и/или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности	71

3.5 Определение клинико-прогностическую ценность отдельных методик оценки застоя, в зависимости от ее динамики в период госпитализации при 12 месячном наблюдении	74
ОБСУЖДЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ведущим патофизиологическим механизмом декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и причиной, определяющей потребность в госпитализации, является системный застой, наличие которого ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [31]. Именно системный застой приводит к нарушению функции органов мишеней, что имеет важное клиническое и прогностическое значение. Достаточно часто застойные явления могут оставаться незамеченными, так как в ряде случаев не проявляются клинически [69], а могут выявляться только лабораторными и/или инструментальными методами.

Состояние пациента перед выпиской представляет особую важность. Считается, что одним из маркеров успешности, проведенной за время госпитализации терапии ХСН, является отсутствие застойных явлений к моменту выписки из стационара [33]. G. Rosano выделяет 9 фенотипов, одним из которых является пациент перед выпиской [77]. Согласно Европейским рекомендациям 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической СН пациентов, госпитализированных по поводу СН, рекомендуется тщательно обследовать перед выпиской для исключения сохраняющихся признаков застоя и оптимизации пероральной терапии. Также, рекомендуется провести ранний контрольный визит через 1-2 недели после выписки для оценки признаков застоя, переносимости лекарств, начала и/или титрации терапии, основанной на доказательствах [53].

Однако данные наблюдательных исследований демонстрируют, что у существенной части пациентов во время выписки сохраняются клинические или инструментальные признаки застоя, которые приводят к увеличению риска регоспитализации по поводу СН и смерти от всех причин [6, 2, 7, 78]. Частота застоя у пациентов при выписке достаточно велика. Остаточный застой, одна из причин повторных госпитализаций пациентов с острой декомпенсацией СН, частота которых достигает 18% в первые 30 дней после выписки [1]. Наиболее точным методом оценки выраженности застойных явлений является катетеризация сердца с измерением давления в правом предсердии и давления заклинивания

легочных капилляров, широкое применение которого ограничено по причине инвазивности метода.

Среди инструментальных методов оценки застоя, которые по данным литературы имеют прогностическую ценность, являются исследование концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), оценка количества В-линий по данным ультразвукового исследования (УЗИ) легких, оценка плотности печени методом непрямо́й эластометрии, а также оценка гидратации методом биоимпедансометрии (БИВА).

В ряде исследований показана высокая частота остаточного застоя при использовании отдельных инструментальных методов, таких как УЗИ легких [2], оценка плотности печени методом непрямо́й эластометрии [3]. Однако изучению комплексной оценки выявления остаточного и субклинического застоя лабораторно-инструментальными методами и их влиянию на прогноз посвящены единичные работы [31, 51]. Отсутствие универсальных критериев для оценки степени застоя, с одной стороны, с другой – методов, подтверждающих достижение состояния “эуволемии”, подчеркивают актуальность исследований по сопоставлению клинической и прогностической ценности различных диагностических подходов в его оценке.

Степень разработанности темы

По данным ряда исследований 48% пациентов при выписке имеют периферический застой, в ретроспективном анализе DOSE-AHF и CARESS-HF [40, 25, 39] только у половины пациентов не выявлено признаков застоя при выписке. Наличие остаточного застоя ассоциировано с повышением показателя смертности и повторных госпитализаций в течение 60-дней [40], а застой на 7-й день госпитализации ассоциировался с повышением риска повторных госпитализаций по поводу СН в течение 180 дней после выписки в сравнении с пациентами без застоя [78].

Наличие застоя является ключевым признаком ОДХСН, а его устранение является основной целью терапии в стационаре [54]. Несмотря на то, что известны и хорошо описаны многие клинические признаки и симптомы застоя, ни один

отдельный элемент клинического анамнеза или физического обследования не может точно определить лежащие в основе гемодинамические изменения, которые приводят к застою. При всем многообразии клинических проявлений застоя, использование только одного признака для выявления декомпенсации СН имеет низкую чувствительность и плохую прогностическую ценность [31]. Существующие критерии для выписки пациентов из стационара чаще основаны на субъективной оценке и слабо коррелируют с состоянием гемодинамической стабилизации, а поиск методов выявления застоя сохраняет свою актуальность.

Среди лабораторно-инструментальных методов оценки застоя, которые по данным литературы имеют прогностическую ценность, являются исследование концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), который имеет высокий класс доказанности Ib, согласно современным рекомендациям при диагностике СН, и одним из основных маркеров, отражающих тяжесть застоя и прогноз [53]. В связи с тем, что сама по себе концентрация NT-proBNP не отражает патофизиологические варианты застоя, для оценки степени остаточного застоя, а также стратификации риска у пациентов с СН могут быть использованы другие методы.

Комплексный подход оценки застойных явлений, включающий определение уровней биомаркеров, а также широкодоступные методы визуализации могут улучшить понимание механизмов, лежащих в основе застоя, и оптимизировать методы его лечения [63].

Цель исследования

Изучить клиническое и прогностическое значение комплексной оценки статуса гидратации и его динамики у пациентов с ОДХСН.

Задачи исследования

У пациентов, госпитализированных с ОДХСН:

1. Оценить статус гидратации по клиническим данным в сочетании с отдельными инструментальными и/или лабораторными методами и комплексной оценки застоя при выписке и охарактеризовать группы в

зависимости от выявленных фенотипов (остаточный, субклинический застой, состояние эволемии).

2. Проанализировать спектр застойных явлений при поступлении, выявленных различными методами в зависимости от фракции выброса левого желудочка.
3. Изучить значение комплексной оценки застоя для оценки годового прогноза общей летальности и/или госпитализации по поводу ОДХСН в течении года наблюдения.
4. Определить оптимальную комбинацию методов оценки застоя для оценки годового прогноза общей летальности и/или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.
5. В 12-месячном наблюдении определить клинико-прогностическую ценность отдельных методик оценки застоя в зависимости от ее динамики в период госпитализации.

Научная новизна

Впервые выполнено фенотипирование застоя у пациентов с ОДХСН по данным отдельных методов и комплексной оценки застоя. Впервые произведен анализ комплексного показателя импеданса Z по данным биоимпедансометрии. Продемонстрировано преимущество комплексной оценки в выявлении застойных явлений у пациентов с ОДХСН при выписке перед отдельными методами. При использовании комплексной оценки при выписке частота остаточного застоя составила 57%, субклинического – 31%, компенсации – 12%. Выявлено наибольшее количество неблагоприятных событий (общая смертность и повторные госпитализации) в течение года наблюдения по данным комплексной оценки застоя в группах остаточного 24,5% и субклинического застоя 10%. Показаны достоверные ассоциации клинических и лабораторно-инструментальных методов оценки между собой как при поступлении, так и при выписке.

Впервые изучен спектр застойных явлений при поступлении, выявленных различными методами в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с ОДХСН. Продемонстрированы достоверные различия между группами по двум показателям – NT-proBNP и плотности печени. Пациенты

СНнФВ характеризовались более высокими значениями NT-proBNP и плотности печени в отличие от пациентов СНунФВ и СНсФВ.

Впервые изучено значение комплексной оценки застоя на момент поступления и выписки в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения. Показано, что показатели NT-proBNP, количество В-линий по данным УЗИ легких, плотности печени при фиброэластометрии, импеданса Z по данным БИВА, выполненных при выписке из стационара у пациентов с ОДХСН, имеют прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации). Выявлено значимое повышение риска общей смертности и повторной госпитализации при наличии застоя, выявленного двумя, тремя и четырьмя методами. Продемонстрированы наилучшие комбинации, имеющие прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов.

Впервые определена диагностическая ценность комплексной оценки застоя в зависимости от динамики изменений для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН в течении года наблюдения. Выявлены дельты показателей NT-proBNP, количество В-линий по данным УЗИ легких, плотности печени при фиброэластометрии, импеданса Z по данным БИВА, у пациентов с ОДХСН, имеющие прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации).

Практическая значимость

Показана высокая частота остаточного и субклинического застоя у пациентов с ОДХСН при выписке по данным комплексной оценки в отличие от отдельных лабораторно-инструментальных методов. При этом наблюдалась высокая частота неблагоприятных исходов в группах остаточного и субклинического застоя 24,5% и 10% соответственно. Продемонстрированы преимущества комплексной оценки перед отдельными лабораторно-инструментальными методами.

Показано, что спектр застойных явлений при поступлении, выявленных различными методами, в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с ОДХСН различен.

Показано, что все лабораторно-инструментальные показатели комплексной оценки застоя, выполненные при выписке у пациентов с ОДХСН, имеют достоверную прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации). Продемонстрировано преимущество применения комплексной оценки застоя (четыре метода), в виде значимого повышения риска общей смертности и повторной госпитализации при наличии застоя, обнаруженного двумя и тремя методами, а также, выявлены наилучшие комбинации этих методов, имеющие прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов.

Показана независимая прогностическая ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации) комплексной оценки застоя в зависимости от динамики изменений у пациентов с ОДХСН.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота остаточного застоя при выписке пациентов с ОДХСН по данным отдельных методов УЗИ легких, фиброэластометрии печени, БИВА и NT-proBNP колеблется от 33% до 39%, субклинического от 12% до 24%. При использовании комплексной оценки частота остаточного застоя составила 57%, субклинического 31%, и сопровождалась большей частотой неблагоприятных исходов в этих группах 24,5% и 10% соответственно.
2. Спектр застойных явлений, выявленных различными методами при поступлении, в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с ОДХСН различен. Пациенты СНнФВ характеризуются достоверно более высокими показателями NT-proBNP и значениями плотности печени в отличие от пациентов ХСНунФВ и ХСНсФВ.
3. Показатели NT-proBNP, количество В линий по УЗИ легких, плотности печени и импеданса Z по данным БИВА, выполненные при выписке из стационара у пациентов с ОДХСН, имеют прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации). При наличии застоя, выявленного двумя, тремя и четырьмя методами, при

выписке наблюдается достоверное повышение риска неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН.

4. Комбинации двух методов (УЗИ легких + непрямая фиброэластометрия) и трех методов (УЗИ легких + непрямая фиброэластометрия + NT-proBNP) имеют наилучшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов. Ценность комбинации всех четырех методов максимальна.
5. У пациентов с ОДХСН комплексная оценка застоя в зависимости от динамики изменений (дельты) имеет независимую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации).

Внедрение в практику

Диссертационное исследование одобрено на заседании Комитета по Этике медицинского института РУДН (Протокол №26 от 18.02.21).

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу кардиологических, терапевтических отделений ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ и Центр Сердечной Недостаточности.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования обусловлена достаточной выборкой включенной группы пациентов, адекватностью примененных методов обследования, корректным применением методов статистической обработки полученных результатов.

Апробация работы проведена

22 июня 2022 г. на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ имени В.В. Виноградова ДЗМ.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 5 работ, в том числе 2 работы в изданиях из перечня РУДН, 3 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

Личное участие

Автор самостоятельно спланировал дизайн диссертационного исследования, цель и задачи, провел сбор клинического материала, производил все инструментальные обследования (УЗИ легких, фиброэластометрию печени, БИВА), создал базу данных, осуществил анализ полученных результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 110 литературных источников, в том числе 6 отечественных и 104 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 18 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эволюция и представление о патогене застоя при декомпенсации сердечной недостаточности

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается достаточно острой. Важную роль в этом играют улучшение качества медицинской помощи, а также увеличение популяции пациентов пожилого и старческого возраста. Очевидна высокая потребность во внедрении новых подходов, одним из которых является создание клиник экспертного уровня по оказанию помощи больным ХСН, клиничко-диагностических центров и учреждений первичного звена здравоохранения, внедрение в практику современных методов диагностики и лечения, организации профилактических мероприятий, ведение общего регистра больных. Глобально проблему СН можно рассматривать в контексте профилактики, лечения и диагностики пациентов с СН.

Чередование периодов компенсации и декомпенсации, которые приводят к госпитализации пациентов в стационар, часто осложняет течение СН [53]. Считается, что одним из маркеров успешности терапии ХСН, проведенной за время госпитализации, является отсутствие застойных явлений к моменту выписки из стационара [33].

В связи с этим состояние пациента перед выпиской представляет особую важность, а исследования, которые задаются вопросом, когда оптимально выписывать пациента из стационара, активно продолжаются. G. Rosano et al. выделяет 9 фенотипов, одним из которых является пациент перед выпиской [77]. Об особом статусе пациентов перед выпиской, говорится в европейских рекомендациях 2021 года. Пациентом с СН необходимо тщательное обследование перед выпиской для исключения стойких признаков застойных явлений и оптимизации терапии. Также, рекомендуется провести ранний контрольный визит через 1-2 недели после выписки для оценки признаков застоя, переносимости лекарств, начала и/или титрации терапии, основанной на доказательствах [53,54].

Частота застоя у пациентов при выписке достаточно велика. По данным ряда исследований 48% пациентов при выписке имеют периферический застой, в

ретроспективном анализе DOSE-AHF и CARESS-HF [40], только у половины пациентов не было признаков застоя при выписке [25, 39, 8]. При этом, уровень смертности в стационаре колеблется в пределах от 4% до 8% и выше, в течение 3-х месяцев после выписки от 8% до 15%, в течение года 30-45% [81]. В исследованиях (TRUE-AHF и RELAX-AHF-2) были выявлена аналогичная частота смертельных исходов у пациентов с ОЧН, получающих стандартное лечение после выписки из стационара [68, 98]. Остаточный застой, одна из причин повторных госпитализаций пациентов с острой декомпенсацией СН, частота которых достигает 18% в первые 30 дней после выписки [1]. Помимо этого наличие остаточного застоя было ассоциировано с повышением показателя смертности и повторных госпитализаций в течение 60-дней [40]. Частота повторных госпитализаций в течение 3 месяцев после выписки также остается высокой и составляет около 30-38%. Застой на 7-й день госпитализации ассоциировался с повышением риска повторных госпитализаций по поводу СН в течение 180 дней после выписки в сравнении с пациентами без застоя [78].

Однако, даже у пациентов с незначительными клиническими проявлениями и симптомами застоя при выписке, исход может оставаться неблагоприятным, что может быть связано с наличием субклинического застоя.

Субклинический застой возникает задолго до госпитализации и остается после выписки пациента. На данный момент не существует исследования, которое определяло бы эвулему, поскольку не определено что в себя включает эвулемия. Предположительно это оптимальный объем жидкости, который позволяет удовлетворять метаболические потребности без избыточного количества интерстициальной жидкости или увеличения давления наполнения сердца.

Данные наблюдательных исследований демонстрируют, что у существенной части пациентов во время выписки сохраняются клинические и/или инструментальные признаки застоя, которые приводят к увеличению риска неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН [6,2,7,78]. Сегодня диагностический арсенал рядового врача кардиолога представлен традиционным набором клинических симптомов и признаков застоя, точность которых

относительно невелика по сравнению с внутрисердечной оценкой гемодинамики, а именно катетеризацией сердца с измерением давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров, широкое применение которого ограничено по причине инвазивности метода. Достаточно часто застойные явления могут оставаться незамеченными, так как в ряде случаев не проявляются клинически [69], а могут выявляться только лабораторными и/или инструментальными методами. Существующие критерии для выписки из стационара чаще основаны на субъективной оценке и слабо коррелируют с состоянием гемодинамической стабилизации, а поиск методов выявления застоя сохраняет свою актуальность [4].

Среди инструментальных методов оценки застоя, которые по данным литературы имеют прогностическую ценность, являются исследование концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – одного из основных маркеров, отражающих тяжесть застоя и прогноз [46]. В связи с тем, что сама по себе концентрация NT-proBNP не отражает патофизиологические варианты застоя, для оценки степени остаточного застоя, а также стратификации риска у пациентов с СН могут быть использованы другие методы.

В последние годы всё большее внимание привлекает метод ультразвукового исследования (УЗИ) легких с подсчетом количества В-линий. Показано, что наличие УЗ-признаков легочного застоя у пациентов с СН ассоциировано с неблагоприятными отдаленными исходами [2].

Длительный застой крови в печеночной паренхиме сопряжен с прогрессирующим развитием фиброза вплоть до цирроза печени [29], что ассоциировано с утяжелением симптомов, увеличением риска неблагоприятных исходов и ограничением терапевтических возможностей. Непрямая эластометрия (НЭМ) – быстрый, мало затратный, достаточно точный и не инвазивный по сравнению с биопсией метод, широко используемый не только для оценки выраженности фиброза при хронических заболеваниях печени, но и оценки застоя

паренхимы печени [57,61,65,79,18,35,96,38,3]. Показано, что плотность печени имеет клиническую ценность для оценки тяжести и прогноза СН [57,96,65,79,18,3]. Одним из простых и быстрых методов оценки состояния гидратации [49] является биоимпедансометрия (БИВА), которая обладает прогностической ценностью у пациентов с СН [83,84,62].

Таким образом, пациентов с СН рекомендуется тщательно обследовать перед выпиской для исключения сохраняющихся признаков застоя и интенсификации лечения. Использование многопараметрической оценки наличия перегрузки жидкостью у пациентов с СН перед выпиской с использованием клинической оценки в покое, дополненных лабораторно-инструментальными исследованиями, включая биомаркеры, вероятно, является лучшей современной стратегией (рисунок 1), однако она до сих пор не подвергалась проспективной оценке [59].

		Зуволемия			Застой	
Клинический застой	Ортопноэ	Нет		Легкий	Умеренный	Тяжелый
	ЦВД (см)	< 8	< 8	8-10	11-15	> 16
	Гепатомегалия		нет	Край печени	Умеренное увеличение	Большое увеличение, напряжена
	Отеки		нет	+1	+2	+3/+4
	Тест 6 мин, х.	> 400 м	300-400 м	200-300 м	100-200 м	< 100 м
«Инструментальный» застой	BNP		< 100	100-299	300-500	> 500
	NT-proBNP		< 400	400-1500	1500-3000	> 3000
	Rg ОГК	нет признаков застоя	нет признаков застоя	кардиомегалия	застой в легочных венах, небольшой плевральный выпот	интерстициальный/альвеолярный отек
	Нижняя полая вена	d < 2.2 см коллабирует > 50%		d > 2.2 см или коллабирует < 50%		d > 2.2 см и коллабирует < 50%
	Узи легких	< 15 В-линий при сканировании 28 зон		15-30 В-линий при сканировании 28 зон		> 30 В-линий при сканировании 28 зон

Рисунок 1 - Клинические и параклинические признаки застоя

Однако изучению комплексной оценки выявления остаточного и субклинического застоя лабораторно-инструментальными методами и их влиянию на прогноз посвящены единичные работы [31,51,63]. Отсутствие универсальных критериев для выявления застоя, с одной стороны, с другой – методов, подтверждающих его полное устранение или достижение так называемой

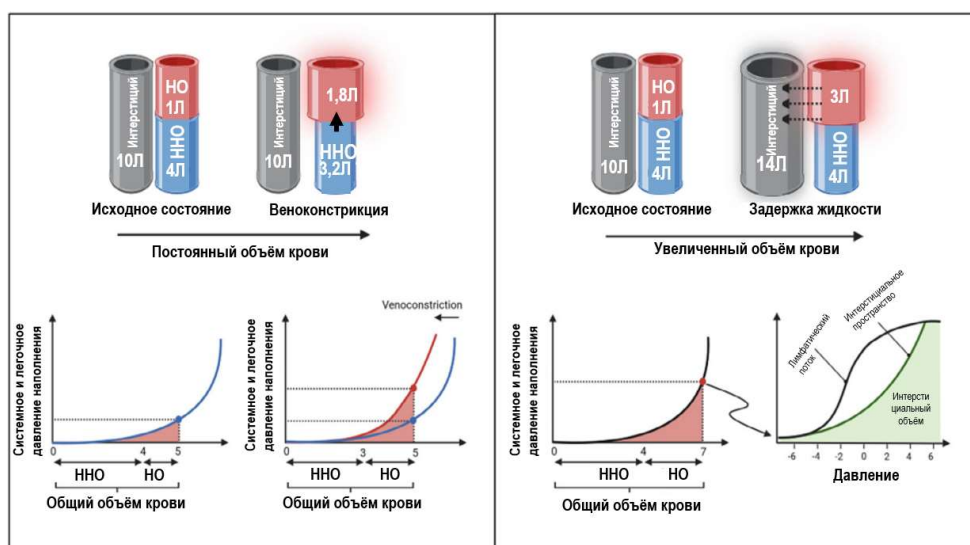
“эуволемии” [59], подчеркивают актуальность исследований по сопоставлению клинической и прогностической ценности различных диагностических подходов в его оценке.

1.2 Современный взгляд на застой при ОДХСН и его фенотипы

Исторически сложилось так, что перегрузка жидкостью при СН считалась гомогенным и однокомпонентным феноменом, который выявлял пациентов с более поздними стадиями заболевания. Напротив, современные данные показывают, что накопление жидкости и натрия при СН неоднородно по количеству и распределению. Обновленный взгляд на застой поддерживает классификацию гиперволемии, связанной с СН, в соответствии с началом (острая или хроническая), вариантом распределения (внутрисосудистое, интерстициальное, третье пространство), регионарным распространением (системное или легочное), и клиническими проявлениями по сравнению с субклиническими. Лучшее понимание и идентификация различных «фенотипов» застоя, вероятно, могли бы привести к улучшению лечения СН.

Варианты распределения (внутрисосудистое, интерстициальное, третье пространство). Накопление жидкости, приводящее к декомпенсации сердечной недостаточности, начинается во внутрисосудистом пространстве [12]. Большая часть объема крови находится в пределах венозного кровообращения, и ее распределение можно разделить на напряженный и ненапряженный объемы [12,13]. Ненапряженный объем/объем крови без нагрузки (приблизительно 70% объема венозной крови) относится к количеству крови, необходимому для заполнения сосудистого пространства при трансмуральном давлении, равном нулю. Он представляет собой резервуар крови, собранный в венозных емкостных венах, который при необходимости может быть мобилизован в центральный кровоток [12,13]. Напротив, напряженный объем/объем крови при нагрузке (примерно 30% венозной крови объем) описывает дополнительный объем крови, который увеличивает натяжение стенки, определяя венозный возврат и предварительную нагрузку на сердце [12] (рисунок 2). Важно отметить, что

вегетативная нервная система жестко регулирует распределение напряженного и ненапряженного объема крови [27]. Соответственно, повышенная симпатическая активация – распространенное явление у пациентов с декомпенсированной СН – может привести к функциональному смещению крови из ненапряженного объема (главным образом из разветвленных вен) в центральный круг кровообращения, что приводит к резкому повышению центрального венозного давления и развитию симптомов, связанных с застоем [27]. Таким образом, у значительной части пациентов наблюдается преимущественно внутрисосудистый тип застоя [76, 27, 91]. У этих пациентов, по-видимому, основным механизмом, лежащим в основе, является острое нарушение венозного тонуса, а не увеличение общего объема крови.



А

Б

Рисунок 2 - Перераспределение жидкости (А) по сравнению с перегрузкой объемом (Б)

(А) Зависимость между давлением наполнения (легочным и системным) в системе кровообращения и общим объемом крови (объем крови без нагрузки [ННО] (ненапряженный) + объем крови при нагрузке [НО]) (напряженный) не линейна, таким образом прежде чем произойдет какое-либо значительное повышение давления наполнения в системе циркуляции, требуется значительный объем. Однако венозный тонус является важнейшим модификатором объема крови при нагрузке [НО] в условиях постоянного общего объема крови. Например, повышенная симпатическая активация, - типичная для пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью - может привести к функциональному

сдвигу крови из ненапряженного объема (емкости системных и легочных сосудов), увеличивая давление наполнения в системе кровообращения, несмотря на постоянный общий объем крови. (Б) Общий объем крови прогрессивно увеличивается по мере накопления жидкости из-за задержки натрия и воды, начиная с ранних стадий обострения. Поскольку объем крови без нагрузки ННО постоянен, наблюдается прогрессивный рост объема крови при нагрузке НО и давления наполнения в системе кровообращения. Вместе с другими факторами, такими как сосудистая проницаемость и силы Старлинга между плазмой и интерстицием, часть перегрузки жидкостью смещается в сторону интерстициального компонента по причине капиллярной фильтрации. Из-за значимого увеличения функции лимфатической системы интерстициальная жидкость первоначально эффективно дренируется без накопления жидкости. Тем не менее, когда лимфоток достигает плато, скорость трансудации из капилляров в интерстиций превышает емкость лимфатической системы, и в интерстициальном пространстве начинает накапливаться жидкость.

Другой фенотип – перегрузка объемом - характеризуется нарушением экскреции натрия и воды из-за повышенной нейрогормональной активации и кардиоренальной дисфункции [59]. В результате происходит относительно постепенное развитие сосудистого застоя, отражающего абсолютное увеличение содержания внеклеточной жидкости и натрия (застойный процесс в тканях), как показано на рисунке 2. Вышесказанное приведет к прогрессирующему и устойчивому повышению венозного давления, которое в конечном итоге сместит силы Старлинга между плазмой и интерстицием в сторону чистой капиллярной фильтрации. Однако, прежде чем интерстициальная жидкость сможет накапливаться, необходимо преодолеть три защитных механизма [12]. Во-первых, более низкое давление по сравнению с атмосферным давлением удерживает интерстициальные сети гликозаминогликанов (ГАГ) вместе. Пока эти сети связаны друг с другом, небольшое увеличение внутритканевого давления приведет к значительному увеличению гидростатического давления в капиллярах. При нейтральном давлении, когда разница давлений исчезает, сила, удерживающая сети ГАГ вместе, больше не существует, создавая место для накопления свободной жидкости (то есть воды, не связанной с ГАГ). Во-вторых, лимфатическая система очень чувствительна к давлению и может увеличить удаление жидкости в 10-50 раз при повышении гидростатического давления. В-третьих, лимфатическая система выводит большое количество белка, тем самым снижая коллоидно-осмотическое

давление в интерстиции. Таким образом, из-за ограниченной податливости сети интерстициальных гликозаминогликанов (ГАГ) и повышенной функции лимфатической системы интерстициальная жидкость изначально эффективно дренируется, и накопления интерстициальной жидкости не происходит [60]. Однако, как только лимфоток станет максимальным, скорость трансудации из капилляров в интерстиций может превышать лимфатическую емкость, и жидкость накапливается в интерстициальном пространстве [60]. Более того, долгосрочный положительный баланс натрия может поставить под угрозу целостность и буферную способность интерстициальной сети ГАГ, снижая ее силу растяжения [60]. Следовательно, промежуточный матрикс становится очень податливым, и небольшого повышения гидростатического давления в капиллярах достаточно, чтобы стимулировать увеличение интерстициальной жидкости [60, 106].

Другие факторы, такие как более низкая осмолярность плазмы, воспаление и повышенная проницаемость сосудов, [76, 12.] также могут играть роль в патогенезе застойных явлений в тканях. Кроме того, накопление жидкости в третьем пространстве в серозных полостях не является необычным. Однако механизмы, лежащие в основе перехода к накоплению жидкости в третьем пространстве, не до конца понятны и требуют дополнительного изучения.

У большинства пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью наблюдается сочетание как внутрисосудистого, так и тканевого (интерстициального) застоя. Пациенты с преобладанием внутрисосудистого застоя характеризуются острым повышением давления, что приводит к внезапному увеличению давления наполнения легких и сердца. Напротив, у пациентов с преимущественным застоем в тканях наблюдается постепенное повышение давления наполнения сердца и медленно прогрессирующий отек легких, брюшной полости и периферические отеки [12].

Регионарное распределение (легочное или системное)

Регионарное распределение застоя не является однородным процессом при СН [56]. Повышенное давление наполнения левого желудочка приводит к повышенному давлению заклинивания легочных капилляров, что может

проявляться в виде отека легких у больных с преобладанием левосторонней СН. Описанные выше механизмы перегрузки объёмом существуют и в альвеолах, что способствует развитию легочного застоя. Давление в легочных капиллярах около 28 мм рт. ст., что на 21 мм рт. ст. выше нормального давления в легочных капиллярах, достаточно для преодоления коллоидно-осмотического давления в периальвеолярном интерстиции. У больных с острой левосторонней сердечной недостаточностью достаточно минимального превышения этого порога, чтобы вызвать опасный для жизни отек легких. Однако при хроническом повышении давления в легочных капиллярах и артериях, диаметр и кровоток в лимфатической системе могут постепенно увеличиваться, а давление в легочных артериях достигать 45 мм рт. ст. без отека легких [12]. И наоборот, два фактора могут снизить порог развития отека. Во-первых, длительное насыщение натрием интерстициальных ГАГ изменяет форму и функцию сетей ГАГ. Эти изменения снижают целостность сети ГАГ, поэтому небольшого повышения капиллярного кровяного давления достаточно, чтобы вызвать отек. Во-вторых, определенные сопутствующие заболевания увеличивают проницаемость сосудов. Одним из состояний является сахарный диабет, вероятно, в результате разрушения сосудистой ткани посредством образования конечных продуктов гликирования. Другая ситуация, при которой сосудистая проницаемость увеличивается, возникает при высвобождении цитокинов, например, при воспалении, сепсисе или ишемии [12,32]. Так у некоторых пациентов с сердечной недостаточностью может наблюдаться чрезвычайно высокое давление в легочных капиллярах, правом предсердии без альвеолярного и системного застоя, а у других пациентов может развиваться клинически значимый застой с незначительно повышенным давлением в легочных капиллярах и правом предсердии. Эти различия в распределении перегрузки жидкостью являются основой изменения классификации острой СН (ОСН), недавно предложенной в 2021 Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) - (I) СН с преобладающим накоплением периферической жидкости, (II) острая декомпенсация СН, при которой застойные

явления в легких, вызванные сужением вен внутренних органов, привели к острому отеку легких [53].

При поражении правосторонних отделов и/или легочной артериальной гипертензии системный застой становится доминирующим [76, 56]. Повышенное давление наполнения правого желудочка приводит к повышению давления в венозной системе, которое проявляется в виде отеков нижних конечностей, набухания шейных вен, застойных явлений в печени, а также развитию кардиоренального синдрома за счет снижения перфузионного градиента в почках.

Таким образом, в зависимости от варианта распределения застоя (внутрисосудистое, интерстициальное), регионарного распределения (легочное или системное), можно выделить 4 фенотипа застоя СН: легочный внутрисосудистый, легочный интерстициальный, системный внутрисосудистый и системный интерстициальный (рисунок 3). Так, для легочного внутрисосудистого застоя характерно повышение диастолического давления ЛЖ, повышение давление заклинивания легочных капилляров; для легочного интерстициального застоя - хрипы, плевральный выпот; для системного внутрисосудистого застоя - набухание яремных вен, дилатация нижней полой вены; для системного интерстициального застоя - периферические отеки, асцит.

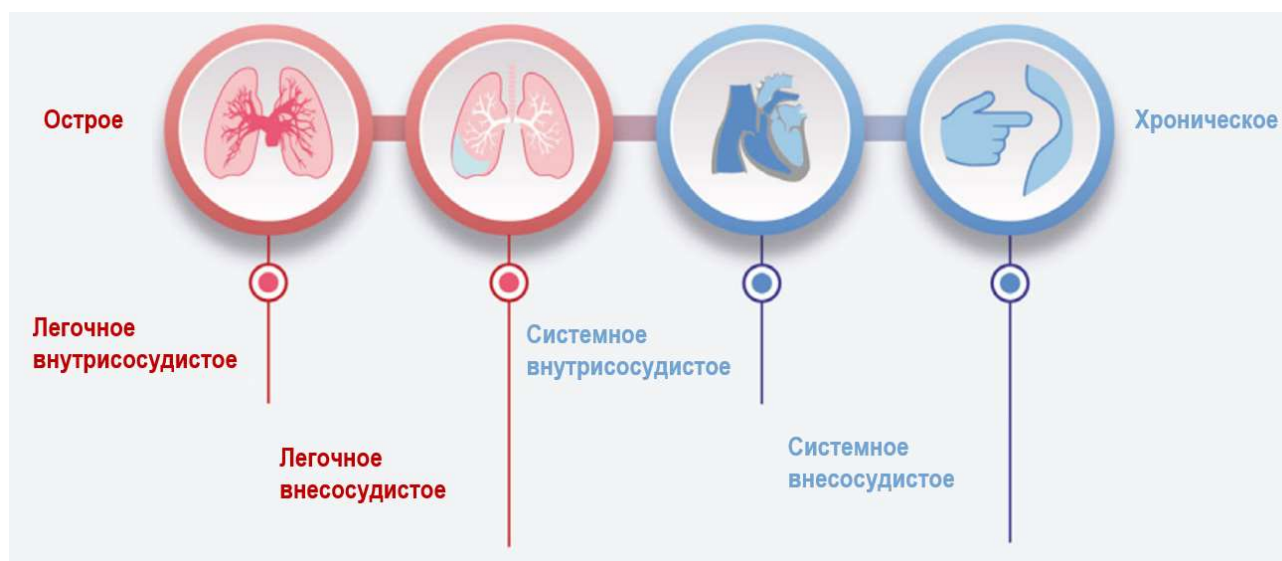


Рисунок 3 - Четыре фенотипа застоя

Пациентов с ОСН можно разделить на две группы: *de novo* и острая декомпенсированная сердечная недостаточность, при этом они могут иметь сопутствующие сердечные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, АГ, пороки клапанов сердца и предсердные аритмии, либо некардиальные состояния, такие как почечная недостаточность, сахарный диабет, анемия и хроническая обструктивная болезнь легких, которые могут ускорять или способствовать ухудшению сердечной недостаточности.

1.3.1 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Клиническая оценка застоя при ОДХСН, опыт применения клинических шкал

У пациентов могут наблюдаться разнообразные клинические проявления. Около 90% пациентов имеют признаки и симптомы застоя [24]. Некоторые могут проявляться только центральным застоем или только периферическим застоем, в то время как другие могут проявляться как центральным, так и периферическим застоем. Застой в тканях можно оценить по клиническим симптомам и при физическом обследовании. Периферический застой высоко специфичен и характерен для интерстициального отека, но большинство клинических признаков и симптомов имеют умеренную специфичность и низкую чувствительность для диагностики сердечной недостаточности как причины интерстициального отека [12]. В большом долгосрочном европейском регистре 83% всех пациентов, госпитализированных с острой сердечной недостаточностью, имели клинические признаки или симптомы застоя [15]. Большое когортное исследование пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, показало, что частота периферических отеков колеблется от 39,2% в Юго-Восточной Азии до 75,2% в Восточной Европе, а частота хрипов колеблется от 23,9% в Северной Америке до 80,6% в Африке [24].

Основная причина госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности связана с появлением ее симптомов [30]. В метаанализе Wang et al. [105] показано, что одышка при физической нагрузке имеет хорошую

чувствительность, но низкую специфичность, в то время как пароксизмальная ночная одышка, ортопноэ и отеки обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

Положение ортопноэ является результатом увеличения венозного кровотока от нижних конечностей, когда пациент находится в положении лежа или полулежа, что увеличивает сердечную преднагрузку. Эта внезапная дополнительная преднагрузка способствует усилению застоя в малом круге кровообращения и возникновению одышки. Учитывая, что ортопноэ является результатом повышенной преднагрузки, а не альвеолярного отека, предполагается, что это симптом внутрисосудистого застоя, а не тканевого застоя. В сочетании с клиническими проявлениями, традиционно для подтверждения застоя в малом круге кровообращения применяется рентгенография органов грудной клетки. Однако рентгенологические признаки застоя обладают низкой чувствительностью, специфичностью и прогностическим значением в отношении выявления пациентов с высоким уровнем давления заклинивания легочной артерии [4], оставляя актуальным поиск доступного, простого и результативного метода обнаружения застоя в малом круге кровообращения у пациентов с ОДХСН.

Отек нижних конечностей является точным клиническим параметром для воспроизводимой оценки периферического застоя, поскольку он возникает примерно у 60% пациентов с ОДХСН и у 20% пациентов с хронической СН является частым признаком у пациентов с ОДХСН, поступающих в отделение неотложной помощи (35–77%) и единственным клиническим признаком периферического застоя, который обнаруживается, когда объем интерстициальной жидкости увеличивается почти на 30% по сравнению с нормой (4–5 кг массы тела) [49]. В ряде исследований отеки наблюдались почти у половины пациентов с ОДХСН, что, аналогично регистру исходов IN-HF, но ниже, чем в пилотном исследовании ESC-HF (56% и 65% соответственно) [45, 97]. Около 23% пациентов не имели отеков нижних конечностей при поступлении в стационар, и иногда причина этого связана со значительной задержкой обращения за медицинской помощью.

Помимо отеков нижних конечностей, у пациентов с ОДХСН, как проявление застоя в большом круге кровообращения, наблюдается набухание яремной вены, которое указывает на давление в правом предсердии. В современной клинической практике оценка давления в яремных венах обычно проводится путем осмотра яремных вен и определения степени их растяжения [12]. Однако точная оценка затруднена, а чувствительность и специфичность оценки центрального венозного давления низкие (57,3% и 43,6% соответственно) [13]. Повышенное яремное венозное давление указывает на внутрисосудистое переполнение яремных вен, поэтому мы предполагаем, что это специфический признак внутрисосудистого застоя. Было продемонстрировано, что яремное венозное давление (JVP), на которое указывает растяжение яремной вены в положении сидя в состоянии покоя, позволяет выявить дисфункцию правых отделов сердца. Однако измерение JVP часто ограничено наличием у пациента ожирения или респираторной патологии.

Точно так же, используя составную оценку застоя, которая включала ортопноэ, набухание яремных вен (JVD) и периферические отеки, Ambrosy et al. [8] показал, что у значительной части пациентов сохранялся остаточный застой к 7-му дню или выписке, и у этих пациентов был повышен риск повторной госпитализации и смертности. В исследовании IMPACT-HF [16] на момент выписки пациенты теряли вес, и наблюдалось улучшение симптомов СН, но некоторые признаки перегрузки объемом и связанные с ней симптомы все еще присутствовали на момент выписки. Признаки сердечной недостаточности, такие как наличие галопа S3 или хрипы, имели тенденцию к уменьшению во время госпитализации, тогда как у большинства пациентов все еще присутствовали отеки. Ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка и одышка в покое также уменьшилась. Характеристики усталости не изменились, а одышка при физической нагрузке сохранялась чуть более чем у 40% больных.

У пациентов с ОСН чаще всего встречаются как легочные, так и системные признаки застоя. В Европейском регистре ESC-EORP-HFA (Heart Failure Long-Term Registry), включавшем 7865 пациентов с ОСН, 89,7% имели клинические признаки застоя при поступлении [14]. Аналогичные результаты были получены в

Испании у 11 261 пациента с ОСН, где у 93,1% были признаки/симптомы застоя при осмотре в НED [37]. В исследовании, включавшем 24 724 пациента из регистра OPTIMIZE-HF, применялась шкала застойных явлений с использованием различных признаков/симптомов (одышка, ортопноэ, склонность к утомлению, давление в яремных венах, хрипы и отеки) пациенты были разделены на 3 группы (низкой, средней или высокой степени тяжести) и было показано, что группа с большим количеством признаков/симптомов имела более высокую смертность после выписки (на 90–180–365 дней соответственно), чем две другие группы [19]. В анализе с участием 18 120 пациентов наиболее частым признаком/симптомом системного застоя, наблюдаемым у 12 319 пациентов, были отеки нижних конечностей, а наиболее частым при застое легких была одышка при физической нагрузке, которая наблюдалась у 16 184 пациентов. В общей сложности 98,6% имели по крайней мере один признак/симптом застоя, 89,9% имели более одного признака/симптома, а 44,6% имели 4 или более. Индивидуально 30-дневный скорректированный риск смерти увеличился на 14% при наличии набухания яремной вены (ОР 1,14 (95% ДИ 1,01–1,28)) и на 96% при наличии одышки при физической нагрузке (ОР 1,96 (95% ДИ 1,55–2,49)). При комплексной оценке риск прогрессивно увеличивался по мере увеличения количества присутствующих симптомов/признаков; по сравнению с пациентами без симптомов/признаков застоя риск увеличился на 109%, 123% и 156% у пациентов с 1–2, 3–5 и 6–7 симптомами/признаками соответственно [22].

При всем многообразии клинических проявлений застоя, использование только одного признака для выявления декомпенсации СН имеет низкую чувствительность и плохую прогностическую ценность [31]. Некоторые признаки, к сожалению, неспецифичны, чувствительны или встречаются редко. Например, набухание яремных вен и хрипы показывают чувствительность между 37% и 70% и 24–66% соответственно [81], тогда как третий тон сердца имел низкую чувствительность (13%), но высокую специфичность (99%).

Было показано, что клинические шкалы, объединяющие несколько клинических показателей, позволяют более точно оценить уровень застойных

явлений, чем любой отдельный показатель [31]. Сегодня существуют различные шкалы, помогающие врачу в оценке застоя. Исследование комплексной оценки застоя посредством клинической шкалы (CCS) у 1572 пациентов с ОДХСН, показало, что через 7 дней после госпитализации или выписки у 451 (28,7%) пациента все еще наблюдался значительный застой (CCS \geq 3), 751 (47,8 %) пациенты имели легкий застой (CCS = 1 или 2), а у 370 (23,5%) пациентов не было признаков остаточного застоя (CCS = 0). Наличие остаточного застоя на 7-й день или при выписке были независимо связаны с повышенным риском повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности к 60-му дню (ОР 1,88 (95% ДИ 1,39–2,55)) и смертностью от всех причин к 180-му дню (ОР 1,54 (95% ДИ 1,16–2,04)) [78].

Таким образом, застойные явления являются основной причиной госпитализации пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью.

- Остаточный застой при выписке связан с более высокими показателями смертности и повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

- Застой может наблюдаться преимущественно в сосудистой системе (внутрисосудистый застой) или в интерстиции (тканевой застой), хотя у большинства пациентов наблюдается сочетание как внутрисосудистого, так и тканевого застоя.

- Внутрисосудистый застой и застойные явления в тканях могут быть идентифицированы и дифференцированы с использованием специфических диагностических оценок, таких как физический осмотр, биомаркеры и инструментальные методы визуализации.

1.3.2 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль NT-proBNP в диагностике застоя при ОДХСН

Натрийуретические пептиды – это вазоактивные нейрогормоны, которые широко используются для диагностики, лечения и оценки прогноза сердечной

недостаточности. Высвобождение натрийуретических пептидов в кровотоки индуцируется повышенным растяжением и/или давлением предсердий и желудочков [12]. Таким образом, повышенный уровень циркулирующих натрийуретических пептидов, скорее всего, указывает на внутрисосудистый и внутрисердечный застой, а не застой в тканях. Снижение уровня натрийуретических пептидов на $\geq 30\%$ после госпитализации обычно считается показателем успешной терапии и связано со снижением набухания яремной вены, диаметра полой вены и давления заклинивания, а также смертности [11, 26, 64]. Однако в ряде исследований, в которых сравнивали эффекты диуретической и стандартной терапии не выявили достоверных различий в отношении комбинированной конечной точки, включающей повторные госпитализации и общую смертность, несмотря на большее снижение уровня NT-proBNP у пациентов в группе лечения [93, 23]. BNP, и неактивная форма с 76 аминокислотами, NT-proBNP являются важными биомаркерами, используемыми для стратификации риска, прогнозирования смерти и повторной госпитализации, а также эффективности терапии. BNP считается биомаркером гемодинамического застоя, который количественно определяет перегрузку жидкостью [49], и может снижаться при удалении избыточной жидкости. Некоторые авторы пришли к мнению, что чем выше значения BNP и NT-proBNP в плазме при поступлении, тем большую продолжительность госпитализации можно ожидать [50]. Выявлено, что уровень BNP, положительно коррелировал с показателями внеклеточной жидкости и диаметром нижней полой вены у 49 пациентов, находящихся на гемодиализе [81]. Комбинированное использование NT-proBNP с другими методами обнаружения застоя [49] позволяет выявить взаимосвязь между гемодинамической сердечной недостаточностью и перегрузкой периферической жидкостью. Piccoli et al продемонстрировали, что NT-proBNP был в два раза выше у пациентов с ОДХСН с влажной BIVA, чем у пациентов с сухой BIVA, при оценке в подгруппе пациентов без застоя в легких [71]. При рассмотрении подгруппы с застойными явлениями в легких значения NT-proBNP находились на верхнем пределе нормального

диапазона, независимо от измерений BIVA. Таким образом, NT-proBNP, по-видимому, в основном отражает центральный, а не периферический застой.

Однако исследование уровня NT-proBNP у пациентов с ОДХСН имеет ряд ограничений у пациентов с такими состояниями как почечная дисфункция, ожирение, фибрилляция предсердий, сепсис, что требует использования более объективных методов диагностики перегрузки объемом.

1.3.3 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль ультразвукового исследования легких в диагностике застоя при ОДХСН

До 1990-х годов легкое считалось недоступным для ультразвуковой диагностики, так как воздух, находящийся в здоровом легком, поглощает ультразвуковые волны и только плевра дает эхо. В описании случая 1980-х годов был создан термин «артефакт хвоста кометы» – феномен реверберации, отмеченный при ультразвуковом исследовании больного с огнестрельным ранением печени [109]. Феномен в дальнейшем был исследован в реанимации и был описан при УЗИ легких у пациентов с рентгенологически диагностированным заболеванием легких Лихтенштейном в 1996 г. и получил тогда название легочной кометы [42]. С тех пор был разработан метод УЗИ легких, и выявленные «артефакты хвоста кометы» называются согласно международному консенсусу В-линиями [103]. При снижении содержания воздуха в легком при различных болезненных состояниях ультразвук может в той или иной мере отражаться и давать изображение.

За последние 30 лет ультразвуковое исследование в местах оказания медицинской помощи (POCUS) превратилось из узкоспециализированного навыка в краеугольный камень диагностики у постели больного [58, 89]. Ультразвук позволяет непосредственно визуализировать органы, что было недоступно ранее. POCUS позволяет дать ответы на конкретные клинические вопросы с помощью прикроватного ультразвукового исследования и повышает чувствительность обычного физического обследования [102,67,47,41,21,20]. Недавно группа ESC HF

предложила использовать блок-схему, включающую клинические, эхокардиографические и ультразвуковые измерения легких для более точного обнаружения застоя [53].

УЗИ легких в первую очередь включает в себя интерпретацию артефактов, а не визуализацию паренхимы легких, потому что воздух сильно отражает ультразвуковой луч. В нормальном аэрированном легком единственной обнаруживаемой структурой является плевра, которая выглядит как мерцающая гиперэхогенная (яркая) горизонтальная линия между тенями ребер. Мерцание или синхронное с дыханием горизонтальное движение означает скольжение плевры. А-линии - это равноудаленные гиперэхогенные горизонтальные линии, видимые при нормальном УЗИ легких (рисунок 4А). Эти артефакты образованы вследствие многократных отражений ультразвукового луча между датчиком и плеврой с нижележащим легким, заполненным воздухом. Когда содержание воздуха в легких уменьшается из-за трансудата или экссудата в интерстиции, видны вертикальные гиперэхогенные артефакты, называемые В-линиями (рисунок 4Б). Это ультразвуковые эквиваленты В линий Керли, видимых на рентгенограмме грудной клетки, которые дают полуколичественную оценку легочного застоя. В-линии начинаются от плевральной линии, доходят до конца изображения без выцветания и движутся синхронно со скольжением легких. Положительная «область или зона В-линии» определяется как наличие трех или более В-линий в продольной плоскости между двумя ребрами. Две или более положительные области с обеих сторон составляют «интерстициальный синдром» и указывают на диффузный отек легких [103]. В-линии также можно увидеть в условиях, отличных от кардиогенного отека легких, таких как очаговая пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, фиброз легких и ушиб, и, следовательно, их следует интерпретировать в соответствующем клиническом контексте. Эти состояния обычно ассоциированы с утолщенной/нерегулярной плевральной линией и неоднородным распределением В-линий. Когда содержание воздуха в легких еще больше уменьшается, например, при альвеолярной консолидации, паренхима легкого может быть визуализирована на УЗИ, так же как паренхима печени и

селезенки (рисунок 4В). Напротив, плевральный выпот выглядит как безэховое (черное) пространство над диафрагмой, обычно окружающее ателектатическое или консолидированное легкое (рисунок 4Г).

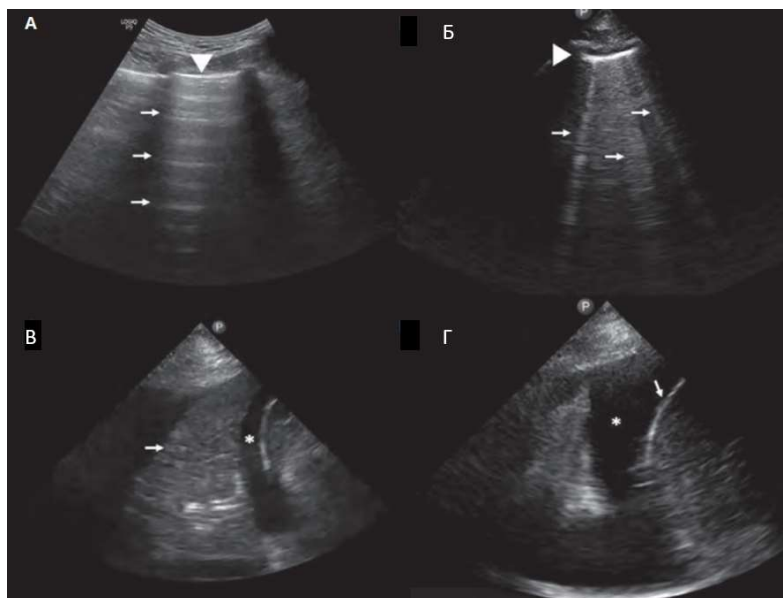


Рисунок 4 - Общие результаты УЗИ легких

Ультразвуковые изображения, демонстрирующие (А) нормальное легкое с линиями А (стрелки); (Б) вертикальные В-линии (стрелки), указывающие на интерстициальный отек. Стрелка указывает на плевральную линию. (В) уплотненное легкое (стрелка); (Г) плевральный выпот (звездочка) над диафрагмой (стрелка). «LOGIQ P9» и буква «Р» на изображениях обозначают маркеры ориентации ультразвукового экрана.

В большинстве исследований, особенно у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, использовалась техника сканирования 28 зон для получения общего количества В-линий, которое включало сканирование передней и боковой части грудной клетки от второго до четвертого (с правой стороны до пятого) межреберных промежутков от парастернальной до средней подмышечной линии с каждой стороны (рисунок 5А). Однако в повседневной клинической практике часто используется техника сканирования 8-ми зон, при которой исследуются две передние и две боковые области на каждой половине грудной клетки (рисунок 5Б) Tогino и др. [100] продемонстрировали, что восьмизонная техника хорошо коррелирует с классической 28-зонной оценкой и сохраняет прогностическое значение.

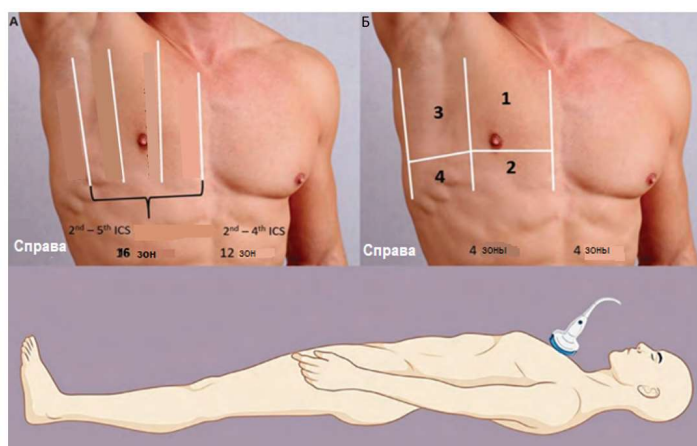


Рисунок 5 - Техника УЗИ легких

(А) Техника ультразвукового исследования легких в 28-ми (Б) и 8-ми зонах. Нижняя панель демонстрирует положение датчика, которое должно быть перпендикулярно грудной стенке в соответствии с ее кривизной для получения оптимальных изображений. ICV- НПВ.

Диагностическая эффективность УЗИ легких для выявления легочного застоя намного превосходит аускультацию. Это подтверждается в исследовании, включавшем 79 пациентов, находящихся на гемодиализе, с высоким сердечно-сосудистым риском. Только у половины пациентов с тяжелым застоем на УЗИ легких (определяемым как >30 В-линий при сканировании 28-зон), были выявлены хрипы в легких при аускультации. Аналогичным образом, у пациентов с умеренным застоем (от 15 до 30 В-линий) частота хрипов составляла только 31% [101]. Было показано, что у пациентов с острой декомпенсированной СН метод УЗИ легких более чувствителен для выявления отека легких, чем рентгенография грудной клетки, которая является типичной визуализирующей методикой первой линии [52]. Кроме того, УЗИ легких продемонстрировало существенную корреляцию с конечным диастолическим давлением ЛЖ, полученным при катетеризации сердца, что делает данный метод исследования ценным дополнением к эхокардиографии и клиническим показателям при ведении пациентов с СН [34].

Застой в легких, обнаруженный с помощью УЗИ легких, ассоциирован с неблагоприятными исходами даже у бессимптомных пациентов. В многоцентровом наблюдательном исследовании с участием 392 пациентов с

терминальной стадией заболевания почек, которые находились на гемодиализе, показано, что у пациентов с очень тяжелыми застойными явлениями (>60 В-линий на сканировании 28-зон) риск смерти был в 4,2 раза выше (ОР 4,20 (95% ДИ 2,45-7,23)), а риск сердечных событий в 3,2 раза выше (ОР 3,20 (95% ДИ 1,75-5,88)) после поправки на класс СН и другие факторы риска по сравнению с теми, у кого наблюдался незначительный или отсутствовал легочный застой (< 15 В-линии) [110].

Аналогично показано, в контексте СН, что остаточный застой легких при выписке из больницы и при амбулаторном визите в клинику является сильным предиктором исхода [17, 73, 75]. Кроме того, ультразвуковое исследование легких также может быть использовано для оценки необходимости госпитализации по поводу отека легких у пациентов в амбулаторных условиях с более высокой чувствительностью, чем клинические показатели застойных явлений, соотношение E/e' и уровни NT-проBNP в плазме [55]. Показано, что ультразвуковое исследование легких может способствовать правильной постановке диагноза у постели больного более чем у 90% из 260 пациентов с одышкой, включенных в исследование [88]. В метаанализе 2016 года по оценке эффективности УЗИ легких в диагностике острых состояний показана высокая чувствительность 90% и специфичность 80-90% данного метода для диагностики острой сердечной недостаточности [92]. В систематическом обзоре, который включал 6 исследований ($n = 1827$), в которых УЗИ легких сравнивали с рентгенографией легких у пациентов с ОДХСН, метод УЗИ легких показал также высокую чувствительность (ОР 1,2 (95% ДИ 1,08–1,34)) и специфичность [52].

В проспективном когортном исследовании [75] в двух центрах 349 пациентам с ОДХСН в момент госпитализации было выполнено УЗИ легких (4 зоны вместо обычных 8 или 16), и 132 - перед выпиской. Пациенты, у которых было ≥ 10 В-линий в момент поступления, нуждались в инотропной поддержке в четыре раза больше и имели повышенный риск смерти и повторной госпитализации. 185 пациентам с СН проводилось УЗИ легких амбулаторно [73] у 32% было зарегистрировано ≥ 3 В-линий, и у 81% из них не было аускультативных

признаков. В течении 12 месяцев 27% всех пациентов достигли конечного исхода (смерти или повторной госпитализации).

В другом исследовании суммарный относительный риск повторной госпитализации по поводу СН или смерти через 3-5 мес после выписки из стационара по поводу эпизода ОДХСН у 308 пациентов с ≥ 15 В-линий при 28-зонном УЗИ легких составил (ОР 5,55 (95% ДИ 2,24–13,80); $p < 0,001$), что свидетельствует о том, что УЗИ легких идентифицирует пациентов с риском последующих нежелательных явлений. Это подтверждается данными другого исследования с участием 289 пациентов с ОДХСН, в котором показано повышение риска через 6 месяцев после госпитализации у пациентов с > 3 В линиями в 5-8 зонах до (ОР 3,41 (95% ДИ 2,02–5,75); $p < 0,001$) [48, 72].

Таким образом, УЗИ легких является перспективным методом исследования для диагностики наличия перегрузки жидкостью, наряду с клинической оценкой и исследованием уровня биомаркеров. Однако необходимо отметить, что данный метод необходимо применять в комплексе с другими методами оценки, так как он позволяет выявить застои только по малому кругу кровообращения.

1.3.4 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль непрямой фиброэластометрии в диагностике застоя при ОДХСН

Взаимодействие сердца и печени при сердечно-сосудистых заболеваниях известно с середины девятнадцатого века. Однако данных о причинах и последствиях сердечной недостаточности для функции печени и наоборот немногочисленны. Одно из первых наблюдений патогистологических аномалий печени при сердечной недостаточности было связано с застоем в печени и/или нарушением артериальной перфузии. Недавние исследования показывают, что дисфункция правого желудочка (ПЖ) играет ключевую роль в гемодинамике и прогнозе у пациентов с СН. Действительно, недостаточность правого желудочка подразумевает повышенный риск нежелательных явлений со стороны сердца, независимо от степени дисфункции левого желудочка [104]. У пациентов с

правожелудочковой недостаточностью повышенное давление наполнения в сердце приводит к застойной гепатопатии и может предвещать неблагоприятный прогноз для пациентов с СН. В свою очередь, это может стимулировать гиперплазию соединительной ткани, вызывать фиброз печени и другие органические поражения печени и даже вызывать цирроз печени [94, 107, 66]. Основные механизмы включают гипоксию из-за артериальной мальперфузии, венозный застой и возможный центрилобулярный некроз и фиброз при плохо контролируемой СН [43]. Фиброз печени обычно наблюдается на ранних стадиях застойного заболевания печени, и хотя биопсия печени является традиционным золотым стандартом диагностики, ее инвазивный характер ограничивает ее применение [108].

Повышенная плотность печени (в единицах кПа) связана с усилением фиброза печени. Однако показатели плотности печени могут быть ложно повышены из-за воспаления, а также из-за пассивного застоя, связанного с заболеванием сердца. Дальнейшие исследования показывают, что застой в печени может вызвать увеличение плотности печени, что может быть определено количественно с помощью измерений [104], а плотность печени может отражать давление наполнения у пациентов с СН. Некоторые авторы описывают, что пассивный застой печени, который клинически диагностируется на основании признаков повышенного центрального венозного давления (ЦВД), предвещают неблагоприятный прогноз при СН [96].

Кроме того, в ряде исследований показано, что определение плотности печени является многообещающим методом исследования для предсказания прогноза у пациентов с СН [10]. Оценка плотности печени с помощью непрямой фиброэластометрии (FibroScan®) (НЭМ) были впервые разработаны для неинвазивной оценки фиброза печени. Сегодня НЭМ – неинвазивный метод, который хорошо зарекомендовал себя и широко используется для определения наличия выраженного фиброза или цирроза печени [86, 87] и имеет высокий прогностический потенциал при различных заболеваниях печени без СН и при СН. В некоторых исследованиях использовали плотность печени в качестве

неинвазивного суррогатного маркера центрального венозного давления, чтобы предоставить дополнительную прогностическую информацию у пациентов, госпитализированных с ОДСН [85, 79, 95, 96]. Отмечено, что плотность печени при поступлении связана с клиническим застоем и перегрузкой объемом, и что средние значения плотности печени снижаются во время госпитализации при соответствующем лечении, а неинвазивное измерение плотности печени у пациентов без заболеваний печени обратимо связано с тяжестью СН, смертью от всех причин и повторной госпитализацией по поводу СН [96, 65], следовательно может служить независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов в этой популяции [65].

Повышенная плотность печени при выписке может отражать субклинический остаточный застой в печени, который указывает на стойкий гемодинамический застой из-за тяжелой СН или недостаточную диуретическую терапию во время госпитализации и может быть прогностическим фактором неблагоприятных сердечных событий, связанных с СН. В китайском исследовании [96], в котором приняли участие 171 пациент с ОДСН, без патологии печени медиана значения плотности печени составила 5,6 кПа. Пациенты с плотностью печени $>6,9$ кПа имели высокий функциональный класс по NYHA, высокую частоту набухания яремных вен. В другом китайском исследовании [104] приняли участие 53 госпитализированных пациента с СН, без первичной патологии печени, которым перед выпиской с помощью Fibroscan были определена плотность печени. Пациенты были разделены на две группы: группу с высокой плотностью печени $> 6,9$ кПа ($n=23$) и группу с низкой плотностью печени $\leq 6,9$ кПа ($n=30$). Пациенты в группе с высокой плотностью печени имели более высокий уровень BNP ($p = 0,012$), смертности/повторных госпитализаций, чем пациенты в группе с низкой плотностью печени (ОР 4,81 (95% ДИ 1,69–13,7); $p=0,003$). При однофакторном регрессионном анализе Кокса риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН и плотностью печени $>6,9$ кПа увеличился в (ОР 6,86 (95% ДИ 3,08–20,06); $p<0,001$) по сравнению с таковым у пациентов с плотностью печени $\leq 6,9$ кПа. Многофакторный регрессионный анализ Кокса

показал, что значение плотностью печени $>6,9$ кПа по-прежнему может предсказывать неблагоприятные сердечные события с (ОР 4,81 (95% ДИ 1,69–13,7); $p=0,003$). Однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что увеличение плотности печени на 1 кПа может предсказывать риск нежелательных явлений с (ОР 1,08 (95% ДИ 1,04–1,14); $p=0,001$). Таким образом авторы полагают, что полученные данные свидетельствуют о том, что плотность печени является важным показателем для оценки состояния системного застоя и прогнозирования тяжести СН, и что наличие застоя в печени при выписке связано с худшими исходами у пациентов с СН.

НЭМ может служить новым неинвазивным маркером сердечных исходов у пациентов с ОДХСН. В исследовании у 149 пациентов с ОДХСН [90] без установленного первичного хронического заболевания печени или острого гепатита во время госпитализации медиана плотности печени снизилась с 12,2 кПа (межквартильный размах 6,3–23,6) до 8,7 (5,9–14,4) кПа ($p<0,001$) подтверждая динамичность показателя плотности печени в течение госпитализации при среднем койко-дне $9,3 \pm 2,8$ дня. Изменения плотности печени коррелировали с изменениями веса ($p<0,001$) и параметрами БИВА, такими как активное и реактивное сопротивление при поступлении ($r = -0,50$ и $-0,59$; $P < 0,001$), а достигнутые значения активного и реактивного сопротивления коррелировали с плотностью печени при выписке ($r = -0,34$ и $-0,39$; $p<0,001$) соответственно. Выявлено, что плотность печени >13 кПа при поступлении и > 5 кПа при выписке были связаны с более высокой вероятностью негативных исходов со статистической значимостью для повторной госпитализации по поводу СН и комбинированной конечной точки.

Таким образом, НЭМ является важным методом диагностики застоя у пациентов с ОДХСН однако в силу того, что он диагностирует застой только по большому кругу кровообращения, необходимо его сочетание с другими методами оценки застоя, определяющими застой по малому кругу кровообращения.

1.3.5 Современные лабораторно-инструментальные методы в диагностике остаточного застоя при ОДХСН: Роль биоимпедансного векторного анализа в диагностике застоя при ОДХСН

Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) представляет собой неинвазивный, быстрый, портативный, воспроизводимый, безопасный метод [49] оценки содержания воды в организме и оценки состава тела, который недавно продемонстрировал свою полезность при оценке общего застоя жидкости у пациентов с ОСН. Метод основан на измерении электрической проводимости различных тканей всего тела или отдельных сегментов тела с использованием специальных приборов - биоимпедансных анализаторов. Этот метод измеряет сопротивление тканей тела потоку переменного тока 800 мкА на рабочей частоте 50 кГц, называемое биоэлектрическим импедансом. Биоэлектрический импеданс (Z) состоит из двух компонентов: сопротивления (R) и реактивного сопротивления (X_c) [81], описывающий сопротивление переменному току любым биологическим проводником, и определяется типом электрического тока, подаваемого в цепь. При подаче постоянного тока общий проводник называется сопротивлением (R), тогда как при подаче переменного тока он называется Z . Постоянный ток проходит только через резистивные элементы, а переменный ток течет через резистивные и емкостные элементы. Резистивная (R) составляющая Z не зависит от частоты, поэтому она имеет одно и то же значение измерения (Ом) при использовании постоянного или переменного тока. Конденсатор в биологической цепи служит изолятором и может быть представлен как воображаемая составляющая Z при введении постоянного тока. Однако при наличии переменного тока мнимая составляющая действует как плохой проводник с емкостным сопротивлением и называется реактивным сопротивлением (X_c), который зависит от частоты. Таким образом, Z – комплексное число, $Z^2 = R^2 + X_c^2$, и характеризует специфические жидкостные и клеточные компоненты организма [44].

Все биологические структуры обладают определенным сопротивлением, определяемым как сила сопротивления ткани потоку электрического тока. Обезжиренные ткани и жидкости являются хорошими проводниками, в то

время как костная и жировая ткани являются плохими проводниками, будучи электрически стойкими. С точки зрения импеданса человеческое тело можно схематично рассматривать как систему, состоящую из нескольких параллельно соединенных проводников, которые проходят через два пути: внеклеточную ткань и внутриклеточные мембраны. И поскольку импеданс тела на 90% создается мягкими тканями конечностей и только на 10% туловищем, он считается надежным биомаркером периферического застоя. Чтобы упростить измерения, человеческое тело аппроксимируется как сумма пяти взаимосвязанных цилиндров, которые действуют как параллельные проводники, и, хотя сопротивление (R) обратно пропорционально величине общего количества жидкости (ОКЖ), реактивное сопротивление (X_c) считается пропорциональным к массе тела. Следовательно, сопротивление обратно пропорционально ОКЖ, что является косвенной мерой количества жидкости в организме. БИВА выполняется с помощью портативного устройства с батарейным или прямым питанием, которое можно применять в любых условиях, требующих быстрой оценки. Пациент должен лежать на спине с нижними конечностями под углом 45° и отведенными верхними конечностями под углом 30° , чтобы избежать контакта кожи с туловищем и носилками. Четыре кожных электрода, два на запястье и два на ипсилатеральной щиколотке, накладываются с межэлектродным расстоянием не менее 5 см для предотвращения взаимодействия между электродами. Биоэлектрический импеданс измеряется примерно за 30 с, и результаты могут отображаться в двух различных модальностях: в виде вектора или в виде одного числа, выраженного в процентах в определенной шкале (рисунок 6А) [81].

Результаты визуализировали двумя способами: в виде вектора или в виде процента гидратации, полученного с помощью БИВА. Первый метод включает в себя прямой график импеданса и состоит из двух компонентов R и X_c на графике, чтобы обеспечить вектор, длина которого пропорциональна ОКЖ, а угол над осью x (называемый фазовым углом) отражает целостность клетки. Референсные значения скорректированы с учетом возраста пациента, индекса массы тела, пола и роста. На графике нанесены три эллипса толерантности

(рисунок 6Б), соответствующие 50-му, 75-му и 95-му перцентилю векторов здоровой контрольной популяции того же пола и расы. Большая ось этого эллипса показывает состояние гидратации, а малая ось отражает массу ткани. Окончательная оценка двумерного вектора может быть прочитана на двух разных уровнях, принимая во внимание смещение вектора от большой оси: 1) смещение выше или ниже большой оси будет указывать, соответственно, на обезвоживание или гипергидратацию пациента 2) смещение влево или вправо от большой продольной оси даст информацию об увеличении или уменьшении клеточной массы соответственно. Нижний полюс 50-го процентиля эллипса толерантности (т.е. вектор BIVA ниже -1 SD ZXc) считается порогом для обнаружения скопления жидкости до проявлений отека (т.е. БИВА влажный) и также используется в отделениях неотложной помощи для диагностики сердечной и несердечной одышки (чувствительность: 69%; специфичность: 79%) [49].

Второй метод использует шкалу, которая выражает состояние гидратации в процентах (HI). Это значение рассчитывается по независимо определяемому уравнению, в котором используются две составляющие БИВА, R и Xc. Нормальное значение составляет 73,3% с допуском от 72,7% до 74,3%, что соответствует 50-му перцентилю (рисунок 6В) [80]. Фактически, периферические отеки были связаны с более высоким индексом гидратации при ОДХСН по сравнению с пациентами с хронической СН (82,3% против 79,3%, $p < 0,01$).

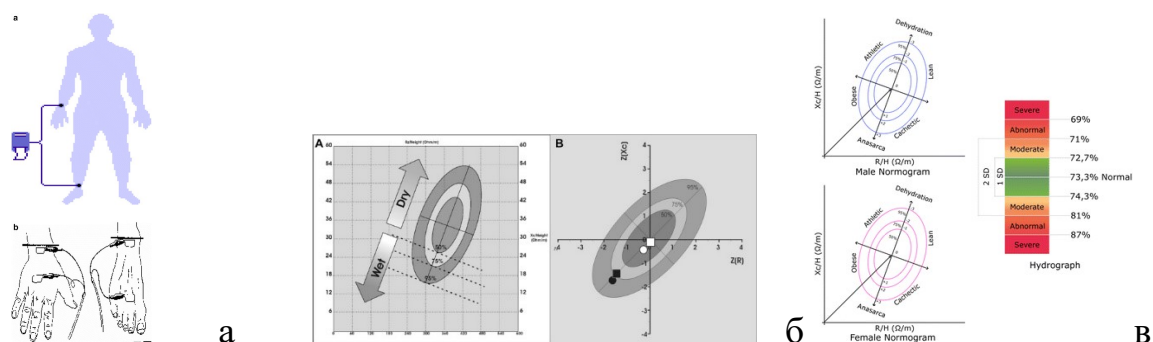


Рисунок 6 - Проведение и графики биоимпедансного векторного анализа

В дополнение к классическим методам диагностики, таким как анамнез, физическое обследование, ультразвуковое исследование, рентген грудной клетки и натрийуретический пептид, БИВА зарекомендовала себя как многообещающий метод выявления застойной СН. Полезность БИВА в экстренных случаях еще больше повышается благодаря тому факту, что он точный, неинвазивный, недорогой, быстрый и объективный.

Комбинированная оценка БИВА и BNP также позволяет выявить пациентов с более высокой вероятностью будущих сердечно-сосудистых событий (смерть или повторная госпитализация) [80]. Кроме того, у пациентов с декомпенсацией СН было показано, что БИВА тесно связана со значениями мозгового натрийуретического пептида (BNP), функциональными классами по NYHA и центральном венозном давлением, и позволяет врачам обнаружить скопление жидкости еще до появления отеков. В другом исследовании (Piccoli) связь между БИВА и NT-proBNP была оценена у пациентов с острой сердечной одышкой. В «серой зоне» значений NT-proBNP БИВА обнаруживает скрытую периферическую гиперемию и, таким образом, помогает врачам скорой помощи в принятии клинических решений. Наконец, в пилотном исследовании 54 амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью, БИВА смогла дифференцировать стабильных пациентов с СН от нестабильных по комбинации результатов БИВА и BNP [70].

Пациенты с диагнозом СН имели значительно более высокие уровни NT pro-BNP, более низкие значения активного и реактивного сопротивления и большую гидратацию (81% против 74%), чем пациенты без СН, обследованные в амбулаторном отделении неотложной помощи. Массари и др. [50] сообщили, что чрезмерная гидратация была важным предиктором продолжительности пребывания в больнице. Комбинация BNP при поступлении и БИВА при выписке позволяет прогнозировать 90-дневный риск смертности у пациентов с СН [84]. В проспективном многоцентровом исследовании у выживших были значительно более низкие уровни BNP (515 пг/л против 838 пг/л) и более низкая гидратация (индекс гидратации: 74% против 85%), а также более высокие значения активного

(503,6 Ом/л) м против 445,3 Ом/м) и реактивного сопротивления (37 Ом/м против 26,7 Ом/м). БИВА был значимым предиктором 90-дневной смертности (площадь под кривой (AUC 0,715 (95% ДИ 0,65–0,76); $p < 0,004$) с реактивным сопротивлением (AUC 0,712 (95% ДИ 0,655–0,76); $p < 0,007$), являясь более сильным предиктором смертности, чем активное сопротивление (AUC 0,65 (95% ДИ 0,29–0,706); $p < 0,025$). Вместе VNP и БИВА обладают большей прогностической силой сердечно-сосудистой смертности (AUC 0,74 (95% ДИ 0,69–0,76); $p < 0,001$). Было показано, что у пациентов, обратившихся по поводу одышки, оценка БИВА оказалась полезной для дифференциальной диагностики кардиогенной и не кардиогенной одышки, а комбинированное использование БИВА и VNP, улучшает лечение пациентов с ОСН [57]. В исследовании, в котором приняли участи 381 пациента [80], с ОСН $n = 270$; 70,8%) и без ОСН ($n = 111$; 29,2%), индекс гидратации был выше в группе с ОСН ($81,2\% \pm 6,7$ против $72,9 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$), а средние значения реактивного и активного сопротивления, были значительно ниже у пациентов с застойными явлениями ($p < 0,001$) и продемонстрировал значительную диагностическую силу для ОСН (73,4%, площадь под кривой (AUC) 0,87, чувствительность 90%, специфичность 54%), а также показал прогностическую ценность как при однофакторном (ОР 1,03 (95% (1-1,07); $p = 0,025$) и многофакторном анализе (ОР 1,96 (95% ДИ 1,05–3,66); $p = 0,034$) для сердечных событий через 30 дней.

Некоторые авторы полагают, что БИВА является более надежным, быстрым и менее затратным методом, способным выявлять периферический застой при ОСН имеющим преимущества перед мозговым натрийуретическим пептидом (BNP) [49, 83]. Более быстрое выявление характеристик ОСН и прогностических факторов позволит улучшить качество лечения, увеличив продолжительность жизни и снизить затраты на лечение [50]. В исследовании 487 больных с ОДСН и 413 больных с хронической СН, наличие периферических отеков ассоциировалось с более низкими значениями активного, реактивного сопротивления и BNP. Медиана BNP составила 1030 (617–2135) и 300 (143–660), реактивного сопротивления 289 ± 73 Ом/м и 318 ± 65 Ом/м, а активного сопротивления $24 \pm 8,1$

Ом/м и $30 \pm 7,5$ Ом/м, для ОДСН и ХСН соответственно. Медианы VNP для ОДСН составили 1167 (683–2563) и 918 (569–1886), с/без периферических отеков, и для ХСН 561 (243–1333) и 278 (129–583) с/без периферических отеков, соответственно. Медиана у пациентов с ОДСН для реактивного сопротивления составила 256 ± 64 и 319 ± 67 с/без периферических отеков, для ХСН 270 ± 54 и 325 ± 64 с/без периферических отеков соответственно. Медиана у пациентов с ОДСН для активного сопротивления составила $19 \pm 5,7$ и $29 \pm 7,1$ с/без периферических отеков, для ХСН $21 \pm 6,1$ и $31 \pm 6,6$ с/без периферических отеков соответственно. Наличие периферических отеков ассоциировалось с более низкими значениями активного и реактивного сопротивления.

Одним из важных ограничений данного метода является невозможность с помощью БИВА идентифицировать скопление жидкости в полостях, то есть выявить свободную жидкость в грудной клетке и брюшной полости [82]. Таким образом, пациенты с плевральным выпотом являются серой зоной для такого метода, следовательно, для полноценной оценки застоя по обеим кругам кровообращения, в комбинацию к БИВА необходим метод оценки застоя по малому кругу.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проводилось в Центре Сердечной Недостаточности на базе многопрофильной скоропомощной городской клинической больницы им. В.В. Виноградова, города Москвы. В проспективное наблюдательное исследование прогностического значения комплексной оценки с использованием различных современных методов диагностики застоя у пациентов, госпитализированных с ОДХСН было включено 171 человек.

Декомпенсацию ХСН диагностировали на основании действующих рекомендаций: появление или быстрое усугубление симптомов и признаков СН, требующих экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии в сочетании с объективными признаками поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), расширение ЛП по данным Эхо-КГ) и повышением уровня NT-proBNP.

В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, терминальной почечной и печеночной недостаточностью, отечным синдромом некардиального генеза, активным онкологическим процессом, обострением обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, больных с пневмонией, с выраженным когнитивным дефицитом, контактных или больных COVID-19, известным гепатитом/циррозом печени, иммобилизацией и при невозможности выполнения БИВА (в случае ампутации конечностей, наличия язв или выраженных трофических изменений на коже конечностей, наличие металлических имплантов и конструкций).

Всем пациентам, включенным в исследование, в первые 24 часа от момента госпитализации и при выписке, проводили стандартное физическое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ легких, NT-proBNP, фиброэластометрию печени, биоимпедансный анализ состава тела (рисунок 7).

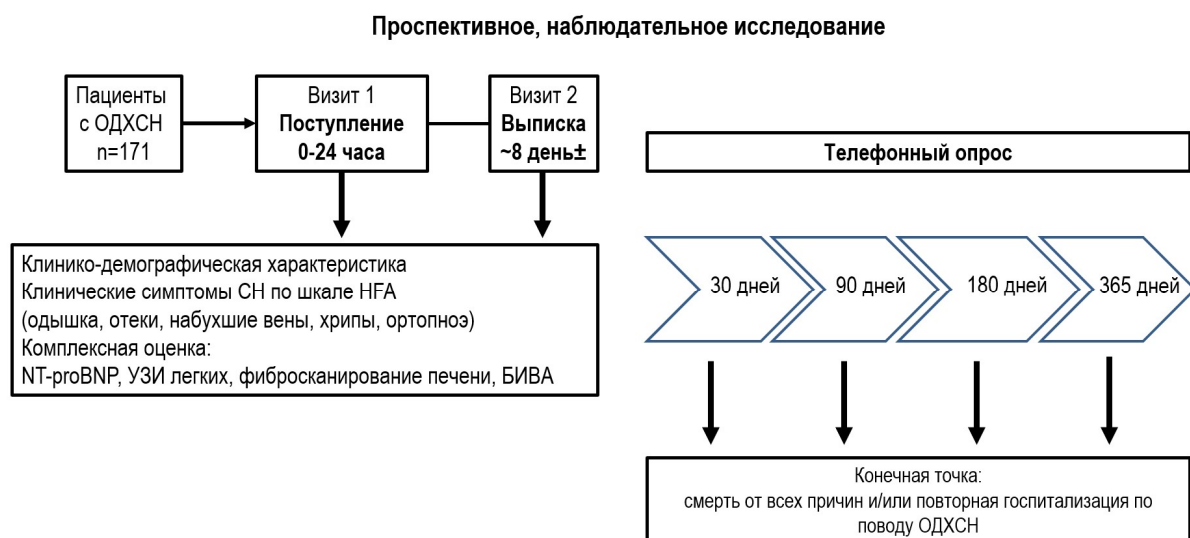


Рисунок 7 - Дизайн исследования

Оценку долгосрочных клинических событий проводили методом структурированного телефонного опроса через 1, 3, 6, 12 мес. после выписки. В качестве конечной точки оценивали суммарный показатель общей смертности и повторных госпитализаций.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=171)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	105 (61%)/66 (39%)
Возраст, годы (M±SD)	69,4 ±12,3
ИМТ, кг/м ² , (M±SD)	32,2 ±7,0
Курение, n (%)	58 (34%)
ФК СН, NYHA, n (%)	
II	21 (13%)
III	75 (44%)
IV	73 (43%)

ФВ ЛЖ, % (M±SD)	41,6 ±13,3
ФВ ЛЖ, n (%)	
<40%	76,0 (45,5%)
40-49%	33 (18,8%)
≥50%	62 (35,8%)
Артериальная гипертония, n (%)	158 (92%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	21 (12%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	92 (54%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	66 (39%)
АКШ, n (%)	8 (5%)
ЧКВ, n (%)	19 (11%)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	107 (62%)
• Пароксизмальная форма	78 (45,6%)
• Постоянная форма	29 (17%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	40 (23%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	25 (15%)
Анемия, n (%)	39 (23%)
ХОБЛ/БА, n (%)	31 (18%)

Средний возраст пациентов составил 69,4±12,3 лет, 61% - мужчин, более половины пациентов (57,5%) имели ожирение, средний ИМТ составил 32,2 ±7,0 кг/м², 34% пациентов курили. Большинство пациентов (92%) имели в анамнезе артериальную гипертонию (АГ), ишемическая болезнь сердца встречалась в 54% случаев, в том числе перенесенный в прошлом ИМ у 66 (39%). Большая часть пациентов 62% имели фибрилляцию предсердий, причем 45,6% – пароксизмальную, а 17% постоянную формы, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе встречалось у 12% пациентов. 40 (23%) пациентов, кроме сердечно-сосудистых заболеваний, страдали сахарным диабетом 2 типа (СД), у 25 (15%) ранее диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП),

39 (23%) имели анемию, 31 (18%) – хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), 11% пациентам было произведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а 5% пациентов перенесли аортокоронарное шунтирование.

Амбулаторная терапия пациентов до момента госпитализации и в стационаре представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика медикаментозной терапии пациентов в амбулаторных условиях и в стационаре (n=171)

Группа препаратов	Амбулаторно	В стационаре
Петлевые диуретики, n (%)	124 (72,5%)	171 (100,0%)
АМКР, n (%)	91 (53,2%)	124 (72,5%)
иАПФ/БРА/АРНИ, n (%)	132 (77,2%)	158 (92,3%)
Бета-блокаторы, n (%)	120 (70,1%)	165 (96,4%)
Сердечные гликозиды, n (%)	29 (17,0%)	29 (17,0%)
Оральные антикоагулянты, n (%)	94 (55%)	107 (62%)

Терапия пациентов на амбулаторном этапе представлена петлевыми диуретиками 72,5%, АМКР – 53,2%, иАПФ/БРА/АРНИ – 77,2%, бета-блокаторами - 70,1%, сердечными гликозидами – 17,0%, оральными антикоагулянтами – 55%. Все пациенты в стационаре получали петлевые диуретики, АМКР – 72,5%, иАПФ/БРА/АРНИ – 92,3%, бета-блокаторы - 96,4%, сердечные гликозиды – 17,0%, оральные антикоагулянты – 62%.

Параметры гемодинамики и основные лабораторные показатели у пациентов с декомпенсацией ХСН при поступлении представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Лабораторно-инструментальные показатели при поступлении у пациентов с ОДХСН (n=171)

Параметр	Значение
САД, мм рт.ст.	137 (120; 154)
ДАД, мм рт.ст.	75 (66; 86)
ЧСС, уд/мин	78 (67; 95)

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	107 (88; 131)
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	54,0 (43,0; 67,5)
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%):	102,0 (57,6%)
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 (3,0; 4,5)
Триглицериды, ммоль/л	0,8 (0,5; 1,2)
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,99 (0,74; 1,25)
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,0 (1,8; 2,8)
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,8 (4,9; 7,1)
Гемоглобин, г/л	128 (113; 143)
Гематокрит, %	38,9 (34,3; 42,6)
NT-proBNP, пг/мл	2332 (1130; 4528)

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Ме (IQR))

2.2. Методы исследования

2.2.1 Общее клиническое обследование

Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, физические методы, включая измерение АД, подсчет ЧСС за минуту, измерение роста, веса, определения ИМТ, который рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Клиническое измерение АД проводилось трижды, с интервалом в 1 минуту после 5 минут отдыха в положении сидя, при помощи автоматического тонометра OMRON M3 Expert с универсальной манжетой. Предварительно определялась рука с наиболее высоким уровнем АД, которая в дальнейшем использовалась для клинического контроля и самостоятельного измерения АД пациентом.

2.2.2 Оценка застоя по клиническим признакам

Для оценки клинического застоя использовали шкалу клинической оценки застоя консенсусного документа HFA [30]. Оценивали в баллах ортопноэ, набухание шейных вен, гепатомегалию и периферические отеки (таблица 4). Каждый клинический симптом и признак оценивали в день поступления и выписки.

При суммировании баллов наличие ≥ 1 балла считали клиническим застоем при поступлении и остаточным застоем с клиническими проявлениями при выписке.

Таблица 4 - Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа НГА

Баллы	-1	0	1	2	3
Ортопноэ		нет	1 подушка	2 подушки	3+ подушки
Набухание шейных вен (см)	<8 см и нет гепато-югулярного рефлюкса		8-10 см или гепато-югулярный рефлюкс	11-15 см	>16 см
Гепатомегалия	Отсутствует при нормальной яремной вене <8 см	Отсутствует при набухании яремных вен >8 см	Край печени выступает из-под края реберной дуги на 1-2 см	Край печени выступает из-под края реберной дуги на 3-4 см	Край печени выступает из-под края реберной дуги на 5+ см
Отеки		Нет	1+	2+	3+/4+

2.2.3 Лабораторное исследование

Забор образцов венозной крови проводился у больных утром натощак до приема утренней терапии, после проведения тонометрии и регистрации ЭКГ в соответствии с графиком процедур. Объем крови в 10 мл из локтевой вены помещали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчёта 2 мг/мл крови). Пробирку центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 3000 об/мин при температуре +4° С. Сыворотка или плазма в объеме 1,5 мл разливалась в

криопробирки Nunc (Thermo Scientific™Nunc™), пробы хранились при температуре -80°C .

Исследование общегематологических и биохимических показателей проводили в локальной лаборатории с использованием анализаторов Beckman Coulter (США).

Определение концентрации биомаркера NT-proBNP производили методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ, набор реагентов А-9102 (Россия, ЗАО «Вектор-Бест»). Пороговые значения, для разделения пациентов на группы наличия или отсутствия застоя по данным NT-proBNP, производили следующим образом. У пациентов младше 50 лет пороговым значением NT-proBNP считали 450 пг/мл, в промежутке 50-75 лет пороговым значением было 900 пг/мл, у пациентов старше 75 лет пороговым значением NT-proBNP считали 1800 пг/мл [36, 99].

2.2.4 Оценка тяжести сердечной недостаточности по функциональному классу

Функциональный статус пациентов оценивался по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (таблица 5).

Таблица 5 - Классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Функциональный класс	Характеристика
I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: 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.
II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность

	сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

2.2.5 Электрокардиографическое исследование

Регистрация ЭКГ выполнялась стандартным способом с использованием электрокардиографа General Electric MAC 5500 в 12 отведениях в положении пациента лежа, после 5 минут отдыха. Проводился: анализ ритма, проводимости, положения электрической оси сердца, стандартных зубцов и интервалов, подсчет частоты сердечных сокращений.

2.2.6 Эхокардиографическое исследование

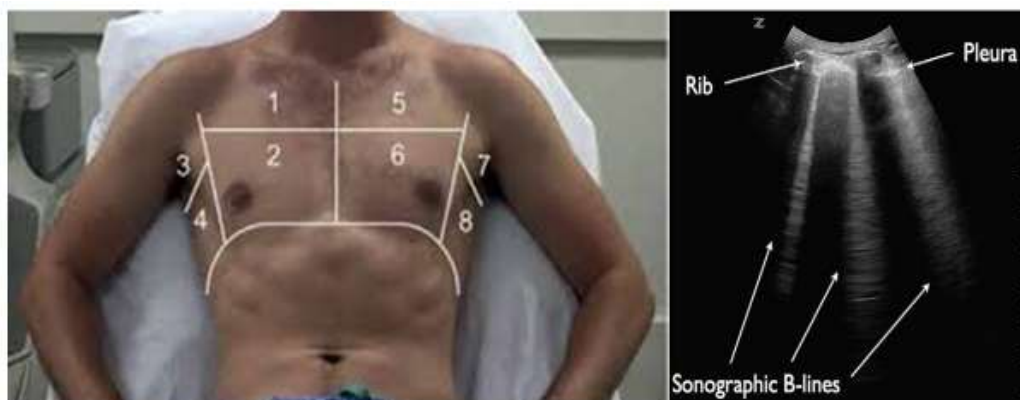
Трансторакальная эхокардиография с оценкой морфофункциональных показателей миокарда проводилась по стандартной методике аппаратом General Electric Vivid 7 (США), датчиком М3S. Визуализация структур сердца производилась в М-модальном и двухмерном режимах из парастернального и верхушечного доступов по длинной и короткой осям, по стандартной методике с определением стандартных показателей.

Классификация фенотипов СН проводилась в зависимости от ФВ ЛЖ: <40% - СН со сниженной ФВ (СНнФВ), 40-49% - СН умеренно низкая ФВ ЛЖ (СНунФВ), ≥50% - СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ).

2.2.7 Ультразвуковое исследование легких

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких выполнялось с обеих сторон грудной клетки (VIVID iq, GE) в 8 областях (II и IV м/р между парастернальной и

среднеключичной линиями и между передней и средней подмышечными линиями) (рисунок 8А). Подсчитывали количество В-линий, определяемых как вертикальные, гиперэхогенные артефакты реверберации от плевральной линии до нижней части экрана,двигающиеся синхронно с движением легких (рисунок 8Б).



8А - сканирование восьми зон

8Б - В-линии при ультразвуковом исследовании.

Рисунок 8 - Ультразвуковое исследование легких

2.2.8 Непрямая эластометрия печени

Непрямую эластометрию печени выполняли при помощи аппарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике в проекции правой доли печени на уровне 8 или 9 межреберного промежутка по передней или срединной подмышечной линии. Валидными считали исследования при наличии минимум 10 и >60% успешных измерений. Определяли показатель плотности (эластичности) печени в килопаскалях (кПа) и интарквартильный размах в процентах (%). Плотность количественно указывала на степень выраженности фиброза в данной области паренхимы печени, где был установлен датчик. Существующая шкала оценки стадии фиброза METAVIR (F0: $\leq 5,8$ кПа, F1: 5,9 – 7,2 кПа, F2: 7,3 – 9,5 кПа, F3: 9,6 – 12,5 кПа, F4: >12,5 кПа) рекомендована для пациентов с хроническим вирусным гепатитом, и в связи с отсутствием подобной шкалы для пациентов с СН, дальнейшее распределение по группам осуществлялось по отношению к медиане ($>$ и \leq) и квартилям.

2.2.9 Биоимпедансный векторный анализ (БИВА)

Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) проводили с помощью российского серийного биоимпедансного анализатора АВС-01 «Медасс». Метод основан на измерении электрической проводимости различных тканей всего тела или отдельных сегментов тела с использованием специальных приборов - биоимпедансных анализаторов. Импеданс (Z) - это широкий термин, описывающий противодействие протеканию переменного тока по биологическому проводнику. Электрический импеданс Z характеризует специфические жидкостные и клеточные компоненты организма и имеет два компонента: активное (R) и реактивное (X_c) сопротивления. Материальным субстратом активного сопротивления R в биологическом объекте являются клеточная и внеклеточная жидкости, обладающие ионным механизмом проводимости. Субстратом реактивного сопротивления X_c являются клеточные мембраны (диэлектрические перегородки между проводящими областями). Импеданс включает активную составляющую R , реактивную емкостную составляющую X_c , и выражается формулой $Z = \sqrt{R^2 + X_c^2}$ [44].

Измерения методом БИВА выполняли по стандартной тетраполярной схеме с расположением электродов на лучезапястном и голеностопном суставах при частоте зондирующего тока 50 кГц в однократном режиме. Величины активного и реактивного сопротивления приводили по росту. Чем больше воды (жидкости) в тканях, тем выше их электропроводимость и ниже сопротивляемость (импеданс). Следовательно, более низкие значения импеданса соответствовали большей степени гидратации. Статус гидратации определяли по результатам графического изображения результатов в сопоставлении с популяционными данными, представленными в виде системы вложенных эллипсов рассеяния, ограничивающих 50-й, 75-й, 95-й центили распределения (рисунок 9). Результат получали в виде протокола, включавшего показатели состава тела (рисунок 10).

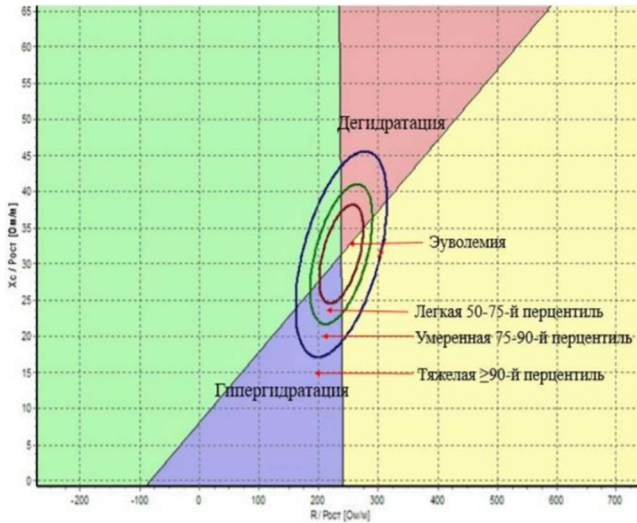


Рисунок 9 - Графическое изображение оценки статуса гидратации по данным БИВА

Биологические данные		Прибор N 1432		Rct_50 = 420.7 Rct_90 = 260.7 (Ом)	
Дата обследования	30.12.1899	Состоят. (акт. на 5 и 50 кг/д, реакт. на 50 кг/д, Ом)		317 / 291 / 24	
Возраст, лет / Пол	61 М	Фазовый угол (50 кг/д, град.)		4.78	
Рост, см / Вес, кг	177 / 103.3	Клеточная эластичность / Минеральная масса тела, кг		38.9 / 4.92	
Скор. талии / Скор. бедер, см/сек	130 / 109	Основной объем, л/мл/сут.		1946	
Системная масса					
Подкож. жировая масса (кг)	18.5	25.0	33.2	98	152%
Жировая масса (кг), нормализованная по росту	7.1	13.6	14.1	18	128%
Тонкая масса (кг)	45.1	67.9	59.2	99.9	158%
Активная клеточная масса (кг)	24.9	37.4	42.1	90	138%
Доля активной клеточной массы (%)	45.0	53.0	59.0	1	84%
Скелетно-мышечная масса (кг)	25.1	33.7	47.6	99.9	162%
Доля скелетно-мышечной массы (%)	46.4	50.0	53.0	99.9	110%
Удельный основной объем (мл/кг/сут.)	320.2	385.2	390.4	50	100%
Общая водность (кг)	33.1	49.6	65.6	99.9	158%
Внеклеточная водность (кг)	14.5	17.7	26.8	99.9	168%
Скорость талии / бедер	0.98	1.01	1.19	99.9	127%
Классификация по проценту жировой массы (показатель)	13.2	18.2	20.2	25.8	29.9
	Истощение	Фитнес-стандарт	Норма	Низкоопасный вес	Опасность

Рисунок 10 - Протокол биоимпедансометрии с расчетом показателей состава тела

2.2.10 Фенотипирование пациентов в зависимости от статуса гидратации на момент выписки

Ультразвуковое исследование легких расценивали как метод оценки застоя по малому кругу кровообращения, непрямую эластометрию печени - как метод оценки застоя по большому кругу кровообращения, биоимпедансный векторный анализ (БИВА) – как метод оценки системного застоя, NT-proBNP – как метод оценки системного застоя.

На момент выписки из стационара были выделены группы пациентов с остаточным застоем (клиническим+лабораторно-инструментальным), остаточным застоем с клиническими проявлениями, пациенты с субклиническим застоем, а также пациенты, достигшие эволемии или состояния компенсации (таблица 6).

Об остаточном застое при выписке свидетельствовали наличие клинических и инструментальных/лабораторных данных, подтверждающих наличие застоя. При наличии клинических и отсутствии инструментальных данных, рассматривали наличие остаточного застоя с клиническими проявлениями, обусловленного застоем по-другому кругу кровообращения. О субклиническом застое свидетельствовали отсутствие клинических и наличие инструментальных данных, подтверждающих наличие застоя. Отсутствие клинических и инструментальных данных, подтверждающих наличие застоя, расценивали как состояние эволемии или компенсации.

Таблица 6 - Распределение пациентов по наличию/отсутствию застоя при выписке при использовании комплексной оценки и отдельных методов

	Застой по лабораторным/инструментальным данным	
	+	-
Застой по шкале HFA +	Остаточный застой клинический+лабораторно/инструментальный	Остаточный застой с клиническими проявлениями
Застой по шкале HFA -	Субклинический застой	Эволемия (Компенсация)

2.3 Статистическая обработка результатов исследования

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения MedCalc Software's VAT Version 19.0 и SPSS (версия 22.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном

распределении) или как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (при асимметричном распределении). Определение пороговых значений выживаемости для каждого из методов производили с помощью построения ROC кривых. Значимым считали $p < 0,05$.

Для оценки прогностической значимости разных методов на риск наступления переменных интереса использовали одно- и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Выбор включенных в модели переменных осуществляли с учетом их значимости. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия.

Полученные результаты в таблицах и графике представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении данных, либо в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей при распределении данных, отличном от нормального.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка статуса гидратации по клиническим данным в сочетании с отдельными инструментальными и/или лабораторными методами и комплексной оценки застоя при выписке и характеристика групп в зависимости от выявленных фенотипов (остаточный, субклинический застой, состояние эволемии).

У всех пациентов с ОДХСН (n=171), включенных в исследование был проанализирован статус застоя по данным клинической оценки (таблица 7) при поступлении и выписке, а также лабораторно-инструментальным параметрам (таблица 8).

Таблица 7 - Динамика параметров клинической оценки статуса гидратации у пациентов с ОДХСН (n=171)

Клиническая оценка застоя	Поступление	Выписка	p
Ортопноное, n (%)	131 (77,0%)	44 (25,7%)	<0,001
Гепатомегалия, n (%)	86 (50%)	46 (27%)	<0,001
Набухание шейных вен, n (%)	68 (39,7%)	27 (15,7%)	<0,001
Отеки, n (%)	155 (90%)	53 (31%)	<0,001

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Таблица 8 - Динамика лабораторно-инструментальных данных по оценке статуса гидратации у пациентов с ОДХСН (n=171)

Методы оценки застоя	Поступление	Выписка	p
Плотность печени, кПа	12,3 (7,0; 23,6)	7,4 (5,0; 14,0)	<0,001
Сумма В-линий при УЗИ легких	35 (23; 51)	9 (3; 24)	<0,001
БИВА, импеданс Z, Ом/м	416 (351; 481)	484 (418; 536)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	2332 (1130; 4528)	1901 (765; 3437)	<0,001

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Выявлено достоверное уменьшение застойных явлений у пациентов, госпитализированных с ОДХСН к моменту выписки, как по клинической оценке, так и по данным лабораторно-инструментальных методов исследования (таблицы 7, 8).

При изучении корреляционных взаимосвязей между клиническими и лабораторно-инструментальными показателями застоя выявлены следующие достоверные взаимосвязи при поступлении и выписке: положительная между значениями плотности печени и суммой В-линий при УЗИ легких, и отрицательные с показателями импеданса Z по БИВА; отрицательные между значением суммы В-линий при УЗИ легких и показателями импеданса Z по данным БИВА; положительная между шкалой клинической оценки и значениями плотности печени, и отрицательные с показателями импеданса Z по данным БИВА. Обращали на себя внимание достоверные положительные ассоциации показателя NT-proBNP с значениями плотности печени, количеством В-линий при УЗИ легких, и отрицательная с показателями импеданса Z по данным БИВА у пациентов с ОДХСН при поступлении. При выписке NT-proBNP был положительно ассоциирован только с показателем плотности печени, достоверных взаимосвязей с количеством В-линий и значением импеданса Z по БИВА выявлено не было (Таблица 9).

На фоне стандартной терапии частота остаточного застоя по данным отдельных методик: фиброэластометрии печени, УЗИ легких, БИВА и NT-proBNP – колеблется от 33 до 39%, субклинического – от 12 до 24%, количество пациентов, достигших эволюции, от 19 до 32% (рисунок 11).

Выделены группы пациентов с остаточным застоем с клиническими проявлениями, у которых по данным отдельных лабораторно-инструментальных методов застоя не наблюдается, но сохраняются клинические проявления. Для уточнения причин, были проанализированы пациенты в группах остаточного застоя по данным фиброэластометрии печени ($n=41$) и УЗИ легких ($n=30$) (Таблица 10).

Таблица 9 - Корреляционные взаимосвязи между клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами застоя при поступлении и выписке у пациентов с ОДХСН (n=171).

	Плотность печени, кПа	Сумма В-линий при УЗИ легких	БИВА, импеданс Z, Ом/м	NT-proBNP, пг/мл
Поступление				
Клиническая оценка				
Ортопноное	r=-0,16/p=0,033			
Гепатомегалия	r=0,35/p<0,001			r=0,26/p=0,001
Набухание шейных вен	r=0,26/p=0,001		r=-0,28/p<0,001	
Отеки			r=-0,46/p<0,001	
Лабораторно-инструментальная оценка				
Плотность печени, кПа		r=0,16/p=0,034	r=-0,46/p<0,001	r=0,30/p<0,001
Сумма В-линий при УЗИ легких	r=0,16/p=0,034		r=-0,34/p=0,001	r=0,27/p<0,001
БИВА, импеданс Z, Ом/м	r=-0,46/p<0,001	r=-0,34/p=0,001		r=-0,18/p=0,016
Выписка				
Клиническая оценка				
Ортопноное		r=0,42/p<0,001	r=-0,21/p=0,006	
Гепатомегалия	r=0,46/p<0,001			
Набухание шейных вен	r=0,36/p<0,001		r=-0,20/p=0,009	
Отеки		r=-0,20/p=0,007	r=-0,50/p<0,001	
Лабораторно-инструментальная оценка				
Плотность печени, кПа		r=0,24/p=0,002	r=-0,28/p<0,001	r=0,30/p<0,001
БИВА, импеданс Z, Ом/м	r=-0,28/p<0,001	r=-0,16/p=0,038		

	Застой при фиброэластометрии (плотности печени)			Застой по УЗИ легких (В-линиям)	
	+	-		+	-
Застой HFA +	56 (33%)	41 (24%)	Застой HFA +	67 (39%)	30 (18%)
Застой HFA -	26 (15%)	48 (28%)	Застой HFA -	29 (17%)	45 (26%)

	Застой по NT-proBNP			Застой по БИВА (точка Z)	
	+	-		+	-
Застой HFA +	67 (39%)	30 (18%)	Застой HFA +	64 (37%)	33 (19%)
Застой HFA -	41 (24%)	33 (19%)	Застой HFA -	20 (12%)	54 (32%)

– остаточный застой клинический +лабораторно/инструментальный;
 – остаточный застой с клиническими проявлениями;
 – субклинический застой;
 – звулемеия

Рисунок 11 - Распределение пациентов по наличию/отсутствию застоя при выписке при использовании отдельных методов

Оказалось, что пациенты, имеющие остаточный застой с клиническими проявлениями, у которых инструментальный застой по данным фиброэластометрии печени отсутствует, характеризуются отсутствием гепатомегалии и нормальными значениями плотности печени, при наличии признаков застоя по малому (положение ортопное у 59% пациентов, количество В-линий при УЗИ легких -16) кругу кровообращения.

Пациенты, имеющие остаточный застой с клиническими проявлениями, у которых инструментальный застой по данным УЗИ легких отсутствует, характеризуются отсутствием положения ортопное и нормальным количеством В-линий, при наличии признаков застоя по большому кругу кровообращения (гепатомегалия у 43%, набухание шейных вен у 37%, отеки у 60% пациентов) (таблица 10).

Таблица 10 - Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка пациентов с остаточным застоем с клиническими проявлениями при выписке в группах пациентов без застоя по данным УЗИ легких (n=30) и без застоя по данным фиброэластометрии печени (n=41)

	Остаточный застой с клиническими проявлениями, без застоя по данным УЗИ легких (n=30)	Остаточный застой с клиническими проявлениями, без застоя по данным фиброэластометрии печени (n=41)	p
Клиническая оценка			
Ортопноное, n (%)	0 (0%)	24 (59%)	<0,001
Гепатомегалия, n (%)	13 (43%)	0 (0%)	<0,001
Набухание шейных вен, n (%)	11 (37%)	7 (17%)	0,03
Отеки, n (%)	18 (60%)	23 (56%)	нд
Лабораторно-инструментальная оценка			
Плотность печени, кПа	8 (6; 14)	5,5 (4,6; 6,9)	<0,001
Сумма В-линий при УЗИ легких	3 (2; 5)	16 (3; 33)	<0,001
БИВА, импеданс Z, Ом/м	443 (408; 498)	473 (419; 502)	0,06
NT-proBNP, пг/мл	1888 (562; 2834)	1363 (539; 2518)	0,03

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных параметров в зависимости от наличия клинического застоя по малому, большому или обоим кругам кровообращения у пациентов с ОДХСН при выписке (таблица 11).

Таблица 11 - Клиническая и лабораторно-инструментальная оценка пациентов при выписке в зависимости от клинических признаков застоя в малом и/или большом кругах кровообращения (n=171)

	Нет застоя n=74 (43%)	Малый круг кровообращения n=14 (8%)	Большой круг кровообращения n=53 (31%)	Оба круга кровообращения n=30 (18%)	p
Клиническая оценка					
Ортопноное, n (%)	0 (0%)	14 (100%)	0 (0%)	30 (100%)	<0,001
Гепатомегалия, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (28%)	12 (40%)	<0,001
Набухание шейных вен, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (60%)	16 (53%)	<0,001
Отеки, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	31 (59%)	22 (73%)	0,004
Лабораторно-инструментальная оценка					
Плотность печени, кПа	5,9 (4,3; 9,3)	5,5 (5,0; 7,1)	11,1 (6,9; 16,2)	13,2 (6,4; 19,2)	<0,001
Сумма В-линий при УЗИ легких	4,0 (3,0; 9,2)	25,5 (18,0; 36,7)	5,0 (3,0; 20,0)	26,0 (20,0; 38,5)	<0,001
БИВА, импеданс Z, Ом/м	521 (481; 555)	502 (483; 539)	439 (382; 502)	395 (343; 481)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1634 (468; 3426)	1671 (1215; 3558)	2154 (1023; 4488)	2398 (904; 3411)	0,003

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Пациенты без клинических проявлений застоя при выписке характеризовались нормальными значениями плотности печени, количеством В-линий по УЗИ легких, максимальными значениями импеданса Z по БИВА (521 Ом/м) и более низкими уровнями NT-proBNP (1634 пг/мл). Пациенты с клиническими проявлениями застоя по малому кругу кровообращения имели 25,5 В-линий по УЗИ легких, остальные лабораторно-инструментальные показатели были сопоставимы с группой пациентов без застоя. Пациенты с клиническим застоем по большому кругу кровообращения характеризовались отсутствием положения ортопное и нормальными значениями В-линий <5 , более высокими показателями плотности печени (11,1 кПа) и NT-proBNP (2154 пг/мл), и более низкими значениями импеданса Z по БИВА (439 Ом/м). У пациентов с клиническим застоем по обоим кругам кровообращения наблюдались более выраженные лабораторно-инструментальные проявления застоя – высокая плотность печени (13,2 кПа), максимальное количество В-линий (26) и NT-proBNP (2398 пг/мл) и минимальное значение импеданса Z по БИВА (395 Ом/м).

При использовании комплексной оценки статуса гидратации, частота остаточного застоя составила 57%, субклинического – 31%, компенсации – 12% (рисунок 12). Таким образом, комплексная оценка застоя обладает преимуществом перед отдельными методами и позволяет выявить большее количество пациентов с остаточным и субклиническим застоем.

	Застой при комплексной оценке	
	+	-
Застой HFA +	97 (57%)	0 (0%)
Застой HFA -	53 (31%)	21 (12%)

■ – остаточный застой клинический + лабораторно/инструментальный; ■ – остаточный застой с клиническими проявлениями;
 ■ – субклинический застой; ■ – эволеция

Рисунок 12 - Распределение пациентов по наличию/отсутствию застоя при выписке при использовании комплексной оценки застоя

Пациенты в группе остаточного застоя по данным комплексной оценки характеризовались более выраженными проявлениями застоя по всем лабораторно-инструментальным методам исследования по сравнению с группами субклинического застоя и компенсации: более высокими значениями плотности печени (10 кПа в отличие от 7,3 кПа и 5,1 кПа), большим количеством В-линий при УЗИ легких (20 в отличие от 6 и 3), более низкими значениями импеданса Z по БИВА (447 Ом/м против 511 Ом/м и 531 Ом/м), а также более высокими показателями NT-pro-BNP (2348 пг/мл против 2143 пг/мл и 450 пг/мл соответственно) (таблица 12).

Таблица 12 - Сравнительная характеристика фенотипов статуса гидратации, при комплексной оценке застоя

	Остаточный застой n=97 (57%)	Субклинический застой n=53 (31%)	Компенсация n=21 (12%)	p
Плотность печени, кПа	10 (6; 16)	7,3 (4,7; 11,4)	5,1 (3,7; 6,0)	0,049
Сумма В-линий при УЗИ легких	20 (5; 28)	6 (3; 16)	3 (2; 3)	<0,001
БИВА, импеданс Z, Ом/м	447 (378; 504)	511 (444; 552)	531 (500; 578)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	2348 (1136; 4024)	2143 (1067; 3515)	450 (127; 949)	0,31

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Таким образом, на фоне стандартной терапии у пациентов, госпитализированных с ОДХСН к моменту выписки наблюдается достоверное уменьшение застойных явлений, как при клинической оценке, так и по данным лабораторно-инструментальных методов исследования. При этом по данным

отдельных методик фиброэластометрии печени, УЗИ легких, БИВА и NT-proBNP состояние компенсации достигают от 19% до 32% пациентов, состояние субклинического застоя остается у от 12 до 24% пациентов, а остаточный застой сохраняется у 33% до 39% пациентов. По данным комплексной оценки состояния компенсации достигают 12% пациентов, субклинический и остаточный застой сохраняется у 31% и 57% пациентов соответственно. Показатель NT-proBNP коррелировал со всеми инструментальными методами оценки застоя у пациентов ОДХСН при поступлении. При выписке не выявлено ни одного метода, который коррелировал бы со всеми остальными.

3.2 Изучение спектра застойных явлений при поступлении, выявленных различными методами оценки, в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с ОДХСН.

У пациентов, госпитализированных с ОДХСН был изучен спектр застойных явлений, выявленных различными методами оценки в зависимости от фракции выброса левого желудочка (таблица 13).

Пациенты с СНнФВ характеризуются достоверно более высокими показателями NT-proBNP и значениями плотности печени в отличие от пациентов СНпФВ и СНсФВ. По другим методикам выявления застоя достоверных различий между группами в зависимости от ФВ ЛЖ выявлено не было.

Таким образом, показано, что у спектр застойных явлений при поступлении, выявленных различными методами, в зависимости от фракции выброса ЛЖ у пациентов с ОДХСН различен. У пациентов СНнФВ для оценки застойных явлений при невозможности выполнения комплексной оценки исследование NT-proBNP и плотности печени обладает преимуществом перед остальными методами оценки.

Таблица 13 - Лабораторно-инструментальная оценка застойных явлений у пациентов с ОДХСН при поступлении в зависимости от фракции выброса левого желудочка, (n=171)

	СНнФВ n=76 (45,5%)	СНунФВ n=33 (18,8%)	СНсФВ n=62 (35,8%)	p
Плотность печени, кПа	15,6 (9,3; 24,5)	10,5 (6,0; 33,0)	8,7 (6,0; 18,0)*	0,034
Сумма В-линий при УЗИ легких	35 (28; 52)	31 (15; 54)	34 (19; 46)	0,48
БИВА, импеданс Z, Ом/м	413 (356; 490)	419 (361; 471)	413 (333; 470)	0,15
NT-proBNP, пг/мл	3701 (2158; 5445)	1741 (987; 3586)**	1528 (553; 3203)**	<0,001

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

* p<0,01, **p<0,01 при сравнении с группой СНнФВ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНунФВ-сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

3.3 Значение комплексной оценки застоя для оценки годового прогноза общей летальности и/или госпитализации по поводу ОДХСН в течение года наблюдения.

Роль комплексной оценки застоя на момент поступления и выписки в прогнозировании неблагоприятных событий (общая смертность и повторные госпитализации) в течение года наблюдения была изучена у 171 пациента с ОДХСН. За 1 год наблюдения выявлено 59 событий, из них – 10 случаев смерти, 49 – повторных госпитализаций. При этом обращало на себя внимание, что при

использовании комплексной оценки застоя в группе пациентов, которые достигли компенсации при выписке в течение 1 года наблюдения неблагоприятных событий выявлено не было, у пациентов с субклиническим застоем было зарегистрировано 17 (от общего количества пациентов $n=171$) неблагоприятных событий, у пациентов с остаточным застоем – 42 события.

Была произведена оценка роли комплексной оценки застоя на момент поступления в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения. Пациенты с событиями характеризовались более худшими значениями комплексной оценки по всем инструментальным методам исследований при поступлении в отличие от пациентов без неблагоприятных событий (таблица 14).

Таблица 14 - Лабораторно-инструментальная оценка застойных явлений у пациентов с ОДХСН при поступлении в зависимости от наличия/отсутствия событий

	Общая группа $n=171$ (100%)	Нет событий $n=112$ (65,4%)	Событие $n=59$ (34,5%)	p
Плотность печени, кПа	12,3 (7,0; 23,6)	10,7 (6,2; 20,5)	15,9 (8,7; 29,3)	0,039
Сумма В-линий при УЗИ легких	35 (23; 51)	34 (21; 51)	35 (25; 51)	0,675
БИВА, импеданс Z, Ом/м	416 (351; 481)	416 (354; 484)	412 (335; 468)	0,556
NT-proBNP, пг/мл	2332 (1130; 4528)	1741 (1013; 4021)	3488 (1805; 5456)	0,002

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Пороговые значения разных методов оценки застоя при поступлении для прогнозирования исходов (общая смертность + повторная госпитализация) при

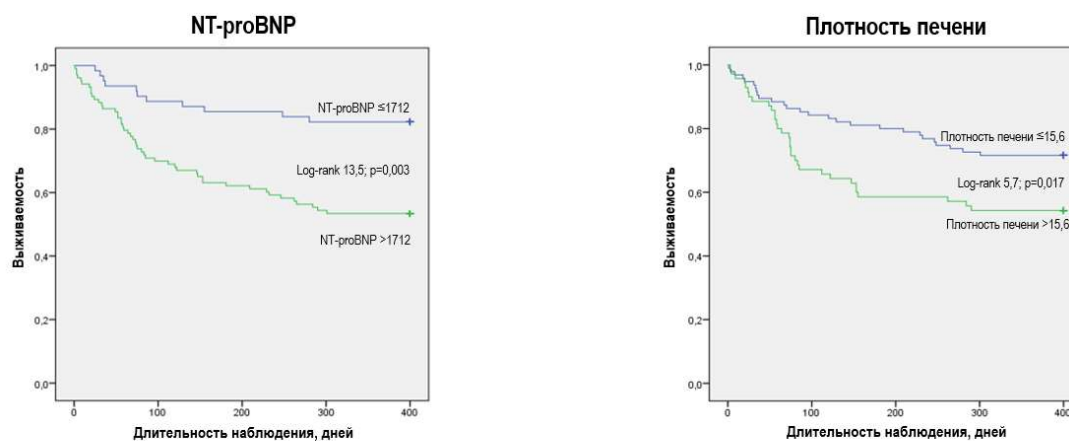
построении ROC кривых представлены в (таблице 15). Достоверные значения получены только для показателя плотности печени и уровня NT-proBNP, при поступлении. Для остальных методов оценки достоверных значений получено не было и дальнейший анализ не проводился.

Таблица 15 - Пороговые значения для прогнозирования исходов в зависимости от метода при поступлении

	Пороговые значения	Чувствительность	Специфичность	AUC	p
Плотность печени, кПа	>15,6	54,2	65,2	0,603	0,0227
Сумма В-линий при УЗИ легких	≤23	20,3	71,4	0,503	0,9530
БИВА, импеданс Z, Ом/м	≤376	42,4	67,9	0,536	0,4465
NT-proBNP, пг/мл	>1712	81,4	50,0	0,657	0,0004

Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от наличия и выраженности застоя при поступлении по данным NT-proBNP и фиброэластометрии представлены на рисунке 13.

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что уровень NT-proBNP >1712 пг/мл и плотность печени >15,6 кПа при поступлении, достоверно ассоциировался с более высокой вероятностью достижения конечной точки (ОР 3,4 (95% ДИ 1,7 – 6,6); p<0,001) и (ОР 1,9 (95% ДИ 1,1 – 3,2); p=0,012) соответственно.



Уровень NT-proBNP >1712 пг/мл при поступлении, достоверно ассоциировался с более высокой вероятностью достижения конечной точки.
 ОР 3,4 (1,7 – 6,6); $p < 0,001$
 (регрессионный анализ Кокса)

Плотность печени >15,6 кПа при поступлении, достоверно ассоциировалась с более высокой вероятностью достижения конечной точки.
 ОР 1,9 (1,1 – 3,2); $p = 0,012$
 (регрессионный анализ Кокса)

Рисунок 13 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от наличия и выраженности застоя, при поступлении по данным NT-proBNP и фиброэластометрии

Была произведена оценка роли комплексной оценки застоя при выписке в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения.

Пациенты с событиями характеризовались более худшими значениями комплексной оценки по всем инструментальным методам исследований при выписке в отличие от пациентов без неблагоприятных событий (таблица 16).

При построении ROC кривых для прогнозирования исходов (общая смертность + повторная госпитализация) были выявлены следующие пороговые значения разных методов оценки застоя при выписке - количество В линий по данным УЗИ >5, NT-proBNP >2336 пг/мл, плотность печени (>9,7 кПа), импеданс Z по данным БИВА ≤479 (таблица 17).

Таблица 16 - Лабораторно-инструментальная оценка застойных явлений у пациентов с ОДХСН при выписке в зависимости от наличия/отсутствия событий (n=171)

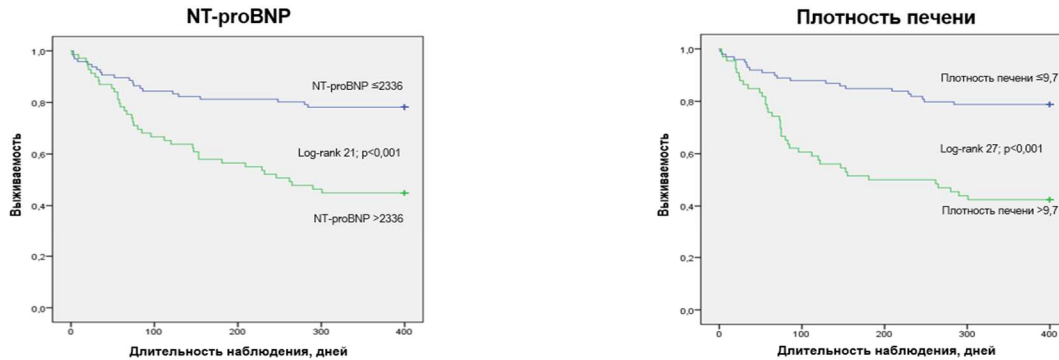
	Общая группа n=171 (100%)	Нет событий n=112 (65,4%)	Событие n=59 (34,5%)	p
Плотность печени, кПа	7,4 (5,5; 14,0)	6,3 (4,7; 10,0)	11,4 (6,7; 19,1)	<0,001
Сумма В-линий при УЗИ легких	9 (3; 24)	5 (3; 21,7)	16 (5; 25)	0,045
БИВА, импеданс Z, Ом/м	484 (418; 536)	492 (430; 544)	456 (375; 522)	0,025
NT-proBNP, пг/мл	1901 (765; 3437)	1445 (536; 2514)	2876 (1519; 5120)	<0,001

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Таблица 17 - Пороговые значения для прогнозирования исходов в зависимости от метода при выписке

	Пороговые значения	Чувствительность	Специфичность	AUC	p
Плотность печени, кПа	>9,7	64,4	75	0,716	<0,001
Сумма В-линий при УЗИ легких	>5	74,5	53,5	0,611	0,0134
БИВА, импеданс Z, Ом/м	≤479	57,6	62,5	0,616	0,0129
NT-proBNP, пг/мл	>2336	64,4	72,3	0,716	<0,001

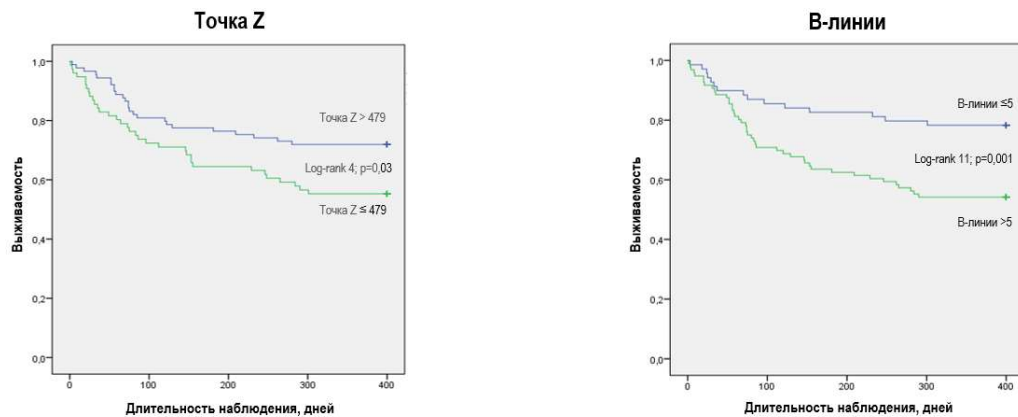
Получены достоверные отличия между группами пациентов с показателями NT-proBNP >2336 пг/мл, плотностью печени >9,7 кПа (рисунок 14), наличия и выраженности легочного застоя по данным УЗИ (В линии >5), и импеданса Z по данным БИВА ≤479 Ом/м (рисунок 15).



Уровень NT-proBNP >2336 пг/мл при выписке достоверно ассоциировался с более высокой вероятностью достижения конечной точки.
ОР 3,2 (1,9 – 5,6); p<0,001
(регрессионный анализ Кокса)

Плотность печени >9,7 кПа при выписке достоверно ассоциировалась с более высокой вероятностью достижения конечной точки.
ОР 3,7 (2,1 – 6,4); p<0,001
(регрессионный анализ Кокса)

Рисунок 14 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от наличия и выраженности застоя, при выписке по данным NT-proBNP и фиброэластометрии



Показатель Точка Z ≤479 при выписке достоверно ассоциировался с более высокой вероятностью достижения конечной точки.
ОР 1,7 (1 – 2,8); p=0,04
(регрессионный анализ Кокса)

Сумма В-линий >5 при выписке достоверно ассоциировалась с более высокой вероятностью достижения конечной точки.
ОР 2,6 (1,4 – 4,8); p=0,001
(регрессионный анализ Кокса)

Рисунок 15 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от наличия и выраженности застоя, при выписке по данным УЗИ легких и БИВА

3.4 Определение оптимальной комбинации методов оценки застоя для оценки годового прогноза общей летальности и/или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности

Была изучена тяжесть выявленного застоя у пациентов с ОДХСН при выписке в зависимости от количества методов, используемых для оценки застоя (таблица 18).

Таблица 18 - Лабораторно-инструментальные параметры статуса гидратации, у пациентов с ОДХСН при выписке в зависимости от количества методов, используемых для оценки застоя

	Нет застоя n=21 (12%)	1 метод n=29 (17%)	2 метода n=49 (29%)	3 метода n=45 (26%)	4 метода n=27 (16%)	p
Плотность печени, кПа	5,1 (3,7; 6,0)	5,4 (4,5; 6,4)	7,0 (4,4; 10,5)	11,0 (8,0; 16,2)	17,0 (13,0; 22,0)	<0,001
Сумма В-линий при УЗИ легких	3 (2; 3)	4 (3; 5)	16 (3; 31)	16 (6; 24)	21 (17; 28)	<0,001
БИВА, импеданс Z, Ом/м	531 (500; 578)	521 (457; 543)	490 (443; 520)	479 (396; 545)	383 (349; 432)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	450 (127; 949)	1054 (367; 2496)	1649 (868; 2766)	2685 (1621; 5291)	2795 (2121; 5191)	<0,001

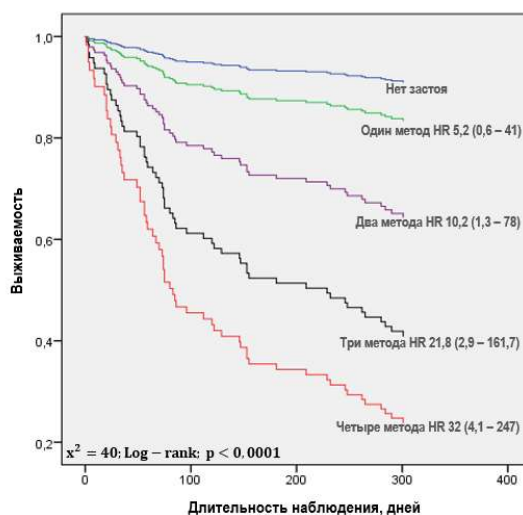
Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

Пациенты, у которых был выявлен застой 4 методами (фиброэластометрия, УЗИ легких, БИВА, NT-proBNP), в отличие от пациентов, у которых был выявлен

застой по 1, 2, и 3 методам, характеризовались наиболее худшими лабораторно-инструментальными показателями.

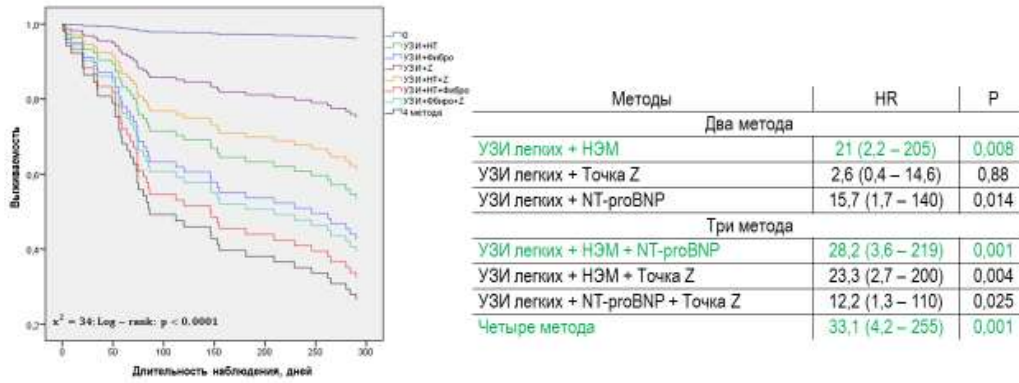
Таким образом, применение комплексной оценки застоя, продемонстрировало достоверное ухудшение всех показателей оценки застойных явлений при увеличении количества методов для выявления застоя с 1 до 4. В связи с вышесказанным, комплексная оценка застоя обладает преимуществом перед отдельными методами и позволяет выявить большее количество пациентов с остаточным и субклиническим застоем.

При построении кривых Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от количества методов (рисунок 16), используемых для оценки застоя (один, два, три, четыре), выявлено значимое повышение риска общей смертности и повторной госпитализации при наличии застоя, выявленного двумя (ОР 10,2 (95% ДИ 1,3-78); $p=0,025$), тремя (ОР 21,8 (95% ДИ 2,9-161,7); $p=0,003$) и четырьмя методами (ОР 32,0 (95% ДИ 4,1-247); $p=0,001$) (рисунок 17).



Значимое повышение риска достижения конечной точки при наличии застоя, выявленного двумя (ОР 10,2 (1,3 – 78); $p=0,025$), тремя (ОР 21,8 (2,9 – 161,7); $p=0,003$) и четырьмя методами (ОР 32 (4,1 – 247); $p=0,001$).

Рисунок 16 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность +повторная госпитализация) в зависимости от количества методов, используемых для оценки застоя, при выписке



Значимое повышение риска достижения конечной точки при наличии застоя, выявленного комбинацией двух методов УЗИ легких + НЭМ (ОР 21 (2,2 – 205); $p=0,008$), трех методов УЗИ легких + НЭМ + NT-proBNP (ОР 28,2 (3,6 – 219); $p=0,001$)

Рисунок 17 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность +повторная госпитализация) в зависимости от комбинации методов, используемых для оценки застоя, при выписке

Таким образом, показатели NT-proBNP, количество В линий по УЗИ легких, плотности печени и импеданс Z по данным БИВА, выполненных при выписке из стационара у пациентов с ОДХСН, имеют независимую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации). При наличии застоя, выявленного двумя, тремя и четырьмя методами, при выписке наблюдается достоверное повышение риска неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН. Комбинации УЗИ легких + НЭМ (два метода) и УЗИ легких + НЭМ + NT-proBNP (три метода) имеют наилучшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов. Ценность комбинации всех четырех методов максимальна.

3.5 Определение клиничко-прогностическую ценность отдельных методик оценки застоя, в зависимости от ее динамики в период госпитализации при 12-месячном наблюдении

При изучении дельты изменений всех показателей, которые входят в комплексную оценку застоя, пациенты с событиями характеризовались достоверно более худшими значениями по всем изучаемым показателям в отличие от пациентов без событий (таблица 19).

Таблица 19 - Оценка $\Delta\%$ лабораторно-инструментальных параметров застоя, у пациентов с ОДХСН, в зависимости от исходов через 1 год наблюдения

	Общая группа n=171 (100%)	Нет событий n=112 (65,4%)	Событие n=59 (34,5%)	p
Плотность печени, $\Delta\%$	-25 (-52; -5)	-31 (-57; -7)	-19 (-38; 4)	0,027
Сумма В-линий при УЗИ легких, $\Delta\%$	-67 (-86; -40)	-75 (-88; -43)	-54 (-76; -32)	0,006
БИВА, импеданс Z, $\Delta\%$	14 (4; 24)	19 (6; 27)	9 (2; 18)	0,009
NT-proBNP, $\Delta\%$	-22 (-50; 9)	-33 (-52; 5,2)	-11 (-43; 14)	0,030

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR))

При построении ROC кривых для прогнозирования исходов (общая смертность + повторная госпитализация) были выявлены следующие пороговые значения разных методов оценки застоя, которые представлены в таблице 20. Для всех инструментальных методов были получены достоверные значения.

Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от комбинации методов, используемых для оценки застоя представлены на рисунках 18, 19.

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что уровень $\Delta\%$ NT-proBNP $\geq -23\%$, плотность печени $\geq -44\%$, количество В-линий по данным УЗИ легких $\geq -73\%$ и значение импеданса Z по данным БИВА $\leq 18\%$ при выписке, достоверно ассоциировались с более высокой вероятностью достижения конечной точки (ОР 1,9 (95% ДИ 1,1 – 3,2); p=0,016); (ОР 2,1 (95% ДИ 1,1 – 4,0); p=0,02); (ОР 2,6 (95% ДИ 1,4 – 4,6); p=0,001) и (ОР 2,7 (95% ДИ 1,5 – 5,0); p=0,01) соответственно.

Таблица 20 - Пороговые значения для прогнозирования исходов по динамике застоя ($\Delta\%$) для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН в течении года наблюдения в зависимости от метода

	Пороговые значения	Чувствительность	Специфичность	AUC	p
Плотность печени, $\Delta\%$	≥ -44	79,7	39,3	0,609	0,0153
Сумма В-линий при УЗИ легких, $\Delta\%$	≥ -73	72,9	53,6	0,634	0,0032
БИВА, импеданс Z, $\Delta\%$	≤ 18	76,3	50,9	0,624	0,0046
NT-proBNP, $\Delta\%$	≥ -23	62,7	56,2	0,608	0,0159

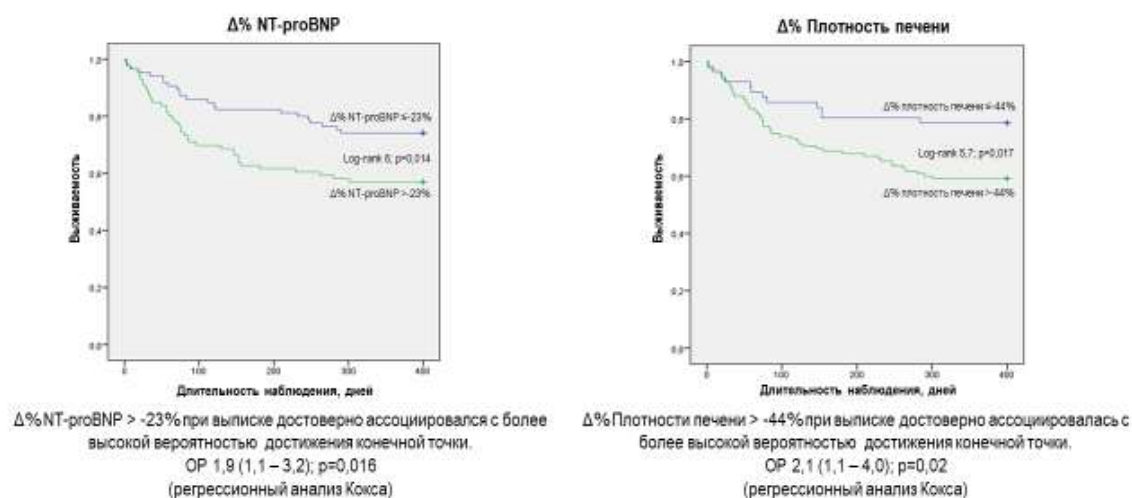


Рисунок 17 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от наличия и выраженности застоя по данным динамики ($\Delta\%$) показателей NT-proBNP и плотности печени

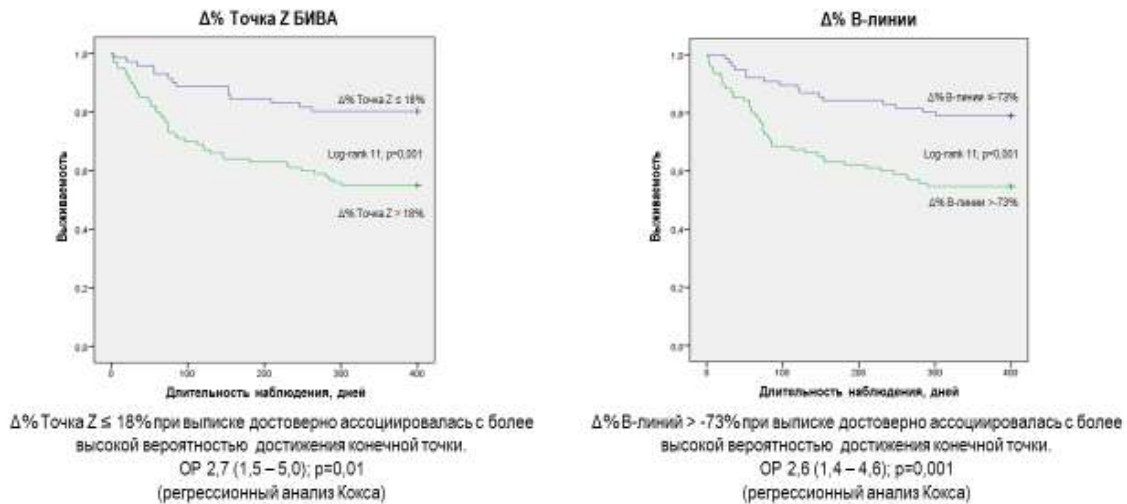


Рисунок 18 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность+повторная госпитализация) в зависимости от наличия и выраженности застоя по данным динамики ($\Delta\%$) показателей УЗИ легких и БИВА

Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что у пациентов с ОДХСН комплексная оценка застоя в зависимости от динамики (дельты) имеет прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации).

ОБСУЖДЕНИЕ

Системный застой при СН, является ведущей и наиболее изучаемой проблемой, и характеризуется более сложной патофизиологией, чем просто накопление избыточной воды в организме [27]. Отсутствие универсальных критериев для его выявления, с одной стороны, с другой – методов, подтверждающих его полное устранение или достижение так называемой «эуволемии» [59], подчеркивают актуальность исследований по сопоставлению клинической и прогностической ценности различных диагностических подходов в его оценке.

В данном исследовании продемонстрирована прогностическая ценность лабораторно-инструментальных методов, отражающих разные компоненты застойных явлений при СН в отношении суммарного показателя общей смертности и повторных госпитализаций. Оценка «гемодинамического» застоя проводилась путем исследования NT-proBNP, «легочного» застоя методом УЗИ легких, «печеночного» застоя путем оценки плотности печени с помощью непрямой фиброэластометрии, периферической гидратация методом биоимпедансометрии (БИВА).

Несомненно, на практике главным инструментом оценки застоя остается физический осмотр. Однако точность традиционных клинических симптомов и признаков застоя, отражающих увеличение внутрисердечного давления наполнения и/или, как следствие, избыточное накопление внесосудистой жидкости, относительно невелика по сравнению с внутрисердечной оценкой гемодинамики [59].

В данной работе был проанализирован статус застоя по данным клинической оценки, а также лабораторно-инструментальным параметрам, указанным выше при поступлении и выписке у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН). Как известно ОДХСН характеризуется появлением или быстрым усугублением клинических симптомов и признаков СН, требующих экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии в сочетании с объективными признаками поражения сердца

(систолическая и/или диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), расширение ЛП по данным Эхо-КГ) и повышением уровня NT-proBNP. Помимо клинических, выявляются и лабораторно-инструментальные признаки застоя как по одному, так и по обоим кругам кровообращения. При этом у пациентов с ОДХСН на момент поступления в стационар выявлена достоверная корреляция показателя NT-proBNP со всеми инструментальными методами оценки застоя такими как непрямая фиброэластометрия ($r=0,30$; $p<0,001$), УЗИ легких ($r=0,27$; $p<0,001$) и БИВА ($r=-0,18$; $p=0,016$), а также с параметром клинической оценки, таким как гепатомегалия ($r=0,26$; $p=0,001$). У всех пациентов на момент поступления в стационар были зарегистрированы как лабораторно-инструментальные, так и клинические признаки застоя.

При выписке NT-proBNP был положительно ассоциирован только с показателем плотности печени, достоверных взаимосвязей с количеством В-линий и значениями импеданса Z по БИВА выявлено не было. Кроме отсутствия связи с лабораторно-инструментальными маркерами, NT-proBNP теряет связь и с клиническим проявлением застоя гепатомегалией, при сохранении достоверной ассоциации клинической оценки, а именно гепатомегалии и набухания шейных вен, как проявления застоя по большому кругу кровообращения, с непрямой фиброэластометрией.

Далее был проанализирован статус застоя у пациентов на фоне стандартной терапии СН в момент выписки из стационара по данным клинической оценки и отдельным лабораторно-инструментальным методам, а также была проведена комплексная оценка по данным клинической оценки и всех четырех лабораторно-инструментальных методов. Выявлено достоверное уменьшение застойных явлений у пациентов, госпитализированных с ОДХСН к моменту выписки, как по клинической оценке, так и по данным лабораторно-инструментальных методов исследования. Однако, частота остаточного застоя при выписке по данным отдельных методик (фиброэластометрии печени, УЗИ легких, БИВА и NT-proBNP) колеблется от 33 до 39%, субклинического – от 12 до 24%, количество пациентов, достигших компенсации, от 19 до 32%. При этом наибольшее

количество пациентов с остаточным застоем выявлено при использовании УЗИ легких 39% и показателя NT-proBNP 39%, затем БИВА 37% и наименьшее по данным непрямо́й фиброэластометрии 33%. Наибольшее количество пациентов с субклиническим застоем выявили по показателю NT-proBNP 24%, несколько меньше по показателям УЗИ легких 17% и непрямо́й фиброэластометрии 15% и наименьшее по показателям БИВА 12%. При использовании комплексной оценки частота остаточного застоя была выше и составила 57%, субклинического – 31%, компенсации – 12%. Таким образом, комплексная оценка застоя обладает преимуществом перед отдельными методами и позволяет выявить большее количество пациентов с остаточным и субклиническим застоем. По всей видимости это, возможно, связано с тем, что применение комплексной оценки включает в себя комплексную оценку застоя, гемодинамический, сосудистый и т.д., а также застой по малому и большому кругам кровообращения. Так для выявления застоя по малому кругу кровообращения можно использовать УЗИ легких и положение ортопное, по большому кругу кровообращения непрямо́ую фиброэластометрию, наличие гепатомегалии и набухания шейных вен, а также биоимпедансометрию и наличие отеков. NT-proBNP, можно использовать как системный маркер застоя, возникающий при ОДСН вне зависимости от вовлеченности кругов кровообращения.

При анализе полученных данных были выделены группы пациентов с остаточным клиническим застоем, у которых по данным отдельных лабораторно-инструментальных методик застоя не наблюдается. Для уточнения причин были проанализированы группы пациентов с клиническим остаточным застоем в группе пациентов с отсутствием инструментального застоя по данным фиброэластометрии печени (n=41) и по данным УЗИ легких (n=30). Оказалось, что пациенты, имеющие клинический остаточный застой, у которых инструментальный застой по данным фиброэластометрии печени отсутствует, характеризуются отсутствием гепатомегалии и нормальными значениями плотности печени, при наличии признаков застоя по малому кругу кровообращения. Пациенты, имеющие клинический остаточный застой, у которых инструментальный застой по данным

УЗИ легких отсутствует, характеризуются отсутствием положения ортопное и нормальным количеством В-линий, при наличии признаков застоя по большому кругу кровообращения. Это было подтверждено отдельным сравнительным анализом лабораторно-инструментальных параметров в зависимости от наличия клинического застоя по малому, большому или обоим кругам кровообращения у пациентов с ОДХСН при выписке. Пациенты без клинических проявлений застоя характеризовались нормальными значениями плотности печени, количеством В-линий по УЗИ легких, максимальными значениями импеданса Z по БИВА и более низкими уровнями NT-proBNP (1634 пг/мл). Пациенты с клиническими проявлениями застоя по малому кругу кровообращения имели 25,5 В-линий по УЗИ легких, остальные лабораторно-инструментальные показатели были сопоставимы с группой пациентов без застоя. Пациенты с клиническим застоем по большому кругу кровообращения характеризовались отсутствием положения ортопное и нормальными значениями В-линий (5), более высокими показателями плотности печени (11,1 кПа) и NT-proBNP (2154 пг/мл), и более низкими значениями импеданса Z по БИВА (439 Ом/м). У пациентов с клиническим застоем по обоим кругам кровообращения наблюдались более выраженные лабораторно-инструментальные проявления застоя – высокая плотность печени (13,2 кПа), максимальное количество В-линий (26) и NT-proBNP (2398 пг/мл) и минимальное значение импеданса Z по БИВА (395 Ом/м).

Была изучена частота выявления застоя у пациентов с ОДХСН при выписке в зависимости от количества методов, используемых для оценки. Пациенты, у которых был выявлен застой 4 методами (фиброэластометрия, УЗИ легких, БИВА, NT-proBNP), в отличие от пациентов, у которых был выявлен застой по 1, 2, и 3 методам, характеризовались наиболее худшими лабораторно-инструментальными показателями.

Показано, что у спектр застойных явлений, выявленных различными методами, в зависимости от фракции выброса ЛЖ у пациентов с ОДХСН различен. У пациентов СНнФВ для оценки застойных явлений при невозможности

выполнения комплексной оценки исследование NT-proBNP и плотности печени обладает преимуществом перед остальными методами оценки.

Важной частью работы было изучение прогностической ценности комплексной оценки застоя, а именно ряда лабораторно-инструментальных методов, отражающих разные компоненты застойных явлений при СН в отношении суммарного показателя общей смертности и повторных госпитализаций. Роль комплексной оценки застоя на момент поступления и выписки в прогнозировании неблагоприятных событий (общая смертность и повторные госпитализации) в течение года наблюдения была изучена у 171 пациента с ОДХСН. За 1 год наблюдения выявлено 59 событий (34,5%), из них – 10 случаев смерти (5,8%), 49-повторных госпитализаций (28,7%). При этом обращало на себя внимание, что в группе пациентов, которые достигли компенсации при выписке в течение 1 года наблюдения неблагоприятных событий выявлено не было, у пациентов с субклиническим застоем было зарегистрировано 17 (10%) неблагоприятных событий, у пациентов с остаточным застоем – 42 (24,5%) события.

Была произведена оценка роли комплексной оценки застоя на момент поступления в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения. Пациенты с событиями характеризовались более худшими значениями комплексной оценки по всем инструментальным методам исследований при поступлении в отличие от пациентов без неблагоприятных событий. При построении ROC кривых достоверные пороговые значения получены только для показателя плотности печени $>15,6$ кПа и уровня NT-proBNP >1712 пг/мл. Для остальных методов оценки достоверных значений получено не было и дальнейших анализ не проводился. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что уровень NT-proBNP >1712 пг/мл и плотность печени $>15,6$ кПа при поступлении, достоверно ассоциировался с более высокой вероятностью достижения конечной точки (ОР 3,4 (95% ДИ 1,7 – 6,6); $p<0,001$) и (ОР 1,9 (95% ДИ 1,1 – 3,2); $p=0,012$) соответственно.

Была произведена оценка роли комплексной оценки застоя при выписке в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов с ОДХСН в течение года

наблюдения. Показано, что пациенты, с более выраженными явлениями застоя при выписке имеют более высокий риск развития неблагоприятных исходов, таких как смерть и повторные госпитализации по поводу ХСН.

В литературе широко обсуждается прогностическое значение ряда ультразвуковых методов оценки застоя, одним из которых является использование количественного УЗ метода, основанного на подсчете В-линий. В рандомизированном исследовании [72] у 185 пациентов с остро возникшей одышкой продемонстрировано, что подход, основанный на интеграции метода УЗИ легких в рутинное скрининговое обследование на этапе диагностики острой декомпенсацией СН, обладает большей ценностью по сравнению с подходом, основанным на традиционном физическом исследовании, выполнении рентгенографии грудной клетки и оценке уровня NT-proBNP. Точность диагностики СН при использовании УЗИ легких была существенно выше по сравнению с только физическим обследованием (площадь под кривой [AUC] 0,95 против 0,88 при, $p < 0,01$) или его комбинации с рентгенологическим исследованием и определением NT-proBNP (AUC 0,95 против 0,87, $p < 0,01$). Напротив, оценка рентгенографии легких и NT-proBNP не обладала дополнительным преимуществом по сравнению с только клинической оценкой (AUC 0,87 и 0,85 соответственно, $p > 0,05$). Точность диагностики СН при использовании УЗИ легких была существенно выше по сравнению с только физическим обследованием (площадь под кривой [AUC] 0,95 против 0,88 при, $p < 0,01$) или его комбинации с рентгенологическим исследованием и определением NT-proBNP (AUC 0,95 против 0,87, $p < 0,01$). Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что оценка количества В-линий позволяет выявить группу риска неблагоприятных отдаленных исходов как в популяции амбулаторных, так и госпитализированных пациентов с СН. При исследовании у амбулаторных пациентов сумма В-линий ≥ 3 при УЗИ по методике сканирования 5 или 8 зон ассоциировалась с 4-кратным риском смерти или регоспитализаций с СН в течение 6 месяцев [74]. У пациентов с острой СН сумма В-линий > 15 при выписке при сканировании 28 зон ассоциировалась с более чем 5-кратным увеличением риска смерти или повторной

госпитализации с СН [74]. В других исследованиях также было показано, что сохранение В-линий при выписке у пациентов, госпитализированных с ОДСН, ассоциировано с риском повторных госпитализаций по поводу ОДСН через 3 и 6 месяцев [17, 28], что вероятно характеризует ультразвуковое исследование легких как потенциальный метод выявления остаточного гемодинамического застоя в условиях отсутствия значительных клинических признаков накопления жидкости.

В данном исследовании выявлены достоверные прямые ассоциации показателя УЗИ легких с NT-proBNP ($r=0,27$; $p<0,001$). Однофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал независимую прогностическую ценность УЗИ легких в отношении суммарной конечной точки риска общей смертности и повторных госпитализаций, что подтвердил и многофакторный анализ. Получены достоверные отличия между группами пациентов в зависимости от наличия и выраженности легочного застоя по данным УЗИ (В линии ≤ 5 и >5) при выписке. Сумма В-линий >5 при выписке достоверно ассоциировалась с более высокой вероятностью достижения конечной точки (ОР 2,6 (95% ДИ 1,4 – 4,8); $p=0,001$).

Неблагоприятное влияние остаточного застоя в печени на прогноз пациентов с СН показано в ряде исследований [28, 78]. У пациентов с ОДХСН плотность печени выше $\geq 11,1$ кПа при поступлении и выписке $\geq 8,2$ кПа ассоциировалась с клиническими и эхокардиографическими признаками дисфункции правых отделов сердца и с большей вероятностью регоспитализаций с СН при поступлении [3]. В исследовании у 171 пациента, госпитализированных с СН продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение повышения плотности печени при выписке, при этом пациенты с плотностью печени $>6,9$ кПа характеризовались большей частотой смерти и повторных госпитализаций по поводу СН (ОР=3,57; 95% ДИ: 1,93–6,83; $p<0,001$) [96]. Таким образом авторы пришли к выводу, что значения плотности печени, измеренные при выписке, вероятно отражают наличие субклинического остаточного застоя печени и могут быть использованы в качестве суррогатного маркера остаточного застоя и неблагоприятных событий даже у пациентов с оптимизированной терапией, без видимых признаков и симптомов

перегрузки объемом или повышенных лабораторных показателей функции печени [96].

В данном исследовании выявлены достоверная прямая ассоциация показателя плотности печени с NT-proBNP ($r=0,30$; $p<0,001$), а также достоверная обратная ассоциация плотности печени и импеданса Z по данным БИВА ($r=-0,46$; $p<0,001$). Однофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал независимую прогностическую ценность исследования плотности печени в отношении суммарной конечной точки риска общей смертности и повторных госпитализаций. Получены достоверные отличия между группами пациентов в зависимости от плотности печени ($>9,7$ кПа). Плотность печени $>9,7$ кПа при выписке достоверно ассоциировалась с более высокой вероятностью достижения конечной точки (ОР 3,7 (95% ДИ 2,1 – 6,4); $p<0,001$).

В ряде исследований показана значимая роль оценки состояния гидратация методом биоимпедансометрии в оценке прогноза у пациентов с СН, особенно в отношении общей смертности через 90 дней и 1 год наблюдения [83, 84]. Показано, что показатель реактивного сопротивления является более значимым предиктором смертности через 90 дней наблюдения (AUC 0,712 (95% ДИ 0,655–0,76); $p <0,007$), чем показатель активного сопротивления (AUC 0,65 (95% ДИ 0,29–0,706); $p <0,025$). Совместное использование показателей БИВА и NT-proBNP обладают большей прогностической значимостью (AUC 0,74 (95% ДИ 0,69–0,76); $p <0,001$) [49]. В данном исследовании выявлены достоверные обратные ассоциации импеданса Z по данным БИВА с показателем NT-proBNP ($r=-0,18$; $p=0,016$) при поступлении, а также плотности печени ($r=-0,46$; $p<0,001$) при поступлении и выписке. Однофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал независимую прогностическую ценность исследования БИВА в отношении суммарной конечной точки (общая смертность и повторные госпитализации). Показатель Импеданс $Z \leq 479$ при выписке достоверно ассоциировался с более высокой вероятностью достижения конечной точки (ОР 1,7 (95% ДИ 1 – 2,8); $p=0,04$).

При оценке прогностического значения показателей NT-proBNP, УЗИ легких, плотности печени и импеданса Z по данным БИВА, выполненных при выписке из стационара, на показатели выживаемости у пациентов с острой декомпенсацией СН все методы имели независимую ценность.

Выявлено значимое повышение риска общей смертности и повторной госпитализации при наличии застоя, выявленного двумя (ОР 10,2 (95% ДИ 1,3-78); $p=0,025$), тремя (ОР 21,8 (95% ДИ 2,9-161,7); $p=0,003$) и четырьмя методами (ОР 32,0 (95% ДИ 4,1-247); $p=0,001$). Учитывая, что при выборе комбинаций методик, необходимо исследовать оба круга кровообращения, следовательно, это любая комбинация, которая в своей основе включает УЗИ легких + метод оценки застоя по большому кругу кровообращения будет максимально эффективна. Комбинации УЗИ легких + НЭМ (два метода) (ОР 21 (95% ДИ 2,2 – 205); $p=0,008$) и УЗИ легких + НЭМ + NT-proBNP (три метода) (ОР 28,2 (95% ДИ 3,6 – 219); $p=0,001$) имеют наилучшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов, при максимальной ценности комбинации всех четырех методов (ОР 33,1 (95% ДИ 4,2 – 255); $p=0,001$). Описаны единичные исследования, в которых оценивалась прогностическая ценность в отношении неблагоприятных исходов комбинации методов по выявлению застоя у пациентов с СН. Так, в исследовании Massari F и др. отметил, что совместное определение уровня BNP, расчетного состояния объема плазмы (ePVS), биоимпедансный векторный анализ БИВА и соотношение азота мочевины крови к креатинину при поступлении предоставляют независимую и дополнительную прогностическую информацию у пациентов с СН и, если используются в сочетании, объясняют 40%-ный риск смерти у этих пациентов независимо от острого или хронического состояния СН [51]. В другом исследовании при проведении многофакторного регрессионного анализа показано, что уровень BNP и индекс гидратации при поступлении были значимыми предикторами продолжительности пребывания пациентов в больнице ($p < 0,0001$) [50].

Современная медицина описывает прогностическую значимость NT-proBNP, УЗИ легких, НЭМ, БИВА в определении неблагоприятных исходов, как на момент

поступления в стационар, так и при выписке, но нет исследований, отвечающих на вопрос «На сколько должен снизиться уровень NT-proBNP, плотность печени, количество В-линий и увеличиться показатель импеданса Z для того, чтобы избежать развитие неблагоприятного исхода у пациентов с ОДХСН?». Исследование, оценивающее прогностическую возможность $\Delta\%$ в отношении риска неблагоприятных событий у пациентов с ОДХСН в течение года наблюдения впервые. При изучении динамики изменений (дельты) всех показателей, которые входят в комплексную оценку застоя, пациенты с событиями характеризовались достоверно более худшими значениями по всем изучаемым показателям в отличие от пациентов без событий.

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что уровень $\Delta\%$ NT-proBNP $\geq -23\%$, плотность печени $\geq -44\%$, количество В-линий по данным УЗИ легких $\geq -73\%$ и значение импеданса Z по данным БИВА $\leq 18\%$ при выписке, достоверно ассоциировались с более высокой вероятностью достижения конечной точки (ОР 1,9 (95% ДИ 1,1 – 3,2); $p=0,016$); (ОР 2,1 (95% ДИ 1,1 – 4,0); $p=0,02$); (ОР 2,6 (95% ДИ 1,4 – 4,6); $p=0,001$) и (ОР 2,7 (95% ДИ 1,5 – 5,0); $p=0,01$) соответственно. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что у пациентов с ОДХСН комплексная оценка застоя в зависимости от динамики (дельты) имеет независимую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации).

Таким образом, клиническая оценка и оценка, основанная на изменении концентрации натрийуретического пептида при выписке как суррогатные маркеры остаточного застоя у пациентов с хронической СН могут быть недостаточными. Комбинация объективных мер оценки застоя в дополнение к клинической оценке может помочь выявить различные степени застоя и привести к более рациональной терапии и последующему наблюдению этой группы пациентов. При этом УЗИ легких, оценка плотности печени и исследование БИВА обладают доказанной прогностической ценностью.

Полученные в нашем исследовании результаты открывают новые перспективы не только для оценки застоя у пациентов с СН, но в стратегии

управления застоем при лечении. Однако необходимо дальнейшее изучение диагностической и прогностической ценности комплексной оценки застоя на большей группе пациентов с СН. Кроме того, универсальность полученных выводов с учетом малой выборки пациентов крайне ограничена и должна быть подтверждена в других популяциях и странах.

Внедрение комплексной оценки застоя в рутинную практику позволило выявить группу пациентов, имеющих более неблагоприятные прогностические характеристики в отношении риска смерти и повторных госпитализаций, а также интенсифицировать медикаментозную терапию и наблюдение данных лиц на амбулаторном этапе. Ранняя диагностика, определение групп высокого риска развития ХСН позволяет не только максимально рано начать лечение, но и снизить риск госпитализаций по поводу декомпенсации СН, что, возможно, снизит нагрузку на здравоохранение в долгосрочной перспективе.

ВЫВОДЫ

1. По данным отдельных методов исследования (фиброэластометрии печени, УЗИ легких, БИВА и NT-proBNP) на фоне стандартной терапии состояние компенсации достигают от 19% до 32% пациентов, госпитализированных с ОДХСН, состояние субклинического застоя сохранялось у 12-24% пациентов, остаточный застой сохраняется у 33%-39% пациентов. По данным комплексной оценки (четыре метода) состояния компенсации достигают 12% пациентов, субклинический и остаточный застой сохраняется у 31% и 57% пациентов соответственно, что сопровождается большей частотой неблагоприятных исходов в течение года наблюдения в этих группах 10% и 24,5% соответственно.
2. Спектр застойных явлений, выявленных различными методами, в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с ОДХСН различен. Пациенты СНнФВ характеризуются достоверно более высокими показателями NT-proBNP и значениями плотности печени (3869 пг/мл и 15,6 кПа) в отличие от пациентов СНунФВ (1768 пг/мл и 12,5 кПа) и СНсФВ (1460 пг/мл и 8,7 кПа) соответственно.
3. У пациентов с ОДХСН сумма В-линий по данным УЗИ >5 , NT-proBNP >2336 пг/мл, плотность печени $>9,7$ кПа, импеданс Z по данным БИВА ≤ 479 Ом/м, выполненных при выписке из стационара имеют прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации) в течение года наблюдения. Выявлено значимое повышение риска общей смертности и повторной госпитализации при наличии застоя, выявленного двумя (ОР 10,2 (95% ДИ 1,3-78); $p=0,025$), тремя (ОР 21,8 (95% ДИ 2,9-161,7), $p=0,003$) и четырьмя методами (ОР 32,0 (95% ДИ 4,1-247), $p=0,001$).
4. Комбинации УЗИ легких + непрямая фиброэластометрия (два метода) и УЗИ легких + непрямая фиброэластометрия + NT-proBNP (три метода) имеют наилучшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов, при максимальной ценности комбинации всех четырех методов.

5. У пациентов с ОДХСН показатели $\Delta\%NT\text{-}proBNP \geq -23\%$ (ОР 1,9 (95% ДИ 1,1 – 3,2); $p=0,016$), плотность печени $\geq -44\%$ (ОР 2,1 (95% ДИ 1,1 – 4,0); $p=0,02$), количество В-линий по данным УЗИ легких $\geq -73\%$ (ОР 2,6 (95% ДИ 1,4 – 4,6); $p=0,001$) и значение импеданса Z по данным БИВА $\leq 18\%$ (ОР 2,7 (95% ДИ 1,5 – 5,0); $p=0,01$) при выписке, достоверно ассоциировались с более высокой вероятностью достижения конечной точки (общая смертность и повторные госпитализации) в течение года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ОДХСН для оценки остаточного и субклинического застоя при выписке рекомендовано использовать комплексную оценку.
2. У пациентов СНнФВ для оценки застойных явлений при поступлении при невозможности выполнения комплексной оценки исследование УЗИ легких с НЭМ, NT-proBNP обладает преимуществом перед остальными методами.
3. Комплексная оценка застоя, выполненная у пациентов с ОДХСН при выписке из стационара, имеет прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (общая смертность и повторные госпитализации).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АМКР	антагонисты минералкортикоидных рецепторов
АРНИ	ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
БА	бронхиальная астма
БИВА	биоимпедансный векторный анализ
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
ЛП	левое предсердие
НО	напряженный объём
ННО	не напряженный объём
НЭМ	непрямая эластометрия
ОДСН	острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОКЖ	общее количество жидкости
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	отношение рисков
ОСН	острая сердечная недостаточность
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СН	сердечная недостаточность
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ	хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ХСНунФВ	хроническая сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса
ХСНсФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭХО-КГ	эхокардиография
БИВА	биоимпедансный векторный анализ
R	активное сопротивление
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
НУНА	Нью-Йоркская ассоциация сердца
Xc	реактивное сопротивление
Z	комплексный импеданс Z

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов, А. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. / А. Арутюнов, Д. Драгунов, Г. Арутюнов, и др. // Кардиология. – 2015. – №55 (5). – Р. 12– 21.
2. Кобалава, Ж. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. / Ж. Кобалава, А. Сафарова, А. Соловьева, и др. // Кардиология. – 2019. – №59 (8). – Р. 5-14.
3. Кобалава, Ж. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. / Ж. Кобалава, С. Виллевальде, М. Баярсайхан, и др. // Кардиология. – 2018. – №58 (10S). – Р. 20-32.
4. Кобалава, Ж. Оценка статуса гидратации у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. / Б. Маматов, С. Виллевальде, Ж. Кобалава, и др. // Трудный пациент. -2016. – №14. – Р. 10 –11.
5. Кобалава, Ж. Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. / Б. Маматов, С. Виллевальде, Ж. Кобалава, и др. // Клин. фармакол. терапия. – 2016. - №25 (5). – Р. 45-49.
6. Мареев, В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. / В. Мареев, И. Фомин, Т. Агеев, и др // Кардиология. – 2018. – №58 (S6). – Р. 8-164.
7. Alvarez-Garcia, J. Subclinical Pulmonary Congestion: A Silent and Prevalent Killer at Heart Failure Discharge. / J. Alvarez-Garcia, M. Rivas-Lasarte, A. Benedicto, et al. // The American journal of cardiology. – 2020. – №75 (11). – Р. 1093.

8. Ambrosy, A. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. / A. Ambrosy, P. Pang, S. Khan, et al. // *European Heart*. – 2013. – №34 (11). – P. 835-843.
9. Anju, N. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. / Sui W TsangBS, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – №41(10). – P. 1797-1804.
10. Bandyopadhyay D. Role of liver stiffness in prediction of adverse outcomes in heart failure. / D. Bandyopadhyay, K. Ashish, K. Dhaduk, U. Banerjee, et al. // *Journal of Cardiology*. – 2019. – №73 (2). – P. 185–186.
11. Beltrami, M. Different trajectories and significance of B-type natriuretic peptide, congestion and acute kidney injury in patients with heart failure. / M. Beltrami, R. Gaetano, I. Aladino, et al. // *Internal and emergence medicine*. – 2017. – №12 (5). – P. 593-603.
12. Boorsma, E. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. / E. Boorsma, M. Jozine, K. Damman, et al. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – №17 (10). – P. 641–655.
13. Breidthardt, T. How accurate is clinical assessment of neck veins in the estimation of central venous pressure in acute heart failure? Insights from a prospective study. / T. Breidthardt, Z. Moreno-Weidmann, Y. Uthoff, et al. // *European journal of heart failure*. – 2018. – №20 (7). – P. 1160-1162.
14. Chioncel, O. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. / O. Chioncel, A. Mebazaa, A. Maggioni, et al. // *European journal of heart failure*. – 2019. – №21 (11). – P. 1338-1352
15. Chioncel, O. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. / O. Chioncel, A.

- Mebazaa, V. Harjola, et al. // *European journal of heart failure*. – 2017. – №19 (10). – P.1242-1254.
- 16.Christopher, M. Demographics, Clinical Characteristics, and Outcomes of Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Observations From the IMPACT-HF Registry. / M. Christopher, M. O'Connor, W. Gattis, et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2005. – №11 (3). – P. 200-205
- 17.Coiro, S. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. / S. Coiro, P. Rossignol, G. Ambrosio, et al. // *European journal of heart failure*. – 2015. – №17 (10). – P. 1172-1181.
- 18.Colli, A. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. / A. Colli, P. Pozzoni, A. Berzuini, et al. // *Radiology*. – 2010. – №257 (3). – P. 872–888.
- 19.Cooper, L. The burden of congestion in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. / L. Cooper, S. Lippmann, J. Di Bello, et al. // *The American journal of cardiology*. – 2019. – №124 (4). – P. 545-553.
- 20.Cox, E. Should the ultrasound probe replace your stethoscope? A SICS-I sub-study comparing lung ultrasound and pulmonary auscultation in the critically ill. / E. Cox, G. Koster, A. Baron, et al. // *Critical care*. – 2020. – №24 (1). – P.
- 21.Di Bello, V. Incremental value of pocket-sized echocardiography in addition to physical examination during inpatient cardiology evaluation: A multicenter Italian study (SIEC). / V. Di Bello, La Carrubba S, Conte L, et al. // *Echocardiography*. – 2015. – №32 (10). – P. 1463–1470.
- 22.Espinosa, B. Prognosis of acute heart failure based on clinical data of congestion. / B. Espinosa, P. Lorensa, et al. // *Revista Clínica Española (English Edition)*. – 2022. – №222 (6). – P. 321-331.
- 23.Felker, M. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. / M. Felker, K. Anstrom, K. Adams, et al. // *JAMA*. – 2017. – №318 (8). – P. 713–720.

24. Filippatos, G. Global differences in characteristics, precipitants, and initial management of patients presenting with acute heart failure. / G. Filippatos, C. Angermann, J. Cleland, et al. // JAMA. – 2020. – №5 (4). – P. 401–410.
25. Fonarow, G. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. / G. Fonarow, ADHERE Scientific Advisory Committee // Reviews cardiovascular medicine. – 2003. – №4 (7). – P. 21-30.
26. Francis, G. A test in context: critical evaluation of natriuretic peptide testing in heart failure. / G. Francis, Felker, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – №67 (3). – P. 330–337.
27. Fudim, M. Role of volume redistribution in the congestion of heart failure. / M. Fudim, A. Hernandez, G. Felker. // Journal of the American Heart Association. – 2017. – №6 (8). – e006817.
28. Gargani, L. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. / L. Gargani, P. Pang, F. Frassi, et al. // Cardiovascular Ultrasound. – 2015. – №13 (40). – P.
29. Gelow, J. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure / J. Gelow, A. Desai, C.P. Hochberg, et al. // Circulation. Heart Failure. – 2010. – №3 (1). – P. 59–64.
30. Gheorghide, M. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. / G. Mihai, F. Follath, et al. // European journal of heart failure. – 2010. – №12 (5). – P. 423-433.
31. Girerd, N. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. / N. Girerd, M. Seronde, et al. // JACC Heart Fail. – 2018. – №3 (1). – P. 273–85.
32. Henri, O. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial

- infarction. / O. Henri, C. Poueche, M. Houssari, et al. // *Circulation*. – 2016. – №133 (15). – P. 1484–1497.
33. Hollenberg, S. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. / S. Hollenberg, W. Stevenson, T. Ahmad, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – №74 (15). – P. 1966–2011.
34. Hubert, A. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. / A. Hubert, N. Girerd, H. Le Breton, et al. // *International journal of cardiology*. – 2019. – №281 (62). – P. 62–68.
35. Jalal Z. Liver stiffness measurements for evaluation of central venous pressure in congenital heart diseases / Z. Jalal, X. Iriart, V. Lédinghen, et al. // *Heart*. – 2015. – №101 (18). – P. 1499–1504.
36. Januzzi, J. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. / J. Januzzi, R. Kimmenade, J. Lainchbury, et al. // *European Heart Journal*. – 2006. – №27 (3). – P. 330–337.
37. Javaloyes, P. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. / P. Javaloyes, O. Miro, V. Gil, et al. // *European journal of heart failure*. – 2019. – №101 (18). – P. 1353–1365.
38. Kashiwama, N. Evaluation of right ventricular function using liver stiffness in patients with left ventricular assist device / N. Kashiwama, K. Toda, T. Nakamura, et al. // *European journal cardio-thoracic surgery*. – 2017. – №51 (4). – P. 715–721
39. Kirkwood, F. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). / F. Kirkwood, F. Gregg, C. Emerman, et al. // *American Heart Journal*. – 2005. – №149 (2). – P. 209–216.

40. Lala, A. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). / A. Lala, S. McNulty, R. Mentz, et al. // *Circulation Heart Failure*. – 2015. – №8 (4). – P. 741-748.
41. Lichtenstein, D. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. / D. Lichtenstein, I. Goldstein, E. Mourgeon, et al. // *Anesthesiology*. – 2004. – №100 (1). – P. 9–15.
42. Lichtenstein, D. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. / D. Lichtenstein, G. Meziere, Biderman P, et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 1997. – №156 (5). – P. 1640-1646.
43. Liu, J. Management of acute hypertensive heart failure. / J. Liu, S. Uppal, V. Patel. // *Heart failure clinics*. – 2019. – №15 (4). – P. 565–574.
44. Lukaski, H. Classification of Hydration in Clinical Conditions: Indirect and Direct Approaches Using Bioimpedance. / H. Lukaski, N. Diaz, A. Talluri, et al. // *Nutrients*. – 2019. – №11 (4). – P. 809.
45. Maggioni, A. EURObservational research programme: the heart failure pilot survey (ESC-HF Pilot). / A. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos, et al. // *European journal of heart failure*. – 2010. – №12 (10). – P. 1076-1084.
46. Maisel, A. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. / A. Maisel, J. Duran, N. Wettersten. // *Heart Failure Clinics*. – 2018. – №14 (1). – P. 13-25.
47. Marbach, J. Comparative accuracy of focused cardiac ultrasonography and clinical examination for left ventricular dysfunction and valvular heart disease: A systematic review and meta-analysis. / J. Marbach, A. Almufleh, P. Di Santo, et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2019. – №171 (4). – P. 264–272.
48. Martindale, J. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. / J. Martindale, A. Wakai, S. Collins, et al. // *Academic Emergency Medicine*. – 2016. – №23 (3). – P. 223–242.

49. Massari, F. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. / F. Massari, M. Iacoviello, P. Scicchitano, et al. // *Heart Lung*. – 2016. – №45 (4). – P. 319–26.
50. Massari, F. Bioimpedance vector analysis predicts hospital length of stay in acute heart failure. / F. Massari, P. Scicchitano, M. Ciccone, et al. // *Nutrition*. – 2019. – №61. – P. 56-60.
51. Massari, F. Multiparametric approach to congestion for predicting long-term survival in heart failure. / F. Massari, P. Scicchitano, M. Iacoviello, et al. // *Journal of Cardiology*. – 2020. – №75 (1). – P. 47–52.
52. Maw, A. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasonography and chest radiography in adults with symptoms suggestive of acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. / A. Maw, A. Hassanin, M. Ho, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2019. – №2 (3). – e190703
53. McDonagh, T. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / T. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – №42 (36). – P. 3599-726.
54. Mentz, R. Relation of dyspnea severity on admission for acute heart failure with outcomes and costs. / R. Mentz, X. Mi, P. Sharma, et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – №115 (1). – P. 75–81.
55. Miglioranza, M. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients. / M. Miglioranza, E. Picano, L. Badano, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – №240. – P. 271–278.
56. Miller, W. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed. / W. Miller // *Circulation: Heart Failure*. – 2016. – №9 (8). – e002922.

57. Millonig, G. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure / G. Millonig, S. Friedrich, S. Adolf, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2010. – №52 (2). – P. 206–210.
58. Moore, C. Point-of-care ultrasonography / C. Moore, J. Copel. // *New England journal of medicine*. – 2011. – №364 (8). – P. 749–757.
59. Mullens, W. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. / W. Mullens, K. Damman, V. Harjola, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – №21 (62). – P. 137-155.
60. Nijst, P. / The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. / P. Nijst, F. Verbrugge, L. Grieten, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – №65 (3). – P. 378-388.
61. Nishi, H. Novel method of evaluating liver stiffness using transient elastography to evaluate perioperative status in severe heart failure / H. Nishi, K. Toda, S. Miyagawa, et al. // *Circulation journal*. – 2015. – №79 (2). – P. 391-397.
62. Nunez, J. Bioelectrical impedance vector analysis and clinical outcomes in patients with acute heart failure / J. Nunez, B. Mascarell, H. Stubbe, et al. // *Journal Cardiovasc Medicine*. – 2016. – №17 (4). – P. 283–290.
63. Nunez, J. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. / J. Núñez, R. Espriella, P. Rossignol, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Online Version of Record before inclusion in an issue.
64. Omar, H. Clinical and prognostic significance of positive hepatjugular reflux on discharge in acute heart failure: insights from the ESCAPE trial. / H. Omar, M. Guglin. // *Biomed Research International*. – 2017. – Article ID 5734749.
65. Omote, K. Impact of admission liver stiffness on long-term clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure / K. Omote, T. Nagai, N. Asakawa, et al., // *Heart Vessels*. – 2019. – №34 (6). – P. 984-991.

- 66.Panchani, N. Liver stiffness and prediction of cardiac outcomes in patients with acute decompensated heart failure. / N. Panchani, P. Schulz, J. Zyl, et al. // *Clinical transplantation*. – 2022. – №36 (3). – e14545
- 67.Panoulas, V. Pocket-size hand-held cardiac ultrasound as an adjunct to clinical examination in the hands of medical students and junior doctors. / V. Panoulas, A. Daigeler, A. Malaweera, et al. // *European heart journal Cardiovasc Imaging*. – 2013. – №14 (4). – P. 323–330.
- 68.Packer, M. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. / M. Packer, C. O'Connor, J. McMurray, et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – №376 (20). – P. 1956-1964.
- 69.Pellicori, P. Fluid management in patients with chronic heart failure. / P. Pellicori, K. Kaur, A. Clark, et al. // *Cardiac failure review*. – 2015. – №1 (2). – P. 90-95.
- 70.Piccoli, A. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patient with different hydration status. / A. Piccoli // *Kidney International*. – 2004. – №65 (3). – P. 1050–1063.
- 71.Piccoli, A. Differentiation of cardiac and noncardiac dyspnea using bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). / A. Piccoli, M. Codognotto, V. Cianci, et al. // *Journal cardiac failure*. – 2012. – №18 (3). – P. 226-232.
- 72.Pivetta, E. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the ED: a SIMEU Multicenter Study. / E. Pivetta, A. Goffi, E. Lupia, M. Tizzani, et al. // *Chest*. – 2015. – №148 (1). – P. 202– 210.
- 73.Platz, E. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. / E. Platz, E. Lewis, H. Uno, et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – №37 (15). – P. 1244–1251.
- 74.Platz, E. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. / E. Platz, A. Merz, P. Jhund. et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – №19 (9). – P. 1154-1163.

75. Platz, E. Lung ultrasound in acute heart failure: Prevalence of pulmonary congestion and short- and long-term outcomes. / E. Platz, R. Campbell, B. Claggett, et al. // *JACC Heart Fail.* – 2019. – №7 (10). – P. 849–858.
76. Ponikowski, P. 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. / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker, et al. // *European Heart Journal.* – 2016. – №37 (27). – P. 2129-2200.
77. Rosano, G. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. / G. Rosano, B. Moura, M. Metra, et al. // *European Heart Journal.* – 2021. – №23 (6). – P. 872-881.
78. Rubio-Gracia J. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. / J. Rubio-Gracia, B. Demissei, J. Maaten, et al. // *International journal Cardiology.* – 2018. – №258. – P. 185-191.
79. Saito, Y. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients With Acute Decompensated Heart Failure / Y. Saito, M. Kato, K. Nagashima, et al. // *Circulation Journal.* – 2018. – №82 (7). – P. 1822-1829.
80. Salvatore, S. Additive diagnostic and prognostic value of Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) to brain natriuretic peptide ‘grey-zone’ in patients with acute heart failure in the emergency department. / S. Salvatore, I. Lalle, V. Russo, et al. // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* – 2014. – №3 (2). – P. 167–175.
81. Salvatore, S. Bioimpedance Vector Analysis (BIVA) for Diagnosis and Management of Acute Heart Failure. / S. Salvatore, F. Vetrone, S. Alan, et al. // *Current Emergency and Hospital Medicine Reports.* – 2014. – №2. – P. 104–111.

82. Salvatore, S. Use of BNP and bioimpedance to drive therapy in heart failure patients. / S. Salvatore, B. Berardinis, C. Bongiovanni, et al. // *Congest Heart Failure*. – 2010. – №16 (1). – P. 56-61.
83. Santarelli, S. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. / S. Santarelli, V. Russo, I. Lalle, et al. // *European Heart Journal Acute Cardiovasc Care*. – 2017. – №6 (4). – P. 339–347.
84. Santarelli, S. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure. / S. Santarelli, V. Russo, I. Lalle, et al. // *International Emergency Medicine*. – 2017. – №12 (4). – P. 445–451.
85. Sato, Y. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 Index predicts mortality in patients with heart failure. / Y. Sato, A. Yoshihisa, Y. Kanno, et al. // *Open Heart*. – 2017. – №4 (1). – e000598.
86. Shen, Y. The role of imaging in prediction of post-hepatectomy liver failure. / Y. Shen, M. Zheng, C. Guo, et al. // *Clinical Imaging*. – 2018. – №52. – P. 137-145.
87. Sigrist, R. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. / R. Sigrist, J. Liau, A. Kaffas, et al. // *Theranostics*. – 2017. – №7 (5). – P. 1303-1329.
88. Smith, J. Lungultraljud – en uppseglande metod vid dyspné och hjärtsvikt. / J. Smith, B. Lill, C. Heijl, et al. // *Läkartidningen*. 23-24/2021 105
89. Solomon, S. Point-of-care ultrasound in medical education—stop listening and look. / S. Solomon, F. Saldana. // *New England Journal Medicine*. – 2014. – №370 (12). – P. 1083–1085.
90. Soloveva, A. Relationship of Liver Stiffness with Congestion in Patients Presenting with Acute Decompensated Heart Failure. / A. Soloveva, Z. Kobalava, M. Fudim, et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2019. – №25 (3). – P. 176-87.

91. Sorimachi, H. Obesity, venous capacitance, and venous compliance in heart failure with preserved ejection fraction. / H. Sorimachi, D. Burkhoff, F. Verbrugge, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – №23 (10). – P. 1648-1658.
92. Staub, L. Lung ultrasound for the emergency diagnosis of pneumonia, acute heart failure, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. / L. Staub, R. Biscaro, E. Kaszubowski, et al. // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2018. – №56 (1). – P. 53-69.
93. Stienen, S. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (Can NT-ProBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions?). / S. Stienen, S. Khibar, A. Moons, et al. // *Circulation*. – 2018. – №137 (16). – P. 1671–1683.
94. Sundaram, V. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. / V. Sundaram, J. Fang, et al. // *Circulation*. – 2016. – №133 (17). – P. 1696-1703.
95. Takahashi, T. The impact of non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. / T. Takahashi, T. Watanabe, T. Shishido, et al. // *Heart Vessels*. – 2018. – №33 (7). – P. 733–739.
96. Taniguchi, T. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure / T. Taniguchi, T. Ohtani, H. Kioka, et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – №12 (6). – P. 955-964.
97. Tavazzi, L. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. / L. Tavazzi, M. Senni, M. Metra, et al. // *Circulation. Heart Failure*. – 2013. – №6 (3). – P. 473-481.
98. Teerlink, J. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. / J. Teerlink, A. Voors, P. Ponikowski, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – №19 (6). – P. 800-809.
99. Thygesen, K. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of

- the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. / K. Thygesen, J. Mair, C. Mueller, et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – №33 (16). – P. 2001–2006.
100. Torino, C. Can the assessment of ultrasound lung water in haemodialysis patients be simplified? / C. Torino, R. Tripepi, C. Loutradis, et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – №36 (12). – P. 2321-2326.
101. Torino, C. The agreement between auscultation and lung ultrasound in hemodialysis patients: The LUST study. / C. Torino, L. Gargani, R. Sicari, et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – №11 (11). – P. 2005–2011.
102. Vieillard-Baron, A. A decade of progress in critical care echocardiography: A narrative review / A. Vieillard-Baron, S. Millington, F. Sanfilippo, et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2019. – №45 (6). – P. 770–788.
103. Volpicelli, G. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS): International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. / C. Volpicelli, M. Elbarbary, M. Blaivas, et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2012. – №38 (4). – P. 577–591.
104. Wang Q. Liver stiffness for predicting adverse cardiac events in chinese patients with heart failure: a two-year prospective study. / Q. Wang, Y. Song, Q. Wu, et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2022. – №22 (1). – Article number: 51.
105. Wang, C. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? / C. Wang, J. FitzGerald, M. Schulzer, et al. // *JAMA*. – 2005. – №294 (15). – P. 1944–1956.
106. Wiig, H. The interstitium conducts extrarenal storage of sodium and represents a third compartment essential for extracellular volume and blood pressure homeostasis. / H. Wiig, F. Luft, J. Titze. // *Acta Physiologica*. – 2018. – №222 (3). – e13006.
107. Xanthopoulos, A. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. / A. Xanthopoulos, R. Starling, T. Kitai, et al. // *JACC Heart Failure*. – 2019. – №7 (2). – P. 87-97.

108. Zeng, M. Higher liver stiffness in patients with chronic congestive heart failure: data from NHANES with liver ultrasound transient elastography. / M. Zeng, Y. Chen, et al. // *Annals of palliative medicine*. – 2021. – №10 (6). – P. 6859-6866.
109. Ziskin, M. The comet tail artifact. / M. Ziskin, D. Thickman, N. Goldenberg, et al. // *J Ultrasound in Medicine*. – 1982. – №1 (1). – P. 1-7.
110. Zoccali, C. Lung US in CKD Working Group: Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. / C. Zoccali, C. Torino, R. Tripepi, et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – №24 (4). – P. 639–646.