

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сырхаева Агунда Артуровна

**ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.20 Кардиология

3.1.25 Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Жиров Игорь Витальевич;

Доктор медицинских наук

Шария Мераб Арчилевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Патофизиологические механизмы образования застойных явлений	15
1.2 Центральный (венозный) застой	18
1.3 Периферический застой	18
1.4 Стандартные методы исследования у пациентов с сердечной недостаточностью	19
1.5 Роль остаточного застоя у пациентов с сердечной недостаточностью	22
1.6 От стандартных методов исследования до новой методики выявления застоя – дистанционного диэлектрического исследования	24
Выводы по 1 главе.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Общая характеристика пациентов.....	42
2.1.1 Структура первого этапа исследования	43
2.1.2 Структура второго этапа исследования	44
2.2 Методы исследования	48
2.2.1 Клиническое обследование пациентов	48
2.2.2 Лабораторные исследования	50
2.2.3 Инструментальные методы исследования	51
2.3 Дистанционное диэлектрическое исследование.....	54
2.4 Статистическая обработка результатов	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
3.1 Оценка волемического статуса методами дистанционного диэлектрического исследования и компьютерной томографией органов грудной клетки и сравнение их точности.....	57
3.1.1 Клинико-инструментальная характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, включенных в исследование ...	57

3.1.2 Динамика показателей волемического статуса у пациентов исходно и на момент выписки из стационара	57
3.2 Изучение влияния терапии, ориентированной на показателях дистанционного диэлектрического значения, на частоту повторных госпитализаций в течение шестимесячного наблюдения	62
3.2.1 Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование	62
3.2.2 Межгрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за время нахождения в стационаре	66
3.2.3 Динамика показателей дистанционного диэлектрического исследования до и после теста 6-минутной ходьбы	69
3.2.4 Динамика показателей дистанционного диэлектрического исследования в условиях стационара	71
3.2.5 Повторные госпитализации по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности через 6 месяцев после выписки из стационара	73
3.2.6 Межгрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей через 6 месяцев после выписки из стационара	74
3.2.7 Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за время наблюдения	77
3.3 Клинический пример применения дистанционного диэлектрического исследования	80
Выводы по 3 главе	82
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сердечная недостаточность (СН) остается серьезной и актуальной проблемой общественного здравоохранения, которая, несмотря на значительные достижения в области лечения, приводит к инвалидизации, частым повторным госпитализациям и высоким экономическим затратам [1].

До того, как клинические симптомы и признаки станут очевидными, у пациентов могут наблюдаться бессимптомные, структурные или функциональные аномалии сердца, которые являются предвестниками СН [2]. Выявление предвестников важно, поскольку они ассоциируются с плохим прогнозом [3], а начало лечения на данной стадии может снизить смертность у бессимптомных пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) [4]. СН подразделяется на хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и острую сердечную недостаточность (ОСН).

ОСН представляет собой состояние, при котором симптомы появляются или развиваются очень быстро, связаны с потенциально фатальными изменениями органов-мишеней и требуют экстренной госпитализации.

Существенную часть всех пациентов с ОСН составляют больные с острой декомпенсацией СН (ОДСН), под которой понимают быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженности артериальной гипоксемии, возникновения артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСН [5, 6].

Гемодинамический застой, понимаемый как перегрузка объемом и/или давлением при отсутствии явной клинической симптоматики, может предшествовать началу клинического застоя на несколько дней или недель [7]. Известно, что застойные явления рассматриваются в качестве основной причины прогрессирования СН независимо от фракции выброса левого

желудочка (ФВ ЛЖ) [8]. При этом сохраняющийся венозный застой (ВЗ) на момент выписки пациента из стационара увеличивает как смертность, так и частоту повторных госпитализаций [9].

Следовательно, раннее выявление задержки жидкости является важной и одновременно с этим непростой задачей. Клиническая оценка венозного застоя имеет множество ограничений. Физикальное обследование имеет низкую чувствительность и специфичность для выявления венозного застоя в легких (ВЗЛ), а изменения при аускультации легких плохо коррелируют с давлением наполнения левого желудочка [10–12]. Несмотря на то что уменьшение выраженности одышки происходит в течение первых двух дней после начала лечения, оно не отражает количественное изменение застоя и не является предсказуемым прогностическим фактором. Более того, клиническая оценка изменений системного застоя имеет значительную индивидуальную и межиндивидуальную вариабельность [13, 14]. «Согласно имеющейся информации, измерение уровней натрийуретических пептидов, таких как мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), используется для подтверждения или исключения диагноза СН у пациентов с одышкой» [15].

Эти маркеры также могут помочь в стратификации риска. Тем не менее, несмотря на значительное повышение уровней натрийуретических пептидов во время декомпенсации, они не позволяют точно оценить степень перегрузки жидкостью, а также отследить динамику состояния пациента, особенно в ранние сроки после госпитализации. Рентгенография грудной клетки (РГ ОГК) является широко доступным и недорогим методом определения причины одышки, однако в диагностике ОСН имеет чувствительность и специфичность соответственно 57% (95%, доверительный интервал 55–59%) и 89% [16].

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) позволяет выявить накопление жидкости в легких, однако ее использование в качестве маркера застоя в популяции пациентов с СН ограничено из-за стоимости, доступности и лучевой нагрузки [17]. Таким образом, количественная оценка

объема жидкости является крайне важной, но непростой задачей. Все вышеперечисленное является предпосылкой для разработки наиболее безопасного и эффективного метода, выявляющего ВЗЛ и положительно влияющего на течение СН. Необходим точный и легкий в использовании инструмент для оценки волемического статуса, который можно было бы использовать многократно как в стационаре, так и в амбулаторных условиях, что позволило бы снизить частоту госпитализаций пациентов, обнаруживая ранние изменения в состоянии волемического статуса пациентов.

В качестве такого инструмента можно рассмотреть дистанционное диэлектрическое исследование (ДДИ) (ReDS – remote dielectric sensing), которое представляет собой метод использования электромагнитной энергии для прямого измерения объема жидкости в легких [18]. Данная технология потенциально позволяет стать эффективным средством выявления ВЗЛ и снижения частоты повторных госпитализаций пациентов с диагнозом СН. В настоящий момент в литературе представлено ограниченное количество исследований, направленных на применение данной методики в реальной клинической практике. В отечественной литературе таких трудов на данный момент нет.

Технология ДДИ представляет собой метод измерения абсолютного объема жидкости в легких у пациентов с венозным застоем, включая пациентов с СН [19]. Она характеризуется использованием низкоинтенсивного электромагнитного излучения, сопоставимого по мощности с излучением радиоприемника (примерно 1/1000 от излучения мобильного телефона). Это позволяет проводить многократные измерения без нанесения вреда пациентам и использовать данную технологию в качестве инструмента для диагностики и мониторинга состояния пациентов.

Для более глубокого понимания потенциальных преимуществ использования ДДИ у пациентов с ОДСН и ВЗЛ необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

В первоначальных исследованиях была выявлена мощная корреляция между показателями, полученными с помощью данного неинвазивного метода, и оценкой уровня жидкости в легких с помощью КТ ОГК [17].

Таким образом, определение волемического статуса методом ДДИ является актуальным как для выявления остаточного застоя у пациентов без клинических проявлений и связанного с этим определения сроков выписки, так и для оптимизации медикаментозной терапии у пациентов с ОДСН.

Цель исследования

Оценить точность определения волемического статуса методом дистанционного диэлектрического исследования в сравнении с компьютерной томографией органов грудной клетки и определить возможность клинического применения методики дистанционного диэлектрического исследования у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Задачи исследования

1. Оценить точность и возможные корреляционные взаимосвязи метода дистанционного диэлектрического исследования в определении волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

2. Провести исследование влияния терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на качество жизни, динамику биомаркеров, а также частоту повторных госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности.

3. Сравнить эффективность применения терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с терапией, основанной на стандартной схеме оценки застоя.

4. Оценить возможность использования показателя дистанционного диэлектрического исследования в качестве критерия выписки пациентов из стационара у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

5. Определить вариабельность волемического статуса методом дистанционного диэлектрического исследования у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в покое, а затем после теста 6-минутной ходьбы.

Научная новизна

Впервые оценено влияние терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, на клиническое течение, динамику биохимических маркеров, качество жизни у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности по сравнению с группой пациентов, которым проводилась стандартная методика диагностики и лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Также оценено применение показателя дистанционного диэлектрического исследования в качестве критерия готовности к выписке пациентов из стационара.

Определено положительное влияние терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, на течение хронической сердечной недостаточности. Продemonстрировано существенное снижение количества повторных госпитализаций пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при использовании данной методики, вне зависимости от показателей фракции выброса левого желудочка.

Проанализированы диагностические методы определения волемического статуса, включая применение компьютерной томографии, дистанционного диэлектрического исследования и традиционных методик выявления застойных явлений у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Проведена оценка вариабельности волемического статуса среди пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при измерении показателей

до физической нагрузки и после ее завершения, что позволило оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

Практическая значимость

Оценка волемического статуса с применением технологии дистанционного диэлектрического исследования в рутинной клинической практике приводит к более благоприятному течению ХСН вследствие снижения повторных госпитализаций по поводу ОДСН. Методика является безопасной и легкой в использовании и не требует затрат времени на интерпретацию результатов, что существенно экономит время и ускоряет назначение необходимой терапии. Применение дистанционного диэлектрического исследования дает возможность оперативно определять показания к инициации/усилению диуретической терапии, тем самым снижая риск повторной госпитализации данных пациентов.

Показано, что применение терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, способствует улучшению клинического течения, качества жизни и уменьшению количества повторных госпитализаций по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Количественная оценка волемического статуса с применением дистанционного диэлектрического исследования может использоваться в качестве одного из критериев готовности к выписке из стационара у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН.

Методология и методы исследования

Проведенное клиническое исследование базировалось на актуальных протоколах диагностики и лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи валидированных методик анализа медицинских данных, позволивших достичь запланированных научных целей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности выявлена прямая корреляционная связь средней степени выраженности между методами компьютерной томографии органов грудной клетки и дистанционным диэлектрическим исследованием ($r = +0,6$; $p = 0,0002$).
2. Применение терапии, основанной на количественном определении волемического статуса с помощью дистанционного диэлектрического исследования, снижает число повторных госпитализаций в течение 6-месячного наблюдения за группами – 10 (14,1%) пациентов в группе применения дистанционно диэлектрического исследования и 30 (40,5%) пациентов в группе стандартной оценки застоя ($p = 0,003$).
3. Применение терапии, основанной на количественном определении волемического статуса с помощью дистанционного диэлектрического исследования, улучшает клиническое течение хронической сердечной недостаточности, повышает толерантность к физической нагрузке и качеству жизни, приводит к снижению концентрации NT-proBNP и sST2 в большей степени, чем у пациентов, оценка застоя у которых проводилась по стандартным методам.
4. Количественное определение волемического статуса с помощью дистанционного диэлектрического исследования у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности может рассматриваться в качестве одного из критериев готовности к выписке из стационара.
5. Тест 6-минутной ходьбы с последующим применением дистанционного диэлектрического исследования позволяет выявить остаточный застой у пациентов без клинической симптоматики в покое.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования вошли в научную и клиническую практику отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Для обеспечения научной достоверности результатов исследования, описанного в данной работе, привлечено оптимальное количество участников, что позволило получить данные, имеющие статистическую значимость. В ходе работы использовались передовые лабораторные, клинические и инструментальные методики для сбора и анализа информации, что способствовало точности и надежности выводов. Основные положения и заключения в диссертации проведены с учетом первоначальных данных и статистическом анализе. Основательный подход к анализу документации дополнил обширный объем исследуемого материала, что усилило значимость исследования.

Результаты работы представлены на IX Всероссийском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда (Москва, 5–6 октября 2022 г.), ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 6–8 июня 2023 г.), X Всероссийском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда (УФА, 4–5 октября 2023 г.), XVIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2024» (Москва, 28–30 мая 2024 г.).

Апробация проведена 23 июля 2024 г. на межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 2).

Личный вклад автора

Работа была начата с планирования и детального изучения соответствующей литературы, что позволило автору создать целостную методологию исследования. Был осуществлен набор и наблюдение за пациентами на различных этапах. Процесс формирования базы данных, статистический анализ и интерпретация полученных данных заложили основу для дальнейшего использования данных в научной и практической деятельности.

Проведенная работа завершилась формированием диссертации и публикацией в рецензируемых журналах.

Публикации

Содержание диссертационной работы представлено в 6 печатных работах, из них 4 научные статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Представленная диссертационная работа имеет следующую структуру и объем: диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и включает в себя введение, четыре главы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 13 публикаций отечественных и 98 зарубежных авторов. Текст диссертации сопровождается 15 таблицами и 23 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время сердечная недостаточность рассматривается как комплексный синдром, состоящий из симптомов и клинических признаков, являющихся результатом структурных и/или функциональных нарушений сердца, приводящих к снижению сердечного выброса и повышению внутрисердечного давления, в патогенезе которого определено место как нейрогуморальной активации, так и воспалительным и метаболическим процессам [20, 21].

В результате структурных и функциональных изменений при снижении сердечного выброса, вследствие ухудшения сократительной способности или повышения давления наполнения сердца, возникают такие симптомы, как одышка, отеки, цианоз, снижение работоспособности и утомляемость [20]. В зависимости от ФВ ЛЖ сердечную недостаточность можно разделить на СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), СН с умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ, ФВ ЛЖ от 41 до 49%), СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) [20]. Течение сердечной недостаточности очень вариабельно. Различают ХСН и ОСН [21]. Под термином «хроническая» СН можно предполагать состояние, не требующее срочного лечения, и имеется время на то, чтобы оценить пользу и потенциальные риски препаратов, улучшающих исход, понаблюдать за естественным течением симптомов и признаков и отложить начало лечения в амбулаторных условиях у стабильного пациента с СН. В то же время с клинической точки зрения мы различаем СН de novo, при которой симптомы возникают у пациентов без предшествующего анамнеза СН, и ОДСН, при которой симптомы усиливаются у пациентов с ранее диагностированной хронической СН. Эта классификация дает мало дополнительной информации в отношении патофизиологии ОСН, но имеет в основном клинические последствия (СН de novo требует более обширного диагностического процесса для изучения основной сердечной патологии, чем ОДСН). Поскольку СН является хроническим и прогрессирующим заболеванием, большинство госпитализаций связаны с ОДСН, а не с ОСН de novo.

СН также возможно дифференцировать по тяжести состояния пациента, ориентируясь на симптомы и жалобы, используя классификацию по функциональному классу, состоящую из четырех стадий, где I определяется отсутствием физических ограничений, а IV свидетельствует о возникновении симптомов уже в состоянии покоя [5]. Определенное значение для прогноза и определения способа лечения имеет классификация СН по этиологии. У пациентов с СНнФВ причины систолической дисфункции связаны, в частности, с существующей и усугубляющейся ишемической болезнью сердца (ИБС), кардиомиопатией (КМП), миокардитом, клапанными заболеваниями или артериальной гипертензией (АГ). В контексте СНсФВ в качестве основных этиологических факторов описаны АГ и генетически обусловленные причины, среди которых наиболее часто встречаемые – это рестриктивные КМП [22].

СН является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью. По мере увеличения возраста распространенность СН также резко возрастает [23, 24]. Распространенность СН в мире составляет более 50 миллионов человек [25]. В индустриальных странах распространенность в возрастной группе 55–64 года составляет менее 1%, в возрасте 65–74 года – почти 3%, а у пациентов старше 75 лет – более 6% [23, 26].

Ожидается, что к 2025 году диагноз СН в европейских странах возрастет на 30% по сравнению с 2011 годом [27], а в США до 3% по сравнению с 2012 годом, когда распространенность составила 2,4% [28].

В исследовании ESC-HF Pilot общая смертность через год с момента установления диагноза СН была выше у пациентов, поставленных на учет после ОДСН и госпитализации (17,4% пациентов), по сравнению с амбулаторными больными с СН (7,2% пациентов) [29]. В Российской Федерации распространенность СН в общей популяции составляет 8,2%, а число пациентов с выраженными клиническими проявлениями – 3,1% [30]. Этот показатель увеличивается с возрастом, при этом у женщин в старших возрастных группах он преобладает над мужчинами. Несмотря на это, более высокая смертность, достигшая 65,5%, чаще наблюдалась у мужчин, в то время как среди женщин этот

показатель составил 48,1% [31]. Следует отметить также гендерные особенности в формировании ХСН, которые могут оказывать влияние на прогноз и клиническое течение заболевания. Так, случаи концентрического ремоделирования ЛЖ и формирования СНсФВ наблюдается чаще у женщин, тогда как у мужчин преобладает формирование СНнФВ [30]. В дополнение к этому различия между полами также проявляются в гистологической структуре кардиомиоцитов [33], активности NO-синтетазы [34], а также в степени фибротических изменений в миокарде [35]. Выделяют разнообразие этиологических факторов, способствующих развитию ХСН и различных кардиоваскулярных рисков [36], при этом отмечая защитный эффект эстрогенов у женщин [37].

1.1 Патофизиологические механизмы образования застойных явлений

По данным крупных проектов, таких как Национальный регистр острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHERE), Euro Heart Survey II (EHFS II), а также национальных регистров Италии (Italian Network on Heart Failure, IN-HF), Финляндии (Finnish Acute Heart Failure Study, FINN-AKVA) и России (ПРИОРИТЕТ-ХСН) [38–41], одышка, хрипы в легких и периферические отеки являются наиболее часто регистрируемыми симптомами у пациентов с ОДСН.

Считается, что застой возникает либо в результате накопления жидкости, либо в результате ее перераспределения. Увеличение количества жидкости изменяет баланс онкотического и гидростатического давления в капиллярных сетях, что приводит к системной и/или легочной транссудации жидкости и последующему отеку. Эти два различных патофизиологических процесса могут привести к развитию застойных явлений, требующих госпитализации.

Системное накопление венозной жидкости играет ключевую роль в патофизиологии застойных явлений. Когда давление в левом предсердии становится выше определенного критического порога, нарушается легочный венозный возврат. Это вызывает посткапиллярную легочную гипертензию и

приводит к венозному застою (ВЗ). Повышение гидростатического давления в легочном кровообращении в итоге приводит к накоплению внесосудистой жидкости в интерстициальном пространстве легких, что потенциально может привести к интерстициальному отеку легких. Более того, различные патофизиологические механизмы, включая прогрессирующую легочную гипертензию, постепенно приводят к дисфункции правого желудочка, что является признанным триггером системного ВЗ [42].

Согласно имеющимся данным, венозная система человека обладает высокой комплаентностью и действует как сеть емкостных сосудов, обеспечивая оптимальное распределение жидкости в организме человека. Венозная система содержит около двух третей общего объема крови в организме, а при СН этот объем становится еще больше. В случае опосредованной сердечной недостаточностью воспалительной реакции и активации симпатической нервной системы может происходить вазоконстрикция, которая приводит к сдвигу крови из висцеральных областей в центральную венозную систему, что вызывает увеличение центрального венозного давления (ЦВД). Этот процесс может стать причиной внезапного острого застоя в сосудах и увеличивать давление наполнения в сердце, что в некоторых случаях способствует развитию острого отека легких. Таким образом, не только накопление жидкости, но и ее перераспределение в организме является важным фактором в патофизиологии застойных явлений, связанных с СН.

Итак, перераспределение жидкости в организме играет важную роль в патофизиологии декомпенсации ХСН. Общепринятое правило увеличения массы тела на ≥ 2 кг за 48–72 часа как признак декомпенсации ХСН имеет низкую чувствительность (всего 9%), что демонстрирует сложность и многофакторность механизмов, лежащих в основе застойных явлений [43]. Необходимо отметить, что лишь у половины пациентов, страдающих СН, до ее декомпенсации происходит увеличение массы тела, что указывает на то, что задержка жидкости в теле является только частичным объяснением механизма развития декомпенсации, связанной с застоем крови [44].

Повышенное гидростатическое давление в капиллярной системе вызывает внутрисосудистый застой. Это, в свою очередь, стимулирует перенос воды и натрия из сосудов в интерстициальное пространство. Сначала интерстициальная сеть гликозаминогликанов прикрепляет избыточные молекулы натрия и воды, и усиливается лимфатический дренаж. В результате эта компенсаторная реакция предотвращает накопление свободной воды в интерстиции [45]. С нарушением процесса выведения натрия и воды из тканей попытки компенсации оказываются неудачными, что приводит к разрушению гликозаминогликанов в структурной сети. Начинает происходить аккумуляция свободной жидкости в межтканевом пространстве, что приводит к появлению клинических симптомов, таких как периферический и легочный застой. Внеклеточный натрий в объеме 75% хранится в интерстициальном отделе [45] и только 25% – во внутрисосудистом пространстве, интерстиций же вмещает почти $\frac{3}{4}$ накапливающейся жидкости при застое [46]. Данные механизмы также участвуют в патогенезе накопления жидкости в серозных полостях, таких как плевральная и перикардальная.

Кроме того, при СН активируется каскад провоспалительных цитокинов. Воспалительная реакция в свою очередь запускает реабсорбцию жидкости и повышает проницаемость эндотелия, потенциально способствуя формированию интерстициального отека [46]. В результате неспособности обеспечить адекватный сердечный выброс в качестве компенсаторных механизмов для восстановления перфузии и удовлетворения метаболических потребностей организма активируются нейрогормональные реакции [47]. Эти вторичные дезадаптивные изменения приводят, как говорилось ранее, к задержке натрия и воды, что в итоге приводит к клиническим проявлениям застойных явлений. Тогда СН становится симптомной, и у пациента появляется широкий спектр клинических признаков.

Их можно разделить на признаки, возникающие при центральном (легочном) или периферическом застое, однако данные различия являются условными и формальными, при этом универсальных определений данных терминов не существует [48].

1.2 Центральный (венозный) застой

Симптомы центрального застоя включают одышку (в покое, при физической нагрузке, пароксизмальную ночную одышку) и ортопноэ. При осмотре можно выявить такие клинические признаки, как снижение сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии, тахипноэ, при аускультации легких может выслушиваться жесткое дыхание и хрипы застойного характера. Эти клинические признаки развиваются ввиду повышения давления в полости левого желудочка, что приводит к росту давления в легких и последующей транссудации жидкости в альвеолярное пространство [49].

1.3 Периферический застой

Недостаточность правого желудочка (ПЖ) может привести к повышению периферического системного венозного давления, что вызывает транссудацию жидкости в интерстициальное пространство голеней, брюшную полость и капиллярное русло кишечника [50]. Клинические признаки включают повышенное яремное венозное давление, отеки ног, асцит и гепатомегалию [51]. Данные признаки могут возникать как при изолированной правожелудочковой недостаточности, так и при бивентрикулярной СН. В зависимости от степени выраженности венозного застоя и роста центрального венозного застоя наряду со снижением перфузионного давления в патологический процесс вовлекаются и другие органы: печень, почки, головной мозг и кишечник, что может приводить к застойной печеночной недостаточности и острому почечному повреждению. Такие симптомы, как снижение работоспособности, ощущение слабости, головокружение или церебральная дисфункция, могут быть вызваны снижением периферической перфузии.

1.4 Стандартные методы исследования у пациентов с сердечной недостаточностью

Постановка точного и быстрого диагноза часто представляет собой сложную задачу, поскольку пациенты предъявляют неспецифические жалобы, дифференциальная диагностика или этиологическая классификация которых осложняется наличием различных сопутствующих заболеваний.

Поэтому при подозрении на СН необходимо тщательно собрать анамнез для выявления факторов сердечно-сосудистого риска, включая перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, АГ, сахарный диабет (СД), а также предшествующие сердечные и несердечные заболевания.

При физикальном обследовании особое внимание следует уделить признакам легочного или системного застоя, признакам снижения периферической перфузии и, несомненно, жалобам пациентов.

Одышка является наиболее частым симптомом среди пациентов с острой СН, отмечаемый более чем в 90% случаев [52], определяет высокую чувствительность для диагностики ХСН, однако специфичность составляет всего 17–34% [53].

Вторым шагом диагностического поиска является инструментальное обследование:

1. Электрокардиография (ЭКГ) в покое имеет высокую чувствительность при хронической СН – 89%. На ЭКГ могут быть изменения, указывающие на структурные и функциональные аномалии сердца: Q-зубец, гипертрофия ЛЖ, нарушение проводимости, а также различные нарушения ритма и проводимости. Несмотря на то что специфичность ЭКГ не высока – 56% и эта методика не может определить факт имеющейся систолической дисфункции левого желудочка, наличие нормальной ЭКГ необходимо для ее исключения [5].

2. Трансторакальная эхокардиография (ЭХО КГ) остается предпочтительным вариантом визуализации сердца и дополняет клиническую оценку при диагностике СН [54]. При проведении ЭХО КГ можно достичь двух основных целей. Первая – количественная оценка фракции выброса, что

позволяет врачу определить, к какой категории относится СН. Во-вторых, можно выявить другие структурные и функциональные аномалии, которые могут быть причиной появления ХСН [55].

3. В процессе первичной оценки СН рекомендуется проводить РГ ОГК, но данный метод ассоциирован с ограниченными диагностическими возможностями. Предполагается, что при ХСН изменения проницаемости альвеолярной мембраны или лимфатического дренажа могут уменьшить трансудацию жидкости и ее накопление в альвеолярном пространстве. Систематический обзор диагностических стратегий при ХСН также показал, что снимки грудной клетки обладают лишь умеренной специфичностью (76–83%) и низкой чувствительностью (67–68%) для застоя [56]. Чувствительность и специфичность рентгенограммы при ХСН может варьироваться, если выявлен легочный венозный застой (54 и 96% соответственно) или плевральный выпот (26 и 92%) [57]. Хотя РГ ОГК легкодоступна даже для врачей первичного звена, она более полезна в острой стадии заболевания [54]. Поэтому при ХСН диуретическая терапия под руководством рентгенографии малоэффективна.

4. Компьютерная томография грудной клетки является «золотым стандартом» диагностики заболеваний легких и может выявить накопление жидкости в легких, однако ее использование в качестве маркера застоя у пациентов с СН ограничено из-за стоимости и доступности [17].

5. Натрийуретические пептиды плазмы крови являются наиболее полезным диагностическим тестом для установления диагноза СН. Данные маркеры высвобождаются кардиомиоцитами в результате растяжения стенки миокарда – при СН это вторично по отношению к повышенному конечному диастолическому давлению, возникающему в результате застойных явлений. Два наиболее часто измеряемых пептида – это BNP и NT-proBNP. Верхняя граница нормы зависит от того, в каком состоянии находится пациент – в хроническом или остром. Для пациентов, не находящихся в остром периоде, она составляет 35 пг/мл для BNP и 125 пг/мл для NT-pro-BNP, а у пациентов в острой декомпенсации – 100 пг/мл для BNP и 300 пг/мл для NT-proBNP [58]. Нормальный уровень циркулирующих

натрийуретических пептидов говорит о том, что диагноз СН маловероятен. Отрицательные прогностические значения очень высоки (0,94–0,98) [59]. Однако следует принимать во внимание возможность ложноположительных результатов вследствие сопутствующей патологии (фибрилляция предсердий (ФП), миокардит, острый коронарный синдром, анемия, почечная недостаточность), которые могут повышать уровень натрийуретических пептидов [60]. Исследования ХСН, включавшие коррекцию дозы петлевых диуретиков на основании уровня натрийуретических пептидов, не доказали, что такой режим может улучшать исход пациентов [61].

6. Растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2) является воспалительным цитокином, который опосредует фиброз и ремоделирование сосудов, а также демонстрирует прогностическую ценность при СН. Исследования показывают, что концентрация sST2 не подвергается значительному изменению в зависимости от возраста [62], индекса массы тела и половых различий [63], в отличие от уровней натрийуретических пептидов.

Кроме того, было выявлено, что концентрация sST2 не зависит также и от функции почек [64]. Доказано наличие прямой зависимости между тяжестью СН и уровнем sST2. Так, наибольшие показатели, достигающие 72,2 [25,4–200,0] нг/мл, наблюдается у пациентов с ХСН IV ФК, при ХСН III ФК показатель снижается до 54,3 [21,5–200,0] нг/мл, тогда как у пациентов со II ФК наблюдаются самые низкие уровни, которые составляют 36,5 [18,4–127,2] нг/мл [65]. В исследовании PRIDE повышенные концентрации sST2 с большой долей вероятности предсказывали смерть в течение 1 года у пациентов с ОДСН [66].

7. Ультразвуковое исследование легких (УЗИ легких) – это полуколичественный метод выявления внесосудистой жидкости и легочного застоя [67]. По мере развития интерстициального субплеврального отека межлобулярные перегородки утолщаются, и на гистологическом уровне образуются границы между заполненными жидкостью альвеолами, в результате ультразвукового отражения в этих точках возникают гиперэхогенные реверберационные артефакты, которые визуализируются как «хвосты комет» [68].

Изменения в «плотности В-линий» означают компактность визуализируемых «хвостов комет» и коррелируют с изменениями в легочном застое при ХСН.

Согласно современным клиническим рекомендациям, проведение УЗИ легких при поступлении пациента и в динамике является стандартной практикой для всех пациентов с ОДСН. Выбор конкретного протокола УЗИ легких зависит от особенностей и возможностей конкретного медицинского учреждения [69].

8. Недавнее исследование IMPEDANCE-HF (биоимпедансный неинвазивный метод оценки состава тела человека, основанный на измерении электрического сопротивления тканей организма) показало, что коррекция медикаментозной терапии под руководством биоимпеданса легких может снизить количество госпитализаций по поводу СН и смертность пациентов. Это позволяет выявлять ранние признаки накопления жидкости в легких и своевременно корректировать терапию [70].

9. В крупном рандомизированном исследовании было показано, что беспроводной гемодинамический мониторинг легочной артерии с помощью устройства W-IHM, который имплантируется в легочную артерию пациента, может снижать количество госпитализаций, связанных с СН, через 6 месяцев на 28% и на 37% через 15 месяцев [71]. Тем не менее возможности использования методики остаются ограниченными ввиду инвазивного характера и стоимости устройства.

1.5 Роль остаточного застоя у пациентов с сердечной недостаточностью

Течение сердечной недостаточности очень вариабельно. Симптоматической СН предшествует фаза бессимптомной дисфункции левого желудочка. По данным популяционных исследований, у 50% пациентов с систолической дисфункцией отсутствуют типичные симптомы СН [72–74]. На этом этапе стратегия первичной профилактики может предотвратить или отсрочить проявление симптомов. Когда адаптивные резервы организма истощаются, происходит постепенное нарастание

или внезапное появление типичных симптомов и признаков СН, которые приводят к эпизоду ОДСН, которая, в свою очередь, требует неотлагательной медицинской помощи и повторной госпитализации [54]. Существенную роль в патогенезе декомпенсации СН играют застойные явления, в которых венозный застой в легких является одной из основных причин госпитализации больных с данным заболеванием.

Стандартным методом диагностики ВЗ является клиническое обследование пациента, при котором оцениваются именно клинические признаки и симптомы накопления жидкости в организме. Данные, полученные с помощью имплантируемых устройств гемодинамического и внутригрудного импедансного мониторинга, показывают, что клинические проявления застоя являются поздней стадией процесса накопления жидкости в организме [75–77]. Это означает, что на практике мы часто не можем своевременно начать мероприятия, направленные на уменьшение застойных явлений.

В исследовании CHAMPION было выявлено, что борьба с гемодинамическим застоем позволяет снизить частоту госпитализаций, связанных с ХСН, на 37% [78].

Согласно данным многоцентрового регистра IMPACT-HF, прогрессирующее накопление жидкости в организме пациентов с СН является основной причиной госпитализации у 56% больных, тогда как снижение систолической функции левого желудочка требует стационарного лечения лишь у 1% пациентов [79].

Согласно информации, представленной в регистре ADHERE, обострение ХСН является причиной большинства случаев острой сердечной недостаточности. При этом наиболее частыми симптомами, фиксируемыми на момент поступления пациентов, являются отеки, хрипы и затрудненное дыхание [38].

Исследование OPTIMIZE-HF показало, что различные степени застойных явлений часто встречаются у пациентов, госпитализированных по поводу ОСН, и продолжительность пребывания данных пациентов в стационаре напрямую зависит от тяжести застойных явлений [80].

В исследованиях DOSE-AHF и CARESS-HF значительная часть пациентов с ОДСН продолжала иметь признаки застоя на момент выписки из стационара. Кроме того, у двух третей пациентов, у которых наблюдалось клиническое улучшение, произошла повторная госпитализация по поводу ОДСН в течение 60 дней после выписки [72]. Одним из показателей успешности проведенной за время госпитализации терапии ХСН можно считать отсутствие застойных процессов к моменту выписки из стационара [81, 82].

Таким образом, можно судить о том, что явления застоя в легких определяют повторные госпитализации, повышают риск смерти и значительно снижают качество жизни, в то время как исключение признаков остаточного застоя при выписке связано с улучшением качества жизни пациентов при ХСН [83, 84].

1.6 От стандартных методов исследования до новой методики выявления застоя – дистанционного диэлектрического исследования

Таким образом, наличие простого и надежного метода количественного определения застоя является крайне актуальным для практического здравоохранения. Сложностью в управлении пациентов с ОДСН остается оценка застоя, в частности, при выписке пациентов и подборе дозировки медикаментозных препаратов для поддержания оптимального гидратационного статуса, что является основной проблемой в лечении СН. Именно эти факторы побудили к разработке нового метода, использующегося в диагностике застоя, по выявлению пациентов, подходящих для выписки после ОДСН, определению оптимального момента для перехода к пероральной терапии или, наоборот, к усилению диуретической терапии.

«Дистанционное диэлектрическое исследование (рисунок 1) представляет собой методику неинвазивного определения волемического статуса, которая основана на использовании электромагнитной энергии для прямого измерения количества жидкости в легких у пациентов с ОДСН [18]» [97].

«Использование безопасной технологии электромагнитного излучения с длиной волны, аналогичной излучаемой мобильными телефонами, и мощностью 1/1000 от излучения мобильного телефона позволяет производить многократные повторные измерения и использовать изделие для диагностики у постели больного в качестве инструмента для мониторинга его состояния. Изделие может использоваться в стационаре, на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи и в домашних условиях» [97].



Рисунок 1 – Система ДДИ [97]

Результатом обследования является абсолютный показатель, отражающий процент содержания жидкости в общем объеме легкого.

«ДДИ состоит из двух основных функциональных блоков: узла датчиков и прикроватной консоли. Узел датчиков (рисунок 2) включает датчики для грудной клетки и спины (излучатель и приемник), прикроватная консоль (рисунок 1) имеет встроенный компьютер и сенсорный дисплей» [97].



Рисунок 2 – Узел датчиков и инструмент для регулировки их положения [97]

«Необходимо отметить, что технология изначально была разработана для определения биологических объектов внутри помещений сквозь стены и под завалами разрушенных зданий. В дальнейшем она была адаптирована для применения в медицинских целях для измерения содержания жидкости в легких» [19, 97].

«Метод ДДИ основан на определении диэлектрических свойств ткани (диэлектрического коэффициента (ДК)): электромагнитное излучение малой мощности проходит через ткани от излучателя к приемнику, оценка изменения параметров радиоволн обеспечивает возможность точного измерения совокупного объема жидкости в ткани, поскольку вода обладает очень высоким ДК и диэлектрический коэффициент тканей определяется преимущественно содержащейся в ней жидкостью. Например, здоровая жировая ткань с низким содержанием жидкости характеризуется относительно низким ДК, тогда как здоровая мышечная ткань, которая относительно богата жидкостью, характеризуется более высоким коэффициентом. При этом воздух обладает наименьшим ДК. Основанный на определении диэлектрических свойств ткани, этот метод позволяет точно измерить объем жидкости в тканях, учитывая высокий ДК воды и его различия в тканях. В результате данный метод может быть использован для квантификации содержания жидкости в легких, основываясь на диэлектрических свойствах и составе их компонентов, что делает его ценным инструментом в области медицины» [97].

Вода имеет высокий ДК, а воздух – наименьший из-за их различной способности взаимодействовать с электромагнитным излучением. ДК вещества зависит от его поляризуемости и способности перераспределения зарядов внутри себя под воздействием электрического поля. Вода содержит много дипольных молекул, способных ориентироваться в электрическом поле, что делает ее поляризуемой и обладающей высоким ДК. Напротив, воздух состоит в основном из газов, которые имеют мало или совсем не имеют поляризуемости, что приводит к низкому ДК. В результате таких различий в диэлектрических свойствах вода и воздух взаимодействуют с электромагнитным излучением по-

разному, что позволяет использовать эти различия для определения содержания жидкости в тканях с помощью таких технологий, как ДДИ.

«Описываемый показатель легочной ткани определяется ДК каждого из ее компонентов (кровь, внесосудистая вода, легочная паренхима, воздух) и их процентным содержанием друг относительно друга. В целом можно принять, что легкие состоят в первую очередь из воздуха и воды – компонентов с очень сильно отличающимися коэффициентами. Соответственно, ДК неповрежденного легкого крайне чувствителен к соотношению объемов воздуха и воды, вследствие чего это число является прямым показателем содержания жидкости» [97].

«Легкие здорового человека (среднего человека с массой тела 70 кг) содержат от 450 до 500 мл крови. Внесосудистый объем жидкости составляет в норме дополнительно от 250 до 700 мл. Поскольку общий объем воздуха в здоровом легком в состоянии функциональной остаточной емкости составляет от 1,8 до 2,21 л при объеме вдыхаемого или выдыхаемого воздуха за один дыхательный цикл 500 мл, можно рассчитать, что содержимое жидкости в грудной клетке в норме находится в диапазоне от 20 до 35% от всего объема ткани. Этот диапазон подтвержден измерениями плотности легких, выполненными при помощи различных количественных технологий визуализации (компьютерной томографии, ядерного магнитного резонанса и позитронно-эмиссионной томографии)» [97].

Научная литература, посвященная применению технологии ДДИ для диагностики и наблюдения за пациентами с СН, содержит разнообразные данные. Эти публикации охватывают широкий круг вопросов, связанных с использованием ДДИ в клинической практике для оценки состояния пациентов с СН.

Одной из первых работ, посвященных применению ДДИ, является статья о сравнении ДДИ с «золотым стандартом» определения венозного застоя в легких – КТ ОГК. Однако перед тем как перейти к описанию полученных в ней результатов, представляется целесообразным привести результаты статьи, описывающей превосходство КТ ОГК над РГ ОГК – самым часто используемым в рутинной клинической практике методом определения венозного застоя в легких.

К. Miger и соавт. [85] провели работу, целью которой явилась оценка и сравнение эффективности применения компьютерной томографии и рентгенографии грудной клетки в оценке застоя в легких у пациентов с ОДСН. В возрастной категории 50 лет и старше было изучено 228 пациентов, обратившихся в медицинское учреждение с основной проблемой – одышкой. Для каждого из них был организован комплекс диагностических процедур, включая клинический осмотр и ЭХО КГ, анализ крови на NT-proBNP, РГ ОГК и низкодозовую КТ ОГК. Результаты показали, что у 64 (28%) пациентов была диагностирована острая сердечная недостаточность по первичному исходу (комплексная клиническая оценка СН), а у 79 (35%) – по вторичному исходу (по данным ЭХО КГ и уровню натрийуретических пептидов). Рентгенограммы грудной клетки и снимки КТ были выполнены одновременно, но анализировались независимо двумя радиологами, которые были ослеплены относительно всех других данных, кроме полученных изображений. Для оценки связи между острой сердечной недостаточностью и застоем в легких по данным лучевых методов использовался условный регрессионный анализ. Согласно результатам исследования, КТ ОГК имела более сильную ассоциацию с ОСН, чем венозный застой, выявленный при РГ ОГК. Условное отношение шансов (сOR) для первичного исхода (подтвержденная острая сердечная недостаточность) составило 3,89 для КТ ОГК по сравнению с 2,52 для РГ ОГК. Признаки застоя, такие как увеличение сердца, перераспределение сосудов и наличие плеврального выпота, чаще выявлялись при КТ ОГК и имели лучшее межэкспертное согласование по сравнению с рентгенографией. Чувствительность КТ ОГК для диагностики острой сердечной недостаточности была выше, чем у рентгенографии (75% против 67% для первичного исхода). Специфичность КТ ОГК также была выше (96% против 91%). Ключевым результатом исследования стало то, что легочный застой, выявленный при КТ, имел значительно более сильную связь с диагнозом острой сердечной недостаточности по сравнению с рентгенографией грудной клетки. Авторы объясняют это тем, что на КТ можно более точно выявить даже

незначительные признаки легочного застоя, которые могут быть упущены при рентгенографии.

В первой описанной в литературе работе по ДДИ авторы применили технологию ДДИ как на животных, так и на пациентах, страдающих СН [18]. Эксперимент начали с использования 6 свиней с СН, вызванной созданной моделью инфаркта миокарда, после чего животных исследовали дважды – с моделированной объемной перегрузкой жидкостью и после введения мочегонных препаратов. В клиническую часть было включено 24 пациента с ОДСН и 5 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы. Как на животных, так и в исследованиях с пациентами с СН сравнение проводилось с помощью КТ ОГК, которая является наиболее точным способом измерения уровня жидкости в легких в единицах Хаунсфилда (Hounsfieldunits, HU). Согласно представленным данным, в первой части исследования была выявлена высокая степень согласованности между двумя методами обследования, о чем свидетельствует коэффициент интерклассовой корреляции 0,95.

Во второй части получен результат корреляции Пирсона 0,86 (95% ДИ 0,68–0,94 и величина показателя $R^2 = 0,74$). Авторы заключают, что технология ДДИ дает возможность точно определить уровень жидкости в легких, что может быть полезно для мониторинга пациентов с СН.

В последующей исследовательской работе, проведенной О. Amir и соавт. [19], была произведена валидация технологии ДДИ для оценки содержания жидкости в легких. В исследовании участвовал 31 пациент, среди которых у 16 имелась ОДСН, в то время как у других 15 не было данного диагноза. Исследователи оценивали точность данных, полученных с помощью технологии ДДИ, путем сравнения результатов измерения содержания жидкости в легких с данными, полученными при проведении КТ ОГК. Анализ результатов КТ ОГК проводился специалистом, не имевшим доступа к персональным данным пациентов и результатам исследования с использованием технологии ДДИ.

В ходе проведенного исследования было установлено, что среднее содержание жидкости в легких, оцененное с использованием КТ ОГК, составило

$34,9 \pm 9,6\%$, в то время как данные, полученные с помощью системы ДДИ, показали значение $33,8 \pm 9,2\%$. Рассчитанная внутриклассовая корреляция составила 0,90, что указывает на высокую связь между результатами обоих методов измерения. При применении регрессионного анализа коэффициент корреляции достиг 0,94, демонстрируя еще более тесную связь между данными. Было обнаружено статистически значимое различие ($p < 0,001$) в показателях содержания жидкости в легких между пациентами с ОДСН и пациентами без ОДСН как при использовании КТ ОГК, так и при применении ДДИ. Средние значения содержания жидкости в легких, полученные с помощью обеих методик, были сопоставимы, что указывает на высокую корреляцию результатов измерений жидкости в легких между КТ ОГК и системой ДДИ. Содержание жидкости в легких у пациентов с ОДСН составляло 40,7 и 39,8% по данным КТ ОГК и ДДИ соответственно, в то время как у пациентов без ОДСН показатели составили 28,7 и 27,3% по данным этих же методов.

В 2017 году были опубликованы результаты исследования, в котором был изучен опыт использования технологии ДДИ для мониторинга эффективности лечения СН с целью уменьшения числа повторных госпитализаций пациентов с данным заболеванием [86]. В это исследование были включены 50 пациентов, преимущественно мужчины (62%) с III ФК по NYHA (74%), с ФВ более 40%. Использование системы ДДИ начиналось на стационарном этапе, однако данные ослеплялись для врачей и не влияли на непосредственные медицинские решения. После выписки пациенты самостоятельно ежедневно проводили обследование с использованием ДДИ, и результаты передавались врачам для возможной коррекции терапии. Количество госпитализаций за период до и после амбулаторного наблюдения использовалось для сравнения эффективности (3 месяца до начала исследования и 3 месяца после). Длительность наблюдения пациентов в среднем составила $83,0 \pm 25,4$ дня. Было показано, что частота повторных госпитализаций из-за СН уменьшилась с 0,30 события на пациента за 3 месяца до использования ДДИ до 0,04 события во время использования (снижение на 87%) и затем возросла до 0,19 события после прекращения

использования ДДИ (увеличение на 79%). Относительный риск повторной госпитализации при использовании ДДИ был существенно ниже, чем до или после использования ($p = 0,01$ и $0,037$ соответственно). Врачи вносили корректировки в терапию в случаях превышения нормального уровня жидкости в легких, что, как считают авторы, способствовало улучшению результатов и снижению повторных госпитализаций.

N. Uriel и соавт.[87] было проведено сравнение результатов оценки водного баланса у пациентов с ХСН с использованием системы ДДИ и давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) как наиболее достоверного метода оценки клинического контроля гидратации.

В рамках работы были включены 139 пациентов с СН. Оценка корреляции между ДЗЛА и параметрами ДДИ была выбрана в качестве основного критерия с использованием коэффициента Пирсона. Кроме этого, исследовали чувствительность и специфичность технологии ДДИ, сравнивая ее с пороговыми значениями ДЗЛА (> 18 мм рт. ст. и < 15 мм рт. ст.), которые являются важными для коррекции терапии. Результаты показали положительную корреляцию между показателями ДДИ и ДЗЛА ($r = 0,492$; $p < 0,001$). При делении пациентов на группы с повышенным или нормальным ДЗЛА и высокими или нормальными значениями ДДИ соответствие между обеими методиками диагностики было установлено у 81,3% пациентов.

Кроме того, ДДИ демонстрирует высокую отрицательную прогностическую ценность для диагностики легочной гипертензии. Было установлено, что значения ДДИ менее 34% в 94,9% случаев соответствовали пониженному ДЗЛА. Однако при использовании порогового значения ДЗЛА 15 мм рт. ст. для диагностики легочной гипертензии (ЛГ) отрицательная прогностическая ценность ДДИ снижалась до 82,1%. Исследование также показало, что чувствительность и специфичность технологии ДДИ составили 90,7 и 77,1% соответственно. Для дополнительной оценки взаимосвязи между показателями ДДИ и ДЗЛА в исследование были включены пациенты после трансплантации сердца, у которых отсутствовали нарушения кровообращения. Участники исследования с

трансплантацией сердца демонстрировали уровень ДДИ, соответствующий ДЗЛА 18 мм рт. ст. и выше, с той же частотой, что и у пациентов без трансплантации.

Позднее группа исследователей под руководством W.T. Abraham опубликовала результаты проспективного рандомизированного клинического исследования SMILE [88]. Основная цель работы заключалась в использовании системы ДДИ для определения уровня жидкости в легких у пациентов с ОДСН после госпитализации. Участники исследования вели себя в соответствии с рекомендациями, основанными на измерениях уровня жидкости в легких, сделанных по предварительно утвержденному протоколу.

Сравнительной группой выступали пациенты, проходившие стандартное амбулаторное лечение. Были проанализированы 268 человека, 135 из которых входили в основную группу и 133 в контрольную. Половину участников составили женщины, ФВ ЛЖ у 29% пациентов составила 40% и более. Продолжительность наблюдения пациентов в среднем составила $6,1 \pm 3,4$ месяца. Результаты показали, что у пациентов, находившихся в основной группе, риск повторных госпитализаций был на 48% ниже по сравнению с контрольной группой, независимо от ФВ ЛЖ ($p = 0,01$). Кроме того, значительно меньше было количество дней повторных госпитализаций в основной группе ($p = 0,006$). Таким образом, срок между первой выпиской и повторной госпитализацией был короче в контрольной группе ($p = 0,01$). Несмотря на эти данные, статистически значимой разницы в уровне смертности между группами обнаружено не было.

В 2021 году были опубликованы две статьи, которые исследовали применение технологии ДДИ в стационарном и амбулаторном звене системы оказания помощи пациентам с СН. В одном из пилотных исследований, проведенном исследователями D. Bensimhon с соавт. [89], участвовали 108 пациентов, из которых у 60 (основная группа) условием для выписки из стационара был показатель ДДИ менее 39%.

Для группы сравнения (48 пациентов) также были проведены измерения посредством ДДИ, однако эти результаты не учитывались при принятии решения о выписке пациентов. Основной целью данного исследования было определить

долю пациентов, у которых на момент выписки из стационара наблюдались признаки остаточного застоя в легких, а также оценить частоту повторной госпитализации через 30 и 90 дней после выписки в зависимости от показателей ДДИ на момент выписки.

Результаты показали, что у 32% пациентов в день выписки показатели ДДИ были 39% и выше, и у 12% были отмечены значения от 36 до 38%, что свидетельствует о возможной субоптимальной диуретической терапии перед выпиской. Что касается повторной госпитализации, небольшой размер выборки и низкая частота повторных госпитализаций в контрольной группе сделали оценку корреляции показателей ДДИ с риском повторной госпитализации затруднительной. Однако сравнение контрольной и группы сравнения выявило некоторые тенденции.

Было обнаружено, что в группе сравнения частота повторной госпитализации в течение первых 30 дней составила 4,2%, в то время как в основной группе она была ниже – 1,7%. Однако через 90 дней ситуация изменилась, и частота повторной госпитализации в основной группе (16,7%) превысила показатель группы сравнения (12,5%). Дополнительно был проведен анализ среди пациентов с показателем ДДИ $\geq 39\%$ на момент планируемой выписки. В этой подгруппе ни один пациент не был повторно госпитализирован в течение 30 дней, в то время как в группе сравнения 11,8% пациентов нуждались в повторной госпитализации. На 90-й день уровень повторной госпитализации составил 9,1% в основной группе и 23,5% в контрольной группе. Эти результаты указывают на то, что пациенты с показателем ДДИ $\geq 39\%$ при выписке имели более высокий риск повторной госпитализации по сравнению с пациентами, у которых показатель ДДИ был ниже 39%. Авторы предлагают использовать показатель ДДИ в качестве критерия готовности к выписке для снижения риска повторной госпитализации.

В 2021 году А. Lala с соавт. [90] провели исследование, в котором изучалось влияние однократного использования системы ДДИ у пациентов с ХСН в амбулаторных условиях. В рамках данного ретроспективного исследования

приняли участие 220 пациентов, большинство из которых были мужчины с III–IV ФК. После выписки из стационара 80 пациентов использовали систему ДДИ для оценки своего волемического статуса. На основании полученных данных проводилась коррекция диуретической терапии: при разных уровнях показателей системы ДДИ решались различные вопросы лечения. Например, если показатели составляли менее 20%, терапия временно прекращалась. При значениях от 21 до 35% дозы диуретиков не менялись. При значениях ДДИ в диапазоне от 36 до 45% дозы диуретических препаратов увеличивались, и пациенты направлялись на повторный визит через 1 неделю. Значения ДДИ от 46% и выше свидетельствовали о необходимости внутривенного введения петлевых диуретиков или госпитализации пациента. Применение технологии ДДИ привело к снижению частоты повторной госпитализации в течение 30 дней.

В группе пациентов с использованием ДДИ повторная госпитализация требовалась в 2,6% случаев в сравнении с 11,8% в группе контроля. Важно отметить, что общая частота повторных госпитализаций по всем причинам также снизилась в группе, где была применена ДДИ, – 6,5% против 14,1%. Таким образом, применение ДДИ снижает конечные комбинированные точки, к которыми относится смертность и повторные госпитализации в течение первого месяца после выписки из стационара. Авторы исследования отмечают, что в группе пациентов, где использовалась ДДИ, более часто осуществлялась корректировка схемы лечения по сравнению с группой без данной технологии – 69,1% против 55,7%.

Исследователи Rafique Z. и соавт. [91] представили работу в виде проспективного исследования, проводившегося в отделении неотложной помощи. В исследование были включены пациенты с жалобами на одышку неизвестной этиологии. Всего было включено 135 больных, 12 из которых были исключены по различным причинам, наиболее важными из которых в данном контексте являются высокий ИМТ (2 человека – 1,5%) и плохой сигнал ДДИ (4 пациента – 2,9%). Средний возраст составил $57,2 \pm 12$ лет, 59% – мужчины. Цель исследования заключалась в определении точности ДДИ для выявления отека

легких у пациентов, поступающих в отделение с недифференцированной одышкой. У всех пациентов, включенных в исследование, отек легких оценивался с помощью ДДИ. Отдельно факт наличия отека легких был установлен двумя врачами, независимо просматривавшими полную медицинскую карту каждого пациента (включая клиническую картину, визуализацию, лабораторные данные и т.д.) без знания результатов ДДИ. Используя рекомендуемый производителем пороговый уровень 35%, ДДИ выявил отек легких у 30 из 38 пациентов с чувствительностью 79,5% (ДИ 63,5–90,5%), специфичностью 61,8% (ДИ 61,8–81,8%). За оптимальное пороговое значение ДДИ был взят показатель 37%, что продемонстрировало чувствительность 79,5% (95% ДИ: 63,5–90,5%) и специфичность 72,6% (95%, ДИ 61,8–81,8%), положительная прогностическая ценность составила 57,4%, а отрицательная – 88,4%. Общая диагностическая точность ДДИ по этим показателям составила 74,8%, тогда как при оптимизации для максимальной специфичности ДДИ (порог 41%) достиг специфичности 90,5% и диагностической точности 84,6%. Таким образом, авторы пришли к выводу, что метод ДДИ обладает умеренной чувствительностью и специфичностью для выявления отека легких у пациентов с одышкой неизвестной этиологии.

Кроме оценки применения ДДИ у пациентов с СН, представлено исследование, посвященное оценке альтернативного метода остаточного застоя в легких, вызванного митральной регургитацией после применения MitraClip. Исследование, проведенное Imamura Т. и соавт. [92], посвящено резидуальной митральной регургитации, которая может привести к увеличению заболеваемости и смертности из-за застоя в легких и СН. Точная оценка степени остаточной митральной регургитации после процедуры важна для стратификации риска и определения дальнейшего вмешательства. Однако количественная оценка остаточной митральной регургитации с помощью стандартной ЭХО КГ может быть затруднена из-за наличия «двойных» струй регургитации. Целью исследования было оценить пользу ДДИ для количественной оценки застоя в легких у пациентов, перенесших чрескожную пластику митрального клапана с помощью системы MitraClip. В исследование были включены 13 пациентов,

перенесших процедуры MitraClip. Средний возраст пациентов составил 74 года (IQR 65–81 год), из которых 7 пациентов (54%) мужчины. Измерения посредством ДДИ были получены непосредственно перед процедурой MitraClip. Через неделю пациентам проводилась ЭХО КГ для визуальной оценки тяжести остаточной регургитации, а также повторные измерения ДДИ и инвазивная катетеризация правых отделов сердца для измерения ДЗЛА. Была проанализирована корреляция между значениями ДДИ после MitraClip и измерениями ДЗЛА. Медианное значение ДДИ до применения MitraClip составляло 29% (IQR, 27–33%). После процедуры значения ДДИ снизились и составили 28% (IQR, 22–29%), однако оставались повышенными у трех пациентов, несмотря на отсутствие / легкую предполагаемую остаточную регургитацию. По данным ЭХО КГ, у 8 пациентов (62%) отсутствовала или была умеренная резидуальная митральная регургитация, а у 5 пациентов (38%) – умеренная регургитация. Инвазивные гемодинамические измерения выявили среднее ДЗЛА 13 мм рт. ст. с IQR 10–18 мм рт. ст. Между значениями ДДИ и ДЗЛА наблюдалась умеренная корреляция ($r = 0,73$, $p = 0,004$), что указывает на то, что ДДИ может отслеживать изменения легочного давления. Значения ДДИ показали умеренную корреляцию с непосредственно измеренным ДЗЛА и позволили обнаружить изменения после применения MitraClip независимо от ЭХО КГ.

Целью следующего исследования, проведенного Izumida T. и соавт. [93], явилось изучение связи между значениями ДДИ и ИМТ. Значения ДДИ дают оценку процентного содержания жидкости в легких, однако степень застоя в легких, видимая на РГ ОГК по оценке расчета индекса перегрузки (CSI), потенциально может повлиять на значения ДДИ. Чтобы учесть этот возможный эффект, значения ДДИ были проиндексированы с использованием модифицированного CSI. Этот этап индексации был направлен на нормализацию значений ДДИ на основе степени застоя в легких, наблюдаемой на РГ ОГК. Это было сделано для получения значений ДДИ, скорректированных с учетом степени перегруженности РГ ОКГ, что позволило более точно сравнить взаимосвязь между ДДИ и индексом массы тела (ИМТ). CSI измеряли путем оценки степени

застоя в 6 областях – верхних, средних и нижних отделах легких с обеих сторон на рентгенограмме. Ключевые моменты CSI на рентгенограммах грудной клетки. Застой в каждой области оценивался по 4-балльной шкале от 0 (норма) до 3 (интенсивный отек). Всего в исследование были включены 436 пациентов. Пациенты были разделены на 4 группы по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

1. Группа с пониженной массой тела ($\text{ИМТ} < 18,5$).
2. Группа с нормальным весом ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 24,9$).
3. Группа с избыточной массой тела ($25,0 \leq \text{ИМТ} < 29,9$).
4. Группа ожирения ($30,0 \leq \text{ИМТ}$).

Интересным явился тот факт, что сравнения между группами выявили значительные различия в их средних индексированных показаниях ДДИ. Лица с недостаточным весом, как правило, имели самые низкие значения по сравнению с другими. Кроме того, наблюдалась небольшая положительная корреляция между значениями ДДИ и CSI как в когорте с пониженной массой тела ($r = 0,276$, $p = 0,034$), так и в других группах, не входящих в группу с пониженной массой тела ($r = 0,334$, $P < 0,001$). Авторы статьи подчеркивают, что клиницисты должны учитывать массу тела пациента при интерпретации результатов ДДИ, поскольку значения могут не коррелировать напрямую с тяжестью застоя у людей с недостаточным весом. Кроме того, представлен случай, когда у пациента был низкий ИМТ $15,5 \text{ кг/м}^2$. Несмотря на признаки ВЗЛ на РГ ОГК, о чем свидетельствует относительно высокий показатель CSI, равный 0,83, индексированное значение ДДИ у пациента было низким – 21,6%. Это предполагает, что низкий ИМТ пациента мог повлиять на абсолютные показания ДДИ, независимо от истинного уровня жидкости в легких. Таким образом, ДДИ применим к пациентам с недостаточным весом, но с некоторыми ограничениями, о которых следует знать в отношении первоначального диапазона валидации.

Исследование Olesen A. [94] было направлено на то, чтобы выяснить, превосходит ли ДДИ другие методы исследований, такие как ЭХО КГ, УЗИ легких и определение NT-proBNP у пациентов с ОДСН. В исследование были

включены 97 пациентов с одышкой из отделения неотложной кардиологии, которым проводилось ДДИ, КТ ОГК, ЭХО КГ, РГ ОГК, УЗИ легких, определение NT-proBNP и клиническая оценка в течение в среднем через 4,8 часов после поступления. Значения ДДИ выше 35% считались положительными для ВЗЛ. У 39 пациентов (40%) была диагностирована ОДСН, из них у 21 выявлен застой в легких по данным КТ ОГК. Ожидаемым в работе явился тот факт, что пациенты, у которых были диагностированы ОДСН и признаки застоя жидкости в легких при КТ ОГК, имели более высокие средние значения ДДИ (38%) по сравнению с пациентами, у которых не было СН (28%) ($p < 0,001$). Пациенты, у которых были клинические проявления ОДСН, но не было выявлено застоя в легких по данным КТ ОГК, имели среднее значение ДДИ 30%, аналогичное пациентам без СН (28%), $p = 0,07$. Чувствительность ДДИ к ОДСН составила 46%, а специфичность – 88%. Согласно ROC-анализу, диагностическая точность ДДИ для выявления ОДСН была аналогична шкале Бостона (AUC 0,88) и шкале УЗИ легких (AUC 0,74) при выявлении ОДСН. Таким образом, значения AUC позволяют предположить, что ДДИ показал себя достаточно хорошо, но не превосходил другие протестированные диагностические методы. Кроме того, результаты показывают, что ДДИ работает так же, как и другие тесты, при выявлении СН в целом, но лучше выявляет пациентов с застоем легких, наблюдаемым при КТ ОГК.

Y. Sattar и соавт. в 2021 году [95] провели метаанализ исследований, направленных на оценку эффективности технологии в предотвращении повторной госпитализации пациентов. Были проанализированы семь работ, опубликованных с 2017-го по 2021 год, с общим участием 985 человек, из которых 63,8% составляли мужчины. В ходе проведения метаанализа исследований было выявлено, что использование технологии ДДИ значительно сокращает число повторных госпитализаций у пациентов с ОДСН.

Показано, что использование ДДИ сопровождалось уменьшением частоты повторных госпитализаций на 58% в течение 90 дней после выписки из стационара и на 64% в течение 30 дней. В целом, среди пациентов, включенных в исследование, общее снижение повторных госпитализаций составило 60% ($p < 0,0001$).

Ниже кратко описаны четыре исследования, посвященные применению технологии ДДИ у пациентов с СН. Первая работа, проведенная N. Murphy и соавт. [96], описывает применение различных медицинских устройств для управления пациентами с СН на амбулаторном этапе, в том числе устройство для неинвазивного измерения импеданса с целью обнаружения ВЗЛ. Исследование также подчеркивает сопоставимость результатов обследования системой ДДИ с результатами КТ ОГК, положительное воздействие технологии ДДИ на частоту повторных госпитализаций и необходимость использования этой медицинской системы для оценки готовности пациентов к выписке из больницы и снижения частоты их повторной госпитализации.

Позднее W.T. Abraham с соавт. опубликовали обзорную работу о мониторинге пациентов с ХСН [78], где основное внимание было уделено выявлению и контролю отека синдрома, который играет ключевую роль в состоянии СН, независимо от ФВ ЛЖ.

Согласно имеющимся данным, на сегодняшний день лишь две технологии демонстрируют необходимые показатели точности и клинической применимости для оценки застоя жидкости: имплантируемый гемодинамический монитор CardioMEMS и система ДДИ.

Основные характеристики системы ДДИ, такие как возможность установки сенсоров поверх одежды, быстрое измерение в течение 90 секунд и возможность использования как в амбулаторных, так и стационарных условиях, делают ее перспективным инструментом для управления течением СН. Использование системы ДДИ имеет значительное влияние на конечные точки, такие как частота повторных госпитализаций и готовность к выписке из стационара у пациентов с ХСН. Это означает, что мониторинг и контроль застоя жидкости с помощью этой системы может значительно снизить вероятность повторных госпитализаций и облегчить процесс выписки из стационара.

Авторы отмечают простоту использования и возможность обучения среднего медицинского персонала применению данной методики. Более того, в статье упоминается о «домашнем» варианте устройства, который после

соответствующего обучения может использоваться самим пациентом для ежедневного мониторинга состояния. При этом важно, чтобы полученные данные передавались ответственному медицинскому персоналу для коррекции лечения в случае выявления отклонений от нормы.

Заключительный обзорной статьей является статья исследователей из ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России [97]. Авторы описывают, что контроль волемии у пациентов с ОДСН является ключевым фактором в управлении, и предлагают использовать различные неинвазивные методы для этой цели. В статье описана технология ДДИ, которая позволяет быстро, неинвазивно, количественно измерить содержание жидкости в легких, и приводятся упоминания о возможности использования ДДИ в оптимизации плана лечения и снижения числа повторных госпитализаций пациентов с ОДСН. Технология ДДИ представляет собой многообещающий неинвазивный подход к диагностике и мониторингу пациентов с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Авторы упоминают результаты клинических исследований, которые показывают позитивные результаты в снижении риска повторных госпитализаций у пациентов с ОДСН. Кроме того, представляются важные аспекты оптимизации определения волемического статуса, современные методы диагностики и подчеркивается значимость контроля волемии в управлении пациентами с ОДСН.

Стоит отметить, что в недавно завершившемся исследовании DEFINE-HF [98] изучалось влияние дапаглифлозина на объем жидкости в легких у пациентов с СНнФВ. В исследовании использовался метод ДДИ в качестве оценки волемического статуса. Применение дапаглифлозина привело к статистически значимому снижению объема жидкости в легких, измеренного с помощью ДДИ, по сравнению с плацебо. Данные ДДИ коррелировали с клиническими исходами, такими как улучшение симптомов СН и КЖ пациентов. Таким образом, метод ДДИ продемонстрировал свою эффективность в оценке влияния препарата дапаглифлозина на объем жидкости в легких у пациентов со стабильным течением СН.

Выводы по 1 главе

ОДСН является актуальной проблемой современной кардиологии. Неблагоприятные исходы и значительные затраты, связанные с частой госпитализацией пациентов с данным диагнозом, указывают на необходимость разработки четких диагностических критериев и оптимизации подходов к лечению данного состояния. Выбор оптимального метода количественного выявления застоя у пациентов с ОДСН остается по-прежнему предметом для дискуссий. Новый метод, основанный на диэлектрическом исследовании, может оказаться одним из способов решения данной проблемы. Применение метода ДДИ в определении волемического статуса у пациентов с ОДСН представляется важным по нескольким причинам. Во-первых, ОДСН представляет собой состояние, требующее неотлагательного медицинского вмешательства, и контроль волемии играет ключевую роль в улучшении клинических исходов. Во-вторых, технология ДДИ на амбулаторном этапе у пациентов с ОДСН может быть полезной и безопасной для поддержания нормального уровня жидкости в легких, что в итоге приводит к снижению частоты повторных госпитализаций. Кроме того, система ДДИ позволяет оптимизировать схемы лечения, что способствует улучшению их клинического состояния, предотвращая несвоевременную выписку пациентов из стационара с имеющимся остаточным застоем.

Согласно результатам проведенных исследований, ДДИ является не только эффективным и безопасным инструментом для оценки ВЗ, но и может играть существенную роль в определении готовности для выписки и мониторингу пациентов с ОДСН.

Таким образом, данное исследование направлено на сравнение эффективности метода ДДИ с «золотым стандартом» определения застоя в легких – КТ ОГК и его применение в реальной клинической практике для пациентов с ОДСН с целью оценки влияния терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, на течение заболевания и определение значимости этой методики в решении конкретных задач при ведении пациентов с данным симптомокомплексом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Данное исследование проведено в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом (протокол № 273 от 22 ноября 2021 г.).

Исследование выполнялось в два этапа. В первый этап были включены 33 пациента, госпитализированных по причине ОДСН (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование ($n = 33$)

Показатель	Значение
Пол:	
Женщины, n (%)	14 (39%)
Мужчины, n (%)	19 (53,5%)
ФК, n (%)	III ФК – 30 (90,9%) IV ФК – 3 (9,09%)
Возраст, лет	62 [57; 69]
САД, мм рт. ст.	116 $\pm$ 15
ЧСС, уд/мин	77,1 $\pm$ 13,0
СД, n (%)	13 (39,3%)
Фибрилляция предсердий:	
Пароксизмальная, n (%)	4 (12,1%)
Персистирующая / постоянная, n (%)	19 (57,5%)
Длительность ХСН, годы	4 [1; 8]
ФВ ЛЖ, %	32 [22; 44]
NT-proBNP, пг/мл	3120 [1389; 5279]

Примечание: ФК – функциональный класс; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NT-proBNP–N – терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Параметры, приводимые в таблице, представлены в виде M (sd) и Me [Lq ; Uq], где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, Lq ; Uq – межквартильный размах.

Критерии включения в исследование:

1. Добровольное согласие, подписанное участником, включает полную информацию о предполагаемых аспектах исследования.
2. Кандидаты старше 18 лет.
3. Острая декомпенсация сердечной недостаточности независимо от фракции выброса левого желудочка.
4. Отсутствие противопоказаний для проведения компьютерной томографии.
5. Особенности телосложения, подходящие для измерения волемического статуса методом ДДИ.
6. Уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 300 пг/мл.

Критерии невключения в исследование:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения.
3. Рост менее 155 см или более 190 см.
4. Физическая деформация грудной клетки или повреждение, которые могли помешать правильному позиционированию датчиков.
5. Врожденные пороки сердца или внутригрудное объемное образование, которые могли изменять анатомическое строение правого легкого (декстрокардия и рак легкого).

2.1.1 Структура первого этапа исследования

Первая часть исследования была направлена на оценку точности определения волемического статуса методом ДДИ в сравнении с КТ ОГК, которая является «золотым стандартом» для диагностики застоя в легких у пациентов с ОДСН.

«Пациентам проводилось определение волемического статуса методом ДДИ, КТ ОГК и РГ ОГК как в день госпитализации, так и в день предполагаемой

выписки из стационара, также оценивалась динамика NT-proBNP. Определение волемического статуса методом ДДИ в день предполагаемой выписки проводилось сначала в покое, а затем после теста 6-минутной ходьбы. С помощью специального программного обеспечения, которое позволяет использовать полуавтоматические инструменты для определения средней плотности ткани легких (СПТЛ), измерения ДДИ сравнивались с данными КТ» [15]. Структура данного исследования иллюстрирована на рисунке 3.

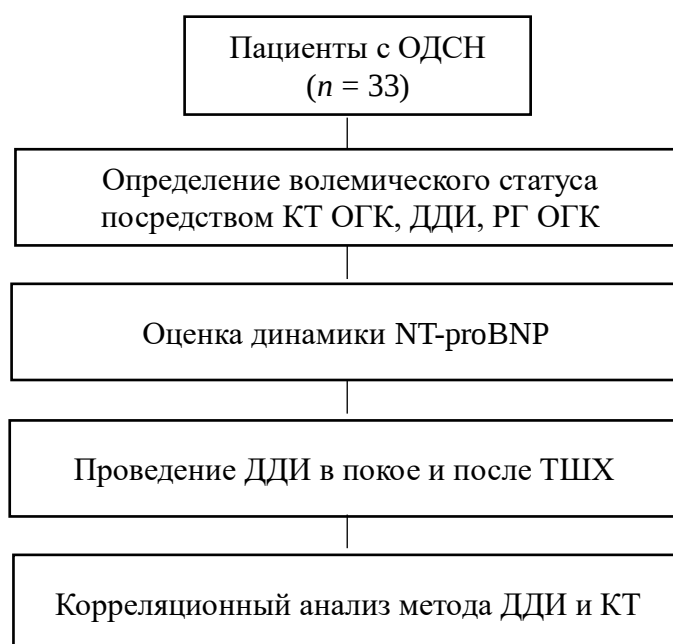


Рисунок 3 – Дизайн первого этапа исследования

Результаты средней плотности ткани легкого из единиц Хаусфилда (НУ) конвертировали в уровень жидкости (УЖ%), что позволило сравнить их с показателями ДДИ.

2.1.2 Структура второго этапа исследования

В ходе второго этапа исследования 148 пациентов были разделены на две равные группы: первая группа включала 74 пациента, у которых определение волемического статуса проводилось стандартными методами, а терапия

основывалась на существующей клинической практике, данных РГ ОГК и клинических изменениях в состоянии здоровья (группа контроля), в то время как второй группе, состоящей также из 74 пациентов, определение волемического статуса в дополнении к стандартным методам проводилось методом ДДИ, а готовность к выписке из стационара определялась в том числе достижением целевых значений данного показателя (группа применения ДДИ). Дизайн исследования представлен на рисунке 4.



Рисунок 4 – Дизайн второго этапа исследования [106]

Примечание: Данные опубликованы в статье [107]

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование ($n = 148$) представлена в таблице 2.

В обеих группах преобладали лица мужского пола (79,7 и 68,9% соответственно). Средний возраст составил $62 \pm 9,5$ в группе 1 и 65 ± 12 в группе 2. В обеих группах медиана фракции выброса была сниженной и составила 31 (27–40) в группе 1 и 33 (27–50) в группе 2 соответственно.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование ($n = 148$)

Параметры	Группа контроля ($n = 74$)	Группа применения ДДИ ($n = 74$)	p
Возраст, лет**	62 $\pm$ 9,5 (59–65)	65 $\pm$ 12 (62–68)	0,164
Мужской пол, n (%)	59 (79,7%)	51 (68,9%)	0,187
ФК ХСН, n (%):			
III ФК ХСН, n (%)	66 (89,2%)	68 (91,9%)	0,780
IV ФК ХСН, n (%)	8 (10,8%)	6 (8,1%)	0,780
Длительность ХСН, лет*	4,5 (3–6)	4 (1–6)	0,149
ФВ ЛЖ, %*	31 (27–40)	33 (27–50)	0,168
ГБ, n (%)	54 (73%)	57 (77%)	0,646
СД 2 тип, n (%)	28 (37,8%)	23 (31,1%)	0,525
ИМ, n (%)	34 (45,9%)	32 (43,2%)	0,841
ФП, n (%)	54 (73%)	43 (58,1%)	0,148
Пароксизмальная форма, n (%)	20/54 (37%)	13/43 (30,2%)	0,321
Постоянная форма, n (%)	34/54 (63%)	29/43 (67,4%)	0,543
ФВ ЛЖ, n %*	31 (27–40)	33 (27–50)	0,168
ЧСС, уд/мин*	74 (60–78)	75 (68–85)	0,051
САД, мм. рт. ст.*	110 (104–120)	112 (106–130)	0,196
ДАД, мм. рт. ст.*	70 (64–74)	70 (66–80)	0,115
ИМТ, кг/м ² **	30,4 $\pm$ 7,4 (28,6–32,1)	29,8 $\pm$ 5,7 (28,5–31,1)	0,933
Вес, кг*	91 (80–105)	90 (78–103)	0,487

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

Данные представлены как абсолютное число (%), *медиана (Me), интер-квартильный размах (Q1–Q3), **средняя (M) $\pm$ стандартное отклонение, 95% доверительным интервалом (ДИ).

Пациентам во второй группе дополнительно проводилось определение волемического статуса с использованием метода ДДИ с дальнейшей коррекцией терапии. Начальная доза диуретической терапии составляла как минимум 40 мг фуросемида в зависимости от выраженности симптомов и дозировки мочегонных препаратов, принимавшихся амбулаторно. В группе 1 коррекция дозы

диуретической терапии проводилась, основываясь на клиническом статусе пациента. В группе 2 коррекция диуретической терапии проводилась в зависимости от показателей, полученных путем ДДИ. Терапия интенсифицировалась, если показатель ДДИ не отличался от исходного, либо ослаблялась (перевод на пероральную терапию) в случае получения динамики показателей в сторону уменьшения процентного показателя.

Измерения проводились в день госпитализации до начала диуретической терапии, на 3–5-й день пребывания в стационаре (при субкомпенсации) и в день выписки из стационара (при компенсации). Критериями компенсации пациента являлись улучшение клинического состояния пациента, уменьшение степени венозного застоя по данным РГ ОГК, выраженности одышки, отсутствие отеков нижних конечностей, снижение веса и получение показателя ДДИ менее 35%.

В день предполагаемой выписки проводилось определение волемического статуса методом ДДИ сначала в покое, а затем после ТШХ.

Пациенты с показателем ДДИ $\leq 35\%$ выписывались в плановом порядке. Показатель ДДИ $> 35\%$ на момент предполагаемой выписки определялся как признак недостаточной компенсации СН. Таким пациентам проводилась пролонгация госпитализации и усиление диуретической терапии. Ограничением в пролонгации и интенсификации терапии являлось повышение показателя креатинина, гематокрита и значимая тенденция к гипотонии.

Для оценки эффективности продленного лечения проводилось повторное измерение веса и ДДИ. Всем пациентам проводились клинические и лабораторные исследования, включая измерение АД, электролитов и креатинина сыворотки крови.

Срок наблюдения после выписки из стационара составил 6 месяцев. По истечении данного срока у пациентов проводился амбулаторный визит, в течение которого определялся клинический статус, частота повторных госпитализаций по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности, определялась динамика биомаркеров и выполнялось измерение ДДИ.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование пациентов

В рамках протокола исследования были проведены следующие стандартные клинические процедуры: опрос пациентов о наличии жалоб, сбор анамнеза, проведение физикального осмотра. В ходе осмотра особое внимание уделялось оценке ключевых жизненно важных показателей, таких как артериальное давление и частота сердечных сокращений. Помимо сказанного, были оценены отеки, водный баланс, одышка, вес и окружность грудной клетки. Последний параметр необходим для проведения измерений с помощью ДДИ.

Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью

В рамках проведения исследования по оценке качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью участникам был предложен Миннесотский опросник (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Опросник разделен на четыре главных подгруппы, освещающие разные аспекты жизни пациентов: физические возможности, эмоциональное состояние, медицинские и общие факторы. Всего включает в себя 21 вопрос. Шкала оценки изменяется от 0 до 5, где 5 – максимальное проявление симптомов, а 0 – отсутствие.

Общий итог по данной шкале дает возможность оценить течение ХСН, при этом более высокие баллы свидетельствуют о худшем качестве жизни пациента (таблица 3).

Таблица 3 – Опросник качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [99]

№	Вопросы	нет	очень мало	мало	умеренно	много	очень много
1	Отечность голеней и стоп	0	1	2	3	4	5
2	Необходимость отдыхать сидя или лежа в дневные часы	0	1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 3

№	Вопросы	нет	очень мало	мало	умеренно	много	очень много
3	Трудность при ходьбе или во время подъема по лестнице	0	1	2	3	4	5
4	Ограничения во время работы по дому	0	1	2	3	4	5
5	Невозможность дальних поездок	0	1	2	3	4	5
6	Нарушения сна в ночное время	0	1	2	3	4	5
7	Трудности во взаимоотношениях с членами семьи или друзьями	0	1	2	3	4	5
8	Ограничение возможности работать по профессии	0	1	2	3	4	5
9	Невозможность активного отдыха, занятия спортом	0	1	2	3	4	5
10	Невозможность полноценной половой жизни	0	1	2	3	4	5
11	Ограничение в диете	0	1	2	3	4	5
12	Ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5
13	Усталость, утомляемость, вялость	0	1	2	3	4	5
14	Необходимость нахождения в больнице	0	1	2	3	4	5
15	Расходы на лекарства	0	1	2	3	4	5
16	Побочное действие лекарств	0	1	2	3	4	5
17	Ощущение обременения семьи собой	0	1	2	3	4	5
18	Чувство беспомощности	0	1	2	3	4	5
19	Ощущение беспокойства	0	1	2	3	4	5
20	Снижение концентрации, памяти	0	1	2	3	4	5
21	Депрессия	0	1	2	3	4	5

Тест 6-минутной ходьбы

Для оценки влияния физической нагрузки на динамику застоя в легких всем участникам исследования дважды проводился ТШХ с последующим определением волемического статуса методом ДДИ. Перед пациентами стояла задача пройти максимально возможную дистанции за 6 минут (таблица 4). В случае возникновения у пациентов симптомов, таких как интенсивная одышка, усталость, головокружение, или других клинически значимых ухудшений

состояния исследователь имел право остановить тестирование. До начала прохождения теста и сразу после были проведены комплексные физиологические измерения для оценки адаптивных реакций организма, которые включали в себя оценку ЧСС, АД, сатурацию и ДДИ. С помощью 10-балльной шкалы Борга оценивалась выраженность одышки. Расстояние ходьбы определялось с помощью разметки на 30-метровом коридоре. ТШХ проводился пациентами исходно и в динамике через 6 месяцев.

Таблица 4 – Функциональный класс сердечной недостаточности и дистанция теста 6-минутной ходьбы. Адаптировано из [6]

Функциональный класс	Клиническая характеристика	Дистанция ТШХ, м
0	Удовлетворительная переносимость любой физической активности	≥ 551
I	Обычная физическая нагрузка не приводит к появлению усталости, одышки и сердцебиения	550–426
II	Обычная физическая нагрузка приводит к появлению усталости, одышки, сердцебиения	425–301
III	Удовлетворительное самочувствие в покое. Небольшая физическая нагрузка приводит к появлению усталости, одышки, сердцебиения	300–151
IV	Симптомы возникают в состоянии покоя. Любая физическая нагрузка приводит к дискомфорту	≤ 150

2.2.2 Лабораторные исследования

Для количественного определения sST2 в сыворотке крови применялась тест-система ThePresage ST2 Assay (CriticalDiagnostics, BC-1065E, USA). Для количественного определения ST2 производилось разведение образцов в 50 раз. Чувствительность тест-системы ThePresage ST2 Assay составила 0,5 нг/мл.

Для определения уровня NT-proBNP в сыворотке крови использовался твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный метод на аппарате Cobas e 411 Roche HITACHI (Япония), работающем по принципу «сэндвича», с применением наборов proBNP II. Измерения NT-proBNP проводились в диапазоне

от 5 до 35 000 пг/мл. Уровни NT-proBNP, превышающие 125 пг/мл, согласно клиническим рекомендациям, расценивались как критерий для диагностики ХСН. Анализ биомаркеров осуществлялся трижды: при поступлении пациентов в стационар, на этапе выписки и спустя 6 месяцев после наблюдения.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография

На аппарате «SHILLER CARDIOVITAT-2» (Швейцария) была выполнена запись ЭКГ для каждого пациента, при этом анализировалось 12 отведений. В ходе обследования внимание уделялось анализу различных нарушений ритма и проводимости сердца, включая оценку синусового ритма, а также фибрилляции или трепетания предсердий, измерение продолжительности интервалов, пауз и других значимых показателей.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

В течение суток проводилось мониторирование электрокардиограммы с применением трехканального прибора и программы «Astrocard HF-2», разработанной московским ЗАО «Медитек». Данная диагностическая процедура позволила анализировать такие показатели, как сердечный ритм и его вариабельность, различные виды эктопической желудочковой и наджелудочковой активности, значимые паузы в работе сердца и другие жизненно важные параметры.

Трансторакальная эхокардиография

В рамках исследования было выполнено ЭХО КГ с использованием ультразвуковой системы «Vivid E9» от компании GE Health Care, оснащенной электронным датчиком M5S-D. Обследование проходило согласно стандартным методикам, принятым Европейской ассоциацией эхокардиографии, включая

основные эхокардиографические позиции: парастернальные длинная и короткая оси, апикальная и субкисфоидальная позиции. В процессе диагностики использовались методы двухмерной эхокардиографии и цветового доплеровского картирования кровотока. Анализируемыми параметрами стали ЛЖ, согласно методу Симпсона в двухплоскостном режиме, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), размеры левого желудочка и размеры левого предсердия (ЛП).

Рентгенография органов грудной клетки

РГ ОГК была проведена на аппарате PhilipsMedia 65 Ср-Н в прямой и боковой проекциях в день поступления и в день планируемой выписки из стационара. Общая лучевая нагрузка от данных исследований составила 0,129 миллизивертов (мЗв). Оценивался венозный рисунок легких и структур, признаки альвеолярного и интерстициального отека в легких.

Компьютерная томография

КТ проводилась на томографе Canon Aquilion One 640 (толщина среза 0,5 мм, лучевая нагрузка менее 3 мЗв) в соответствии со стандартными правилами после подписания информированного согласия на проведение исследования. «Пациенты задерживали дыхание согласно протоколу проведения КТ. Результаты сканирования КТ ОГК сохранялись на диске и в последующем анализировались на рабочей станции томографа с использованием программного обеспечения для анализа томограмм легких (VolumeCalc), которое позволяет использовать полуавтоматические инструменты для определения СПТЛ. Средняя плотность ткани легкого определяется как среднее значение ослабления всех сигналов, относящихся к легким, и измеряется в числах Хаусфилда (HU)» [15].

«Различные ткани, в зависимости от плотности, по-разному поглощают излучение, поэтому в настоящее время для каждой ткани и органа установлен физиологический коэффициент абсорбции (КА) по шкале HU. Согласно этой шкале, КА воды принят за 0 HU; воздуха, имеющего наименьшую плотность, за -1000 HU. Ослабленное рентгеновское излучение каждого среза регистрируется

компьютером, суммируется и представляется в виде изображения исследуемой тканевой структуры. Плотность нижележащих отделов легких в силу гравитационного фактора несколько выше по сравнению с вышележащими участками» [15]. Так как не существует установленного порогового значения HU для нормально легкого и легкого с застоем, мы взяли нижний и верхний усредненный предел значения HU: -780 – для здорового легкого и -700 – для легкого с венозным застоем, опираясь на анализы на основе пороговых значений для различных заболеваний легких [100–103].

«Затем СПТЛ конвертировали в УЖ в процентных единицах по уравнению: $УЖ [\%] = (СПТЛ + 1000) / 10$, основанному на шкале HU, по которой 0 HU – значение для воды, 1000 HU – значение для воздуха; при этом большинство вокселей находятся между этими крайними значениями, т. к. содержат комбинацию воздуха и воды» [15].

Полученные по КТ ОГК значения УЖ затем корректировали в соответствии со средним объемом легких, полученным путем спирометрии, чтобы нивелировать вариабельность объема воздуха в легких во время задержки дыхания пациентом. Дополнительный объем воздуха рассчитывается как объем воздуха [см³] в легких при задержке дыхания во время проведения КТ минус объем воздуха в конце выдоха перед КТ. Корректировка выполняется с помощью следующего уравнения: скорректированное содержание жидкости по данным КТ = содержание жидкости по данным КТ [%] * объем легких / (объем легких – дополнительный объем воздуха/2). Данный подход обеспечил возможность сравнения результатов исследований с помощью ДДИ и КТ ОГК в одних и тех же единицах измерения (т.е. уровня жидкости в легких, выраженного в процентах). Формула и другие аспекты протоколов и расчетов прошли валидацию [102–105].

Спирометрия

Для регистрации объема воздуха в конкретный момент времени задержки дыхания пациенты дышали через спирометр (модель MIR Spirobank II Basic). «Это дало возможность коррекции объема воздуха в легких при проведении

сравнения соответствующих измерений КТ ОГК и ДДИ. Система ДДИ выполняет непрерывные измерения с высоким временным разрешением, что приводит к получению многочисленных измеренных значений (> 100) во время каждого дыхательного цикла, что, в свою очередь, требует внесения поправки на различия в количестве воздуха в легких между измерениями ДДИ и КТ ОГК. Спирометр позволил определить количество дополнительного воздуха в легких в той временной точке дыхательного цикла, в которой происходило КТ-сканирование, и, таким образом, позволил провести сравнение с методологически „чистым“ протоколом проведения данной процедуры» [15] (рисунок 5).

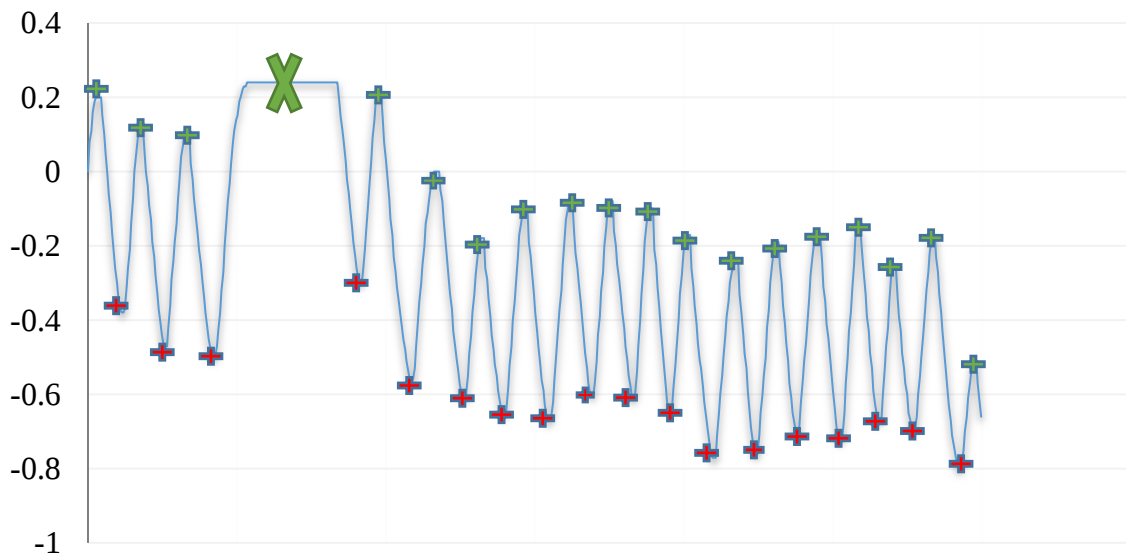


Рисунок 5 – Дыхательный профиль

Примечание: Конец вдоха отмечен зеленым, а конец выдоха — красным крестиками. КТ-сканирование было выполнено во время задержки дыхания. Время КТ-сканирования отмечено большим зеленым крестом на плоской линии сигнала [106].

2.3 Дистанционное диэлектрическое исследование

«Система ДДИ состоит из двух основных функциональных блоков: узла датчиков и прикроватной консоли. Узел датчиков включает датчики для груди и спины (круглый излучатель и приемник), которые крепятся на грудной клетке пациента. Датчики не требуют непосредственного контакта с кожей, позволяя

проводить измерения через одежду. Прикроватная консоль имеет встроенный компьютер и сенсорный дисплей» [97]. Устройство подключено к прикроватному монитору, который через 40 секунд анализирует данные. Нормальным считается содержание объема жидкости в легких от 20 до 35%. Диапазон значений ДДИ и его соответствие степени изменения волемического статуса представлен на рисунке 6.

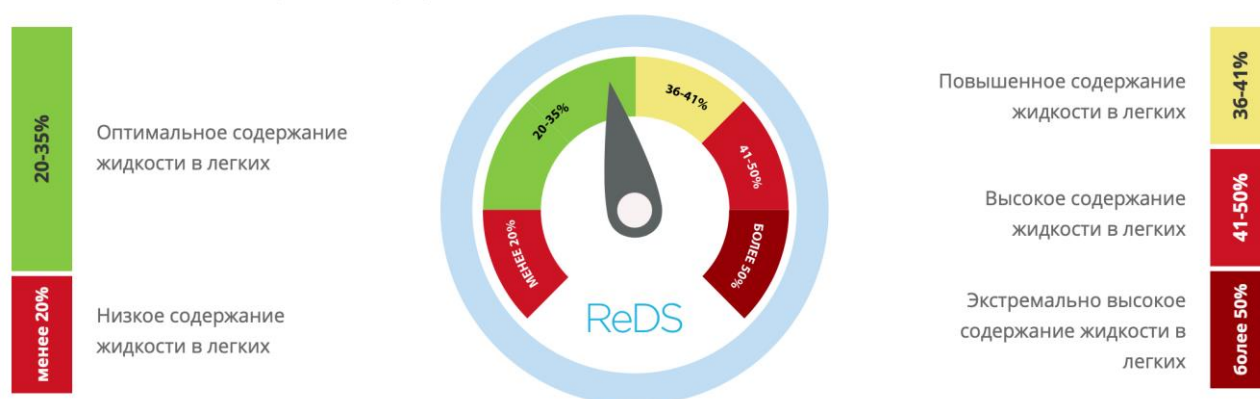


Рисунок 6 – Диапазон значений ДДИ и его соответствие показателям волемического статуса

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных первого этапа исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ Statistica 10 (StatSoftInc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Пирсона. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, представлены в виде $M (sd)$ и $Me [Lq; Uq]$, где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, $Lq; Uq$ – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

В ходе статистической обработки данных второго этапа исследования использовалась программа SPSS Statistics 23. Для проверки нормальности распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Показатели описательной статистики включали в себя среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ) для данных с нормальным распределением, а также медиану (Me) и межквартильный размах (от 25-го до 75-го процентиля – Q1 до Q3) для данных с аномальным распределением. Для сравнения связанных выборок при нормальной разнице в распределении использовался парный *t*-критерий, а при отклонении от нормы – критерии Уилкоксона и Фридмана. В случаях анализа несвязанных выборок критерий Манна-Уитни применялся при отсутствии нормального распределения, а *t*-критерий Стьюдента – при его наличии. Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применялся точный критерий Фишера. Для оценки диагностической значимости качественных признаков при прогнозировании количественных показателей использовался метод ROC-кривых. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка волемического статуса методами дистанционного диэлектрического исследования и компьютерной томографией органов грудной клетки и сравнение их точности

3.1.1 Клинико-инструментальная характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, включенных в исследование

В рамках решения поставленной задачи сравнения точности показателей ДДИ с данными, полученными посредством КТ ОГК, в первый этап исследования были включены 33 пациента, госпитализированных с ОДСН в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование была представлена в главе 2 (таблица 1).

3.1.2 Динамика показателей волемического статуса у пациентов исходно и на момент выписки из стационара

В таблице 5 приведены показатели венозного застоя, полученные путем проведения ДДИ, РГ ОГК при поступлении пациентов в стационар.

При поступлении, по данным КТ ОГК, значение НУ составило $735 \pm 64,1$. Содержание жидкости в легких, по данным ДДИ, в среднем при поступлении составило $37,1 \pm 5,3\%$ в положении сидя и $37,0 \pm 4,7\%$ – в положении лежа ($p = 0,797$). Так как статистической разницы между измерениями в разных положениях тела не выявлено, то в дальнейшем было принято решение использовать показатель, измеренный в положении сидя.

Таблица 5 – Показатели степени венозного застоя, измеренного РГ ОГК, ДДИ и КТ ОГК исходно ($n = 33$) [106]

Показатель	Значение
ДДИ, %	$37,1 \pm 5,3$
КТ ОГК, HU	$-735 \pm 64,1$
СПТЛ	$26,5 \pm 6,4$
РГ ОГК, ВЗЛ n (%)	0-я степень – 2 (6%) 1-я степень – 7 (21,2%) 2-я степень – 24 (72,2%)

Примечание: ДДИ – дистанционное диэлектрическое исследование; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; РГ ОГК – рентгенография органов грудной клетки; ВЗЛ – венозный застой в легких; СПТЛ – средняя плотность ткани легкого; HU – единицы Хаусфилда.

Параметры представлены в виде $M (sd)$, где M – среднее, sd – стандартное отклонение. Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты.

Данные опубликованы в статье [106].

При поступлении значения ДДИ превышали верхнюю границу нормы (т.е. были $\geq 35\%$) у 27 пациентов (78,8%), у 7 больных (21,2%) значения ДДИ были определены как $< 35\%$. При этом по клинико-инструментальным данным (объективный осмотр, РГ ОГК и КТ ОГК) наличие признаков гиперволемии не вызывало сомнений.

По данным РГ ОГК, у большинства пациентов определялись признаки венозного застоя 2-й степени. Тяжесть ОДСН была подтверждена повышением уровня NT-proBNP до 3120 [1389; 5279] пг/мл.

Повторно ДДИ проводилось на фоне активной мочегонной терапии на 5–7-е сутки госпитализации. К этому сроку отмечалась тенденция к снижению значения, измеренного ДДИ, как сидя, так и лежа – $34,4 \pm 4,5$, $34,6 \pm 3,6\%$ соответственно.

В день предполагаемой выписки из стационара по достижении компенсации ХСН данные инструментальные методы диагностики были проведены повторно (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика степени венозного застоя в легких

Показатель	Поступление	Выписка	<i>P</i>
РГ ОГК, ВЗЛ, <i>n</i> (%)	0-я степень – 2 (6%) 1-я степень – 7 (21,2%) 2-я степень – 24 (72,2%)	0-я степень – 18 (54,5%) 1-я степень – 9 (27,6%) 2-я степень – 2 (6%)	0,0001

Примечание: РГ ОГК – рентгенография органов грудной клетки; ВЗЛ – венозный застой в легких.

«На момент выписки из стационара у большинства пациентов регрессировали признаки венозного застоя, что подтверждалось и снижением показателей ДДИ» [15]. На фоне активной диуретической терапии за время госпитализации статистически значимо снизились показатели гиперволемии по данным КТ ОГК (таблица 7) и ДДИ (таблица 8).

«Положительная динамика ДДИ и рентгенологических методов исследований отражалась и в положительной динамике NT-proBNP, который снизился на 45,6% ($p = 0,0069$) и составил при выписке 1696 [936; 2188] пг/мл» [15].

Таблица 7 – Динамика показателей волемии по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Показатель КТ ОГК	Поступление	Выписка	<i>P</i>
Единицы Хаунсфилда, ед.	-735 ± 64,1	-772,5 ± 56,5	< 0,0001
СПТЛ (УЖ,%)	26,5 ± 6,4	22,7 ± 5,6	< 0,0001

Примечание: СПТЛ – средняя плотность ткани легкого; единицы Хаунсфилда (НУ); УЖ – уровень жидкости.

Таблица 8 – Динамика показателей волемии по данным ДДИ [106]

Показатель	Поступление	Выписка	<i>P</i>
ДДИ, %	37,1 ± 5,3	34,2 ± 4,1	0,0155

Примечание: ДДИ – дистанционное диэлектрическое исследование.

На рисунке 7 представлен снимок компьютерной томографии с обозначением НУ при поступлении, а на рисунке 8 – снимок компьютерной томографии с обозначением НУ при выписке.

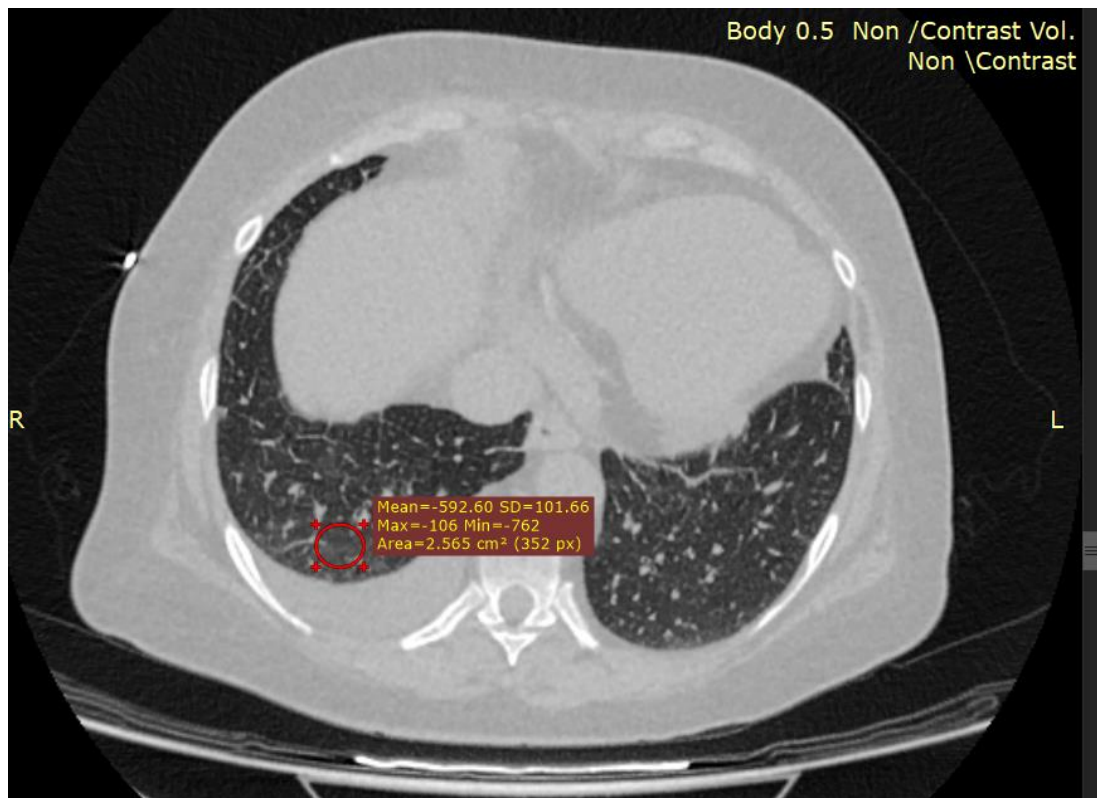


Рисунок 7 – Снимок компьютерной томографии с обозначением HU при поступлении

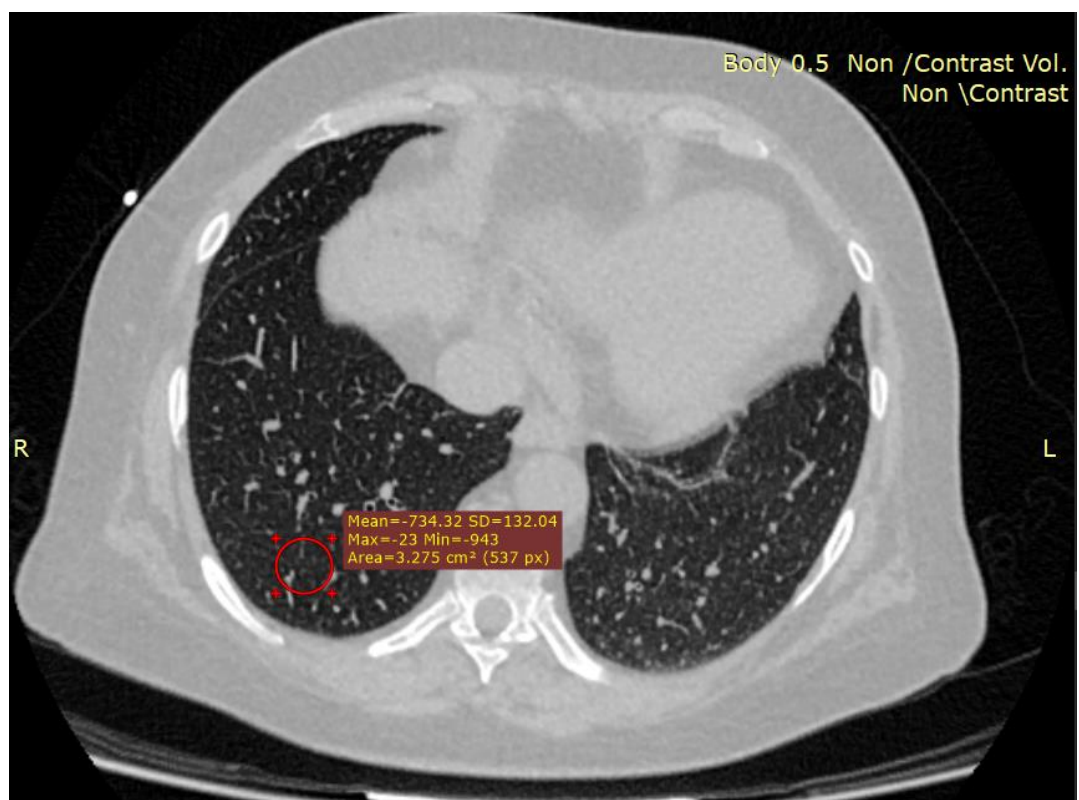


Рисунок 8 – Снимок компьютерной томографии с обозначением HU при выписке

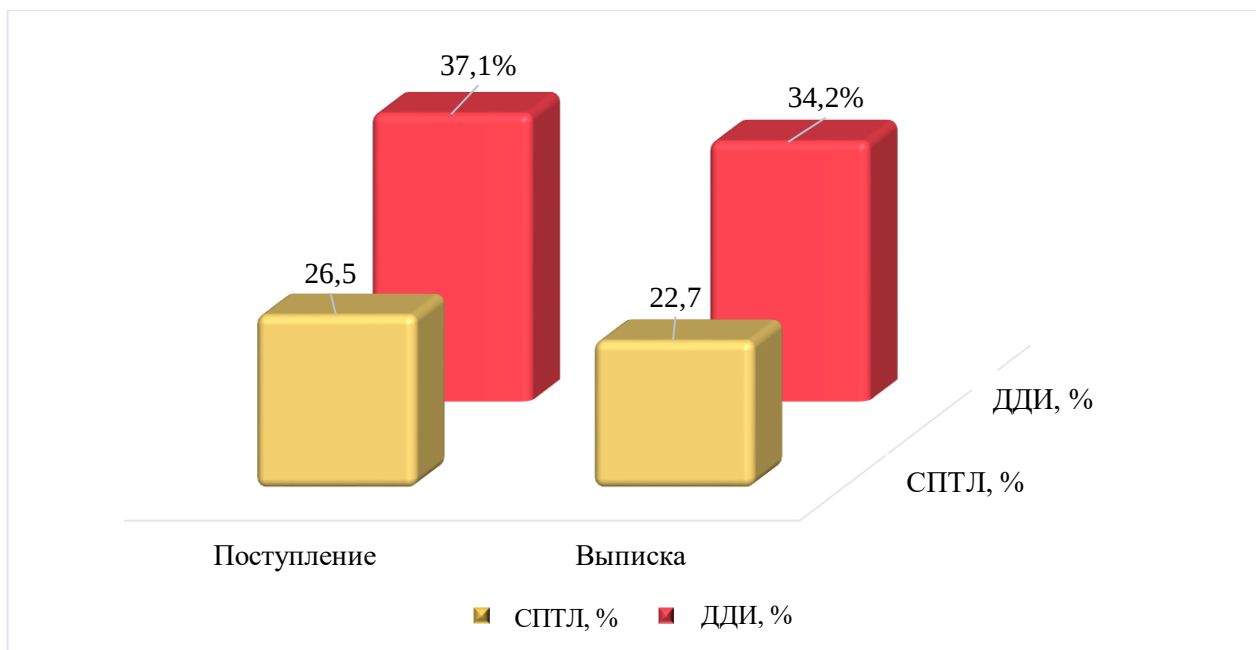


Рисунок 9 – Динамика показателей волеии по данным дистанционного диэлектрического исследования и компьютерной томографии органов грудной клетки

При проведении корреляционного анализа между показателями ДДИ и данными КТ ОГК выявлена прямая корреляционная связь средней степени выраженности ($r = +6,0$, $p = 0,0002$) (рисунок 10).

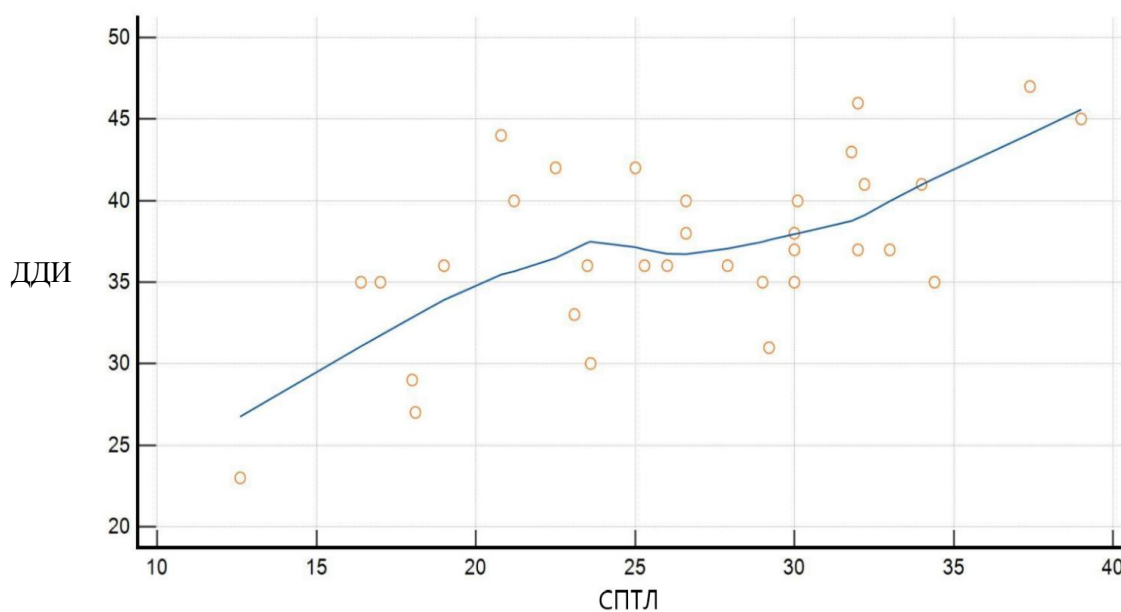


Рисунок 10 – Корреляция данных компьютерной томографии и дистанционного диэлектрического исследования при поступлении [106]

Примечание: Данные опубликованы в статье [106].

При анализе данных ДДИ до и после физической нагрузки отмечался рост значения ДДИ после выполненного ТШХ до $35,2 \pm 4,2\%$. Между показателем ДДИ до и после ТШХ при выписке пациентов из стационара была выявлена прямая корреляционная связь сильной степени выраженности ($r = +0,7$; $p = 0,0001$) (рисунок 11).

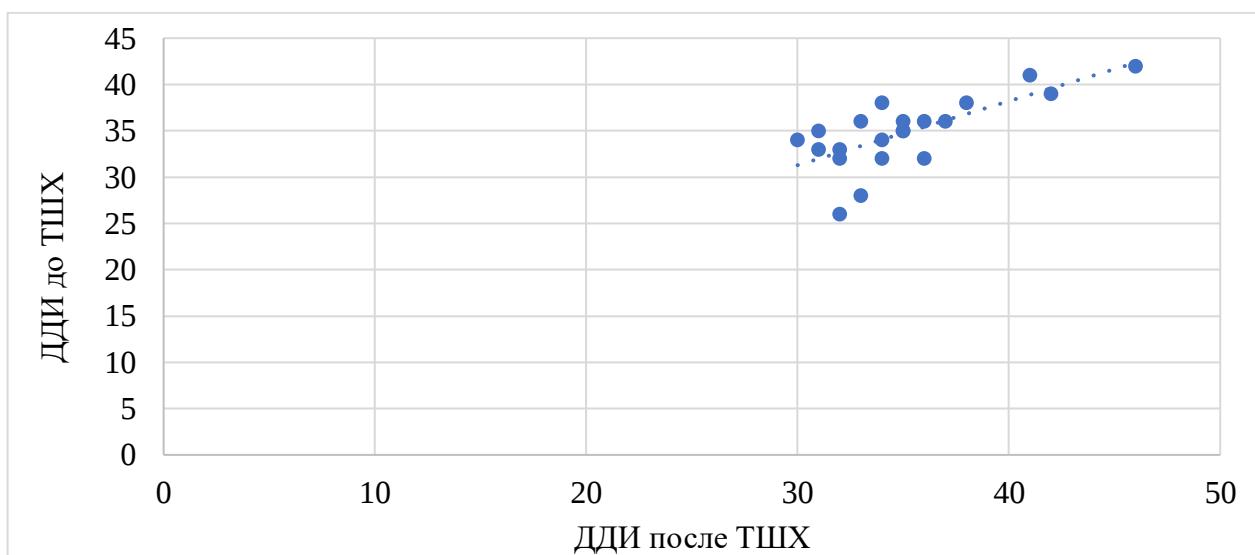


Рисунок 11 – Корреляция значений дистанционного диэлектрического исследования до и после теста 6-минутной ходьбы [15]

Примечание: Данные опубликованы в статье [15].

3.2 Изучение влияния терапии, ориентированной на показателях дистанционного диэлектрического значения, на частоту повторных госпитализаций в течение шестимесячного наблюдения

3.2.1 Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

По начальным клинико-демографическим характеристикам группы пациентов, принявших участие в исследовании, были сопоставимы (таблица 9). Все участники имели анамнез сердечной недостаточности более 12 месяцев. Анализ

данных ЭХО КГ на этапе включения не выявил статистически значимых различий между группами. У всех пациентов был выявлен ВЗЛ по данным РГ ОГК.

Десять пациентов были исключены из исследования ввиду несоответствия ИМТ и четверо из-за наличия аномалий грудной клетки, мешавших правильному позиционированию датчиков для проведения измерения. Шесть пациентов были исключены из-за низкого качества измерения, полученного с помощью ДДИ.

Таблица 9 – Сравнительная оценка клинико-диагностических показателей пациентов, включенных в исследование ($n = 148$)

Параметр	Группа контроля ($n = 74$)	Группа применения ДДИ ($n = 74$)	p
Возраст, лет**	$62 \pm 9,5$ (59–65)	65 ± 12 (62–68)	0,164
Мужской пол, n (%)	59 (79,7%)	51 (68,9%)	0,187
ФК ХСН, n (%): III ФК ХСН, n (%) IV ФК ХСН, n (%)	66 (89,2%) 8 (10,8%)	68 (91,9%) 6 (8,1%)	0,780 0,780
САД, мм. рт. ст.*	110 (104–120)	112 (106–130)	0,196
ДАД, мм. рт. ст.*	70 (64–74)	70 (66–80)	0,115
ЧСС, уд/мин*	74 (60–78)	75 (68–85)	0,051
Вес, кг*	91 (80–105)	90 (78–103)	0,487
ИМТ, кг/м ² **	$30,4 \pm 7,4$ (28,6–32,1)	$29,8 \pm 5,7$ (28,5–31,1)	0,933
Периферические отеки, n (%)	41 (55,4%)	46 (62,2%)	0,404
Сухие хрипы, n (%)	-	3 (4,1%)	-
Влажные хрипы, n (%)	-	15 (20,3%)	-
Жесткое дыхание, n (%)	-	15 (20,3%)	-
Длительность ХСН, лет*	4,5 (3–6)	4 (1–6)	0,149
АГ, n (%)	54 (73%)	57 (77%)	0,464
ИМ, n (%)	34 (45,9%)	32 (43,2%)	0,841
ФП, n (%)	54 (73%)	43 (58,1%)	0,148
Пароксизмальная форма, n (%)	20/54 (37%)	13/43 (30,2%)	0,321
Постоянная форма, n (%)	34/54 (63%)	29/43 (67,4%)	0,543
СД 2 тип, n (%)	28 (37,8%)	23 (31,1%)	0,525

Продолжение таблицы 9

Параметр	Группа контроля (n = 74)	Группа применения ДДИ (n = 74)	p
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	20 (27%)	10 (13,5%)	0,115
Эмфизема, n (%)	0 (0%)	1 (1,4%)	1
ФВ ЛЖ, %*	31 (27–40)	33 (27–50)	0,168
СДЛА, мм рт. ст.*	45 (39–50)	45 (38–51)	0,496
ВЗЛ при поступлении, n (%):	69 (93,2%)	65 (87,8%)	0,400
1 степени, n (%)	27/69 (39,1%)	25/65 (38,5%)	0,937
2 степени, n (%)	42/69 (60,9%)	40/65 (61,5%)	0,875
ВЗЛ при выписке, n (%):	29 (39,2%)	18 (24,3%)	0,077
1 степени, n (%)	22/29 (75,9%)	14/18 (73,7%)	0,179
2 степени, n (%)	7/29 (24,1%)	5/18 (26,3%)	0,865
Альвеолярный отек, n (%)	-	1 (1,4%)	-
Двусторонний плевральный выпот, n (%)	-	28 (37,8%)	-
АСТ, Ед/л*	24 (19–28)	20 (16–27)	0,086
АЛТ, Ед/л*	18 (22–28)	21 (13–28)	0,419
Общий билирубин, мкмоль/л*	29,7 (20,1–41,4)	23,9 (15,4–34,7)	0,051
Усиление мочегонной терапии, n (%)	4 (5,4%)	8 (10,8%)	0,367

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

Данные представлены как абсолютное число (%), *медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3), **средняя (M) ± стандартное отклонение, 95% доверительным интервалом (ДИ).

Пациенты обеих групп получали сопоставимую медикаментозную терапию ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями (таблица 10).

Таблица 10 – Медикаментозная терапия на момент включения в исследование

Группы препаратов	Группа контроля, n = 74	Группа применения ДДИ, n = 74	p
Диуретики, n (%)	74 (100%)	74 (100%)	1
Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, n (%)	29 (39,2%)	27 (36,5%)	0,866
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	13 (17,6%)	20 (27%)	0,236

Продолжение таблицы 10

Группы препаратов	Группа контроля, <i>n</i> = 74	Группа применения ДДИ, <i>n</i> = 74	<i>p</i>
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, <i>n</i> (%)	23 (31,1%)	13 (17,6%)	0,084
Бета-адреноблокаторы, <i>n</i> (%)	68 (91,9%)	61 (82,4%)	0,139
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, <i>n</i> (%)	67 (90,5%)	61 (82,4%)	0,229
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, <i>n</i> (%)	22 (29,7%)	28 (37,8%)	0,385
Дигоксин, <i>n</i> (%)	27 (36,5%)	17 (23%)	0,105
Амиодарон, <i>n</i> (%)	43 (58,1%)	40 (54,1%)	0,741
Антикоагулянты, <i>n</i> (%)	20 (27%)	27 (36,5%)	0,289

Примечание: Данные представлены как абсолютное число (%).

Таблица 11 – Наименование препаратов и дозировки на момент включения в исследование

Препарат	Дозировки, мг		<i>p</i>
	Группа контроля, <i>n</i> = 74	Группа применения ДДИ, <i>n</i> = 74	
Фуросемид	40 (40–80)	40 (40–60)	0,202
Торасемид	10 (10–10)	10 (5–10)	0,982
Карведилол	-	8,25 (2,5–19,5)	
Бисопролол	5 (2,5–5)	5 (2,5–7,5)	0,115
Метопролола сукцинат	50 (25–75)	100 (25–100)	0,411
Спиронолактон	50 (25–50)	25 (25–50)	0,376
Эплеренон	50 (25–50)	50 (25–50)	0,928
Валсартани сакубитрил	100 (100–150)	100 (100–200)	0,784
Лозартан	50 (25–50)	50 (25–50)	0,192
Эналаприл	10 (10–10)	10 (6,25–25)	0,976
Фозиноприл	-	10 (7,5–10)	
Периндоприл	4 (4–6)	4 (2–5)	0,397
Дигоксин	0,125 (0,125–0,250)	0,125 (0,125–250)	0,452
Дабигатранэтексилат	150 (150–225)	300 (220–300)	0,327
Апиксабан	10 (5–10)	10 (5–10)	0,592

Продолжение таблицы 11

Препарат	Дозировки, мг		<i>p</i>
	Группа контроля, <i>n</i> = 74	Группа применения ДДИ, <i>n</i> = 74	
Ривароксабан	15 (15–20)	20 (15–20)	0,216
Амиодарон	200 (200–200)	200 (200–200)	0,919
Дапаглифлозин	10 (10–10)	10 (10–10)	1

Из представленных данных следует, что активная диуретическая терапия была необходима каждому пациенту. В качестве основного диуретического препарата был использован фуросемид, начальная дозировка которого составляла 40 мг. При необходимости предусматривалась дальнейшая эскалация терапии. Стоит отметить, что не все пациенты на момент поступления в стационар находились на оптимальной медикаментозной терапии ХСН в максимально переносимых суточных дозировках. Кроме того, меньше половины из них получали ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа. Пациента с сопутствующими нарушениями ритма сердца дополнительно получали терапию прямыми пероральными антикоагулянтами.

3.2.2 Межгрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за время нахождения в стационаре

«В качестве объективного критерия оценки течения ХСН у пациентов исследовался уровень NT-proBNP в крови. При сравнении групп по уровню NT-proBNP статистически значимые различия были установлены только при выписке пациентов из стационара ($p < 0,001$). Динамика была более выраженной в группе ДДИ: медианы дельты составляли 2394,5 и 1474 пг/мл, $p = 0,005$)» [107].

Сходные результаты были получены относительно уровня sST2: исходно показатель между группами не отличался, при этом на момент выписки группы достоверно отличались (медианы составляли 30,69 и 23,02 нг/мл, $p = 0,022$) с большей степенью снижения данного показателя в группе ДДИ.

«При оценке толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ, степени выраженности одышки по шкале Борга и качества жизни, оценивавшегося по Миннесотскому опроснику, отмечалось улучшение данных показателей в обеих группах, однако преимущества какой-либо группы выявлено не было ($p > 0,05$)» [107].

Во время проводимой активной диуретической терапии все пациенты вели дневник контроля веса и диуреза. В обеих группах отмечалось значимое снижение веса во время лечения, достоверной межгрупповой разницы выявлено не было ($p > 0,05$) (рисунок 12).

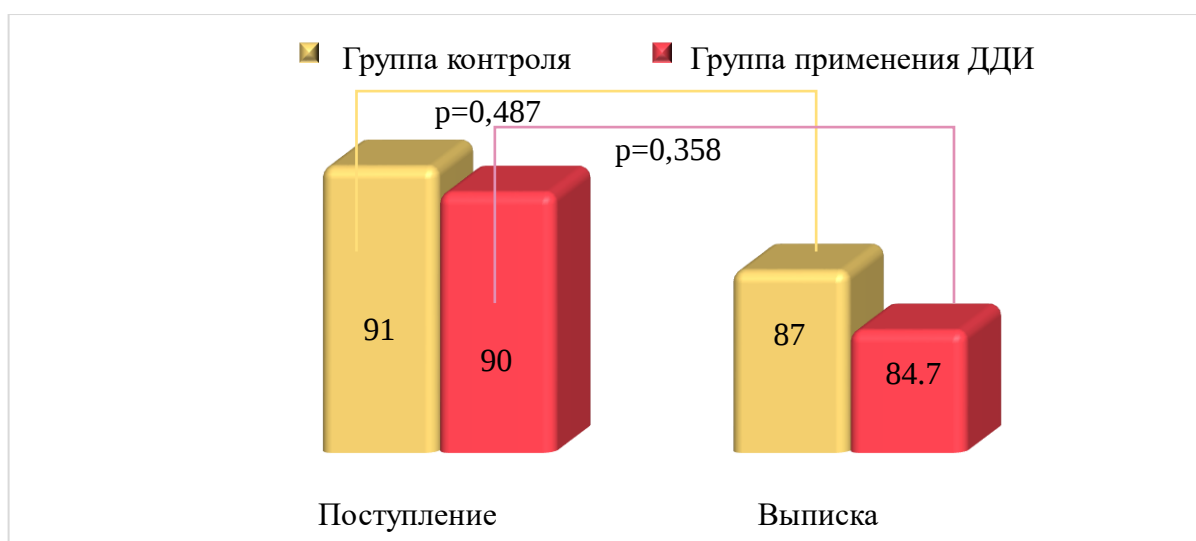


Рисунок 12 – Динамика массы тела в изучаемых группах [107]

Примечание: Данные представлены как медиана (Me).

Данные опубликованы в статье [107].

По данным РГ ОГК, отмечалось статистически значимое снижение степени ВЗЛ в обеих группах ($p > 0,005$) (рисунок 13).

Поскольку уровень гематокрита косвенным образом связан с особенностями волемического статуса пациента, мы более подробно изучили этот показатель: между группами он не отличался ни при поступлении, ни при выписке ($p > 0,05$). Было установлено статистически значимое увеличение уровня гематокрита в результате лечения в стационаре в обеих группах ($p = 0,009$ для группы 2 и $p = 0,045$ для группы 1).

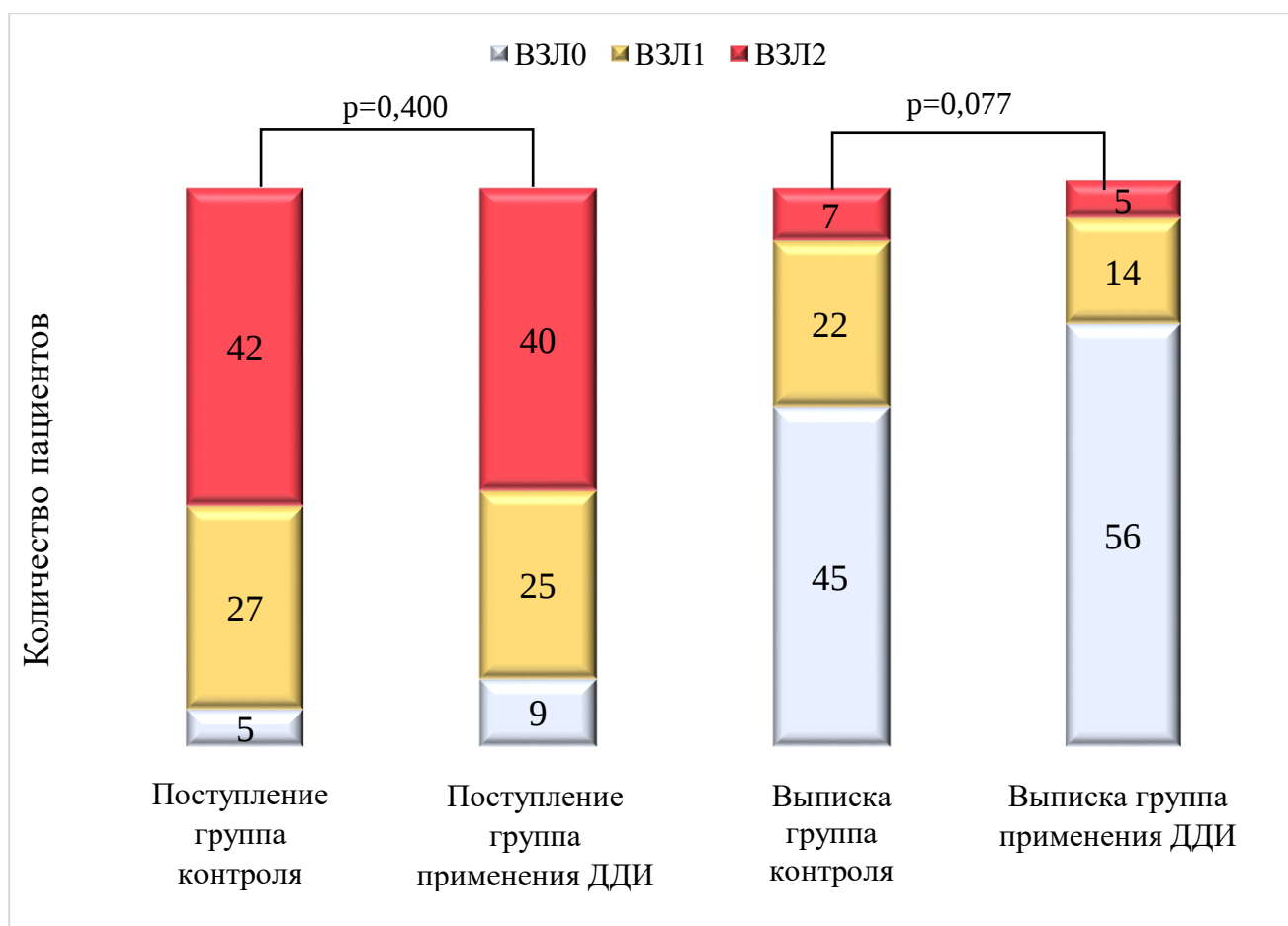


Рисунок 13 – Динамика степени венозного застоя в легких

Похожие результаты получены также при оценке уровня креатинина (суррогатный маркер, отражающий степень нарушения тканевой перфузии): данный показатель между группами не отличался ни при поступлении, ни при выписке ($p > 0,05$). Было установлено статистически значимое увеличение уровня креатинина в результате лечения в стационаре в обеих группах ($p < 0,001$ для группы 1 и $p = 0,005$ для группы 2).

«Средний койко-день составил 12 [9–15] в группе ДДИ и 11 [8–13] в группе контроля ($p = 0,126$), однако нами выявлена статистически значимая разница в длительности диуретической терапии, так, пациенты в группе применения ДДИ подвергались более длительной диуретической терапии, продолжавшейся 5 [4–8] дней, по сравнению с 4 [3–6] днями в группе контроля ($p = 0,008$). Средняя доза мочегонных препаратов достоверно не различалась и составляла 40 [40–80] мг в группе контроля и 40 [40–60] в группе ДДИ ($p = 0,202$)» [107] (рисунок 14).

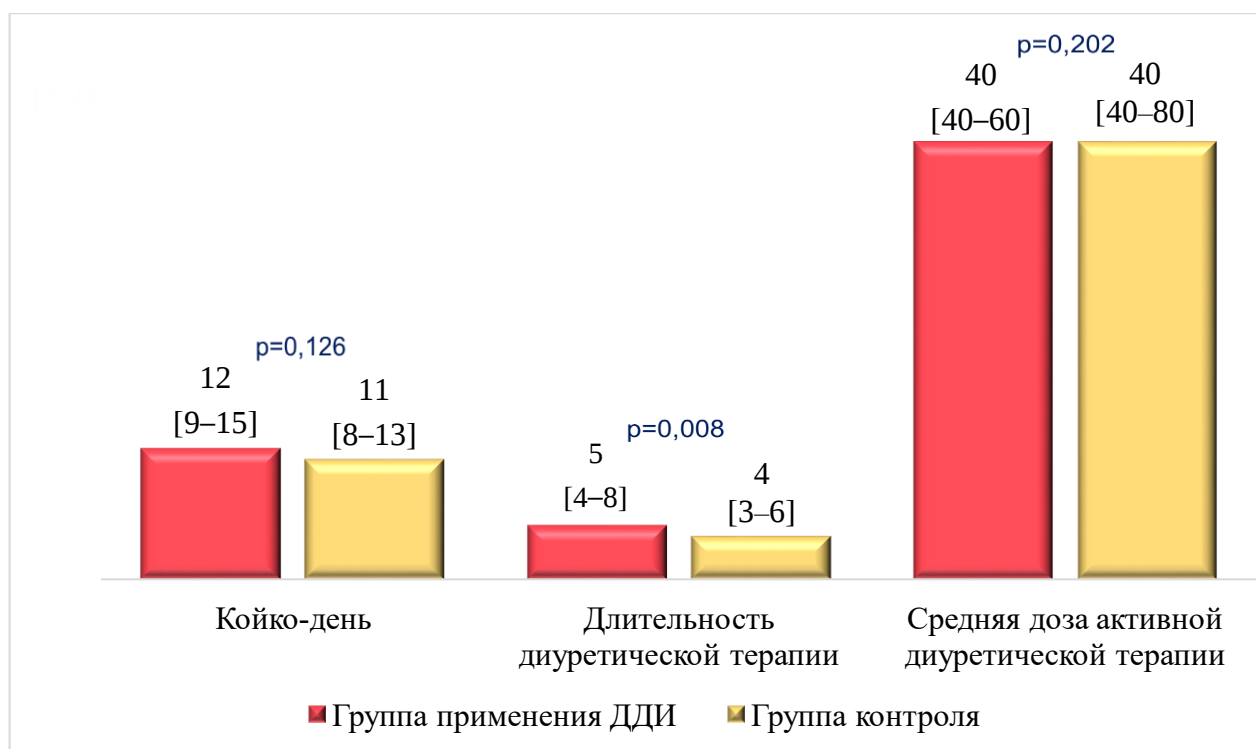


Рисунок 14 – Сравнение групп по длительности госпитализации, диуретической терапии и дозе активной диуретической терапии

3.2.3 Динамика показателей дистанционного диэлектрического исследования до и после теста 6-минутной ходьбы

В день предполагаемой выписки пациентам проводилось измерение ДДИ сначала в покое, а затем после ТШХ. Значения ДДИ $> 35\%$ определялись как признаки недостаточной компенсации СН. Таким пациентам проводилась пролонгация госпитализации и усиление диуретической терапии.

«Средний показатель ДДИ в день планируемой выписки до проведения ТШХ составлял 34% [29–36], после прохождения ТШХ – 33% [29–36], статистически значимых изменений получено не было. Однако при анализе ДДИ в зависимости от группы (ДДИ более 35% и менее – были получены статистически значимые результаты) у пациентов, у которых показатель ДДИ был менее 35% , среднее значение составляло 32% [27–34], в то время как у пациентов, у которых ДДИ был более 35% , – 38% [36–40] $p < 0,001$. После прохождения ТШХ

в группе пациентов с исходным значением менее 35% значения ДДИ уменьшились до 31 [28–34], тогда как в группе с исходным ДДИ более 35% значения ДДИ не изменялись – 38 [36–40], $p < 0,001$ » [107] (рисунок 15, 16).

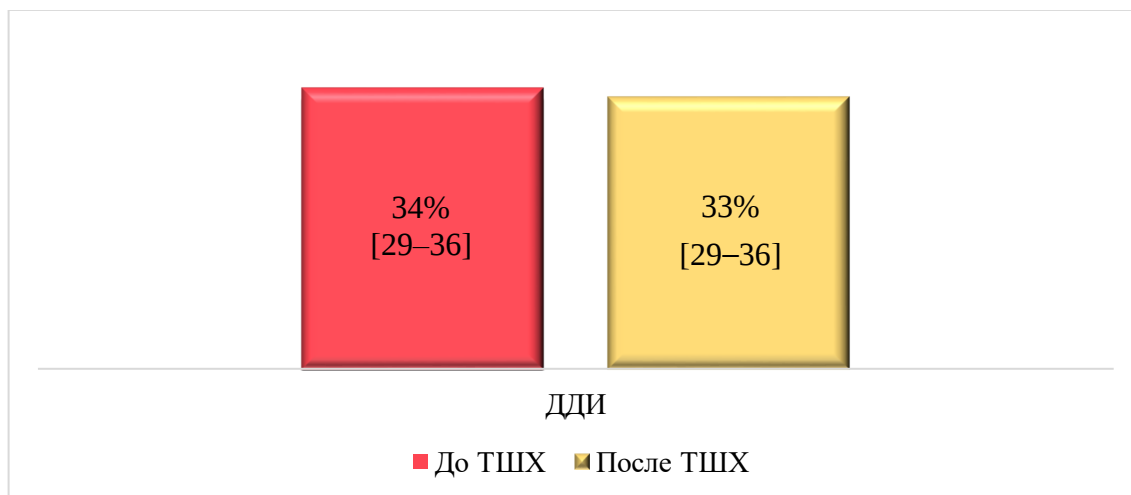


Рисунок 15 – Значения ДДИ в день планируемой выписки у всех пациентов

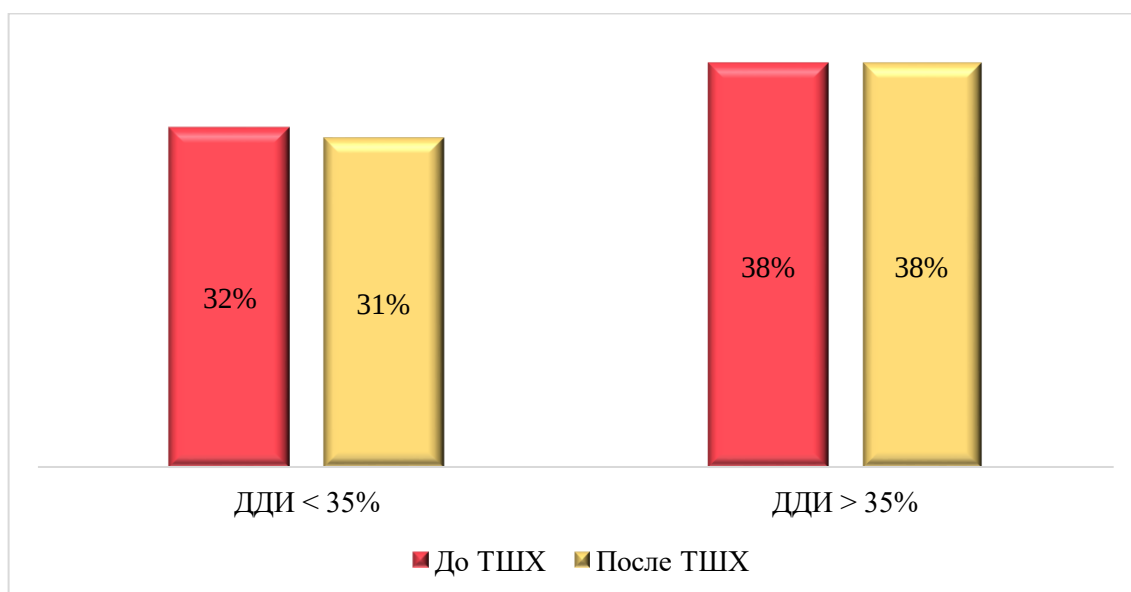


Рисунок 16 – Значения ДДИ в группе с ДДИ > 35% и ДДИ < 35% в покое и после ТШХ

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что для пациентов со значимой гиперволемией необходимо планировать более частые визиты для проведения ДДИ, с целенаправленным постгоспитальным наблюдением и возможной коррекцией терапии.

3.2.4 Динамика показателей дистанционного диэлектрического исследования в условиях стационара

«Коррекция активной диуретической терапии под контролем дистанционного диэлектрического исследования. Измерения ДДИ выполнялись в день поступления, на 3–5 день пребывания в стационаре и к моменту выписки из стационара, в большинстве случаев динамика данных показателей расценивалась как положительная (снижение показателя ДДИ от исходного). В случае неудовлетворительной динамики производилась коррекция диуретической терапии. Положительной считалось уменьшение процентного показателя ДДИ от исходного, в зависимости от первичного результата и тяжести состояния пациента. Отрицательной динамикой считалось повышение процентного показателя, полученного при первичном измерении, несмотря на активную диуретическую терапию или отсутствие изменений в нем. Медианное значение ДДИ при поступлении составило 37% [34–40]. При оценке динамики показателей ДДИ отмечалось статистически значимое снижение ($p < 0,001$) в процессе лечения в стационаре на 3–5-е сутки (при достижении субкомпенсации) (медианы составляли 37 и 35%, соответственно, $p < 0,001$) при сравнении исходного показателя и показателя при выписке (медианы составляли 37 и 34% соответственно, $p < 0,001$)» [107] (рисунок 17).

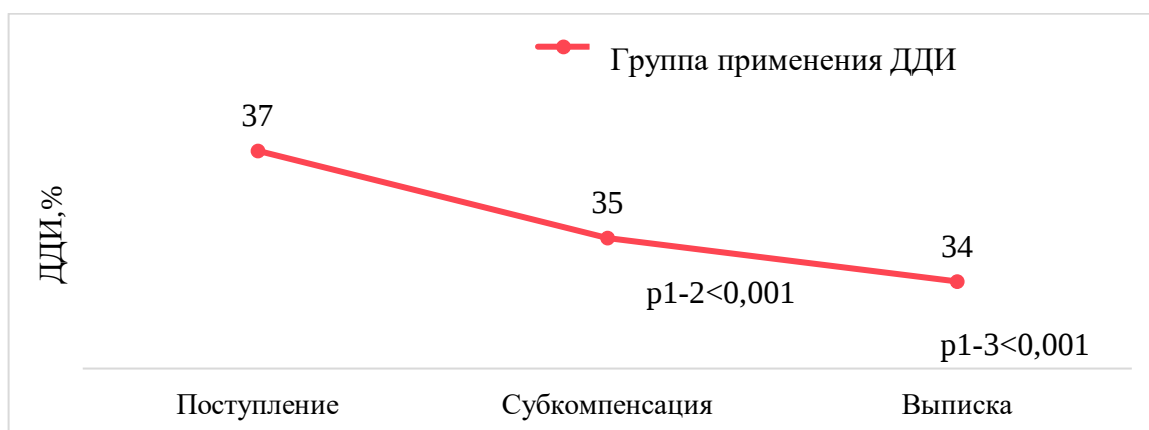


Рисунок 17 – Динамика дистанционного диэлектрического исследования [107]

Примечание: Данные представлены как медиана (Me).

«Нами также было проанализировано соотношение показателей ДДИ и степень выраженности венозного застоя по данным традиционной рентгенографии легких. Так, при сравнении пациентов группы ДДИ в зависимости от степени ВЗЛ при поступлении по показателю ДДИ были установлены статистически значимые различия ($p = 0,033$). Показатель ДДИ при ВЗЛ 2 был существенно выше, чем при ВЗЛ 1 (медианы составляли 38 и 35% соответственно)» [107] (таблица 12).

Таблица 12 – Соотношение показателей дистанционного диэлектрического исследования и степень выраженности венозного застоя по данным рентгенографии органов грудной клетки

Показатель	ВЗЛ 1		ВЗЛ 2		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
ДДИ, %	35	29–37	38	35–41	0,033

Примечание: ВЗЛ 1 – венозный застой в легких 1 степени; ВЗЛ 2 – венозный застой в легких 2 степени; ДДИ – дистанционно диэлектрическое исследование.

Данные представлены как медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3)

«В группе лечения под контролем ДДИ у 8 (10,8%) пациентов на основании стандартных клинико-инструментальных данных готовность к выписке расценивалась как возможная, тем не менее посредством измерения ДДИ определялись признаки застоя жидкости в легких. Данным пациентам была назначена дополнительная диуретическая терапия (фуросемид 40 [40–40] мг), что увеличило длительность госпитализации в среднем на 2 [2–2] койко-дня и привело к дополнительному снижению значений ДДИ с 38% [33–41] до 35% [31–36] ($p = 0,011$). За это время вес пациентов снизился дополнительно на 2,5 кг (1–3,5 кг)» [107].

3.2.5 Повторные госпитализации по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности через 6 месяцев после выписки из стационара

«За 6 месяцев наблюдения по причине ОДСН повторно госпитализировались 40 (27,6%) пациентов в обеих группах, при этом 10 (14,1%) больных в группе применения ДДИ и 30 (40,5%) – в группе контроля, а различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,001$)» [107] (таблица 13, рисунок 18).

Таблица 13 – Частота повторных госпитализаций по поводу ОДСН через 6 месяцев после выписки из стационара

Параметр	Группа 1, $n = 74$	Группа 2, $n = 74$	p
Госпитализация после выписки, n (%)	30 (40,5%)	10 (14,1%)	0,003

Примечание: Данные представлены как абсолютное число (%), *медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3).

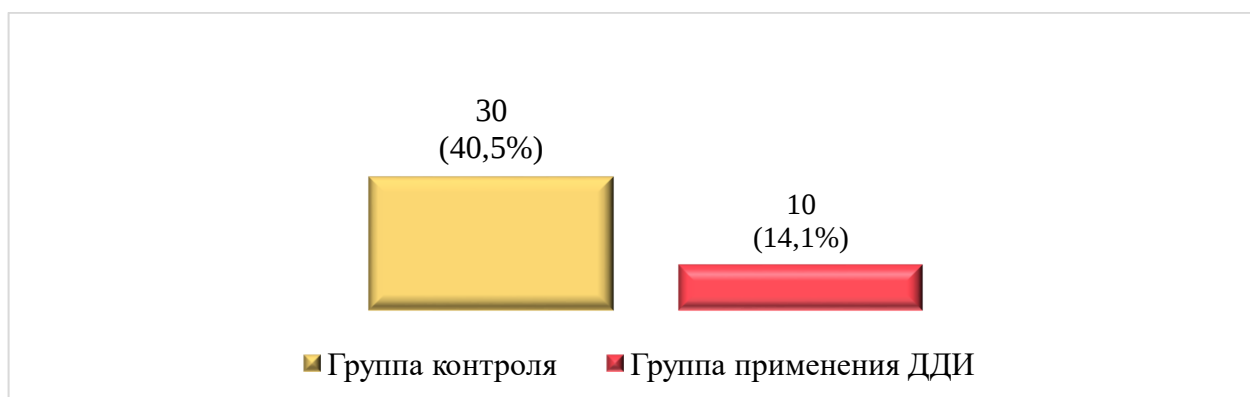


Рисунок 18 – Частота повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности через 6 месяцев после выписки из стационара [107]

«За весь период наблюдения умерли 16 пациентов (10,8%), по 8 человек в каждой группе. В группе применения ДДИ трое больных (4,1%) скончались во время госпитализации, в группе контроля все 8 (10,8%) пациентов умерли после выписки из стационара» [107].

Отдельного внимания заслуживает анализ пациентов, чьи показатели ДДИ на момент выписки из стационара требовали пролонгации и усиления мочегонной

терапии и выписки которых была отложена. Эти больные ($n = 8$) чаще остальных госпитализировались повторно (4 случая (50%) по сравнению с 6 (9,5%) у других пациентов), различия были статистически значимыми ($p = 0,01$).

«Средний показатель ДДИ через 6 месяцев у пациентов с ДДИ выше нормы при выписке ($> 36\%$, $n = 21$) в среднем составил 36 ± 5 (ДИ: 34–39) по сравнению с пациентами, у которых ДДИ составлял ≤ 35 и менее при выписке, ($n = 48$) – 30 ± 6 (ДИ: 28–32), при этом различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Однако статистически достоверной разницы между группами в зависимости от значений ДДИ (более или менее 35%) при выписке при анализе повторных госпитализаций обнаружено не было ($p = 0,159$)» [107] (рисунок 19).

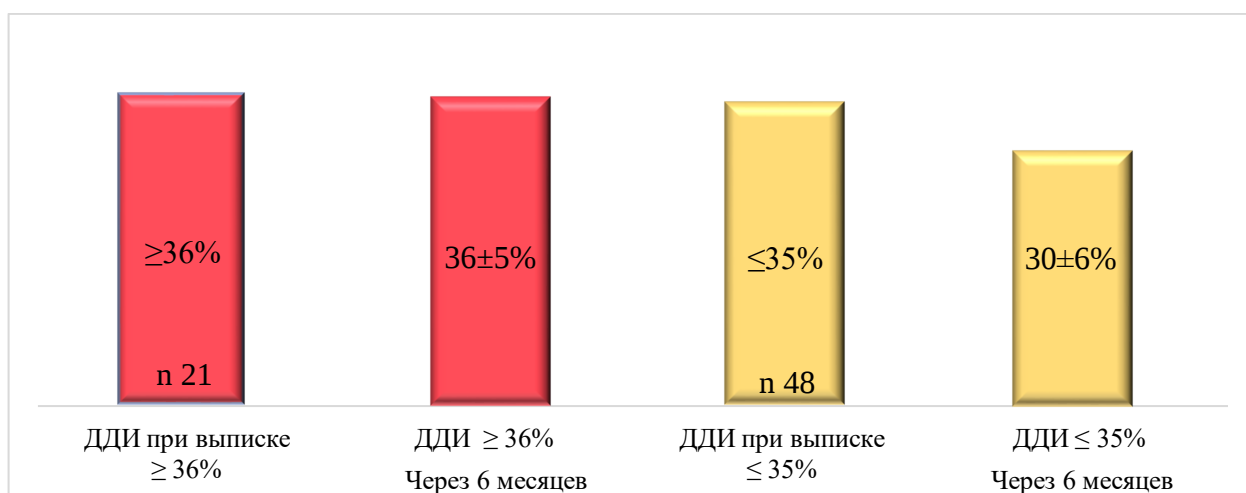


Рисунок 19 – Средний показатель ДДИ исходно и через 6 месяцев

3.2.6 Межгрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей через 6 месяцев после выписки из стационара

Различия уровня NT-proBNP при поступлении и через 6 месяцев наблюдения между группами были статистически не значимыми ($p=0,061$) (рисунок 20).

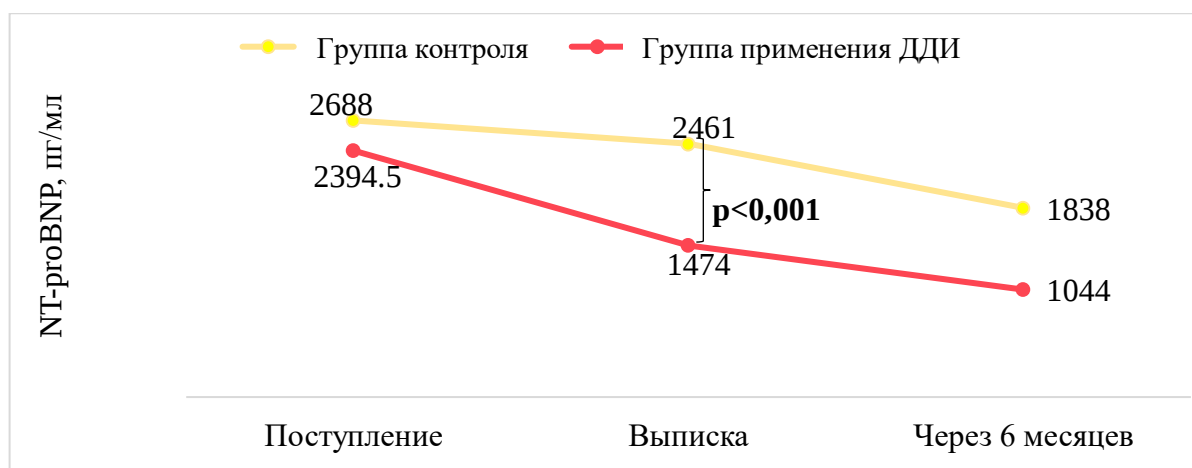


Рисунок 20 – Динамика NT-proBNP [107]

Примечание: Данные представлены как абсолютное число (%), *медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3).

Статистически не значимые результаты были получены и при сравнении групп и относительно уровня sST2 ($p = 0,560$) (рисунок 21). При этом еще раз хотим подчеркнуть, что к моменту выписки из стационара в группе ДДИ значения sST2 были достоверно ниже, чем в группе стандартного контроля ($p = 0,022$).

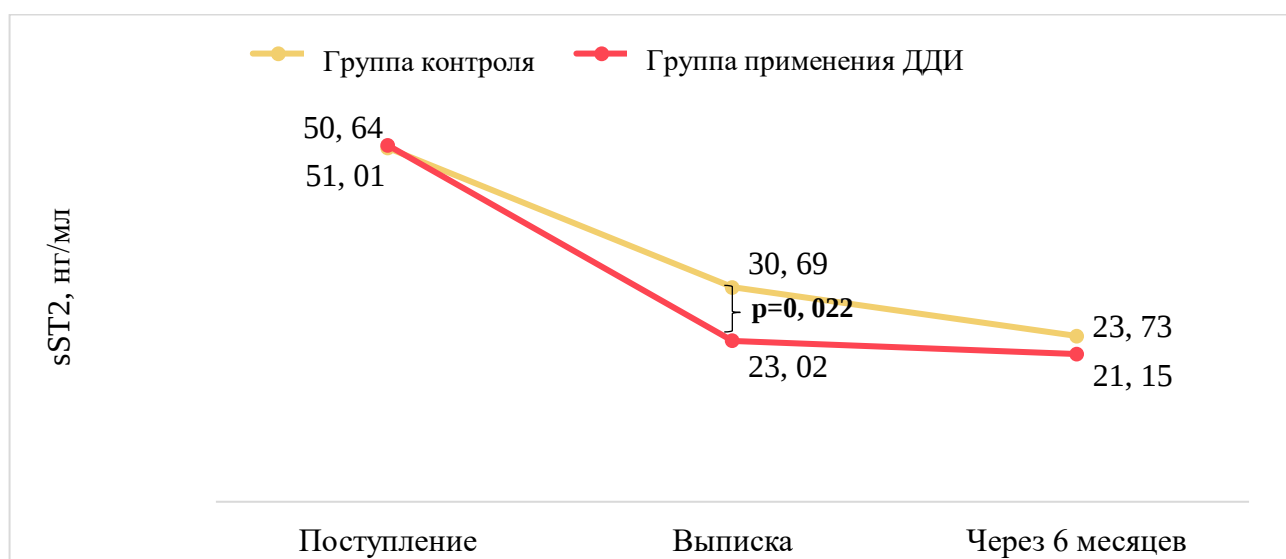


Рисунок 21 – Динамика sST2

Статистически значимые отличия были получены при сравнении качества жизни: данный показатель по Миннесотскому опроснику через 6 месяцев

наблюдения в группе контроля составил 24 [12–33] балла, в группе ДДИ – 12 [10–19] баллов ($p = 0,003$) (рисунок 22).

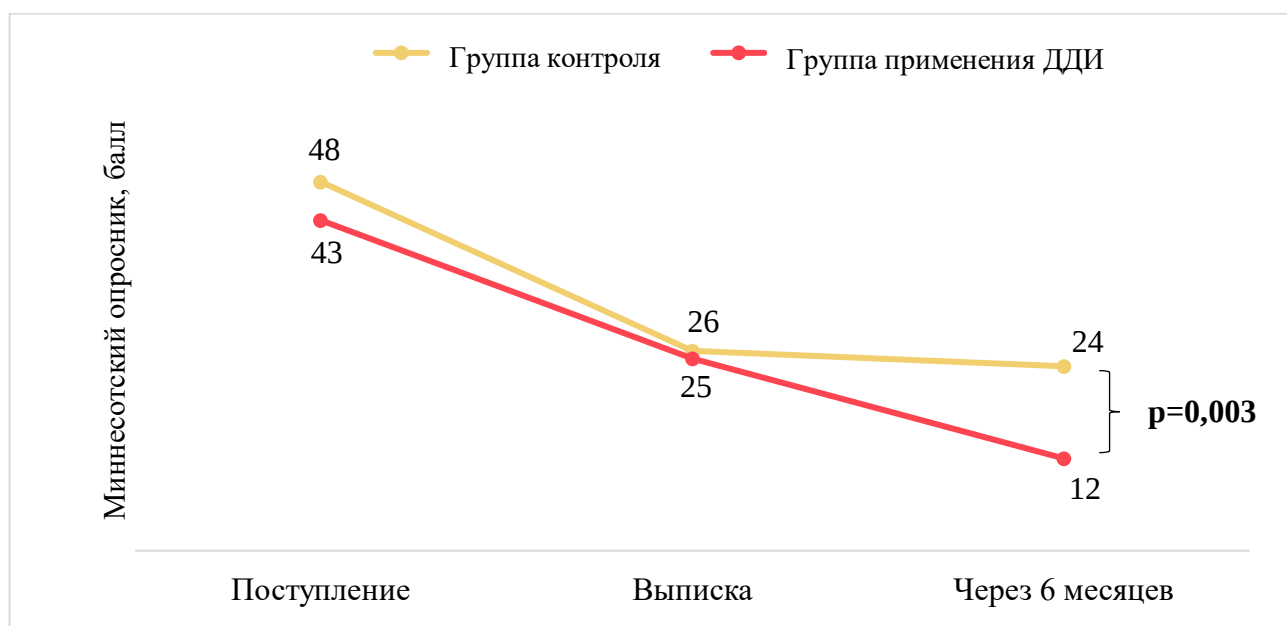


Рисунок 22 – Межгрупповая динамика качества жизни

При оценке толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ и степени выраженности одышки по шкале Борг преимущества какой-либо группы выявлено не было ($p > 0,05$) (рисунок 23).

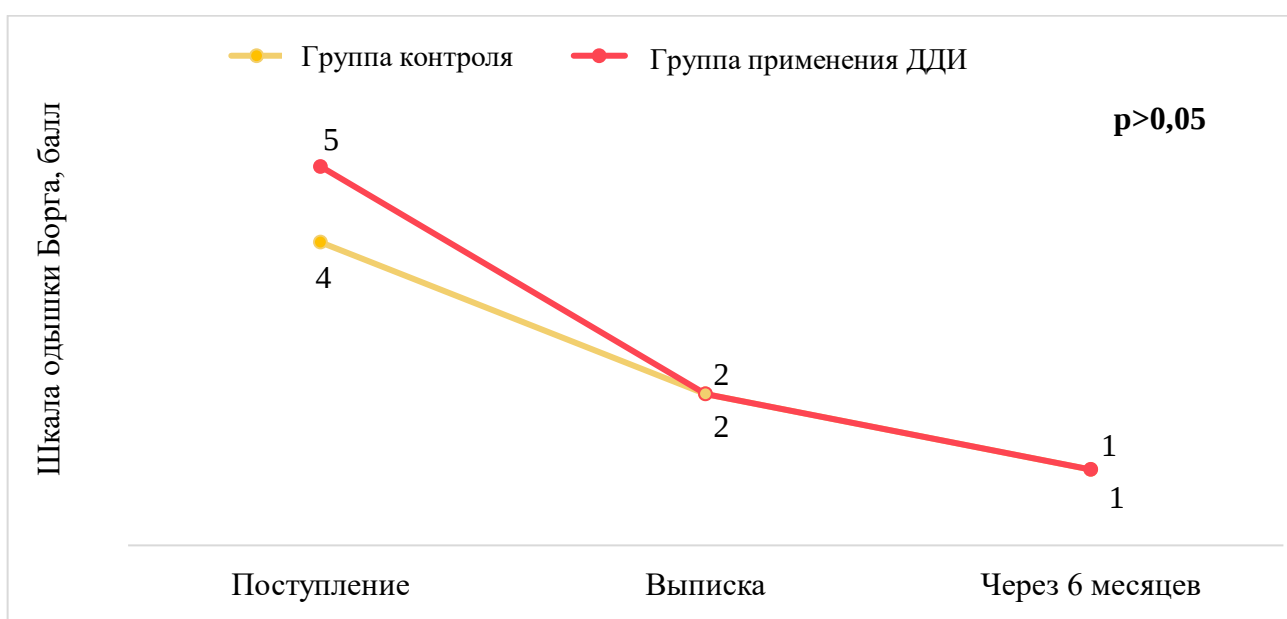


Рисунок 23 – Динамика показателей по шкале Борга

3.2.7 Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за время наблюдения

Для детального описания внутригрупповых динамик различных клинических, лабораторных и инструментальных показателей считаем целесообразным сделать отдельный анализ по каждой группе.

Группа 1 (стандартная стратегия ведения)

Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за весь период наблюдения представлена в таблице 14.

Динамика NT-proBNP. При оценке динамики уровня NT-proBNP в группе контроля отмечалось статистически значимое снижение показателя ($p = 0,001$). Снижение было существенным при сравнении исходного показателя и показателя через 6 месяцев наблюдения ($p_{1-3} = 0,001$).

Таблица 14 – Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей в группе контроля за весь период наблюдения [107]

Группа контроля				
Показатель	Этапы наблюдения			p
	Исходно	Выписка	Через 6 месяцев	
1	2	3	4	5
NT-proBNP, пг/мл	2688 (1447–5019)	2461 (1990–4552)	1838 (905,7–2865)	$p < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,258$ $p_{2-3} < 0,001$
sST2, нг/мл	50,64 (16,87–61,58)	30,69 (18,64–58,43)	23,73 (15,46–34,41)	$p_{1-3} = 0,006$
Гематокрит, %	43,3 (40,5–46,4)	43,9 (40,2–48)	-	0,045
Креатинин, мкмоль/л	99,2 (79–118,5)	101,2 (82,2–117)	-	0,005
Вес, кг	91 (80–105)	87 (77–100)	-	$p < 0,001$
Шкала Борга, балл	4 (2–5)	2 (2–4)	1 (0–2)	$p < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,185$

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5
ТШХ, м	213 (125–320)	432 ± 97 (398–467)	452 ± 90 (418–486)	$p < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,008$
Миннесотский опросник, балл	48 (31–59)	26 (9–44)	24 (12–33)	$p < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$

Примечания: NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы.

Данные опубликованы в статье [107].

Динамика sST2. Отмечалось статистически значимое снижение показателя ($p < 0,001$). Снижение было существенным при сравнении исходного показателя и показателя через 6 месяцев наблюдения ($p_{1-3} = 0,006$).

Динамика массы тела. Было установлено статистически значимое снижение веса в результате проведенного лечения (медианы составляли 91 и 87 кг соответственно, $p < 0,001$).

При оценке толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ, степени выраженности одышки по шкале Борг и качества жизни с помощью валидированного опросника отмечалось существенное улучшение данных показателей во всех периодах наблюдения ($p < 0,001$). Исключение составила оценка показателей по шкале Борга в первом периоде наблюдения, где статистически значимых изменений выявлено не было ($p_{1-2} = 0,185$).

Группа 2 (применение ДДИ)

Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей за весь период наблюдения в группе применения ДДИ представлена в таблице 15.

«*Динамика показателей ДДИ.* При оценке значений ДДИ отмечалось статистически значимое снижение показателей при сравнении исходных значений 37 (34–40) и значений, полученных через 6 месяцев наблюдения 32 (27–36) ($p < 0,001$)» [107].

Таблица 15 – Внутригрупповая динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей в группе применения ДДИ за весь период наблюдения [107]

Группа применения ДДИ				
Показатель	Этапы наблюдения			<i>p</i>
	Исходно	Выписка	Через 6 месяцев	
NT-proBNP, пг/мл	2394,5 (757,6–4755,5)	1474 (638,7–2638,5)	1044 (472,7–2242,5)	$p = 0,002$ $p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,001$
sST2, нг/мл	51,01 (25,49–61,99)	23,02 (10,68–34,95)	21,15 (14,88–34,28)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,602$
Гематокрит, %	42,8 (38–44,4)	43,2 (40,3–45,8)	-	$p = 0,009$
Креатинин, мкмоль/л	93,3 (69,7–113)	97,8 (77,1–120,7)	-	$p < 0,001$
Вес, кг	90 (78–103)	84,7 (75–99,2)	-	$p < 0,001$
ТШХ, м	241 (156–319)	315 (275–400)	410 (335–440)	$p < 0,001$
БОРГ, балл	5 (2–6)	2 (2–3)	1 (0–1)	$p < 0,001$
Миннесотский опросник, балл	43 (34–66)	25 (20–41)	12 (10–19)	$p < 0,001$

Примечания: NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы.

Данные опубликованы в статье [107].

Динамика NT-proBNP. При оценке динамики уровня NT-proBNP в группе применения ДДИ отмечалось статистически значимое снижение концентрации данного биомаркера ($p = 0,002$). Снижение было существенным в процессе лечения в стационаре (медианы составляли 2394,5 и 1474 пг/мл соответственно, $p_{1-2} = 0,005$), а также при сравнении исходного показателя и показателя через 6 месяцев наблюдения (медианы составляли 2394,5 и 1044 пг/мл соответственно, $p_{1-3} = 0,001$).

Динамика показателя sST2. Отмечалось статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,001$). Снижение было существенным как в первой половине ($p_{1-2} < 0,005$), так и во второй половине периода наблюдения ($p_{1-3} < 0,001$).

Динамика массы тела. В результате проведенного лечения было выявлено статистически значимое снижение массы тела (медианы составляли 90 и 84,7 кг, $p < 0,001$). При оценке толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ, степени выраженности одышки по шкале Борг и качества жизни с помощью валидированного опросника отмечалось существенное улучшение данных показателей во всех периодах наблюдения ($p < 0,001$).

3.3 Клинический пример применения дистанционного диэлектрического исследования

Пациент А. 62 лет был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в связи с ухудшением состояния в виде нарастания одышки, появления отеков голеней до нижней трети, снижения толерантности к физическим нагрузкам и увеличением массы тела (на 4 кг в течение недели). Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, хрипы в нижних отделах легких, перкуторно увеличение печени на 4 см, АД при поступлении – 128/78 мм. рт. ст., ЧСС 90 уд/мин. ЭХО КГ показало следующие параметры при поступлении: объем ЛП составил 100 мл, конечно-диастолический размер (КДО) ЛЖ – 228 мл, а конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ – 174 мл, ФВ ЛЖ = 34%, наблюдался гипокинез передне-перегородочной области. При проведении лабораторных методов исследования отмечались повышенные концентрации биомаркеров: NT-proBNP – 7126 пг/мл, sST2 – 34,12 нг/мл. На снятой ЭКГ синусовая тахикардия с ЧСС 109 уд/мин, желудочковая экстрасистолия. В день поступления пациенту проводилось определение волемического статуса путем ДДИ, РГ ОГК и КТ ОГК. Разница между измерениями составляла не более 30 минут. По данным РГ ОГК определялся венозный застой в легких 2 степени. При проведении измерения ДДИ показатель при поступлении составил 40%, по данным КТ ОГК средняя плотность ткани легкого составила – 715, при конвертации в HU было получено значение 28,5%. В

стационаре была начата рекомендованная терапия сердечной недостаточности: сакубитрил + валсартан в дозе 200 мг/сут, бисопролол – 2,5мг/сут, спиронолактон – 50 мг/сут, дапаглифлозин – 10 мг/сут, фуросемид – 80 мг в/в, аторвастатин – 40 мг, ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут.

За время нахождения в стационаре ежедневно проводилось определение волемического статуса посредством ДДИ. На 2-й день пребывания в стационаре показатель ДДИ сохранялся на уровне 40%. На 3-и сутки показатель ДДИ снизился до 38% и оставался в пределах 38% и на 4-е сутки. На 5-е сутки показатель ДДИ был равен 36%. Таким образом, на 5-й день нахождения в стационаре можно было говорить о достижении субкомпенсации пациента, основываясь на данных ДДИ. Назначенные дозы лекарственных препаратов титровались до достижения целевых.

На фоне проводимого лечения пациент отметил улучшение состояния, уменьшилась выраженность отеков на нижних конечностях, субъективно уменьшилась выраженность одышки. На 7-е сутки нахождения в стационаре показатель ДДИ составил 35%, повторно проводились инструментальные и лабораторные исследования. Отмечалась положительная динамика биомаркеров, так, уровень NT-проBNP снизился до 4317 пг/мл, sST2 – до 20,31 нг/мл. По данным контрольной РГ ОГК, данных за венозный застой получено не было. По данным КТ ОГК была выявлена также положительная динамика – средняя плотность ткани легкого составила – 815, при конвертации в НУ было получено значение 18,5%. Таким образом, положительная динамика волемического статуса прослеживалась по данным всех трех методов исследования. За время нахождения в стационаре масса тела пациента уменьшилась на 5 кг.

В день предполагаемой выписки из стационара проводилось измерение ДДИ в покое – 35%, а затем после ТШХ – 37%. Таким образом, несмотря на клиническое улучшение состояния пациента, положительную динамику лабораторных и инструментальных методов исследования, данные ДДИ позволили сделать вывод о недостаточной компенсации, имеющейся

гиперволемии и о сохраняющемся венозном застое, что впоследствии могло стать причиной для повторной госпитализации.

С учетом полученного повышенного показателя ДДИ планируемая выписка была отложена, было принято решение о пролонгации нахождения пациента в стационаре и о возобновлении активной мочегонной терапии фуросемидом 80 мг еще на три дня. За три дня вес пациента снизился еще на 1 кг и составил 69 кг. К моменту планируемой выписки вновь проводилось измерение ДДИ в покое – 34% и после ТШХ – 33%. Пациент был выписан с соответствующими рекомендациями.

На контрольном осмотре, который состоялся спустя шесть месяцев, было отмечено значительное клиническое улучшение состояния пациента. Увеличилась толерантность к физической нагрузке, которая подтверждалась данными ТШХ: дистанция увеличилась с 315 до 456 м. Показатели АД составили 110/60 мм рт. ст., а ЧСС – 70 уд/мин. Стоит отметить отсутствие хрипов в легких и отеков на нижних конечностях.

Таким образом, достижение эуволемии ведет к улучшению клинического состояния пациента, благоприятно влияет на динамику биомаркеров.

Выводы по 3 главе

Таким образом, можно заключить, что количественное определение волемического статуса методом ДДИ и основанная на этом коррекция лекарственной терапии приводит к значительному снижению повторных госпитализаций за 6 месяцев наблюдения (10 (14,1%) случаев в группе применения ДДИ и 30 (40,5%) случаев в группе контроля).

У пациентов, у которых показатель ДДИ при выписке составил 36% и более ($n = 21$), гиперволемия сохранялась и через 6 месяцев наблюдения (ДДИ $36 \pm 5\%$, 95%-ный ДИ: 34–39), тогда как у пациентов, которые выписывались с показателем < 35 ($n = 48$), среднее значение через 6 месяцев наблюдения

составило $30 \pm 6\%$ (ДИ: 28–32) ($p < 0,001$). Несмотря на эти различия, данный факт не повлиял на частоту госпитализаций ($p = 0,159$).

Несмотря на пролонгацию нахождения в стационаре и усиление мочегонной терапии, те пациенты ($n = 8$), чьи показатели ДДИ на момент выписки из стационара были неудовлетворительными, через 6 месяцев наблюдения чаще остальных госпитализировались повторно (4 (50%) против 6 (9,5%)), различия были статистически значимыми ($p = 0,01$). Несомненно, можно сделать вывод о том, что определение волемии с применением ДДИ позволяет выявить наиболее тяжелых больных, что подтверждается более частыми декомпенсациями в этой когорте, и это позволяет стратифицировать пациентов в группы с необходимостью более частого наблюдения после их выписки.

Следует отметить тот факт, что применение ДДИ во время госпитализации в качестве контроля эффективности терапии и решения вопроса о готовности пациента к выписке может приводить к еще одному очень важному результату – выявлению пациентов с наиболее тяжелым и относительно рефрактерным к лечению гемодинамическим застоем. В случае «задержки» такого больного в стационаре даже на короткий срок с большей долей вероятности будет проведена инициация и титрование необходимых классов лекарственных препаратов, а также уменьшена перегрузка объемом. Все это потенциально может приводить к более благоприятным клиническим исходам при амбулаторном наблюдении. Косвенным подтверждением такого постулата может явиться факт того, что в группе применения ДДИ 3 пациента (4,1%) умерли во время госпитализации, в то время как в группе контроля все 8 (10,8%) пациентов умерли в период после выписки из стационара.

Мы не получили статистически значимых различий при анализе динамики наиболее широко применяемых в ведении СН биомаркеров: NT-proBNP и sST2 между группами. Не было выявлено и преимущества какой-либо группы при оценке толерантности к физической нагрузке по данным результатов дистанции ТШХ и степени выраженности одышки по шкале Борга ($p > 0,005$). В определенной степени это связано с тем, что все пациенты в обеих группах

получали высокодозовую комбинированную фармакотерапию сердечной недостаточности согласно имеющимся клиническим рекомендациям.

Таким образом, применение новых методик для контроля волеми способствует значительному уменьшению застоя, улучшению переносимости физических нагрузок и повышению функционального класса пациентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время чрезвычайно актуальной является проблема определения факта наличия и степени застоя у пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе с ее декомпенсацией. Известно, что практически у половины пациентов с ОДСН при выписке из стационара отмечается наличие остаточного венозного застоя [80]. Это может свидетельствовать о неполном достижении эуволемии в процессе госпитализации, что, в свою очередь, объясняет повышенный риск повторных госпитализаций у данной категории пациентов. В связи с этим оправдан интерес к оценке волемического статуса методом количественного определения, не требующего больших затрат времени и интерпретации. Дистанционное диэлектрическое исследование как раз относится к таким технологиям. Исследования, проведенные в последнее время, показали эффективность использования ДДИ для анализа волемического статуса не только у пациентов с ОДСН, но и с другими патологиями [92].

Первый этап нашего исследования был посвящен оценке точности метода ДДИ в оценке волемического статуса у пациентов с ОДСН по сравнению с КТ ОГК, являющимся «золотым стандартом». В нашем исследовании коэффициент корреляции между КТ ОГК и ДДИ составил $r = +0,6$ ($p = 0,0002$), что значительно ниже, чем в других работах, где коэффициент корреляции доходил до 0,9 [19]. Степень снижения NT-proBNP на 45,6% от исходного согласуется с результатами исследования 2017 года, проведенного О. Amir и соавт. [86]. Такие различия могут быть связаны с особенностями выборки пациентов с ОДСН, госпитализированными в специализированный кардиологический стационар и практически полностью получавшими мочегонную терапию на амбулаторном и догоспитальном этапах оказания медицинской помощи (по сравнению с большей частотой ОСН de novo в зарубежных работах), а также с особенностями протокола КТ (синхронизацией дыхательного цикла с одновременно проводимой спирографией, методикой расчета плотности легочной ткани).

Получение хоть и меньшей, но все же положительной корреляции сделало возможным инициацию второго этапа исследования, в котором изучалось использование ДДИ в качестве критерия готовности к выписке, т.е. к потенциальному выявлению пациентов с отсутствием клинической симптоматики, но не достигших критериев эволюции при дополнительном исследовании с применением этой методики. Нами получены результаты, свидетельствующие о том, что выписка больных без признаков застоя приводила к достоверно меньшему числу повторных госпитализаций. Кроме того, мы более точно определили показания к применению ДДИ, некоторые особенности и ограничения данного метода.

Известно, что остаточный застой в легких приводит к более частой повторной госпитализации пациентов. В нашу работу мы включали пациентов, поступивших в стационар с признаками такого застоя, нуждающихся в активной мочегонной терапии.

Чтобы получить максимально корректные сравнительные показатели, измерения, необходимые для оценки ВЗЛ, проводились последовательно друг за другом с минимальной разницей во времени (КТ ОГК, РГ ОГК и ДДИ) до начала активной диуретической терапии. В исследование включались пациенты с ОДСН независимо от ФВ ЛЖ, часть из которых ранее не получала оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ). При этом во время индексной госпитализации ОМТ согласно действующим клиническим рекомендациям была назначена всем пациентам [6].

В нашем исследовании к моменту предполагаемой выписки 8 (10,8%) пациентов, основываясь на стандартных клинико-инструментальных данных, были расценены как готовые к ней. Тем не менее посредством измерения ДДИ определялись признаки застоя жидкости в легких, в связи с чем пациентам была назначена дополнительная диуретическая терапия, что увеличило длительность госпитализации в среднем на 2 койко-дня и привело к дополнительному снижению значений ДДИ с 38% [33–41] до 35% [31–36] ($p = 0,011$).

В 2021 году Bensimhon D. et.al [89] провели исследование, где определяли долю пациентов, у которых при выписке, несмотря на клиническое улучшение, все еще наблюдался остаточный застой, и оценивали частоту повторных госпитализаций в зависимости от значения ДДИ на момент выписки. При анализе первичной конечной точки у 32% пациентов, которым была запланирована выписка, значения ДДИ были 39% и выше, еще у 12% пациентов значения находились в пределах 36–38%, т.е. выше нормального диапазона 20–35%. Стоит отметить, что в качестве отрезного значения были взяты более высокие значения – ДДИ < 39%, тогда как в нашем исследовании мы придерживались значений, обозначенных в более ранних работах, т.е. < 35%.

При анализе вторичных конечных точек повторно были госпитализированы 4,2% пациентов в группе сравнения и 1,7% в основной группе ($p = 0,44$) через 30 дней наблюдения, однако через 90 дней доли госпитализаций составили 12,5 и 16,7% соответственно ($p = 0,54$), что в целом подтверждает результаты исследования ADHERE [38], в котором почти у половины всех госпитализированных пациентов по поводу СН проведенная перед выпиской диуретическая терапия была субоптимальной, что может являться мощным фактором риска ранних повторных госпитализаций.

В нашем исследовании процент повторно госпитализированных пациентов был существенно выше: за 6 месяцев наблюдения по причине СН повторно госпитализировались всего 40 (27,6%) пациентов, из них 10 (14,1%) пациентов в группе ДДИ и 30 (40,5%) пациентов в группе без ДДИ, при этом различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Вероятнее всего, такая высокая частота повторных госпитализаций была связана с более длительным периодом наблюдения.

Известно, что среди тех пациентов, у которых значение ДДИ составило $\geq 39\%$ и которым была интенсифицирована мочегонная терапия, в течение 30 дней не было ни одной госпитализации, а в группе сравнения процент повторно госпитализированных составил 11,8% ($p = 0,13$). При анализе

трехмесячного наблюдения уровень повторной госпитализации составил 9,1 и 23,5% в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,33$) [89].

В нашем исследовании мы также проанализировали дальнейшую динамику клинического профиля тех пациентов, чьи показатели ДДИ на момент выписки из стационара требовали пролонгации и усиления мочегонной терапии. Эти пациенты ($n = 8$) чаще остальных госпитализировались повторно (4 случая (50%) против 6 случаев у остальных больных (9,1%)) ($p = 0,01$). Это дает нам право говорить о том, что ДДИ позволяет выявить более тяжелых пациентов с повышенным риском повторных госпитализаций. Возможно проведение дальнейших исследований для таких пациентов с запланированными более частыми визитами для проведения ДДИ, с целенаправленным постгоспитальным наблюдением.

Bensimhon D. и соавт. указывают, что у пациентов с показателем ДДИ $< 39\%$ процент повторной госпитализации через 30 и 90 дней составил 1,25 и 13,75%, в то время как пациенты с ДДИ $\geq 39\%$ составили 7,1 и 17,9%. Это подтверждает тот факт, что пациенты с повышенными показателями ДДИ подвержены более частым госпитализациям.

В нашем исследовании при сравнении частоты госпитализаций по всем причинам после выписки в зависимости от показателя ДДИ выше нормы при выписке (35% и более) не было получено статистически значимых различий ($p = 0,159$). Однако средний показатель ДДИ через 6 месяцев у пациентов с ДДИ выше нормы при выписке ($> 35\%$ и более, 21 человек) в среднем составил 36 ± 5 (ДИ: 34–39). У пациентов с значением ДДИ $< 35\%$ ($n = 48$) в среднем через 6 месяцев наблюдения этот показатель снизился до 30 ± 6 (ДИ: 28–32), при этом различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Это означает, что пациенты, выписанные с более высоким значением ДДИ, в среднем сохраняли более высокий процентный показатель гиперволемии, полученный при таком исследовании, через 6 месяцев по сравнению с пациентами, выписанными с более низким значением ДДИ, несмотря на одинаковую ОМТ. Таким образом, сам

факт наличия гемодинамического застоя может являться независимым фактором риска развития повторных госпитализаций.

Биомаркер NT-proBNP рассматривается в настоящее время одновременно как критерий эффективности лечения и как предиктор клинического течения ХСН. В нашем исследовании в течение 6 месяцев наблюдения выявлено статистически значимое снижение уровня NT-proBNP, при этом в ряде исследований, проведенных для оценки метода ДДИ, лишь в некоторых затрагивается изучение данного биомаркера [86]. Нами показано, что использование метода ДДИ для контроля эффективности терапии через 6 месяцев наблюдения приводит к снижению уровня NT-proBNP и числу повторных госпитализаций. Наиболее вероятно, полученные данные можно объяснить не только пролонгацией госпитализации у малой части пациентов, но и более тщательной коррекцией терапии во время нахождения пациентов в стационаре.

Известно, что одновременное определение как NT-proBNP, так и sST2 позволяет более точно выявлять пациентов высокого риска возможных осложнений, выписанных из стационара по поводу ОДСН [108, 109].

Поэтому в своей работе мы оценивали динамику двух этих лабораторных показателей с выявленным статистически значимым снижением их концентраций в течение всего периода наблюдения.

Следующим интересным и актуальным для реальной клинической практики результатом нашей работы явился тот факт, что в первой части исследования при измерении волемического статуса посредством ДДИ до и после ТШХ отмечался прирост процента жидкости после выполненной физической нагрузки ($34,2 \pm 4,1\%$ – до $35,2 \pm 4,2\%$). Кроме того, была выявлена прямая корреляционная связь сильной степени выраженности между показателем ДДИ до и после ТШХ ($r = +0,7$, $p = 0,0001$). Однако при увеличении выборки во втором этапе исследования при проведении ДДИ после ТШХ статистически значимых изменений получено не было. Для определения причин этого парадоксального результата мы отдельно проанализировали пациентов в зависимости от показателя ДДИ (более 35% и менее). У пациентов с ДДИ более

35% значения не менялись по сравнению с исходными (38 [36–40] и 38[37–40]), тогда как у пациентов при результате ДДИ менее 35% после прохождения ТШХ они снижались (32 [27–34] и 31 [28–34]). При этом между группами эти значения достоверно различались ($p < 0,001$ как исходно, так и после ТШХ).

В доступной нам литературе подобных результатов не описано. Такие изменения могут говорить о высокой чувствительности метода ДДИ к изменяющейся гемодинамике во время физической нагрузки и ведут к выводу о том, что для таких пациентов необходимо планировать более частые визиты для проведения ДДИ при амбулаторном наблюдении с возможной интенсификацией терапии.

Imamura T. и соавт. оценивали возможность использования системы ДДИ в качестве неинвазивного метода для оценки изменений объема легочной жидкости до и после кардиопульмонального нагрузочного теста [110]. Согласно представленным данным, до и после проведения нагрузочного теста у 12 из 13 пациентов значения ДДИ существенно не изменились (от 27% [26%, 32%] до 28% [25%, 31%]; $p = 0,18$), что в целом согласуется с нашими данными. Лишь у одного пациента, получавшего инотропную поддержку, значение ДДИ увеличилось с 25 до 32% после физической нагрузки.

Отдельно необходимо отметить факт наличия пациентов, которым не удалось провести ДДИ по причине несоответствия ИМТ (у пациентов с повышенным ИМТ чаще наблюдается ложноположительный результат, тогда как у пациентов с кахексией – ложноотрицательный) и технической возможностью устройства (невозможностью фиксировать электроды плотно прилегающими к грудной клетке). Известны результаты работы по выявлению взаимосвязи между показателями ДДИ и ИМТ, в которой показано, что пациенты с недостаточным весом имели значительно более низкие индексированные значения ДДИ по сравнению с другими группами, подчеркивается, что ДДИ может недооценивать застой в легких у людей с малым весом [93]. В этой группе среднее значение нормированного показателя ДДИ составило 21,3% (19,1; 23,8), что было значительно ниже, чем у пациентов с нормальным весом – 25,7% (21,0; 29,5),

избыточным весом – 25,7% (20,3; 31,0) и ожирением – 28,0% (21,1; 34,0) ($p < 0,001$). По этой причине мы не могли включить пациентов с ожирением или низкой массой тела в наше исследование, поскольку это привело бы к ошибке первого рода (primary bias).

Следует отметить, что при попытке проведения ДДИ у 6 пациентов были получены низкие качества измерения, несмотря на все допустимые параметры пациентов (нормальный ИМТ, отсутствие заболевания легких, которые могли бы исказить возможность получения результатов), что необходимо учитывать при обсуждении эффективности данного метода обследования.

Гипотетически при фиброзе легких СПТЛ может увеличиваться, тогда как при эмфиземе снижаться, что теоретически может снижать и диагностическую ценность ДДИ. В работе, проведенной Olesen A. и соавт. [94], предполагается, что метод ДДИ в первую очередь выявляет пациентов с ОДСН, у которых наблюдается интерстициальный застой, а не другие формы застоя. Авторы сообщают, что сосудистый застой не может существенно изменить диэлектрические свойства ткани, измеряемые посредством ДДИ, поскольку ДДИ затрагивает жидкость внутри кровеносных сосудов, а не внутри легочной ткани.

В нашем исследовании мы отдельно проанализировали пациентов, у которых были выявлены заболевания легких: у 1 (1,4%) в сопутствующих заболеваниях отмечалась эмфизема легких и у 10 (13,5%) имелась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Данные особенности никак не повлияли на показатели ДДИ.

Кроме того, по данным РГ ОГК, у 28 (37,8%) пациентов определялся плевральный выпот. У пациентов, у которых при поступлении отмечался плевральный выпот, значения ДДИ в среднем составило 37,5% [35,5–42], без выпота – 36% [30–38], при этом различия были статистически значимыми ($p = 0,029$). Таким образом, можно говорить о том, что полученные нами данные косвенно согласуются с работой Olesen A. и соавт. в том, что система ДДИ достоверно определяет пациентов с более выраженной объемной перегрузкой, что

подтверждается и повышенными показателями ДДИ в сравнении с исключительно венозным застоем.

В нашем исследовании мы также впервые предприняли попытку проанализировать взаимосвязь между показателями ДДИ и степенью проявления ВЗЛ для облегчения интерпретации процентного соотношения к привычной оценке ВЗЛ по степеням. Мы получили следующие статистически значимые признаки ($p = 0,033$): значение ДДИ при 2-й степени ВЗЛ было значительно выше, чем при 1-й степени. Медианные показатели ДДИ составили 38 и 35% при 2-й и 1-й степени ВЗЛ соответственно. Таким образом, чем выше была степень ВЗЛ в легких при РГ ОГК, тем выше были значения показателя ДДИ. Это может свидетельствовать об адекватной оценке ДДИ тяжести ВЗЛ по сравнению с данными традиционного метода.

Кроме того, следует отметить, что существует отрезной показатель значения ДДИ, заданный производителем, – 35%, ориентируясь на который, мы может говорить о наличии или отсутствии застоя в легких у пациентов. Однако при работе с прибором нужно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента. Необходимо учитывать, что метод ДДИ основан на определении диэлектрических свойств ткани, и эти свойства могут различаться, в связи с чем невозможно твердо утверждать о том, что показатель 35% является отрезным значением исключения венозного застоя в легких у каждого пациента. С нашей точки зрения, наиболее актуальной является оценка ДДИ в динамике у каждого отдельно взятого пациента. В связи с этим во время корректировки лечения под контролем ДДИ мы ориентировались на самый первый, исходный показатель ДДИ пациента и, опираясь на него, проводили коррекцию терапии. Таким образом, принятие решения о достижении компенсации/субкомпенсации явлений ОДСН необходимо принимать на основании комплексного подхода, учитывая клинический статус пациента, данные ДДИ, рентгенографию органов грудной клетки.

В нашей работе, помимо снижения риска повторных госпитализаций при контроле волемического статуса методом ДДИ, выявлено также увеличение

дистанции ТШХ и повышение качества жизни пациентов с ХСН. Статистически значимые различия между группами были получены при сравнении результатов качества жизни: показатель через 6 месяцев наблюдения в группе контроля составил 24 [12–33] балла, в группе с применением ДДИ – 12 [10–19] баллов ($p = 0,003$).

За 6 месяцев наблюдения в обеих группах умерли 16 пациентов (10,8%). Факт «задержки» больного с выраженным застоем в стационаре даже на короткий срок с большей долей вероятности ассоциирован с инициацией и титрованием необходимых классов лекарственных препаратов. Все это потенциально может приводить к более благоприятным клиническим исходам при амбулаторном наблюдении. Косвенным подтверждением такого постулата может явиться факт того, что в группе применения ДДИ 3 пациента (4,1%) умерли во время госпитализации, в то время как в группе контроля все 8 (10,8%) пациентов умерли в период после выписки из стационара. Известно, что годовичная смертность пациентов с ХСН составляет 20,2% [111].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что определение волемии с применением ДДИ позволяет выявить наиболее тяжелых больных, что подтверждается более частыми декомпенсациями в этой когорте пациентов. Следует также отметить, что это позволяет стратифицировать пациентов с выявлением группы высокого риска с необходимостью более частого наблюдения на амбулаторном этапе.

Необходимо также отметить, что ДДИ имеет ограничения. В нашем исследовании при поступлении значение ДДИ более 36 определялось у 47 пациентов (63,5%), менее или равно 35 – у 27 пациентов (36,5%). Таким образом, 27 пациентов система ДДИ не смогла распознать как пациентов с ВЗЛ, факт наличия которого подтверждался клинически и при применении других методов. Частота обнаружения ВЗЛ по данным рентгенографии ОГК среди пациентов с показателем ДДИ при поступлении более 36 составила 85,1% (40 пациентов), среди пациентов с показателем ДДИ при поступлении менее 36 – 92,6% (25 пациентов), различия были статистически не значимыми ($p = 0,472$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее выявление венозного застоя в легких в настоящее время выделяется в числе основополагающих факторов эффективного предотвращения эпизодов декомпенсаций у пациентов с сердечной недостаточностью.

В настоящее время в арсенале кардиолога существует достаточное количество способов прогнозирования наступления ОДСН, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В данном исследовании описан новый подход к количественной оценке жидкости в легких с использованием технологии ДДИ. Результаты свидетельствуют о клинически значимой и высокой точности результатов ДДИ по сравнению с КТ ОГК, которая в настоящее время считается «золотым стандартом» измерения содержания жидкости в легких. Количественное определение степени застоя в малом круге кровообращения соответствовало выраженности клинической картины, динамике состояния в течение госпитализации, что дополнительно подтверждалось и динамикой NT-proBNP.

Таким образом, технология ДДИ способна предоставить дополнительную информацию, клинически сопоставимую с гемодинамическими измерениями.

В нашей работе продемонстрированы преимущества использования ДДИ для контроля волемического статуса, что способствовало снижению частоты повторных госпитализаций, улучшению клинической картины ХСН и повышению толерантности к физической нагрузке. Показано, что пациенты в группе контроля были подвержены более высокому риску повторных госпитализаций – 30 пациентов (40,5%) по сравнению с пациентами, которым проводилось ДДИ, – 10 пациентов (14,1%) ($p < 0,001$). Таким образом, использование ДДИ приводило к значительно меньшему количеству повторных госпитализаций в течение 6 месяцев.

Технология ДДИ продемонстрировала способность выявлять пациентов с остаточным застоем в легких даже при полном отсутствии клинической

симптоматики, тем самым сокращая число повторных поступлений в стационар в течение 6 месяцев наблюдения.

Воспроизводимость, простота в использовании и объективность делают метод ДДИ важным инструментом, который можно применять в различных условиях оказания помощи пациентам с сердечной недостаточностью.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности выявлена прямая корреляционная связь средней степени выраженности между методами компьютерной томографии органов грудной клетки и дистанционным диэлектрическим исследованием ($r = +0,6$, $p = 0,0002$).

2. Применение терапии, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, снижает число повторных госпитализаций в течение 6-месячного наблюдения – 10 (14,1%) случаев в группе применения дистанционного диэлектрического исследования и 30 (40,5%) случаев в группе контроля ($p = 0,003$).

3. Применение стратегии ведения ОДСН, основанной на показателях дистанционного диэлектрического исследования, улучшает клиническое течение хронической сердечной недостаточности, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни, приводит к снижению концентрации NT-proBNP и sST2.

4. Планирование выписки пациентов с ОДСН под контролем дистанционного диэлектрического исследования увеличивает длительность госпитализации с целью пролонгации активной мочегонной терапии (2 [2–2] койко-дня), но приводит к дополнительному снижению значений ДДИ с 38% [33–41] до 35% [31–36] ($p = 0,011$) и дополнительному снижению веса пациентов на 2,5 кг (1–3,5).

5. При оценке вариабельности волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в покое и после теста 6-минутной ходьбы выявлена различная динамика показателей. При исходных низких значениях дистанционного диэлектрического исследования ($< 35\%$) отмечалось снижение показателя с 32% [27–34] до 31% [28–34] ($p < 0,001$), при исходно высоких значениях дистанционного диэлектрического исследования ($> 35\%$) статистически значимых изменений выявлено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты дистанционного диэлектрического исследования могут использоваться для оценки готовности перевода пациента с активной внутривенной диуретической терапии на пероральную терапию, а также для определения готовности к его выписке из стационара.

2. Применение дистанционного диэлектрического исследования для решения вопроса о волеическом статусе пациента может быть полезным в спорных ситуациях, при расхождении данных клинической картины пациента и данных иных методов обследования.

3. Стратегия ведения пациента с сердечной недостаточностью, основанная на показателях дистанционного диэлектрического исследования, позволяет уменьшить частоту повторных госпитализаций, а также выявлять пациентов высокого риска для более агрессивного наблюдения за ними на амбулаторном этапе.

4. При решении вопроса о готовности пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности к выписке из стационара для определения остаточного застоя может использоваться определение волеического статуса в покое и после проведения теста 6-минутной ходьбы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АМКР	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРНИ	ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы
ВЗ	венозный застой
ВЗЛ	венозный застой в легких
ГБ	гипертоническая болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
ДДИ	дистанционное диэлектрическое исследование
ДК	диэлектрический коэффициент
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
иНГЛТ-2	ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
ИМ	инфаркт миокарда
КМП	кардиомиопатия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КА	коэффициент абсорбции
КДО	конечно-диастолический размер
КСО	конечно-систолический объем
КТ ОГК	компьютерная томография органов грудной клетки
ЛП	левое предсердие
ЛЖ	левый желудочек
МО	миннесотский опросник
ОДСН	острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОМТ	оптимальная медикаментозная терапия
ПЖ	правый желудочек
РГ ОГК	рентгенография органов грудной клетки
САД	систолическое артериальное давление

СД	сахарный диабет
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СМ ЭКГ	суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
СН	сердечная недостаточность
СПТЛ	средняя плотность ткани легкого
ТШХ	тест 6- минутной ходьбы
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ	хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
ХСНсФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ХСНунФВ	хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка
ЦВД	центральное венозное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО КГ	эхокардиография
BNP	мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA	New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация сердца
HU	Haunsfield Units – единицы Хаунсфилда
ReDS	remote dielectric sensing – дистанционное диэлектрическое зондирование
sST2	растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, E.J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 9. – P. 139–596.
2. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P.M. Seferovic, P. Ponikowski, S.D. Anker [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 10. – P. 1169–1186.
3. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community / T.J. Wang, J.C. Evans, E.J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – № 8. – P. 977–982.
4. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions / S. Yusuf, B. Pitt, C.E. Davis [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 327. – № 10. – P. 685–691.
5. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3599–3726.
6. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 11. – С. 311–374.
7. Chronic Ambulatory Intracardiac Pressures and Future Heart Failure Events / L.W. Stevenson, M. Zile, T.D. Bennett [et al.] // *Circulation. Heart Failure*. – 2010. – Vol. 3. – № 5. – P. 580–587.
8. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion / L.N. Van Aelst, M. Arrigo, R. Plácido [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 738–747.

9. Ziaieian, B. The prevention of hospital readmissions in heart failure / B. Ziaieian, G.C. Fonarow // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2016. – Vol. 58. – № 4. – P. 379–385.

10. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 6. – P. 715–731.

11. Should the ultrasound probe replace your stethoscope? A SICS-I sub-study comparing lung ultrasound and pulmonary auscultation in the critically ill / E.G.M. Cox, G. Koster, A. Baron [et al.] // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – Art. 14.

12. The diagnostic accuracy of lung auscultation in adult patients with acute pulmonary pathologies: A meta-analysis / L. Arts, E.H.T. Lim, P.M. Van De Ven [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – Art. 7347.

13. Body Weight Change During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Patient Characteristics, Markers of Congestion, and Outcomes: Findings from the ASCEND- HF Trial / A.P. Ambrosy, L.P. Cerbin, P. Armstrong [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 1–13.

14. 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.-P. Harjola [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 2. – P. 137–155.

15. Возможности инструментального определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / А.А. Сырхаева, С.Н. Насонова, И.В. Жиров [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 9. – С. 769–775.

16. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis / J.L. Martindale, A. Wakai, S.P. Collins [et al.] // *Archives of Academic Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 23. – № 3. – P. 223–242.

17. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure / S. Price, E. Platz, L. Cullen [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14. – № 7. – P. 427–440.

18. A Novel Approach to Monitoring Pulmonary Congestion in Heart Failure: Initial Animal and Clinical Experiences Using Remote Dielectric Sensing Technology / O. Amir, D. Rappaport, B. Zafir, W.T. Abraham // *Congestive Heart Failure*. – 2013. – Vol. 19. – № 3. – P. 149–155.

19. Validation of remote dielectric sensing (ReDSTM) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure / O. Amir, Z.S. Azzam, T. Gaspar [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 221. – P. 841–846.

20. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62. – № 16. – P. 147–239.

21. 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.P. Maggioni [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 11. – P. 1338–1352.

22. Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: current state and future directions / J. Butler, G.C. Fonarow, M.R. Zile [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2. – № 2. – P. 97–112.

23. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study / K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel, D. Levy // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1993. – Vol. 22. – № 4. – P. 6–13.

24. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью: методические рекомендации / С.А. Бойцов, С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Ф.Т. Агеев. – М.: НМИЦ кардиологии, 2020. – 31 с.

25. Roger, V.L. Epidemiology of Heart Failure / V.L. Roger // *Circulation Research*. – 2013. – Vol. 113. – № 6. – P. 646–659.

26. Nieminen, M.S. Definition and Epidemiology of Acute Heart Failure Syndromes / M.S. Nieminen, V.-P. Harjola // *American Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol. 96. – № 6. – P. 5–10.

27. Heart failure in numbers: estimates for the 21st century in Portugal / C. Fonseca, D. Bras, I. Araujo, F. Ceia // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2018. – № 37. – P. 97–104.

28. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, N.M. Albert, L.A. Allen [et al.] // *Circulation Heart Failure*. – 2013. – № 6. – P. 606–619.

29. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A.P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – № 10. – P. 1076–1084.

30. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study / D.S. Polyakov, I.V. Fomin, Y.N. Belenkov [et al.] // *Kardiologiya*. – 2021. – Vol. 61. – № 4. – P. 4–14.

31. Поляков, Д.С. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, А.Р. Вайсберг // *Кардиология*. – 2019. – № 59. – С. 33–43.

32. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.] // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2006. – Т. 7. – № 3 (37). – С. 112–115.

33. Tamura, T. Gender-Related Differences in Myocyte Remodeling in Progression to Heart Failure / T. Tamura, S. Said, A.M. Gerdes // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33 (2). – P. 676–680.

34. Effects of sex differences on constitutive nitric oxide synthase expression and activity in response to pressure overload in rats / X. Loyer, P. Oliviero, T. Damy [et al.]

// American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2007. – Vol. 293. – № 5. – Art. H2650–8.

35. Sex-Specific Impact of Aldosterone Receptor Antagonism on Ventricular Remodeling and Gene Expression after Myocardial Infarction / R.M. Kanashiro-Takeuchi, B. Heidecker, G. Lamirault [et al.] // Clinical and Translational Science. – 2009. – Vol. 2. – № 2. – P. 134–142.

36. Regitz-Zagrosek, V. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure / V. Regitz-Zagrosek, U. Seeland // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2011. – Vol. 161. – № 5-6. – P. 109–116.

37. Scantlebury, D.C. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? / D.C. Scantlebury, B.A. Borlaug // Current Opinion in Cardiology. – 2011. – Vol. 26. – № 6. – P. 562–568.

38. 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) / K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman [et al.] // American Heart Journal. – 2005. – Vol. 149. – № 2. – P. 209–216.

39. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome / F. Oliva, A. Mortara, G. Cacciatore // European Journal of Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – № 11. – P. 1208–1217.

40. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure / K. Siirila-Waris, J. Lassus, J. Melin [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – № 24. – P. 3011–3017.

41. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 6. – С. 7–14.

42. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T.M. Gorter, D.J. van Veldhuisen, J. Bauersachs [et al.] // *European Journal of Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 16–37.

43. Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments / E.A. Tansey, L.E. Montgomery, J.G. Quinn [et al.] // *Advances in Physiology Education.* – 2019. – Vol. 43. – № 3. – P. 423–429.

44. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? / J. Lewin, M. Ledwidge, C. O'Loughlin // *European Journal of Heart Failure.* – 2005. – Vol. 7. – № 6. – P. 953–957.

45. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin / J. Titze, M. Shakibaei, M. Schafflhuber [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2004. – Vol. 287. – № 1. – P. 203–208.

46. Miller, W.L. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation / W.L. Miller, B.P. Mullan // *JACC. Heart Failure.* – 2014. – Vol. 2. – № 3. – P. 298–305.

47. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal / L.-B. Tan, S.G. Williams, D.K.H. Tan, A. Cohen-Solal // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* – 2010. – Vol. 8. – № 2. – P. 217–228.

48. Friedberg, M.K. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions / M.K. Friedberg, A.N. Redington // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – № 9. – P. 1033–1044.

49. Understanding acute heart failure: Pathophysiology and diagnosis / M. Arrigo, J.T. Parissis, E. Akiyama, A. Mebazaa // *European Heart Journal Supplements.* – 2016. – № 18. – P. 11–18.

50. Miller, W.L. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed / W.L. Miller // *Circulation Heart Failure.* – 2016. – Vol. 9. – № 8. – Art. e002922.

51. Arroll, B. Investigation and management of congestive heart failure / B. Arroll, R. Doughty, V. Andersen // *British Medical Journal*. – 2010. – № 341. – Art. c3657.

52. Symptom presentation in patients hospitalized with acute heart failure / R.J. Goldberg, F.A. Spencer, M. Szklo-Coxe [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2010. Vol. 33. – № 6. – P. 73–80.

53. Inamdar, A.A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization / A.A. Inamdar, A.C. Inamdar // *Journal of Clinical Medicine*. – 2016. – Vol. 5. – № 7. – Art. 62.

54. 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.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129–2200.

55. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – № 20. – P. 2539–2550.

56. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care / J. Mant, J. Doust, A. Roalfe [et al.] // *Health technology assessment*. – 2009. – Vol. 13. – № 32. – P. 1–207.

57. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? / C.S. Wang, M. FitzGerald, M. Schulzer [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – № 15. – P. 1944–1956.

58. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A.S. Maisel, P. Krishnaswamy, R.M. Nowak [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2002. – Vol. 347. – № 3. – P. 161–167.

59. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / E. Roberts, A.J. Ludman, K. Dworzynski [et al.] // *British Medical Journal*. – 2015. – Vol. 350. – Art. h910.

60. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure / C. Madamanchi, H. Alhosaini, A. Sumida, M.S. Runge // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 176. – № 3. – P. 611–617.

61. Brunner-La Rocca, H.-P. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure / H.-P. Brunner-La Rocca, S. Sanders-van Wijk // *Cardiac Failure Review*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 44–49.

62. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T / A. Aimo, J.L. Januzzi, G. Vergaro [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 11. – P. 2078–2088.

63. Rehman, S.U. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S.U. Rehman, T. Mueller, J.L. Januzzi Jr. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52. – № 18. – P. 1458–1465.

64. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure / A. Bayes-Genis, E. Zamora, M. De Antonio [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2013. – Vol. 19. – № 11. – P. 768–775.

65. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction / D. Gruson, T. Lepoutre, S.A. Ahn [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 172. – P. 250–252.

66. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J.L. Januzzi, W.F. Peacock, A.S. Maisel [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50. – № 7. – P. 607–613.

67. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review / E. Platz, A.A. Merz,

P.S. Jhund [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – № 9. – P. 1154–1163.

68. Picano, E. Ultrasound of extravascular lung water: A new standard for pulmonary congestion / E. Picano, P.A. Pellikka // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2097–2104.

69. Жиров, И.В. Использование ультразвукового исследования легких для оценки декомпенсации сердечной недостаточности и необходимости коррекции диуретической терапии / И.В. Жиров, С.Н. Терещенко, Т.А. Павленко // *Неотложная кардиология*. – 2019. – № 2. – С. 24–34.

70. Non-Invasive Lung IMPEDANCE-Guided Preemptive Treatment in Chronic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial (IMPEDANCE-HF Trial) / M.K. Shochat, A. Shotan, D.S. Blondheim [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2016. – Vol. 22. – № 9. – P. 713–722.

71. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial / W.T. Abraham, P.B. Adamson, R.C. Bourge [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – № 9766. – P. 658–666.

72. 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.E. McNulty, R.J. Mentz [et al.] // *Circulation Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8. – № 4. – P. 741–748.

73. The Epidemiology of “Asymptomatic” Left Ventricular Systolic Dysfunction: Implications for Screening / T.J. Wang, D. Levy, E.J. Benjamin, R.S. Vasan // *Annals of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 138. – № 11. – P. 907–916.

74. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure / J.B. Echouffo-Tcheugui, S. Erqou, J. Butler [et al.] // *JACC. Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4. – № 4. – P. 237–248.

75. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization / C.-M. Yu, L. Wang, E. Chau [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – № 6. – P. 841–848.

76. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system / P.B. Adamson, A. Magalski, F. Braunschweig [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41. – № 4. – P. 565–571.

77. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures / M.R. Zile, T.D. Bennett, M.S. Sutton [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – № 14. – P. 1433–1441.

78. Patient monitoring across the spectrum of heart failure disease management 10 years after the CHAMPION trial / W.T. Abraham, D. Bensimhon, S.P. Pinney [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8. – № 5. – P. 3472–3482.

79. Demographics, Clinical Characteristics, and Outcomes of Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Observations From the IMPACT-HF Registry / C.M. O'Connor, W.G. Stough, D.S. Gallup [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2005. – Vol. 11. – № 3. – P. 200–205.

80. The Burden of Congestion in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure / L.B. Cooper, S.J. Lippmann, J.R. DiBello [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 124. – № 4. – P. 545–553.

81. 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.M. Hollenberg, L.W. Stevenson, T. Ahmad [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 15. – P. 1966–2011.

82. Терещенко, С.Н. Острая сердечная недостаточность / С.Н. Терещенко, А.А. Еременко, И.В. Жиров // *Интенсивная терапия. Национальное руководство* / под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Т. 1. – С. 1063–1085.

83. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction:

PARADIGM-HF / S. Selvaraj, B. Claggett, A. Pozzi [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 17. – P. 1369–1379.

84. PCV100 Acute Heart Failure Patients with and Without Renal Impairment: A Study of Heart Failure-Related Resource Utilization and Costs in the United States / A. Eldar-lissai, S. Eapen, S.H. Ong [et al.] // *Value in Health*. – 2012. – Vol. 15. – № 4. – Art: A130.

85. Computed tomography or chest X-ray to assess pulmonary congestion in dyspnoeic patients with acute heart failure / K. Miger, A.S.O. Olesen, J. Grand [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2024. – Vol. 11. – № 2. – P. 1163–1173.

86. Evaluation of remote dielectric sensing (ReDS) technology-guided therapy for decreasing heart failure re-hospitalizations / O. Amir, T. Ben-Gal, J.M. Weinstein [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 240. – P. 279–284.

87. Relationship Between Noninvasive Assessment of Lung Fluid Volume and Invasively Measured Cardiac Hemodynamics / N. Uriel, G. Sayer, T. Imamura [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – № 22. – Art. e009175.

88. Primary results of the sensible medical innovations lung fluid status monitor allows reducing readmission rate of heart failure patients (SMILE) trial / W.T. Abraham, S. Anker, D. Burkhoff [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2019. – Vol. 25. – № 11. – Art. 938.

89. The use of the reds noninvasive lung fluid monitoring system to assess readiness for discharge in patients hospitalized with acute heart failure: A pilot study / D. Bensimhon, S.A. Alali, L. Curran [et al.] // *Heart & Lung*. – 2021. – Vol. 50. – № 1. – P. 59–64.

90. Early use of remote dielectric sensing after hospitalization to reduce heart failure readmissions / A. Lala, M.H. Barghash, G. Giustino [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8. – № 2. – P. 1047–1054.

91. Remote dielectric sensing for detecting pulmonary edema in the emergency department / Z. Rafique, R. McArthur, N. Sekhon [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 55. – P. 11–15.

92. Remote Dielectric Sensing to Assess Residual Pulmonary Congestion Following Percutaneous Mitral Valve Repair / T. Imamura, S. Tanaka, H. Ueno, K. Kinugawa // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58. – № 9. – Art. 1292.

93. Association Between Remote Dielectric Sensing and Body Mass Index / T. Izumida, T. Imamura, M. Nakagaito [et al.] // *International Heart Journal*. – 2023. – Vol. 64. – № 5. – P. 865–869.

94. Remote dielectric sensing to detect acute heart failure in patients with dyspnoea: a prospective observational study in the emergency department / A.S. Olesen, K. Miger, A. Fabricius-Bjerre [et al.] // *European Heart Journal - Open*. – 2022. – Vol. 2. – № 6. – Art. oeac073.

95. Efficacy of remote dielectric sensing (ReDS) in the prevention of heart failure rehospitalizations: a meta-analysis / Y. Sattar, M. Zghouzi, A.-R.M. Suleiman [et al.] // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2021. – Vol. 11. – № 5. – P. 646–652.

96. Murphy, N. Management of Heart Failure With Outpatient Technology / N. Murphy, M. Shanks, P. Alderman // *The Journal for Nurse Practitioners*. – 2019. – Vol. 15. – № 1. – P. 12–18.

97. Оптимизация определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / И.В. Жиров, С.Н. Насонова, А.А. Сырхаева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27. – № 5. – С. 105–114.

98. Dapagliflozin effects on lung fluid volumes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DEFINE-HF trial / M.E. Nassif, S.L. Windsor, F. Tang [et al.] // *Diabetes Obesity and Metabolism*. – 2021. – Vol. 23. – № 6. – P. 1426–1430.

99. Rector, T.S. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo / T.S. Rector, S.H. Kubo, J.N. Cohn // *The American Journal of cardiology*. – 1993. – Vol. 71. – № 12. – P. 1106–1107.

100. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography / L.J. Rosenblum, R.A. Mauceri, D.E. Wellenstein [et al.] // Radiology. – 1980. – Vol. 137. – № 2. – P. 409–416.

101. Agasti, T.K. Textbook of Anesthesia for Postgraduates / T.K. Agasti. – Hyderabad : Jaypee Brothers Medical Pub, 2010. – 1186 p.

102. Estimation of pulmonary water distribution and pulmonary congestion by computed tomography / N. Morooka, S. Watanabe, Y. Masuda, Y. Inagaki // Japanese Heart Journal. – 1982. – Vol. 23. – № 5. – P. 697–709.

103. Kato, S. Early diagnosis and estimation of pulmonary congestion and edema in patients with left-sided heart diseases from histogram of pulmonary CT number / S. Kato, T. Nakamoto, M. Iizuka // Chest. – 1996. – Vol. 109. – № 6. – P. 1439–1445.

104. Simon, B.A. Non-invasive imaging of regional lung function using x-ray computed tomography / B.A. Simon // Journal of Clinical Monitoring and Computing. – 2000. – Vol. 16. – № 5–6. – P. 433–442.

105. Genetic variation of the beta2-adrenergic receptor is associated with differences in lung fluid accumulation in humans / E.M. Snyder, K.C. Beck, S.T. Turner [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 1985. – Vol. 102. – № 6. – P. 2172–2178.

106. Точность определения волемического статуса методом дистанционного диэлектрического исследования при сравнении с компьютерной томографией с одновременным определением дыхательного профиля при помощи спирометрии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / А.А. Сырхаева, М.А. Шария, С.Н. Насонова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2024. – № 2. – С. 6–29.

107. Использование дистанционного диэлектрического исследования для оптимизации терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности / А.А. Сырхаева, С.Н. Насонова, И.В. Жиров [и др.] // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 72–81.

108. Скворцов, А.А. sST2- биомаркер для оценки прогноза и мониторингирования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью /

А.А. Скворцов, О.Ю. Нарусов, М.Д. Муксинова // Кардиология. – 2019. – № 59 (11S). – С. 18–27.

109. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении / А.А. Скворцов, О.Ю. Нарусов, М.Д. Муксинова [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58 (12S). – С. 27–41.

110. Lung Fluid Volume during Cardiopulmonary Exercise Testing / T. Imamura, M. Hori, N. Narang, K. Kinugawa // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58. – № 5. – Art. 685.

111. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S.A. Weston, M.M. Redfield [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2015. – Vol. 175. – № 6. – P. 996–1004.