

Научно-практическая конференция  
«Современные возможности лечения хронической  
сердечной недостаточности. Роль врача общей практики,  
терапевта, участкового врача.»  
г.Донецк, 17 декабря 2021 года

Диагностика сердечной недостаточности в  
зависимости от фенотипа и клинических  
проявлений.

Кафедра внутренних болезней №3  
Доцент Канана Наталья Николаевна  
Кафедра педиатрии №3  
Доцент Баешко Галина Ивановна

# Почему мы обсуждаем клиническое фенотипирование у пациентов с СН?

- **Преимущества и недостатки классификации СН по ФВ:**
  - ФВ – критерий классификации СН и основание для принятия терапевтических решений
  - ФВ – критерий включения в РКИ: получены доказательства пользы при использовании терапии и вмешательств
  - Но: ФВ ЛЖ может варьировать в зависимости от метода оценки и квалификации врача
  - Изолировано ФВ ЛЖ не является прогностическим критерием
  - Пациенты с различными фенотипами СН по ФВ имеют сходные эпидемиологические характеристики, патофизиологические механизмы СН
- Недостаточное использование болезнь-модифицирующей терапии; необходимость персонализированного подхода с учетом этиологии, сопутствующей патологии и состояний, статуса гемодинамики и др.
- **Фенотипирование - как инструмент для лучшего выбора терапии**

# Каковы возможные подходы к фенотипированию СН?



Подходы, основанные на использовании искусственного интеллекта и машинного обучения

# Классификация сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка

СН со сниженной ФВ (СНнФВ): ФВЛЖ  $\leq 40\%$

➤ СН со слегка сниженной ФВ (СНумснФВ): ФВЛЖ от 41 до 49%

➤ СН с сохраненной ФВ (СНсохрФВ): СН с ФВЛЖ  $\geq 50\%$

➤ СН с увеличившейся ФВ (СНувФВ): СН с исходной ФВЛЖ  $\leq 40\%$  и увеличением ФВЛЖ  $\geq 10\%$ , если при повторном измерении ФВЛЖ  $> 40\%$

СНнФВ

СНумснФВ

СНсохрФВ

СНувФВ

# Упрощен диагностический алгоритм в зависимости от фенотипа СН по ФВ

Тип СН	СНнФВ	СН сснФВ	СНсФВ
Критерии	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки
	ФВ $\leq$ 40%	ФВ 41-49%	ФВ $\geq$ 50%
	-	-	Наличие объективных доказательств структурных и/или функциональных нарушений сердца с наличием диастолической дисфункции повышении давления наполнения ЛЖ, включая увеличение НУП



# Симптомы сердечной недостаточности не специфичны



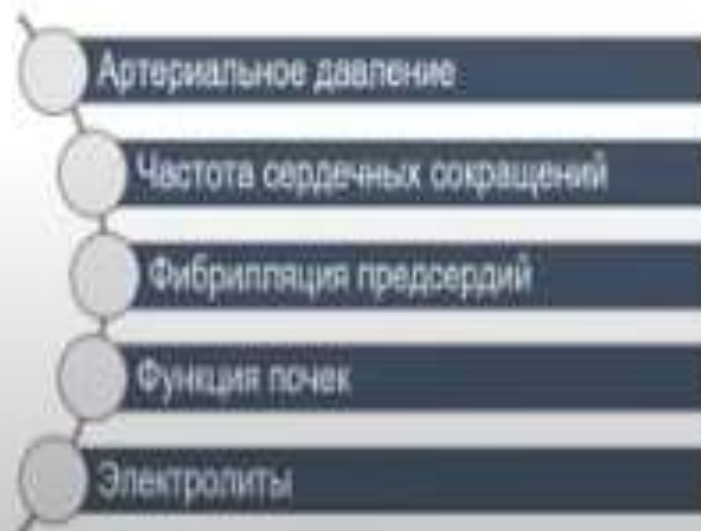
Для снижения госпитализаций с СН/ смертности – для отобранных пациентов с СНнФВ

В рекомендациях ESC 2021 по лечению СНнФВ добавлен алгоритм ведения пациентов в зависимости от фенотипов СН

Перегрузка объемом				
Диуретики				
Синусовый ритм с БЛНПГ $\geq 150$ мс		Синусовый ритм с БЛНПГ 130-149 мс или не БЛНПГ $\geq 150$ мс		
СРТ-ПВ-Д		СРТ-ПВ-Д		
Ишемическая этиология		Не ишемическая этиология		
ИКД		ИКД		
Фибрилляция предсердий		ИБС	Дефицит железа	
Антикоагуляция	Дигоксин	Абляция	АКШ	Железа карбоксималтосат
Аортальный стеноз	Митральная регургитация	Синусовый ритм с ЧСС $> 70$ /мин	Негроидная раса	Непереносимость иАПФ/АРНИ
SAVR/ TAVR	TEE MV Repair	Ивабрадин	Гидралазин/ ИЗДН	SRA

# Клинические профили пациентов с СНФВ для последовательного назначения доказанной терапии

Характеристики пациентов, которые оказывают влияние на исходы СН и могут ограничивать применение терапии или предрасполагать к ее эффективности



## Профили пациентов



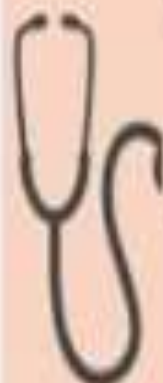


# Предлагаемое наслоение терапии у пациентов с СН в зависимости от клинических профилей



ЧСС – частота сердечных сокращений  
 АД – артериальное давление  
 АПФ – ангиотензинопептидаза и ее ингибиторы  
 АМКР – ингибиторы ангиотензинопептидазного фермента  
 ББ – бета-адреноблокаторы  
 АМКР – ингибиторы ангиотензинопептидазного фермента  
 ИНГТ2 – ингибиторы натрий-кальциевого переносчика  
 Диг. – дигоксин  
 Диур. – диуретик  
 АМКР – ангиотензинопептидаза  
 АПФ – ангиотензинопептидаза

## Медицинские факторы



- Оценить стадию и этиологию СН
- Рассмотреть сложности лекарственной терапии, фокус на полипрагмазию, рассмотреть отмену препарата
- Рассмотреть вклад сопутствующей патологии: апноэ во сне, ХБП, СД
- Исключить недостаточное питание

## Психо-когнитивная сфера



- Оценить когнитивные функции, при нарушениях оценить способность к самоконтролю
- Скрининг депрессии, рассмотреть лечение

## ОБСУДИТЬ ЦЕЛИ ВЕДЕНИЯ



## Физическое функционирование



- Скрининг тяжести, медлительности, слабости, сниженной активности, истощения
- Оценка мобильности, рассмотреть риски падения

## Социальная среда



- Уточнить возможность увеличения социальной поддержки дома, рассмотреть привлечение окружающих к лечению

# Многофакторный подход к оценке пациента с СН пожилого и старческого возраста

# Хрупкость и СН: взаимосвязи



- Хрупкость чаще встречается у пациентов с СН, чем в общей популяции, частота может достигать 45%
- Вероятность хрупкости у пациентов с СН выше в 6 раз
- У хрупких пациентов повышается риск СН
- Хрупкость при СН ассоциирована с более высоким риском
  - ✓ смерти
  - ✓ госпитализации
  - ✓ функционального ухудшения
  - ✓ более длительной госпитализации
- Лечение хрупкости должно быть многофакторным и включать физическую реабилитацию с физическими упражнениями, индивидуальный подход к лечению коморбидных состояний



# Обследование пациента с СН на наличие синдрома старческой астении



## Опросник «Возраст не помеха»

<http://or.roaminzdrav.ru/#/recomend/942>

	Вопросы / Ситуации	Да / Yes (1)	Нет / No (0)
1	Получали ли Вы на 1 и 2 этаже от 2 до 4 упаковок? (нет)		
2	Используете ли Вы какие-либо лекарственные препараты в повседневной жизни во все рабочие дни или чаще?		
3	Были ли у Вас в течение последних 12 мес. травмы, падения и т.п.?		
4	Часто ли вы испытываете трудности или ограничения на протяжении последних недель? (непродолжить)		
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, вниманием, ориентацией или способностью планировать?		
6	Странным ли Вы ощущаете себя?		
7	Используете ли Вы средства в повседневной жизни или на работе? (средств до 100 руб., только на 1 рабочий день)		

За каждый положительный ответ начисляется 1 балл.  
 Результат 2 балла и менее - нет старческой астении  
 3-4 балла - вероятная старческая астения  
 5-7 баллов - вероятная старческая астения

Необходимо расширить представление о хрупкости при СН за пределы строго гериатрического синдрома





## Декомпенсация СН

Ухудшение симптомов и признаков СН у пациентов с ХСН после периода клинической стабильности, требующее усиления терапии

### Принятие решения: необходима ли госпитализация?

#### Клинические факторы

Тяжесть ДСН (шок, дыхательная недостаточность, вырванная гиперволемия)  
Возраст  
Сопутствующая патология

#### Неклинические факторы

Региональная инфраструктура амбулаторной и стационарной помощи  
Предпочтения пациентов  
Жизненная ситуация пациента

### Место оказания медицинской помощи: амбулаторно или стационарно

#### Амбулаторные пациенты ДСН

- Короткие периоды в/в введения диуретиков (в некоторых медицинских организациях)
- Увеличение дозы пероральных диуретиков/ вазодилаторов

#### Госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи

- Внутривенно диуретики и вазодилаторы
- Увеличение дозы пероральных диуретиков/ вазодилаторов
- Немедленная оксигенация легких
- Инфузионная поддержка
- Ультратифiltrация
- Механическая поддержка кровообращения

## Декомпенсация (ухудшение) СН: нерешенные вопросы

- Определение ДСН? (госпитализация, амбулаторное в/в введение диуретиков, увеличение доз пероральных диуретиков)
- Разграничение ухудшения на доказанной терапии vs «недолеченности» (отсутствия терапии). Минимальные требования к назначению доказанной терапии?
- Применение критериев соответствия терапии клиническим рекомендациям для оценки текущего лечения?
- Роль предрасполагающих факторов в развитии ДСН (фибрилляция предсердий, ишемия)?
- В клинических исследованиях возможность оценки предыдущих попыток изменения/усиления исходной терапии?



# Клинические варианты манифестации острой сердечной недостаточности

## Острая декомпенсация СН

- ЛЖ дисфункция, задержка Na и жидкости
- Постепенное развитие (дни)
- Влажный и тёплый или Влажный и холодный

## Отек лёгких

- Увеличение постнагрузки и/ или преобладающая ЛЖ дисфункция, пороки сердца
- Быстрое развитие (часы)
- Влажный и тёплый

## Изолированная ГЖ недостаточность

- ГЖ дисфункция и/или прекапиллярная ПАГ
- Постепенное или быстрое развитие
- Влажный и холодный

## Кардиогенный шок

- Острая кардиальная дисфункция
- Постепенное или быстрое развитие
- Влажный и холодный



# Подготовка к выписке при полном устранении застоя

Застой

## Эуволемия

Клинические данные	Эуволемия		Застой		
	нет	Легко	умеренное	выраженное	
Систолическое Давление в артерии вены (см)	<8 см и нет печеночно-артериального рефлекса	<8	8-10 см или печеночно-артериальный рефлекс	11-15 см	>15 см
Гепатомегалия	Нет	Край печени	Умеренная пульсация	Выраженная, болезненная	
Отеки	Нет	1+	2+	3-4+	
TBMX	>400	300-400	200-300	100-200	<100 м
NT pro-BNP/BNP	<400 <100	400-1500 100-299	1500-3000 300-500	>3000 >500	
Рентгенограмма ОГК	норма	норма	Кардиомегалия	легочный венозный застой, небольшой плеврогенный выпот	интерстициальный или альвеолярный стаз
Нижняя полая вена	нет обоих критериев: max диаметр >2.2 см коллапсирование <50%	1 из 2 критериев: max диаметр >2.2 см коллапсирование <50%	2 критерия: max диаметр >2.2 см коллапсирование <50%		
В-лучи	<15 три сканирования 28 зон	15-30	>30		



# Клиническая значимость ортостатической гипотонии при СН



# Интерпретация острого снижения функции почек с учетом клинического контекста



- Острое снижение рСКФ не ассоциировано с более высоким риском смерти или комбинированным исходом СС смерти и госпитализации по поводу СН, если есть доказательства регресса застоя - снижения натрийуретических пептидов или веса, или увеличения гематокрита, альбумина или общего белка
- Часто бывает у пациентов с хорошим ответом на диуретики, переходяще
- Если резкое снижение рСКФ наблюдается без признаков сопутствующего регресса застоя, то оно связано с худшей выживаемостью и повышенным риском СС смерти и госпитализаций с СН

# Критерии тяжелой (терминальной) СН

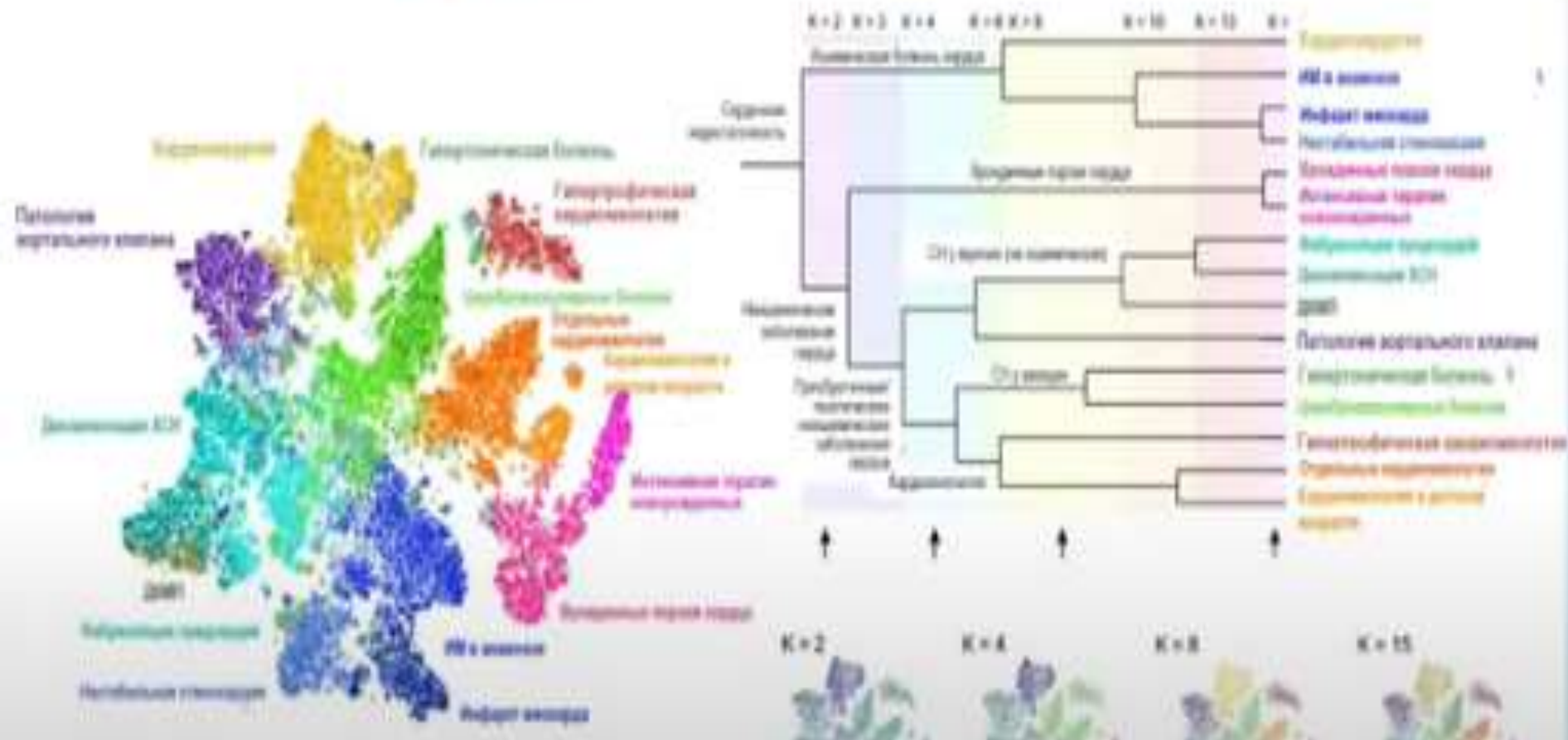
Должны присутствовать ВСЕ критерии, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию:

1. Тяжелые и постоянные симптомы СН (NYHA III или IV)
2. Тяжелая дисфункция сердца, определяемая как (по крайней мере, одно из следующих):
  - ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$
  - Изолированная недостаточность ПД (например, АДГЖ)
  - Неоперабельная тяжелая патология клапанов сердца
  - Врожденная патология
  - Постоянно высокие (или возрастающие) уровни BNP или NP-proBNP и тяжелая диастолическая дисфункция или нарушения структуры ЛЖ (соответственно определению СНсФВ)
3. Эпизоды легочного или системного застоя, требующие внутривенного введения диуретиков в высоких дозах (или комбинации диуретиков) или эпизоды низкого сердечного выброса, требующие инотропных или вазоактивных препаратов или злокачественные аритмии, послужившие причиной  $>1$  незапланированного визита или госпитализации за последние 12 мес.
4. Тяжелое нарушение переносимости физических нагрузок с невозможностью выполнить ТБМХ ( $<300$  м) или  $pVO_2 < 12$  мл/кг/мин или  $<50\%$  предсказанного уровня, предположительно сердечного происхождения

- В настоящее время все чаще предпринимаются попытки систематизации фенотипов больных с СН с помощью различных компьютерных программ с учетом наличия различных клинических СИМПТОМОВ



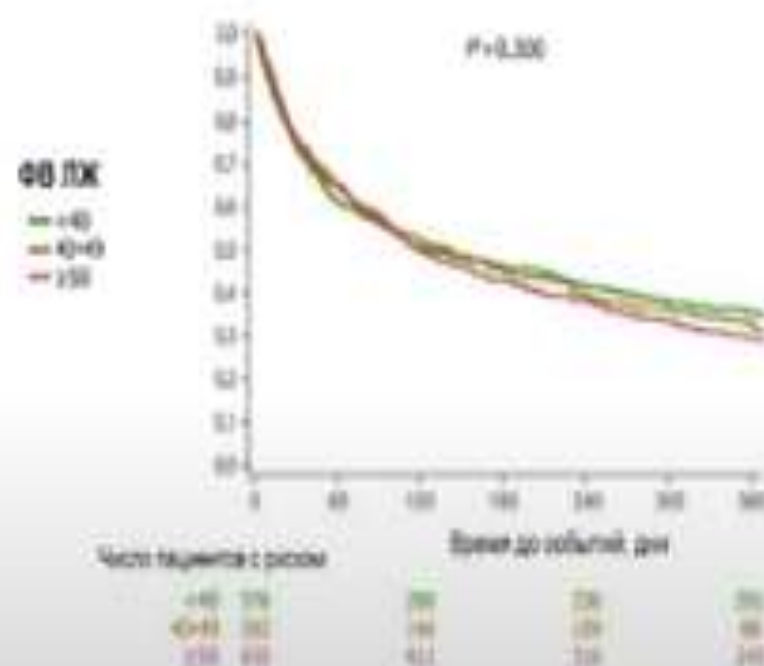
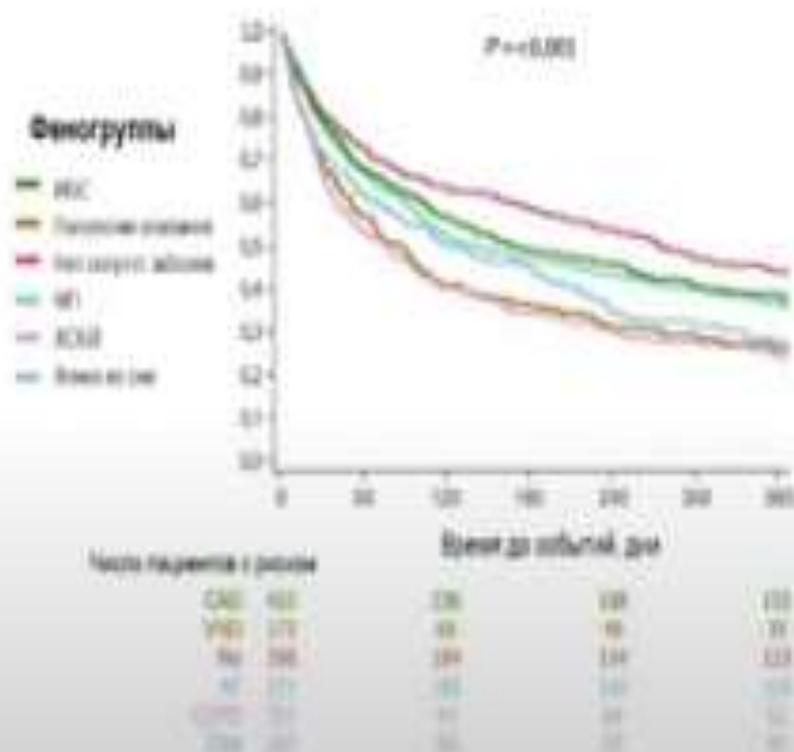
# Классификация фенотипов сердечной недостаточности с помощью кластеризации неструктурированных электронных медицинских записей



Одноцентровое исследование  
 База данных электронных медицинских записей, амбулаторные и стационарные, N=25 152 (150, 142, 111 0, 113 2) 2008-2018

# Клинические феногруппы более эффективны, чем категории ФВ ЛЖ, в оценке исходов у пациентов с СН

Выживаемость без повторных госпитализаций или смерти по любой причине в течение 12 месяцев



# Персонализированный подход к лечению каждого пациента путем выбора оптимальной терапии и вмешательств на основе комплекса данных

## Генетика

Связки мутационности в митохондриальном геноме (mtDNA)

Варианты генов в регионе HSC или 9P

- P132/A207A
- CD382-AD1
- L1A

Гены цитохрома

- CYP2
- CYP22
- CYP2C
- CYP2D

Гены рецепторы

- TRK3
- HNR1
- GPCR
- M151

Гены рецепторы белковых киназ

- PLK
- SAK3
- GSK3A
- NFKB1

## Фармакогеномика

- Адаптация рецепторов
- Экспрессия генов
- Структурные изменения рецепторов
- Препараты

## Машинное обучение

Анализ данных генома и данных протеома

TRK3 (мутац.) (1077/1)	●	-	-	-	●
Датин (1194) (267/10/1)	●	-	-	-	●
Лозартан (1711) (742/2)	●	●	●	●	●
Клеткин (рецептор) (1913) (41/1)	●	●	●	●	●
EGF (2145) (147/1/1/1)	●	-	-	-	●
ACE2 (мутац.) (2011/1)	●	●	-	-	●
Канал (рецептор) (1717)	●	●	●	●	●
CD3 (рецептор) (201/27/1)	●	●	●	●	●
Тирозинкиназа (11) (12/1/1/1)	●	●	●	●	●
Нормальный (1011) (1)	●	●	●	●	●
EGF (1211/1/1)	●	-	-	-	●
DNA (мутац.) (1717) (1/1)	-	-	-	-	●



Выявление релевантного обучения в тексте в персонализированном лечении гематологической онкологии

- Текстовый анализ
- Анализ фармакогеномики
- Протеомика
- Электронная медицинская карта

Увеличение диаметра (DE)

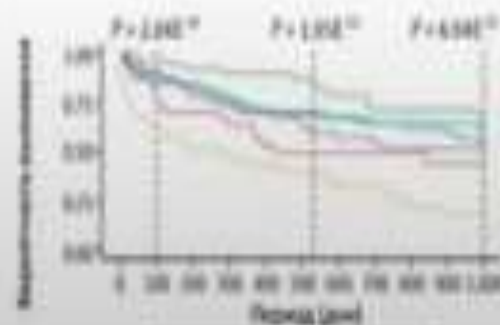


Алгоритм 1  
неструктурный процесс

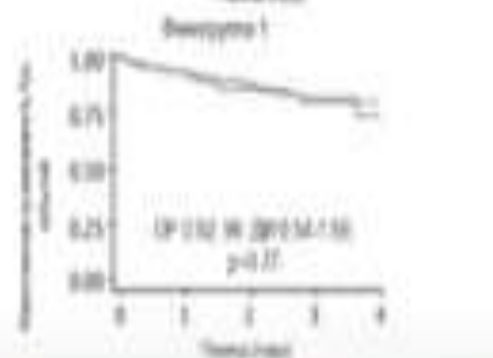
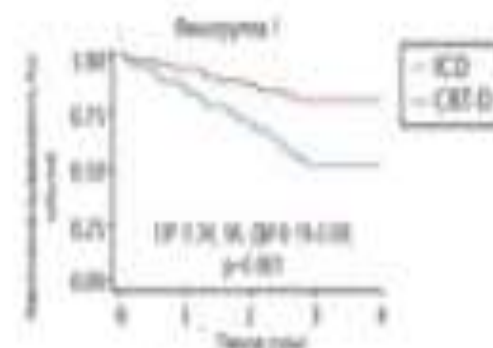
Контроль (Ф-режим)



Алгоритм 1  
Финансы



Group 1 Group 2 Group 3  
Group 1 Group 2 Group 3



Полный спектр персонализированного лечения с учетом генома, протеома и фармакогеномики

## ESC 2021: медикаментозная терапия для всех пациентов с СНФВ

Для снижения смертности – всем пациентам

иАПФ/АРНИ

ББ

аМКР

иНГЛТ-2

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и нейроткина ингибиторы, ББ – бета-блокаторы, аМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.



## Ключевые положения

- СН - гетерогенный синдром, при котором прогрессирование связано с динамикой функциональных и структурных нарушений, ведущих к уникальным траекториям болезни и созданию спектра феногрупп с общими и отличающимися характеристиками
- Фенотипирование (профилирование) пациентов с СН может проводиться на основании различных критериев и быть инструментом для
  - ✓ стратификации по риску (вероятно, более точной, чем при использовании ФВ ЛЖ);
  - ✓ индивидуализированного подхода к выбору тактики ведения на каждом этапе траектории болезни
- Необходимы дальнейшие исследования (в том числе прагматичные) для доказательств преимуществ подходов, основанных на фенотипировании СН, по сравнению с категориями ФВ ЛЖ



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**