

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Շահնազարյան Սյուզաննա Արթուրի

**ԷԽՈՍՐՏԱԳՐԱԿԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄԵԹՈՂՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԾԱՆՐ
ՀԱՐԱՃՈՒՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԴԵԿՈՄՊԵՆՍԱՑԻԱՅԻ
ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ**

ԺԴ. 00. 04 – «Սրտաբանություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2023

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ**

Шахназарян Сюзанна Артуровна

**ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В
ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ДЕКОМПЕНСАЦИЙ ТЯЖЕЛОЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.00.04 – «Кардиология»

ЕРЕВАН 2023

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Միսիթար Զերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի Գիտակոորդինացիոն խորհրդի 2020թ. մայիսի 13-ի նիստում:


Գիտական ղեկավար՝ Բ.Գ.Ռ., պրոֆեսոր Զամայակ Սոսի Սիսակյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.Գ.Ռ., պրոֆեսոր Արամ Լևոնի Զիլինգարյան
Բ.Գ.Թ. Տիգրան Ռուդոլֆի Աստվածատրյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՌԴ Առողջապահության նախարարությանը
կից Վոլգոգրադի պետական բժշկական
համալսարան

Պաշտպանությունը կայանալու է 2023թ. դեկտեմբերի 26-ին՝ ժամը 15⁰⁰-ին Երևանի Մ. Զերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում (հասցե՝ ԶԶ, ք. Երևան, 0025, Կորյուն փ. 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Զերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքված է 2023թ. նոյեմբերի 15-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝  Բ.Գ. Լ. Գ. Թունյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском Государственном Медицинском Университете им. Мхитара Гераци на заседании Научно-координационного совета 13-ого мая 2020г.


Научный руководитель: д.м.н. профессор Амаяк Сосович Сисакян

Официальные оппоненты: д.м.н. профессор Арам Левонович Чилингарян
к.м.н Тигран Рудольфович Аствацатрян

Ведущая организация: Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Защита диссертации состоится 26-ого декабря 2023г. в 15⁰⁰ в Ереванском Государственном Медицинском Университете им. Мхитара Гераци (адрес: РА, г. Ереван, 0025, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕрГМУ им. Мхитара Гераци. Автореферат расослан 15-ого ноября 2023г.

Ученый секретарь специализированного совета  д.м.н. Л. Г. Тунян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется сниженной фракцией выброса < 30%, выраженными стойкими симптомами сердечной недостаточности (СН), частыми повторными госпитализациями, а также плохим прогнозом и качеством жизни пациентов [Allen LA, Stevenson LW, et al., 2012; Crespo-Leiro MG, Metra M, et al., 2018; Metra M, Dinatolo E, et al., 2019]. В литературе прогрессирующая ХСН также называется «тяжелой» или «терминальной» СН (progressive, advanced, end-stage heart failure) [Ponikowski P, Voors AA, et al., 2016; Yancy CW, Jessup M, et al., 2013].

Несмотря на улучшение исходов СН в результате внедрения алгоритмов лечения, рекомендованных руководствами мировых кардиологических ассоциаций, показатели смертности и повторных госпитализаций среди пациентов с прогрессирующей ХСН продолжают оставаться высокими на протяжении последних десятилетий [Ponikowski P, Voors AA, et al., 2016; Orso F, Fabbri G, et al., 2017]. Частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки больного из стационара составляет 25% и около 30% в течение 60-90 дней после выписки [Yancy CW, Jessup M, et al., 2013]. Ожидается, что количество госпитализаций по поводу СН значительно увеличится в будущем и может удвоиться до 2045 года в связи со старением и увеличением численности населения [Savarese G, Lund L, et al., 2017; McDonagh T, Metra M, et al., 2021].

Повторные госпитализации по поводу декомпенсаций СН имеют неблагоприятное влияние на прогноз заболевания и повышают смертность пациентов с ХСН [Setoguchi S, et al., 2007]. В связи с этим профилактика госпитализаций является одной из важнейших целей лечения СН и одним из способов улучшения прогноза заболевания. Для эффективного предотвращения госпитализаций первостепенное значение имеет ранняя диагностика ухудшения симптомов СН и начинающейся декомпенсации среди амбулаторных пациентов. Ранняя и точная диагностика приближающейся декомпенсации позволяет проводить своевременные вмешательства, такие как увеличение доз петлевых диуретиков и модификация протокольного лечения, предотвращая дальнейшее ухудшение симптомов и последующую декомпенсацию ХСН.

Амбулаторный мониторинг является краеугольным камнем в диагностике приближающейся декомпенсации ХСН и уменьшения количества госпитализаций. Основными методами амбулаторного мониторинга пациентов являются клиническая оценка застойных явлений и физикальное обследование, которые позволяют диагностировать ухудшение симптомов и клиническую декомпенсацию

ХСН, однако не дают возможности выявить пациентов в период бессимптомного застоя крови и субклинической декомпенсации.

Период субклинической декомпенсации у пациентов с ХСН обусловлен тем, что ухудшение внутрисердечной гемодинамики предшествует клиническому застою крови в легких и появлению симптомов на несколько дней или недель [Zile M, Bennett T, et al., 2008; Gheorghiadu M, Follath F, et al., 2010]. Количественная оценка гемодинамического застоя и определение повышенного давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) при помощи новейших эхокардиографических методов могут позволить преодолеть ограничения клинической оценки в выявлении амбулаторных пациентов с субклинической декомпенсацией ХСН.

На данный момент прогностическое значение новейших эхокардиографических методов в ранней диагностике субклинической декомпенсации и их роль в предотвращении госпитализаций среди амбулаторных пациентов с тяжелой прогрессирующей ХСН изучены недостаточно.

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось изучение роли новейших методов эхокардиографии, в частности тканевой доплерографии, и определения давления наполнения левого желудочка в ранней диагностике декомпенсаций ХСН в амбулаторных условиях для предотвращения госпитализаций пациентов с прогрессирующей ХСН.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Частый амбулаторный мониторинг клинического и волевического статуса у пациентов с тяжелой прогрессирующей ХСН и частыми госпитализациями.
2. Определение давления наполнения ЛЖ и предсердной гипертензии при помощи тканевого доплера исследования.
3. Осуществление персонализированного подхода в лечении пациентов с прогрессирующей ХСН в зависимости от степени предсердной гипертензии с целью предотвращения декомпенсаций ХСН и повторных госпитализаций.
4. Оценка смертности и риска повторных госпитализаций при интенсивном эхокардиографическом мониторинге и проведение модификации лечения исходя из клинико-эхокардиографических показателей застойных явлений.

Научная новизна

- Показано снижение риска госпитализаций и смертности при применении интенсивного амбулаторного эхокардиографического мониторинга среди пациентов с тяжелой прогрессирующей ХСН.

- Установлено, что частый амбулаторный мониторинг давления наполнения ЛЖ дает возможность модифицировать лечение петлевыми диуретиками до развития симптомов декомпенсации и позволяет снизить необходимость последующей эскалации и применения высоких доз диуретиков. У пациентов с прогрессирующей ХСН наблюдается повышенное давление наполнения ЛЖ.
- Персонализированный подход в лечении прогрессирующей ХСН исходя из показателей амбулаторного мониторинга внутрисердечной гемодинамики является новым направлением в терапии ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

Предварительная экспертиза диссертации

Предварительная защита диссертации состоялась 12 октября 2022г. на заседании научно-координационного совета Ереванского Государственного Медицинского Университета им. Мхитара Гераци.

Основные положения и результаты исследования были представлены на следующих конференциях:

- XII Съезд Ассоциации Кардиологов Армении, 2-4 мая, 2019 г., Ереван, Армения.
- Ежегодный конгресс Европейского Общества Кардиологов (ESC congress 2020. The Digital Experience), 29 августа – 1 сентября, 2020 г.
- XIII Съезд Ассоциации Кардиологов Армении, 8-10 июня, 2021г., Ереван, Армения.
- Ежегодная конференция Ассоциации Сердечной Недостаточности Европейского Общества Кардиологов (Heart Failure 2023 and the World Congress on Acute Heart Failure), 20-23 мая, 2023 г., Прага, Чехия.

Научные публикации

Основные положения диссертационной работы представлены в 7 научных публикациях в отечественных и зарубежных изданиях. Из них 4 статьи в международных журналах, 1 статья без соавторов и 2 тезиса.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах текста компьютерного набора и содержит введение, 4 главы (литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Список использованной литературы состоит из 151 первоисточника (148 англоязычных и 3 русскоязычных). В диссертацию включены 15 таблиц и 18 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: проспективное исследование случай-контроль с периодом наблюдения 12 месяцев. В исследование были включены 214 пациентов с прогрессирующей ХСН III-IV функционального класса по NYHA в условиях проведения постоянной фармакотерапии, с 1 или более декомпенсацией ХСН за последние 12 месяцев, фракцией выброса ЛЖ < 30%, индексом объема левого предсердия (ЛП) ≥ 35 мл/м², септальным соотношением E/e' > 15 по данным тканевой доплер эхокардиографии. Пациенты не были включены в исследование при наличии иного сердечно-сосудистого заболевания или тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии обострения, при инфаркте миокарда или остром коронарном синдроме в течение 3 месяцев до вовлечения в исследование, при наличии клапанных пороков высокой степени, тяжелого кальциноза митрального кольца, реконструкции или замене митрального клапана.

Пациенты были распределены в 2 параллельные группы (в соотношении 2:1): группу интенсивного мониторинга (ГИМ – исследуемая группа – 43 пациента) и группу стандартного мониторинга (ГСМ – контрольная группа – 71 пациент). Все пациенты находились под наблюдением кардиолога в течение последующих 12 месяцев. Пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов по лечению ХСН 2016 г. [Ponikowski P, Voors AA, et al., 2016].

Средний возраст всех пациентов составил 65.9±10 лет, 78.5% были мужчинами. В группе интенсивного мониторинга средний возраст пациентов составил 66.6±10.1 лет, из них мужчины составили 113 (79%). Средний возраст пациентов в контрольной группе составил 64.6±10.1 лет, из которых 55 (77%) мужчины.

Протокол исследования

В исследуемой группе осуществлялось интенсивное амбулаторное эхокардиографическое наблюдение и персонализированная терапия.

Интенсивный мониторинг включал в себя 5 амбулаторных визитов через 14, 30, 90, 180 и 365 дней после выписки из стационара. При каждом визите пациенты проходили физикальное обследование с целью оценки волемического статуса, определение массы тела и частоты сердечных сокращений, электрокардиографию, а также дополнительную комплексную эхокардиографию с тканевой доплерографией. Оценка волемического статуса, измерение индекса объема ЛП, а также давления наполнения ЛЖ при помощи тканевой доплерографии были частью стратегии интенсивного эхокардиографического

мониторинга и повторно измерялись при каждом амбулаторном визите всем пациентам в ГИМ. На основании клинической оценки и данных эхокардиографии пациентам с признаками ухудшения застоя, предсердной гипертензией (индекс объема ЛП $> 35 \text{ мл/м}^2$) и высоким давлением наполнения ЛЖ (септальное соотношение $E/e' > 15$) проводилась интенсификация лечения петлевыми диуретиками. Интенсификация диуретической терапии проводилась путем назначения более высоких доз пероральных петлевых диуретиков или дополнительного кратковременного (3-7 дней) назначения низких доз (20 – 40 мг) внутривенного фуросемида. Если через 3-7 дней после интенсификации лечения петлевыми диуретиками септальное соотношение E/e' было < 15 и признаки застоя отсутствовали, пациенты возвращались к исходным дозам диуретиков. Пациенты были госпитализированы, если после кратковременной модификации лечения не наблюдалось клинического улучшения симптомов и признаки застоя крови сохранялись.

В контрольной группе частота и количество визитов были аналогичными. Стандартный мониторинг осуществлялся без обязательного эхокардиографического исследования, а амбулаторные визиты включали в себя только физикальное обследование и электрокардиографию. Решение о модификации лечения и необходимости повышения доз петлевых диуретиков основывалось исключительно на данных физикального обследования.

Методика проведения эхокардиографии

Эхокардиография и тканевая доплерография проводились при помощи эхокардиографа General Electric [GE] Vivid E9 2017г. выпуска. Все эхокардиографические измерения были проведены в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии и Европейской Эхокардиографической Ассоциации [Lang RM, Badano LP, et al., 2015; Nagueh SF, Smiseth OA, et al., 2016].

Эхокардиография включала в себя измерение конечно-диастолического размера ЛЖ, фракции выброса ЛЖ, индекса объема ЛП, доплер исследование трансклапанных потоков и тканевую доплерографию.

Фракция выброса ЛЖ измерялась по методу Симпсона в апикальной 2-камерной и 4-камерной проекциях. Объем ЛП измерялся в апикальной 2-камерной и 4-камерной проекциях при помощи бипланового метода дисков (метод Симпсона) и рассчитывался индекс объема ЛП.

Пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (волна E) измерялась в апикальной 4-камерной проекции с использованием доплеровской методики.

Помимо рутинно используемых эхокардиографических параметров, нами также были использованы современные эхокардиографические методы для оценки давления наполнения ЛЖ. При помощи тканевой доплерографии были проведены измерения скорости движения септального фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (волна e'). Исходя из полученных данных, были определены септальное соотношение E/e', соответственно давление наполнения ЛЖ.

У пациентов с фибрилляцией предсердий измерения скорости волны E и волны e' проводились в 5 последовательных комплексах, а для расчета соотношения E/e' использовалось их среднее значение [Nagueh SF, Smiseth OA, et al., 2016].

Статистический анализ данных

Статистический анализ был выполнен с использованием пакета статистических данных IBM_22.0.0 SPSS (IBM, Armonk, NY). Статистические анализы проводились с доверительной вероятностью 95%. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0.05$. Для оценки эффективности интенсивного амбулаторного мониторинга использовались абсолютное снижение риска (absolute risk reduction, ARR) и число больных, которых необходимо лечить для избежания одного смертного случая / одной госпитализации (number needed to treat, NNT). Данные о выживаемости пациентов были проанализированы при помощи метода Каплана-Мейера и были сравнены с помощью длинного рангового теста. Оценка значимости различий между качественными переменными была проведена при помощи критерия согласия Пирсона χ^2 . Для оценки корреляций между количественными и качественными переменными был использован тест непараметрической корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологией ХСН являлись ишемическая болезнь сердца (у 70% пациентов в ГИМ и 90% в ГСМ) и идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (30% пациентов в ГИМ и 10% в ГИС). Частота сопутствующих заболеваний в обеих группах представлена на рисунке 1. Статистически значимые различия по половому признаку или наличию сопутствующих заболеваний в группах достоверно отсутствовали ($\chi^2=1.55$, $p>0.05$).

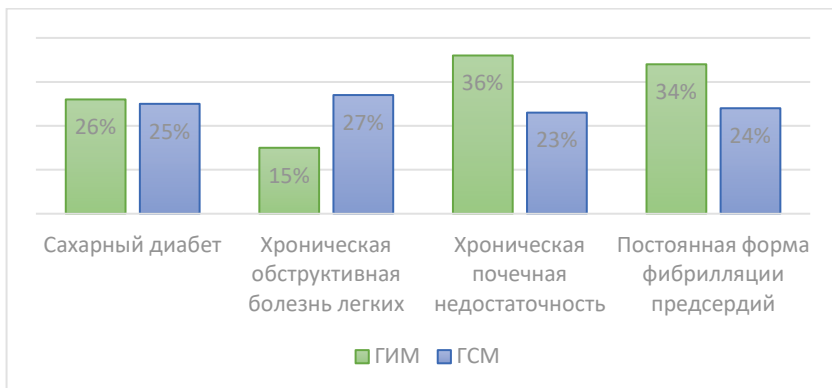


Рис. 1. Сопутствующие заболевания в группах интенсивного и стандартного мониторинга.

В ГИМ пациенты имели более высокие исходные маркеры клинического риска, в частности более низкие показатели систолического и диастолического артериального давления, а хроническая почечная недостаточность и фибрилляция предсердий встречались чаще. Также в ГИМ у пациентов наблюдались более выраженные отклонения исходных эхокардиографических показателей повышенного давления наполнения ЛЖ и более тяжелое течение ХСН по сравнению с контрольной группой (Таблица 1).

Таблица 1. Исходные эхокардиографические характеристики пациентов.

Переменные	ГИМ	ГСМ	P
Фракция выброса ЛЖ (%)	20.1±5.2	22.5±4.0	0.001
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	51.7±19.1	46±10.4	0.02
Септальное соотношение E/e'	24.1±6.9	15.8±2.2	<0.001

ХСН IV функционального класса по NYHA встречалась у 42% пациентов в ГИМ и у 31% в ГСМ, а ХСН III функционального класса по NYHA у 58% пациентов в исследуемой и у 69% в контрольной группе.

Риск повторной госпитализации

В нашем исследовании мы наблюдали статистически значимое ($p < 0.05$) снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсаций ХСН в группе интенсивного эхокардиографического амбулаторного мониторинга.

В течение 12 месяцев наблюдения 93 пациента были госпитализированы с декомпенсацией ХСН: 43 (30.1%) в ГИМ и 50 (70.4%) в ГСМ. У 3 пациентов из контрольной группы наблюдались госпитализации по иным причинам, таким как инсульт, онкологические заболевания и имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Суммарное количество госпитализаций по всем причинам в ГСМ составило 53 (74.6%). У 8 (5.6%) пациентов в ГИМ и у 14 (19.7%) в ГСМ наблюдалось более 1 госпитализации на протяжении исследования. На рисунке 2 представлена частота госпитализаций по визитам.

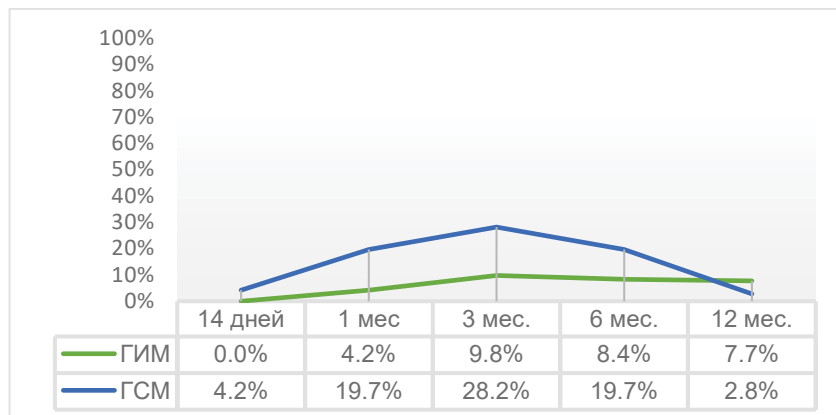


Рис. 2. Количество госпитализаций по всем причинам в течение 12 месяцев наблюдения.

В нашем исследовании проведение раннего (через 14 дней после выписки из стационара) амбулаторного визита с эхокардиографической оценкой внутрисердечной гемодинамики привело к снижению риска 30-дневной госпитализации в исследуемой группе. Полученные нами результаты сопоставимы с описанными в научной литературе исследованиями, продемонстрировавшими взаимосвязь между проведением ранних амбулаторных визитов после госпитализации по поводу острой СН и снижением риска 30-дневной госпитализации у пациентов с ХСН [Hernandez AF, et al., 2010; Lee K, et al., 2016; Baecker A, et al., 2020; Coppa K, et al., 2021].

При корректировке исходных данных с помощью метода сопоставления оценок склонностей (псевдорандомизация) абсолютное снижение риска госпитализаций (ARR) было значимым - 0.343 (доверительный интервал [ДИ] - 95%: 0.287–0.434, $p < 0.05$), а количество пациентов, которых необходимо лечить для избежания одной госпитализации (NNT) составило 2.91.

В нашем исследовании снижение риска госпитализаций в группе интенсивного мониторинга обусловлено ранней диагностикой ухудшения внутрисердечной гемодинамики при помощи эхокардиографии, что дало возможность своевременной интенсификации диуретической терапии и предотвращения приближающейся декомпенсации.

Риск летального исхода

В нашем исследовании наблюдалось статистически значимое снижение показателей смертности в ГИМ после 12-месячного периода наблюдения ($p < 0.05$) (Рис. 3). 12-месячная выживаемость составила 88.8% в исследуемой и 71.8% в контрольной группе ($p < 0.05$).

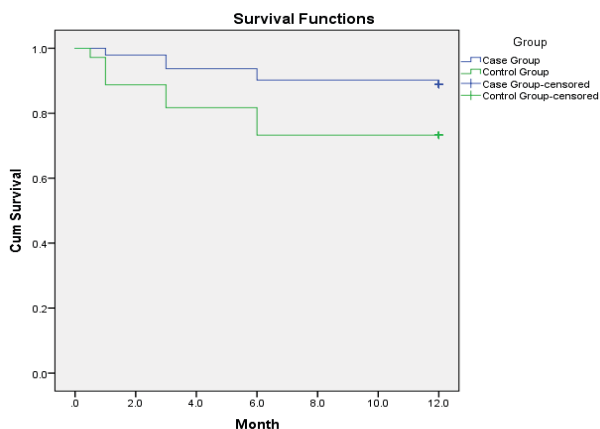


Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера, показывающая улучшение выживаемости в группе интенсивного мониторинга по сравнению с группой стандартного мониторинга в течение 12-месячного периода наблюдения.

В ГСМ было зарегистрировано 20 (28.2%) случаев с летальным исходом, из них 18 (25.4%) случаев от кардиальных и 2 (2.8%) случая от некардиальных причин. В ГИМ наблюдалось 16 (11.2%) случаев с летальным исходом, из них 13 (9.1%) от сердечно-сосудистых причин и 3 (2.1%) в результате онкологических заболеваний.

При корректировке исходных данных с помощью метода псевдорандомизации, абсолютное снижение риска было значимым (ARR - 0.159, ДИ - 95%: 0.127–0.224, $p < 0.05$), а количество пациентов, которых необходимо лечить для избежания одного смертного случая (NNT) составило 6.29.

Несмотря на то, что в исследуемой группе наблюдалось большее количество пациентов высокого риска с более выраженными симптомами и более тяжелым течением заболевания по сравнению с контрольной группой, мы наблюдали улучшение конечных точек в группе интенсивного мониторинга. В

частности в нашем исследовании прослеживается выраженная тенденция к снижению смертности и повторных госпитализаций при внедрении предложенного нами метода интенсивного эхокардиографического амбулаторного мониторинга пациентов с тяжелой прогрессирующей ХСН.

Лечение петлевыми диуретиками

В ГИМ наблюдалось большее исходное количество пациентов, принимающих пероральный фуросемид, что связано с преобладанием пациентов с более тяжелым течением ХСН (98.6% в исследуемой и 93.0% в контрольной группе) (Рис. 4).

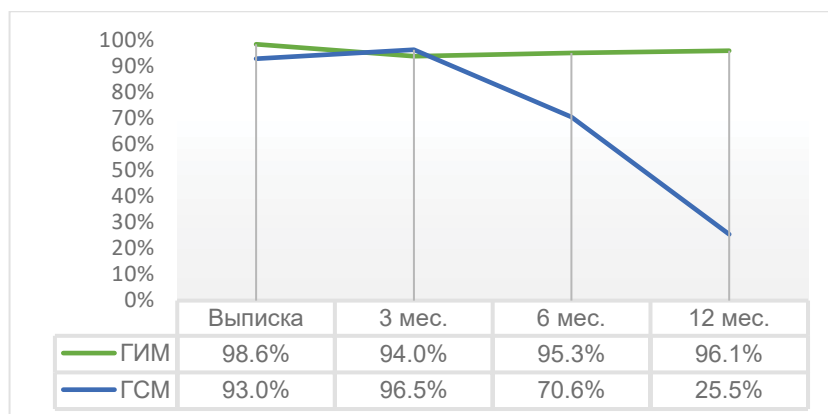


Рис. 4. Количество пациентов, получающих пероральный фуросемид в течение 12 месяцев наблюдения.

В ГИМ количество пациентов, получающих пероральный фуросемид, не подверглось значительному изменению в течение исследования. Однако наблюдалось повышение средней дозы диуретика (от 44.96 ± 16.76 мг при выписке из стационара до 65.74 ± 39.29 мг через 12 месяцев наблюдения) (Рис. 5).

В отличие от исследуемой группы в контрольной группе при применении исключительно физикального обследования при амбулаторном мониторинге, наблюдалось значительное снижение количества пациентов, получающих пероральный фуросемид (93.0% при вовлечении и 25.5% в конце исследования), при сохранении относительно неизменной средней дозы диуретика (64.55 ± 23.48 мг при выписке из стационара и 61.54 ± 35.08 мг через 12 месяцев наблюдения) (Рис. 4, 5).

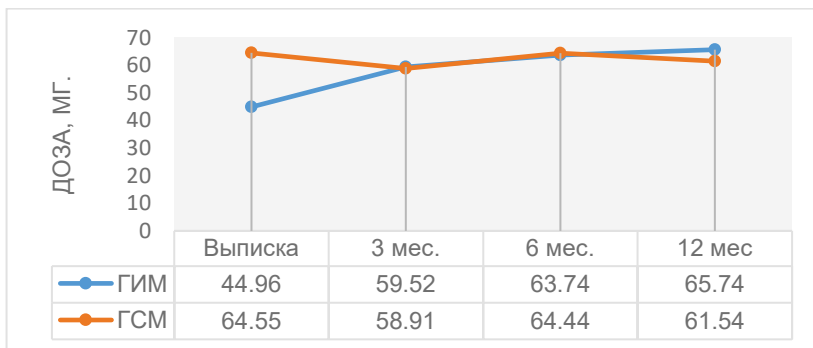


Рис. 5. Средние дозы перорального фуросемида в течение 12 месяцев.

Аналогично ситуации с пероральным фуросемидом, в ГСМ в течение 12 месяцев исследования наблюдалось значительное снижение количества пациентов, получающих дополнительное кратковременное лечение внутривенным фуросемидом. При выписке из стационара 25 (35.2%) пациентов получали лечение внутривенным фуросемидом, лишь 3 (5.9%) через 6 месяцев наблюдения. Через 12 месяцев после выписки из стационара не наблюдалось пациентов, получающих внутривенный фуросемид. (Рис. 6).

В ГИМ наблюдалось увеличение количества пациентов, дополнительно получающих внутривенный фуросемид: 28 (19.6%) при выписке из стационара и 35 (27.6%) через 12 месяцев наблюдения (Рис. 6).

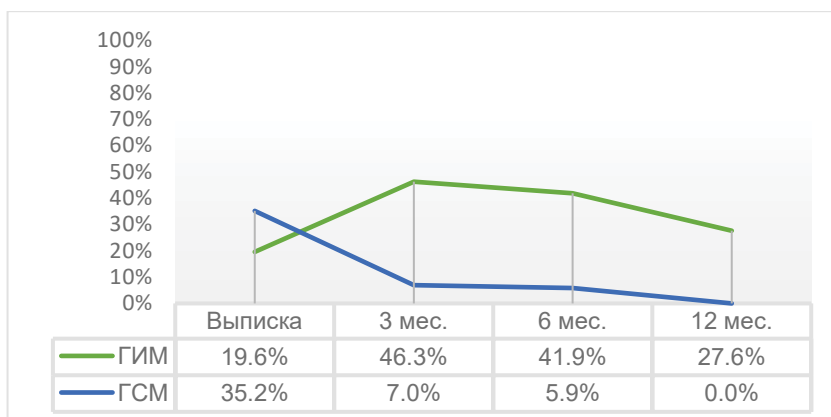


Рис. 6. Количество пациентов, получающих внутривенный фуросемид в течение 12 месяцев наблюдения в группах интенсивного и стандартного мониторинга.

Эскалация доз внутривенного фуросемида при каждом последующем визите наблюдалась в обеих группах на протяжении исследования, за исключением последнего визита в контрольной группе через 12 месяцев после выписки из стационара. Тем не менее, несмотря на более частое назначение дополнительной внутривенной формы фуросемида в группе интенсивного эхокардиографического мониторинга на протяжении исследования, применяемые средние дозы внутривенного фуросемида были значительно ниже, чем в группе стандартного мониторинга при каждом амбулаторном визите в течение 6 месяцев, за исключением последнего визита (Рис. 7).

В ГИМ также наблюдалось увеличение количества пациентов, получающих торасемид: 61 (42.7%) при выписке из стационара и 82 (64.6%) через 12 месяцев наблюдения. В ГСМ количество пациентов, получающих торасемид, осталось неизменным на протяжении исследования: 2 (2.8%) при выписке из стационара и 2 (3.9%) через 12 месяцев наблюдения.

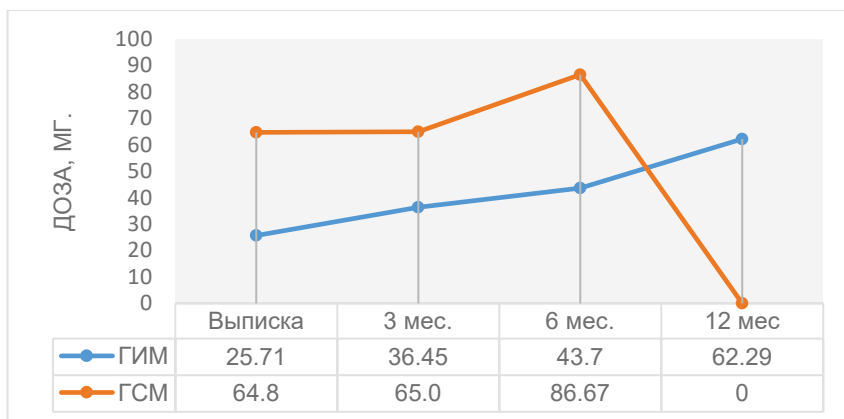


Рис. 7. Средние дозы внутривенного фуросемида в течение 12 месяцев наблюдения в группах интенсивного и стандартного мониторинга.

Оценка корреляционных взаимосвязей

В нашем исследовании была выявлена взаимосвязь между давлением наполнения ЛЖ и параметрами ремоделирования сердца у пациентов с прогрессирующей ХСН. В частности, низкие значения ФВ ЛЖ коррелировали с высоким септальным соотношением E/e' ($r = -0.540$, $p < 0.05$) (Рис. 8а). Аналогично объему ЛП увеличение индекса объема ЛП ($r = 0.491$, $p < 0.05$) коррелировало с повышением соотношения E/e (Рис. 8б).

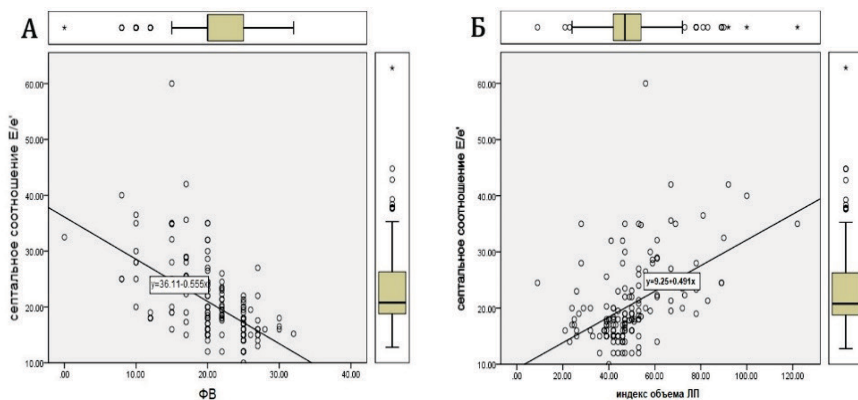


Рис. 8. Диаграммы рассеяния, показывающие:

(А) обратную корреляционную связь между соотношением E/e' и ФВ ЛЖ.

(Б) прямую корреляционную связь между соотношением E/e' индексом объема ЛП.

В результате исследования не было обнаружено корреляционной связи между риском госпитализаций и исходными значениями ФВ ЛЖ, септального соотношения E/e' , объема ЛП или индекса объема ЛП в группах интенсивного и стандартного мониторинга.

В отличие от группы стандартного мониторинга, в группе интенсивного мониторинга между риском летального исхода и исходным значением соотношения E/e' наблюдалась слабая положительная корреляционная связь ($r = 0.219$, $p < 0.05$), а также слабая отрицательная корреляционная связь с исходным значением ФВ ЛЖ ($r = -0.188$, $p < 0.05$). Корреляционных связей между объемом ЛП и риском летального исхода не было обнаружено в обеих группах.

Таким образом, в нашем исследовании применение интенсивного амбулаторного эхокардиографического мониторинга привело к выявлению повышения давления наполнения ЛЖ среди амбулаторных пациентов с прогрессирующей ХСН, что вызвало необходимость назначения и повышения доз рекомендованных препаратов, в частности интенсификации лечения внутривенным фуросемидом. Данный подход привел к снижению числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсаций ХСН и смертности в ГИМ. При этом важно отметить, что снижение риска госпитализаций и улучшение прогноза пациентов наблюдалось в условиях применения более низких доз диуретиков по сравнению с ГСМ, что позволяет избежать нежелательные явления, связанные с высокими дозами препаратов.

Полученные нами результаты соответствуют нашей первоначальной гипотезе о том, что проведение терапии на основании мониторинга эхокардиографических показателей давления наполнения ЛЖ улучшает прогноз пациентов с прогрессирующей ХСН. Наши данные подчеркивают важную роль тканевой доплер эхокардиографии в ранней диагностике субклинического застоя крови в легких и начинающейся декомпенсации у пациентов с прогрессирующей ХСН. Полученные нами данные свидетельствуют о преимуществе метода эхокардиографической оценки давления наполнения ЛЖ по сравнению с физикальным обследованием в выявлении амбулаторных пациентов, нуждающихся в ранней модификации диуретической терапии и персонализации лечения в целях предотвращения декомпенсации ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Эхокардиография с тканевой доплер визуализацией при частом амбулаторном мониторинге является важным методом для ранней диагностики декомпенсаций ХСН, предотвращения госпитализаций и снижения смертности пациентов с прогрессирующей ХСН в течение 1 года.
2. У пациентов с прогрессирующей ХСН давление наполнения ЛЖ обладает высокой чувствительностью в выявлении декомпенсаций ХСН.
3. Имеется обратная корреляционная взаимосвязь между показателем давления наполнения ЛЖ и фракцией выброса ($r = -0.540$, $p < 0.05$), а также прямая корреляционная взаимосвязь между давлением наполнения ЛЖ с объемным показателем ремоделирования ЛП ($r = 0.491$, $p < 0.05$ с индексом объема ЛП).
4. Проведение интенсивного мониторинга приводит к снижению применяемых средних доз внутривенного фуросемида в амбулаторном периоде наблюдения, что в целом обусловлено снижением необходимости вынужденного назначения терапии внутривенным фуросемидом.
5. Интенсификация диуретической терапии на основании показателей мониторинга давления наполнения левого желудочка приводит к снижению риска повторных госпитализаций (ARR - 0.343, CI 95%: 0.287–0.434, $p < 0.05$; NNT - 2.91) и смертности (ARR - 0.159, CI 95%: 0.127–0.224, $p < 0.05$; NNT- 6.29) у пациентов с прогрессирующей ХСН.
6. При интенсивном эхокардиографическом мониторинге с повторными измерениями давления наполнения ЛЖ улучшение прогноза пациентов с прогрессирующей ХСН наблюдается при использовании относительно низких

доз петлевых диуретиков по сравнению с траекторией доз у больных со стандартным амбулаторным мониторингом.

7. Снижение риска повторных госпитализаций и смертности при интенсивном амбулаторном мониторинге давления наполнения ЛЖ указывает на недостаточную диагностическую значимость общепринятых методов оценки застойных явлений, применяемых в настоящее время в наблюдении пациентов с прогрессирующей ХСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Эхокардиографическая оценка давления наполнения ЛЖ дает возможность более эффективной диагностики субклинической декомпенсации при прогрессирующей ХСН по сравнению со стандартными методами клинического мониторинга.
- Гемодинамический мониторинг методом эхокардиографии является широкодоступным методом для амбулаторного наблюдения пациентов с прогрессирующей ХСН и должен применяться с целью модификации лечения и предотвращения повторных госпитализаций.
- Разработка и внедрение нового алгоритма внегоспитального обследования пациентов с прогрессирующей ХСН снижает показатели регоспитализации и смертности в течение 12 месяцев после выписки из стационара.
- Предотвращение частых госпитализаций позволит снизить затраты здравоохранительной системы в условиях стационарного лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Sisakian H., **Shahnazaryan S.**, Pepoyan S. Severe Peripartum Cardiomyopathy: A Case Report of Successful Recovery with Personalized Treatment Approach. *Hellenic J Cardiol.* 2020;**S1109-9666(20)30202-5**. Doi:[10.1016/j.hjc.2020.09.012](https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.09.012)
2. Sisakian H., Hovhanisyan M., Lopatin Y., Martirosyan G., Minasyan A., Pepoyan S., Melik-Stepanyan S., Magakelyan A., Chopikyan A., **Shahnazaryan S.**, Sahakyan L. Guideline-based and personalized treatment approach to reduce hospitalizations and mortality for high risk advanced chronic systolic heart failure. *Eur Heart J. Volume 41, Supplement 2,2020;41:ehaa946.1035*. Doi:[10.1093/ehjci/ehaa946.1035](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1035)
3. Minasyan L., **Shahnazaryan S.**, Sisakian H. Optimization of multi-organ failure for successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction after pneumonectomy. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;**10(4):392-397**. PMID: 33224589, PMCID: PMC7675173
4. **Сюзанна Шахназарян.** Корреляция между давлением наполнения левого желудочка и параметрами ремоделирования у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Медицина, Наука и Образование. **N32, 2021. Стр.37-41. УДК: 616.126+616.12-008.46+616.12-073**
5. Sisakian H., **Shahnazaryan S.**, Pepoyan S., Minasyan A., Martirosyan G., Hovhannisyan M., Maghaqelyan A., Melik-Stepanyan S., Chopikyan A., Lopatin Y. Reduction of Hospitalization and Mortality by Echocardiography-Guided Treatment in Advanced Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;**9(3):74**. <https://doi.org/10.3390/jcdd9030074>
6. H Sisakian, L Sargsyan, N Muradyan, A Babayan, S Pepoyan, **S Shahnazaryan.** Real-world implementation of guideline-directed treatment in advanced heart failure: single center experience. *Eur J Heart Fail. Volume 25, Issue Supplement 2, 2023;25(Suppl. S2):194*. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>
7. **Shahnazaryan S,** Pepoyan S, Sisakian H. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Role of Cardiovascular and Lung Ultrasound beyond Ejection Fraction. *Diagnostics.* 2023; **13(15):2553**. DOI: [10.3390/diagnostics13152553](https://doi.org/10.3390/diagnostics13152553)

Շահնագարյան Սյուզաննա Արթուրի

ԷՆՈՍՐՏԱԳՐԱԿԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԾԱՆՐ ԶԱՐԱՃՈՒՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԴԵՎՈՄՊԵՆՍԱԿՑԻԱՅԻ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՅՈՒՄ

Ռեզյումե

Ծանր հարաճուն սրտային անբավարարությամբ (ՍԱ) հիվանդներն ունեն հոսպիտալացման և մահացության բարձր ցուցանիշներ: ՍԱ դեկոմպենսացիայի կապակցությամբ հաճախակի հոսպիտալացումները մեծացնում են անբարենպաստ ելքերի զարգացման հավանականությունը և բացասաբար են անդրադառնում հիվանդության կանխատեսման և հիվանդների կյանքի որակի վրա: Ուստի ռեհոսպիտալացումների կանխարգելումը ՍԱ բուժման հիմնական նպատակներից է:

Ներկայումս ֆիզիկալ զննումը հանդիսանում է ամբուլատոր բուժառուների շրջանում ՍԱ դեկոմպենսացիայի կանխատեսման և ախտորոշման հիմնական միջոցը: Այնուամենայնիվ, թեև կլինիկական գնահատումը և ֆիզիկալ զննումը թույլ են տալիս հայտնաբերել սիմպտոմատիկ հիվանդներին, թոքերի աուսկուլտացիայի միջոցով հնարավոր չէ ախտորոշել ՍԱ դեկոմպենսացիայի ասիմպտոմատիկ ենթակլինիկական փուլը: Մինևույն ժամանակ ներսրտային հեմոդինամիկայի փոփոխությունները և ծախս փորոքի լցման ճնշման բարձրացումը նախորդում են ՍԱ ախտանիշների դրսևորմանը և հետադարձաբար հայտնաբերվում են ամբուլատոր պայմաններում Էխոսրտագրության միջոցով: Այսպիսով, ինտենսիվ Էխոսրտագրական ամբուլատոր մոնիտորինգի մեթոդը թույլ է տալիս ճշգրիտ ախտորոշել ենթակլինիկական դեկոմպենսացիան ծանր հարաճուն ՍԱ հիվանդների շրջանում: Խոցելի շրջանի վաղ հայտնաբերումը թույլ կտա ժամանակին իրականացնել դեղորայքային բուժման ինտենսիֆիկացում և կնպաստի ՍԱ դեկոմպենսացիայով պայմանավորված ռեհոսպիտալացումների կանխարգելմանը հարաճուն ՍԱ հիվանդների շրջանում:

Մեր **հետազոտության նպատակն** էր գնահատել Էխոսրտագրական ժամանակակից մեթոդների, մասնավորապես՝ հյուսվածքային դոպլեր Էխոսրտագրության, և ծախս փորոքի լցման ճնշման որոշման դերը ամբուլատոր պայմաններում ՍԱ դեկոմպենսացիաների վաղ ախտորոշման և ծանր հարաճուն ՍԱ հիվանդների հոսպիտալացումների կանխարգելման գործընթացում:

Արդյունքներ. Հետազոտության 12 ամիսների ընթացքում դիտվել է 93 հոսպիտալացում ՍԱ դեկոմպենսացիայի կապակցությամբ, այդ թվում 43 (30.1%) ինտենսիվ Էխոսրտագրական մոնիտորինգի (ԻՄ) խմբում և 50 (70.4%) ստանդարտ մոնիտորինգի (ՍՄ) խմբում: ՍՄ խմբում 3 պացիենտ ունեցել են այլ պատճառներով

հոսպիտալացումներ, ինչպիսիք են՝ ինսուլտը, քաղցկեղը և իմպլանտացվող կարդիովերտեր-դեֆիբրիլյատորի տեղադրումը: Այսպիսով, ՍՍ խմբում բոլոր պատճառներով հոսպիտալացումների ընդհանուր թիվը կազմել է 53 (74.6%): 8 (5.6%) պացիենտ ԻՄ խմբում և 14 (19.7%) ՍՍ խմբում ունեցել են մեկից ավելի հոսպիտալացում ՍԱ դեկոմպենսացիայի կապակցությամբ 1 տարվա ընթացքում:

Մեր հետազոտության արդյունքում դիտվել է ՍԱ դեկոմպենսացիաների կապակցությամբ հոսպիտալացումների ռիսկի վիճակագրորեն նշանակալի նվազում ԻՄ խմբում (ARR-0.343, CI-95%: 0.287–0.434, $p < 0.05$; NNT-2.91):

ՍՍ խմբում արձանագրվել է 20 (28.2%) մահվան ելքով դեպք, որոնցից 18 (25.4%) սրտանոթային, իսկ 2 (2.8%) ոչ սրտանոթային պատճառներից: ԻՄ խմբում դիտվել է 16 (11.2%) մահվան ելքով դեպք, որոնցից 13 (9.1%) բուժառու մահացել է սրտանոթային պատճառներից, իսկ 3 (2.1%)՝ քաղցկեղից:

Հետազոտման 12-ամսյա հսկողության ժամանակահատվածում ԻՄ խմբում դիտվել է մահացության ռիսկի վիճակագրորեն նշանակալի նվազում (ARR-0.159, CI 95%: 0.127–0.224, $p < 0.05$; NNT-6.29): 1 տարվա ապրելիությունը կազմել է 88.8% ԻՄ և 71.8% ՍՍ խմբերում ($p < 0.05$):

Մեր հետազոտության շրջանակներում ԻՄ խմբում դիտվել է լրացուցիչ կարճաժամկետ ներերակային ֆուրոսեմիդի ավելի հաճախակի նշանակում ձախ փորոքի լցման ճնշման Էխոսրտագրական գնահատման արդյունքում: Ներերակային ֆուրոսեմիդի դեղաչափերի աճ յուրաքանչյուր հաջորդ այցելության ժամանակ գրանցվել է երկու խմբերում, սակայն միջին դեղաչափը զգալիորեն ցածր է եղել ԻՄ խմբում ի համեմատ ՍՍ խմբի 6 ամիսների ընթացքում, բացառությամբ վերջին այցելության: Այսպիսով, չնայած այն հանգամանքին, որ ի համեմատ հսկիչ խմբի ԻՄ խմբում ընդգրկված են եղել հիվանդության ավելի ծանր ընթացքով և ավելի բարձր ռիսկի խմբի հիվանդներ, ԻՄ խմբում հոսպիտալացման և մահացության ցուցանիշների նվազում արձանագրվել է միզամուղների ավելի ցածր դեղաչափերի կիրառման պայմաններում:

Մեր կողմից մշակվել է ամբուլատոր Էխոսրտագրական մոնիտորինգի և բուժման մեթոդ՝ ծանր հարաճուն ՍԱ հիվանդների շրջանում ՍԱ դեկոմպենսացիաների վաղ հայտնաբերման նպատակով: Ելնելով մեր հետազոտության արդյունքներից՝ մենք առաջարկում ենք ինտենսիվ Էխոսրտագրական ամբուլատոր մոնիտորինգի կիրառումը, որը մեծացնում է բուժօգնության արդյունավետությունը և բարելավում է ծանր հարաճուն ՍԱ հիվանդների ելքերը 1 տարվա հսկողության ընթացքում: Էխոսրտագրությունը հասանելի, վերարտադրելի և ճշգրիտ մեթոդ է: Մեր կողմից առաջարկվող ինտենսիվ Էխոսրտագրական ամբուլատոր մոնիտորինգի մեթոդը առավել լայն կիրառում և արդյունավետություն կունենա այն երկրներում, որտեղ հասանելի չեն ՍԱ հսկողության նպատակով կիրառվող ինվազիվ սարքերը:

**THE ROLE OF MODERN ECHOCARDIOGRAPHIC TECHNIQUES
IN THE PREVENTION OF DECOMPENSATIONS IN ADVANCED HEART FAILURE**

Summary

Patients with advanced heart failure (HF) have high hospitalization and mortality rates. Recurrent hospitalizations due to HF decompensation increase the risk of adverse events and negatively impact the prognosis and quality of life. Therefore, the prevention of rehospitalizations is one of the main goals of HF treatment.

Currently physical examination is the main strategy routinely used for the prediction and diagnosis of HF decompensation in ambulatory patients. However, while clinical evaluation allows the identification of symptomatic patients, lung auscultation fails to detect the asymptomatic subclinical phase of HF decompensation. Meanwhile, intracardiac hemodynamic changes and left ventricular filling pressure increase precede the manifestation of HF symptoms and can be easily detected by echocardiography in ambulatory settings. Thus, a strategy of intensive echocardiographic ambulatory monitoring can allow an accurate diagnosis of subclinical decompensation in advanced HF patients. Early identification of the vulnerable period will allow a timely adjustment of the therapeutic regimen and can lead to prevention of HF decompensation-related rehospitalizations in advanced HF patients.

The aim of our study was to evaluate the role of modern echocardiographic techniques, particularly Tissue Doppler echocardiography, and left ventricular filling pressure measurements in early diagnosis of HF decompensations in ambulatory settings for the prevention of hospitalizations in patients with advanced progressive HF.

Results: We observed 93 hospitalizations for HF decompensation over the 12-months follow-up, including 43 (30.1%) in the intensive echocardiographic monitoring group (IMG) and 50 (70.4%) in the standard monitoring group (SMG). Hospitalizations for other reasons, such as stroke, cancer and implantable cardioverter-defibrillator implantation occurred in 3 patients in SMG. The total number of hospitalizations for all reasons in the SMG was 53 (74.6%). 8 (5.6%) patients in IMG and 14 (19.7%) patients SMG had more than one hospitalization for HF decompensation during the follow-up period.

We observed a statistically significant reduction in hospitalization rates for HF decompensation in IMG (absolute risk reduction [ARR] - 0.343, CI-95%: 0.287–0.434, $p < 0.05$; number needed to treat [NNT] - 2.91).

A total of 20 (28.2%) deaths were observed in SMG, among them 18 (25.4%) from cardiovascular and 2 (2.8%) from non-cardiac causes. In IMG, 16 deaths (11.2%) occurred during the follow-up period, among them 13 (9.1%) individuals died from cardiovascular causes and 3 (2.1%) patients from cancer.

At 12-month follow-up period we observed a statistically significant reduction in mortality rates in IMG (ARR-0.159, CI 95%: 0.127–0.224, $p<0.05$; NNT-6.29). One-year survival was 88.8% in IMG and 71.8% in SMG ($p<0.05$).

We observed a more frequent use of additional short-term intravenous furosemide in IMG as a result of echocardiographic monitoring of left ventricular filling pressure. Escalation of intravenous furosemide doses at each subsequent visit was observed in both groups, however the mean doses were significantly lower in IMG compared to SMG at every outpatient visit for 6 months, except for the last visit. Thus, despite the fact, that patients in IMG had more advanced disease and higher risk characteristics at baseline compared to SMG, the reduction of hospitalization and mortality rates in IMG were achieved with lower diuretic doses.

We developed the strategy of outpatient echocardiography-guided monitoring and treatment for an early identification of HF decompensations in patients with advanced HF. Based on our study results we propose the strategy of intensive echocardiographic ambulatory monitoring, which improves the efficacy of medical care and outcomes in patients with advanced HF at 1-year follow-up. Echocardiography-guided outpatient monitoring is feasible and clinically beneficial, especially in the countries with limited access to device therapies, which advocates for a larger application of this approach.

