

Гвоздева Анна Дмитриевна

Оценка влияния ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели центральной гемодинамики и течение заболевания у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка

3.1.20 кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Овчинников Артем Германович

Официальные оппоненты:

Глезер Мария Генриховна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Котовская Юлия Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России <http://cardioweb.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время более 50% пациентов с сердечной недостаточностью имеют сохранённую фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ), и распространённость СНсФВ по отношению к СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) продолжает увеличиваться [Uradhya V., 2020]. СНсФВ характеризуется тяжёлым течением и плохим прогнозом: 5-летняя смертность пациентов после госпитализации по поводу СН достигает 65% [Shah S.J., 2020]. Несмотря на большую значимость СНсФВ возможности эффективной терапии, влияющей на прогноз этого состояния, ограничены, что во многом объясняется выраженной гетерогенностью пациентов с СНсФВ [Ageev F.T., 2022].

Одним из ключевых фенотипов СНсФВ является фенотип дефицита натрийуретических пептидов (НУП) [Shah S.J., 2016]. Доказано, что у пациентов с СНсФВ уровень мозгового НУП в несколько раз ниже, чем у пациентов с СНнФВ. В основном это обусловлено наличием у пациентов концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ, уменьшающей выработку НУП) и ожирения и сахарного диабета 2 типа (увеличивающих их элиминацию) [Shah S.J., 2016]. ГЛЖ часто встречается при СНсФВ и является мощным фактором риска развития СН: по данным исследования с участием 223 пациентов с бессимптомным гипертоническим сердцем за 8 лет у 72% пациентов развилась СНсФВ [Ovchinnikov A., 2022].

Низкая биодоступность НУП приводит к снижению активности протеинкиназы G, играющей важную роль в нормальном протекании диастолы, способствующей уменьшению гипертрофии и фиброза левого желудочка (ЛЖ) [Nakamura T., 2021]. При СНсФВ активность ПКГ значительно ниже, чем при СНнФВ [van Heerebeek L., 2012]. Повысить ее активность можно путем повышения биодоступности НУП с помощью валсартана/сакубитрила, обладающего рядом плеiotропных эффектов, в том числе антигипертрофическим, антифибротическим, противовоспалительным [Nordén E.S., 2021; Cunningham J.W., 2020].

В настоящее время доказана способность валсартана/сакубитрила улучшать прогноз при СНнФВ [McMurray J.J.V., 2014]. В исследовании PARAGON-HF прием валсартана/сакубитрила при СНсФВ не сопровождался значимым снижением комбинированной конечной точки (частоты госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности) [Solomon S.D., 2019]. Однако в PARAGON-HF концентрическая

ГЛЖ была выявлена только у 12% пациентов, при этом средний ИММ ЛЖ составил 87 г/м² [Shah A.M., 2019]. Т.е., пациенты, возможно, не имели подходящего субстрата для реализации всех плеiotропных эффектов препарата. Согласно нашей гипотезе, наибольший эффект от терапии валсартаном/сакубитрилом стоит ожидать у пациентов с СНсФВ, имеющих максимально сниженную биодоступность НУП, т.е. с концентрической ГЛЖ.

Цель исследования. Оценить влияние ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели центральной гемодинамики и течение заболевания у пациентов с выраженной гипертонической концентрической гипертрофией левого желудочка, осложнившейся развитием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Задачи исследования.

1. Оценить влияние валсартана/сакубитрила на переносимость нагрузки и качество жизни по сравнению с контрольной группой (приемом блокаторов ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ.
2. Оценить влияние валсартана/сакубитрила на диастолическую и систолическую функцию обоих желудочков (в покое и по данным нагрузочного диастолического стресс-теста) по сравнению с контрольной группой у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ.
3. Оценить влияние валсартана/сакубитрила на уровень NT-proBNP, биомаркеров фиброза и воспаления по сравнению с контрольной группой у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ.
4. Оценить клинико-гемодинамическую эффективность валсартана/сакубитрила в подгруппах пациентов, различающихся по полу, фракции выброса, величине давления наполнения (митральному соотношению E/e') и выраженности гипертрофии ЛЖ (индексу массы ЛЖ), уровню NT-proBNP, провоспалительному статусу (уровню высокочувствительного СРБ).

Научная новизна. Впервые в рамках проспективного рандомизированного исследования проведена оценка влияния валсартана/сакубитрила по сравнению с

приемом иАПФ/блокаторов ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели диастолической и систолической функции обоих желудочков, уровень NT-proBNP, биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с фенотипом дефицита натрийуретических пептидов, а именно с СНсФВ и выраженной гипертонической концентрической ГЛЖ.

Практическая значимость. У пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической концентрической ГЛЖ прием валсартана/сакубитрила является безопасным и сопровождается значимым улучшением функциональных возможностей и качества жизни по сравнению с блокаторами ренин-ангитензиновой системы (РААС, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР)). У этой категории пациентов валсартан/сакубитрил существенно превосходит блокаторы РААС по влиянию на структурные и функциональные показатели, имеющее важнейшее значение при СНсФВ: индекс массы ЛЖ, его диастолическую функцию и давление наполнения (ДН), давление в лёгочной артерии и лёгочное сосудистое сопротивление. Терапия валсартаном/сакубитрилом оказывает более выраженные противовоспалительные и антифибротические эффекты (по данным биомаркеров) по сравнению со блокаторами РААС. Таким образом, валсартан/сакубитрил может быть рекомендован пациентам с СНсФВ и выраженной ГЛЖ вместо стандартных блокаторов РААС (иАПФ или БАР), поскольку хорошо переносится и сопровождается значимым улучшением клинических и гемодинамических показателей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Прием валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев сопровождается улучшением функциональных возможностей и качества жизни у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ по сравнению с контрольной группой (приемом иАПФ/БАР).
2. Прием валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ сопровождается уменьшением выраженности ГЛЖ и улучшением диастолической функции ЛЖ как в покое, так и при нагрузке по сравнению с контрольной группой. Валсартан/сакубитрил не оказывает значимого влияния на сократимость левых отделов сердца и функциональные показатели правых отделов, однако сопровождается улучшением лёгочной гемодинамики у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ.
3. Прием валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ ассоциируется со снижением уровня NT-proBNP, маркеров воспаления

(высококочувствительного С-реактивного белка, вчСРБ) и фиброза (остеопонтина) по сравнению с контрольной группой.

4. Применение валсартана/сакубитрила у пациентов с ГЛЖ и СНсФВ представляется безопасным: несмотря на большее число случаев артериальной гипотонии по сравнению с группой контроля, все случаи были бессимптомными и не потребовали полной отмены препарата; прием валсартана/сакубитрила не сопровождался значимым ухудшением функции почек или развитием гиперкалиемии по сравнению с контрольной группой.

5. Клинико-гемодинамическая эффективность валсартана/сакубитрила у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ не зависит от пола, величины фракции выброса ЛЖ и провоспалительного статуса, но зависит от тяжести структурно-функциональных изменений сердца (выраженности ГЛЖ, соотношения E/e' , уровня NT-proBNP).

Внедрение результатов в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую и научную практику отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования основана на включении достаточного количества пациентов, использовании современных лабораторных, клинических и инструментальных методов. Результаты исследования представлены автором на российских и международных конгрессах и конференциях: Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure (29 June - 1 July 2021); Всероссийская научно-практическая конференция и 61-ая сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России «Кардиология на марше» (7-9 июня 2021г). Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 20 февраля 2024 года (протокол № 109).

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключался в изучении литературы по теме диссертации, отборе пациентов согласно критериям включения, наблюдении пациентов, формировании базы данных, статистической обработке результатов, их анализе и последующей интерпретации. Автором проведено написание диссертационной работы, подготовлены и опубликованы печатные материалы в журналах,

рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 научные статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 3 научные статьи опубликованы в журналах, включенных в международные базы цитирования (Scopus), 2 тезиса на конференциях.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 121 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включившего в себя 186 источников. Материал иллюстрирован 13 таблицами и 21 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование был включен 61 пациент с умеренной/тяжелой гипертонической концентрической ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) ≥ 109 г/м² у женщин и ≥ 132 г/м² у мужчин, относительной толщиной стенок ЛЖ $> 0,42$) и верифицированной стабильной СН II-III функционального класса (по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца) с сохранённой ФВ ЛЖ ($> 50\%$). Диагноз СНсФВ был установлен с помощью алгоритма диагностики СНсФВ, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, на основании симптомов и признаков СН в сочетании со структурными и/или функциональными нарушениями сердца и/или повышенным уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл [5]. Повышение концентрации NT-proBNP не рассматривалось в качестве обязательного критерия включения, однако в случае более низкого уровня NT-proBNP (< 125 пг/мл), верификация диагноза осуществлялась путем обнаружения повышения ДН ЛЖ во время диастолического стресс теста (ДСТ). Критериями невключения в исследование являлись отсутствие возможности выполнить нагрузочный тест, постоянная форма трепетания или фибрилляции предсердий, значимое поражение клапанов сердца (более чем незначительный стеноз или более чем умеренная регургитация), признаки ишемии миокарда во время ДСТ; хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 ст; иные причины СНсФВ (инфильтративные заболевания миокарда,

гипертрофическая кардиомиопатия и др). Все участники исследования подписали информированное согласие; исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации.

Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу приёма валсартана/сакубитрила в максимально переносимой дозе (до 400 мг/сут; n = 30) или группу индивидуально подобранной медикаментозной терапии, включающей иАПФ или блокатор БАР максимально переносимой дозе (контрольную группу, n = 31) сроком на 24 недели (рисунок 1). Титрация дозы препаратов в обеих группах проводилась с интервалом в 2 недели под контролем клинического состояния, артериального давления, уровня калия и креатинина в крови.

Помимо исследуемых препаратов все больные принимали средства стандартной терапии по поводу СН (β -блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона), которая оставалась стабильной на протяжении 3 месяцев до начала исследования. Всем пациентам исходно и через 24 недели проводилось клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя оценку клинического состояния (определение функционального класса СН, проведение 6-минутного теста ходьбы, оценку качества жизни по Миннесотскому опроснику), эхокардиографию в покое и при нагрузке, анализ крови на определение уровня биомаркеров гемодинамического стресса (NT-proBNP), воспаления (вчСРБ), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)) и фиброза (C-концевой пропептид проколлагена типа I (PICP), N-концевой пропептид проколлагена типа III (PIIIP), ростовой фактор дифференциации-15 (GDF-15), галектин-3, растворимый ST2, остеопонтин).

Первичной конечной точкой было изменение дистанции теста с шестиминутной ходьбой (6-MTX) через 6 месяцев после терапии валсартаном/сакубитрилом по сравнению с контрольной группой. Вторичные конечные точки включали изменение ИММ ЛЖ, индекса максимального объёма левого предсердия (ЛП), митрального соотношения E/e' в покое и при нагрузке, а также уровня NT-proBNP после 24 недель лечения валсартаном/сакубитрилом в сравнении с контрольной группой.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного программного обеспечения (MedCalc, версия 19.5.3). Данные представлены в виде медианы и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей – [25%; 75%], категориальные переменные - в виде чисел и процентов наблюдений. Различия параметров между группами проверяли с

помощью U-теста Манна-Уитни, для качественных данных - с помощью теста χ^2 . Различия между тремя группами по количественным переменным оценивали с помощью рангового дисперсионного анализа Kruskal-Wallis ANOVA. Корреляция между непрерывно распределенными переменными проверялась с помощью одномерного регрессионного анализа. Статистически значимым считалось значение $P < 0,05$.

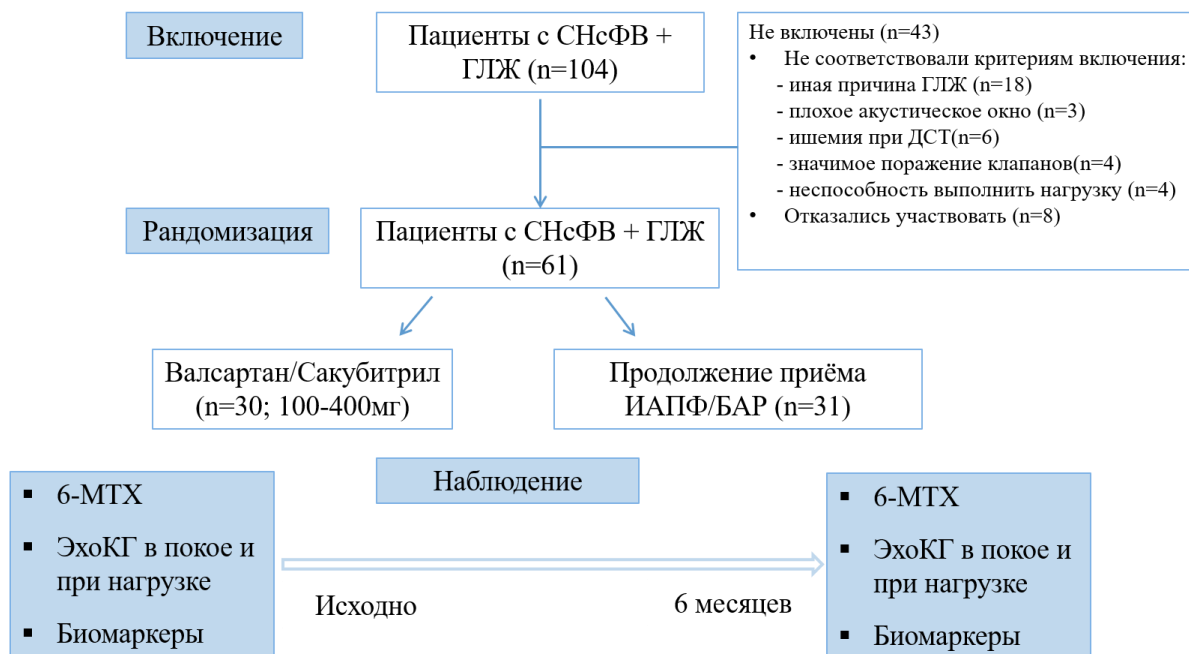


Рисунок 1. - Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все участники исследования имели концентрическую ГЛЖ, медиана ИММ ЛЖ составила 127 г/м² [117; 143] г/м²; относительная толщина стенок ЛЖ – 0,57 (при нормальной геометрии $\leq 0,42$). Эхокардиографические признаки повышения ДН ЛЖ были выявлены у большинства пациентов: 89% имели дилатацию ЛП, 51% – легочную гипертензию, 48% – митральное соотношение $E/E' > 14$; 67% – диастолическую дисфункцию II-III степени [14]. Медиана содержания NT-proBNP составила 223 [189; 293] пг/мл; четверть пациентов имели нормальный уровень NT-proBNP (< 125 пг/мл). На момент включения в исследование группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и гемодинамическим характеристикам, а также принимаемой терапии (таблица 1).

В группе валсартана/сакубитрила 4 пациента (13%) принимали препарат в дозе 100 мг в сутки, 7 пациентов (23%) – в дозе 200 мг и 19 пациентов (63%) – в дозе 400 мг в сутки; медиана дозы валсартана/сакубитрила составила 400 [200; 400] мг в сутки. В группе сравнения 27 пациентов (87%) продолжили прием ранее назначенных БАР

(валсартан - 89%, кандесартан - 7%, лозартан – 4%), 4 пациента (13%) продолжили прием иАФП (эналаприл - 50%, периндоприл - 50%). Медиана дозы валсартана составила 240 [160; 320] мг в сутки.

Таблица 1. - Исходные характеристики больных с СНсФВ и выраженной ГЛЖ

Показатель	Валсартан/сакубитрил (n=30)	Группа сравнения (n=31)	p
Возраст, лет	67,5 [64,2; 70]	65 [64; 68,7]	0,44
Мужской пол, n (%)	13 (43)	13 (42)	0,91
NYHA II/III, n (%)	22/8 (73/27)	23/8 (74/26)	0,94
6-минутный тест ходьбы, м	407 [331; 467]	386 [340; 420]	0,25
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	140 [130; 150]	0,83
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [80; 90]	87,5 [80; 90]	0,09
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2 [29,4; 36,7]	32,0 [28,5; 36,3]	0,68
Пароксизмальная ФП, n (%)	6 (20)	6 (19)	0,92
ИБС, n (%)	12 (40)	7 (23)	0,15
ИМ в анамнезе, n (%)	3 (10)	2 (7)	0,64
Сахарный диабет, n (%)	11 (37)	10 (32)	0,72
ХБП, n (%)	8 (27)	7 (23)	0,71
NT-proBNP, пг/мл	226 [148; 359]	203 [86; 311]	0,49
Принимаемая терапия:			
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	30 (100)	31 (100)	1,0
β-блокаторы, n (%)	21 (70)	17 (55)	0,23
Диуретики, n (%)	16 (53)	15 (48)	0,70
Спиронолактон, n (%)	10 (33)	8 (26)	0,52
Антагонисты кальция, n (%)	20 (67)	20 (65)	0,86
Статины, n (%)	28 (93)	26 (84)	0,25
Ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2, n (%)	8 (27)	8 (26)	0,94
Эхокардиографические параметры:			
Фракция выброса ЛЖ, %	63 [55; 67]	62 [58; 65]	0,93
GLS ЛЖ, %	18 [14,3; 19,7]	18,7 [16,6; 21]	0,29
Индекс массы миокарда, г/м ²	125 [115; 142]	128 [118; 143]	0,88
Индекс объема ЛП, мл/м ²	43,5 [39,5; 49,6]	40,6 [36,6; 49,2]	0,29
LASr, %	21 [19; 27]	22,5 [19,3; 25,8]	0,60
Митральное соотношение E/e'	13,2 [12; 17,9]	14,1 [11; 16,9]	0,59
Диастолическая дисфункция ЛЖ, степень:			
I	9 (30)	12 (39)	0,49
II	20 (67)	19 (61)	
III	1 (3)	0 (0)	
СДЛА, мм рт.ст.	36,9 [32,8; 40,7]	36,7 [27,6; 40,6]	0,86

У семи пациентов (23%) в группе валсартана/сакубитрила развилась бессимптомная артериальная гипотензия (систолическое АД <100 мм рт. ст.), что потребовало снижения дозы препарата; в группе сравнения случаев артериальной гипотензии зарегистрировано не было ($P = 0,005$ для различий между группами). Прием валсартана/сакубитрила не сопровождался значимым ухудшением функции почек или развитием гиперкалиемии по сравнению с контрольной группой.

Через 6 месяцев терапии дистанция 6-МТХ увеличилась в группе валсартана/сакубитрила (на 17 [9; 25] м, $p < 0,001$) по сравнению с исходной величиной, в группе сравнения дистанция уменьшилась (на 7 [-14; 3] м, $p = 0,18$); средняя разница между группами составила -23 [-34; -13] м ($p < 0,001$; рисунок 2). В группе валсартана/сакубитрила большее число пациентов улучшили дистанцию ходьбы на 30 м и более (27%) по сравнению с контрольной группой (6%, $P = 0,035$).

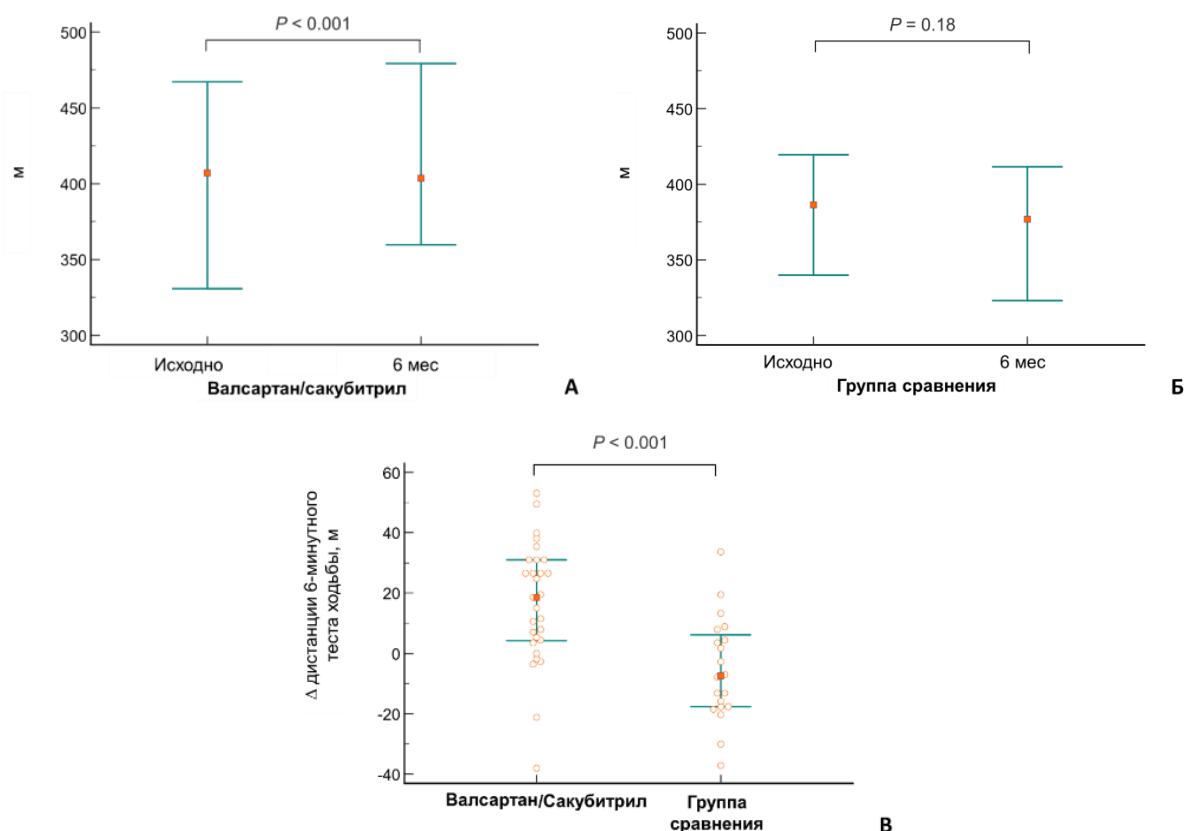


Рисунок 2. - Изменение дистанции 6-МТХ в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения дистанции 6-МТХ между группами (В).

Между группами наблюдалась значимая разница в изменении количества баллов Миннесотского опросника качества жизни через 6 месяцев: -4 [-7; -2] балла ($p < 0,001$) в группе валсартана/сакубитрила и 1 [-2; 2] балл ($p = 0,59$) в группе сравнения; средняя

разница между группами составила 4 [1; 7] балла ($p = 0,005$). У большей доли пациентов в группе валсартана/сакубитрила наблюдалось снижение на 5 и более баллов от исходной величины по сравнению с контрольной группой (37% и 10% соответственно, $p = 0,013$).

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось значимое снижение систолического и диастолического АД, однако при сравнении динамики между группами значимых различий выявлено не было (таблица 2). Одному пациенту в группе валсартана/сакубитрила и двум пациентам в группе сравнения потребовалось увеличение дозы петлевых диуретиков из-за усиления одышки.

Таблица 2. - Динамика клинических и лабораторных показателей в исследуемых группах в течение периода наблюдения

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)		P для сравнения Δ
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	
САД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	-10 [-17; -7,5]	140 [130; 150]	-7,5 [-10; -4,5]	0,18
ДАД, мм рт.ст.	90 [80; 90]	-7,5 [-10; -5]	87,5 [80; 90]	-5 [-5; 0]	0,06
Частота сердечных сокращений, уд/мин	61 [59; 65]	0 [-3; 3]	65 [58; 72]	2 [-4; 6]	0,52
6-МТХ, м	407 [331; 467]	17 [9; 25]	386 [340; 420]	-6 [-14; 3]	< 0,001
Миннесотский опросник, баллы	26 [17; 44]	-4 [-7; -2]	25 [14; 34]	1 [-2; 2]	0,005
Калий, ммоль/л	4,4 [4,2; 4,9]	0,1 [-0,2; 0,3]	4,4 [4,1; 4,6]	0,1 [-0,1; 0,3]	0,36
Креатинин, мкмоль/л	73 [69; 91]	-2 [-7; 2]	77 [72; 90]	3 [-2; 9]	0,054

Через 6 месяцев в группе валсартана/сакубитрила ИММ ЛЖ снизился на 12 [-16; -6] г/м² (или на 11 [-15; -4] %; $p < 0,001$). В контрольной группе отмечалось снижение ИММ ЛЖ на 4 [-9; 1] г/м² (или на 4 [-8; 2] %; $p = 0,11$); средняя разница между группами составила 7 [1; 14] г/м² (или 6 [0,3; 11] %; $p = 0,034$; рисунок 3). При этом, более выраженный эффект валсартана/сакубитрила в отношении уменьшения ИММ ЛЖ наблюдался при отсутствии значимых различий между группами в изменении системного давления (см. выше).

Прием валсартана/сакубитрила сопровождался уменьшением индекса объема ЛП на 2,4 [-4,2; -0,7] мл/м² ($p = 0,003$); в группе сравнения значимых изменений не произошло (0,7 [-1,9; -3,5] мл/м², $p = 0,67$); средняя разница между группами составила 3,2 [0,3; 6,2] мл/м² ($p = 0,023$).

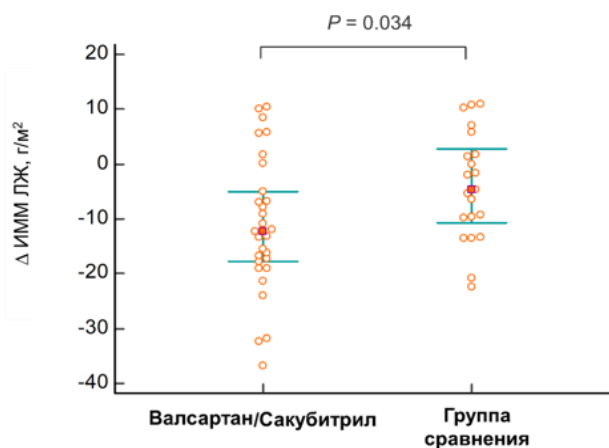


Рисунок 3. - Сопоставление изменения ИММ ЛЖ в группе валсартана/сакубитрила и в группе сравнения за 6 месяцев исследования

Через 6 месяцев в группе валсартана/сакубитрила отмечалось уменьшение митрального соотношения E/e' (на 2,0 [-3,2; -0,8], $p < 0,001$), в контрольной группе соотношение E/e' значимо не изменилось (-0,4 [-1,3; 1,1], $p = 0,50$); средняя разница между группами составила 1,6 [0,01; 3,6] ($p = 0,049$; рисунок 4).

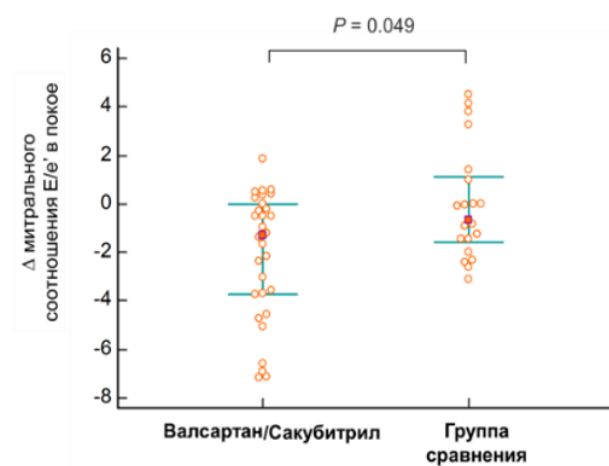


Рисунок 4. - Сопоставление изменения митрального соотношения E/e' в группе валсартана/сакубитрила и группе сравнения за 6 месяцев исследования.

Снижение митрального соотношения E/e' соответствовало улучшению расслабления ЛЖ, о чем свидетельствовало увеличение диастолического SR_{IVR} на 0,08 [0,03; 0,14] s^{-1} , ($p = 0,009$) в группе валсартана/сакубитрила, тогда как медиана изменения диастолического SR_{IVR} в контрольной группе составила 0,01 [-0,07; 0,06] s^{-1} ($p = 0,93$); средняя разница между группами составила -0,09 [-0,16; -0,01] s^{-1} ($p = 0,034$).

Другие эхокардиографические параметры, связанные с ДН ЛЖ, также значимо улучшились в группе валсартана/сакубитрила по сравнению с контрольной группой: скорость A_g в легочных венах (средняя разница 2,9 [0,1; 5,9] cm/s ; $p = 0,037$), разница

продолжительности Аг и митральной скорости А (средняя разница -12 [-24 ; -2] мс; $p = 0,022$); интервал ТЕ-е' (средняя разница -15 [-30 ; -1] мс; $p = 0,029$, таблица 4).

Расчетное СДЛА в покое снизилось в группе валсартана/сакубитрила на $4,9$ [$-7,6$; $-1,8$] мм рт ст ($p = 0,002$), в то время как в контрольной группе СДЛА увеличилось на $1,7$ [$-3,2$; $5,7$] мм рт ст ($p = 0,64$), средняя разница между группами составила $6,3$ [1 ; $11,2$] мм рт. ст ($p = 0,024$, таблица 4). Значимых изменений объемов/сократимости ЛЖ в обеих группах выявлено не было.

Через 6 месяцев, помимо более выраженного снижения расчетного СДЛА, приём валсартана/сакубитрила ассоциировался с более выраженным увеличением АсТВТПЖ (на 9 [2 ; 18] мс, $p = 0,014$) по сравнению с контрольной группой (на 1 [-16 ; 7] мс, $p = 0,87$); средняя разница между группами составила -9 [-23 ; 0] мс ($p = 0,050$).

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось улучшение отношения TAPSE к СДЛА, характеризующего правожелудочко–артериальное сопряжение (на $0,04$ [$0,00$; $0,15$] мм/мм рт. ст., $p = 0,069$), по сравнению с контрольной группой ($-0,13$ [$-0,22$; $0,09$] мм/мм рт. ст., $p = 0,14$); средняя разница между группами составила $-0,15$ [$-0,27$; $0,01$] мм/мм рт. ст. ($p = 0,037$). Существенных изменений других параметров правых камер сердца за тот же период времени в обеих группах не наблюдалось (таблица 5).

Таблица 3. - Изменение структурных и функциональных показателей левых камер сердца через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)		P для сравнения Δ
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	
ИММ ЛЖ, г/м ²	125 [115; 142]	-12 [-16; -6]	128 [118; 143]	-4 [-9; 1]	0,034
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	46 [41-58]	-2,4 [-8,8; 2,1]	47 [41; 52]	-2 [-4,8; 3,2]	0,53
ФВ ЛЖ, %	63 [55; 67]	1 [-3,1; 3,1]	62 [58; 65]	0,9 [-0,6; 4,4]	0,63
GLS ЛЖ, %	18 [14,3; 19,7]	0,2 [-1,2; 1,1]	18,7 [16,6; 21]	-0,3 [-1,6; 0,7]	0,52
Индекс ОЛП, мл/м ²	43,5 [39,5; 49,6]	-2,4 [-4,2; -0,7]	40,6 [36,6; 49,2]	0,7 [-1,9; 3,5]	0,023
LASr, %	21 [19; 27]	0 [-2; 2]	22,5 [19,3; 25,8]	0 [-2; 1]	0,59
Диастолический SR _E , s ⁻¹	0,96 [0,72; 1,21]	0,07 [-0,03; 0,15]	0,93 [0,79; 1,15]	-0,02 [-0,16; 0,17]	0,28
Диастолический SR _{IVR} , s ⁻¹	0,26 [0,21; 0,39]	0,08 [0,03; 0,14]	0,36 [0,19; 0,43]	0,01 [-0,07; 0,06]	0,034

Таблица 4. - Изменение состояния диастолической функции левого желудочка и его давления наполнения через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)		P для сравнения Δ
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	
E/A _{МК}	0,86 [0,72; 1,1]	-0,09 [-0,17; 0,05]	0,82 [0,72; 0,99]	-0,03 [-0,21; 0,13]	0,46
DT _{МК} , мс	234 [195; 300]	2 [-18; 34]	248 [227; 298]	32 [-10; 54]	0,23
ВИБР _{ЛЖ} , мс	97 [86; 109]	-1 [-14; 11]	94 [82; 101]	8 [-12; 15]	0,39
e' _{МК} , см/с	5,9 [5; 6,9]	0,2 [-0,5; 0,8]	6,1 [5,1; 6,8]	-0,1 [-0,7; 0,4]	0,32
E/e' _{МК}	13,2 [12; 17,9]	-2 [-3,2; -0,8]	14,6 [11,5; 18,1]	-0,4 [-1,3; 1,1]	0,049
T _{E-e'} , мс	-6 [-19; 2]	15 [5; 25]	-14 [-30; -2]	0 [-8; 9]	0,029
S/D _{ЛВ}	1,52 [1,19; 1,74]	0,05 [-0,12; 0,22]	1,55 [1,41; 1,69]	0,02 [-0,1; 0,16]	0,63
Ar ЛВ, см/с	31,8 [28,4; 35,1]	-1,3 [-3; 0,3]	30,5 [27,5; 34,3]	1,3 [-2,4; 4,8]	0,037
A _{dur} -Ar _{dur} , мс	4 [-8; 18]	3 [-6; 11]	16 [4; 23]	-10 [-16; -2]	0,022
AcT _{ВППЖ} , мс	98 [85; 115]	9 [2; 18]	98 [91; 108]	1 [-16; 7]	0,050
СДЛА, мм рт ст	36,9 [32,8; 40,7]	-4,9 [-7,6; -1,8]	36,7 [27,6; 40,6]	1,7 [-3,2; 5,7]	0,024

Таблица 5. - Изменение структурных и функциональных показателей правых камер сердца через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)		P для сравнения Δ
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	
TAPSE, см	2,4 [2,3; 2,7]	-0,1 [-0,4; 0,3]	2,5 [2; 2,7]	0 [-0,4; 0,2]	0,48
TAPSE/ СДЛА	0,64 [0,54; 0,83]	0,04 [0; 0,15]	0,68 [0,58; 0,93]	-0,13 [-0,22; 0,09]	0,037
Базальный размер ПЖ, мм	42,9 [40,7; 46]	-1,2 [-3,1; 0,7]	40,5 [36,5; 46,6]	0,5 [-2,6; 2,8]	0,16
ФАС, %	0,44 [0,41; 0,47]	-1 [-6; 3]	0,43 [0,41; 0,49]	-2 [-4; 9]	0,31
Индекс объема ПП, мл/м ²	31,8 [27,8; 37,7]	-0,2 [-6,2; 3,8]	28,5 [21,9; 34,2]	-0,4 [-2,6; 4,1]	0,44
E/A _{ТК}	1,1 [1,89; 1,25]	-0,03 [-0,13; 0,1]	1,06 [0,95; 1,22]	-0,06 [-0,21; 0,14]	0,8
e' _{ТК} , см/с	9,8 [7,7; 12,1]	0,2 [-1,6; 1,8]	8 [6,8; 10,7]	0,5 [-1; 2,5]	0,64
E/e' _{ТК}	5,2 [4,3; 6,4]	-0,1 [-1; 0,7]	5,9 [4,9; 8,4]	-0,4 [-2,2; 1]	0,54
НПВ, см	17,1 [14; 19,1]	0,1 [-2,4; 2,4]	17,5 [16,6; 18,9]	-0,5 [-2; 0,7]	0,19
Коллапс НПВ на вдохе, %	52 [47; 61]	4 [1; 7]	53 [48; 61]	1 [-7; 6]	0,35

Исходно участники исследования выполнили нагрузку в 75 [50; 100] Вт. Основной причиной прекращения нагрузки у них явилось появление одышки и/или усталости, что сопровождалось повышением ДН ЛЖ: митрального соотношения E/e' на 2,5 [2,1; 2,2] и скорости ТР на 0,9 [0,7; 1,3] м/с (в обоих случаях $p < 0,0001$); при этом была выявлена значимая обратная корреляция между продолжительностью нагрузки и исходной величиной ДН ЛЖ (митральным соотношением E/e') ($r = -0,35$; $p = 0,006$).

Исходная продолжительность нагрузки коррелировала со степенью прироста митральной скорости e' при нагрузке ($r = 0,37$, $p = 0,003$), но не с митральной скоростью e' в состоянии покоя ($r = 0,22$, $p = 0,09$). Помимо этого, была выявлена корреляция между диастолическим и сократительным левожелудочковыми резервами (соответственно между степенью прироста митральной скорости e' и GLS ЛЖ при нагрузке; $r = 0,37$, $p = 0,01$). Через 6 месяцев продолжительность нагрузки во время ДСТ увеличилась на 84 [49; 120] сек ($p < 0,001$) в группе валсартана/сакубитрила и на 50 [-1; 105] сек ($p = 0,05$) в группе сравнения; средняя разница между группами составила -29 [-88; 31] сек ($p = 0,31$).

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось не только значимое снижение митрального соотношения E/e' в покое (см. выше), но и уменьшение его прироста при нагрузке – с 2,5 в начале исследования до 1,6 в конце исследования ($p = 0,048$; таблица 6, рисунок 5). Как следствие, соотношение E/e' на высоте нагрузки также значимо уменьшилось – с 16,6 до 14,6 ($p = 0,001$).

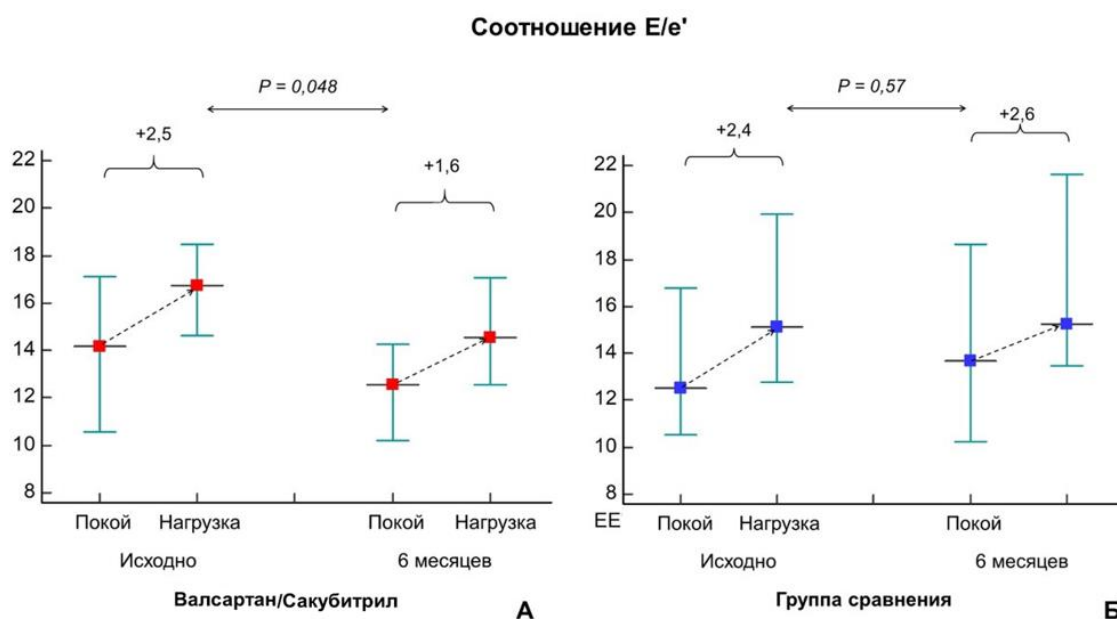


Рисунок 5. - Динамика митрального соотношения E/e' при нагрузке в группе валсартана/сакубитрила (А) и в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования.

В отличие от этого, в контрольной группе соотношение E/e' в покое (см. выше) и его прирост при нагрузке существенно не изменились (в последнем случае отмечалось незначительное повышение с 2,4 в начале исследования до 2,6 в конце исследования; $p = 0,57$). В результате этого соотношение E/e' на высоте нагрузки также существенно не изменилось – отмечалось его незначительное снижение с 16,1 до 15,3 ($p = 0,13$). Различия между группами по соотношению E/e' на высоте нагрузки были статистически значимыми ($p = 0,047$; рисунок 6).

Снижение ДН ЛЖ (митрального соотношения E/e') в группе валсартана/сакубитрила сопровождалось восстановлением его диастолического резерва (ускорением процесса расслабления), что доказывается значимым увеличением прироста митральной скорости e' при нагрузке с 2,8 м/с в начале исследования до 4,2 м/с в конце исследования ($p = 0,004$). В контрольной группе прирост митральной скорости e' при нагрузке существенно не изменился ($p = 0,57$), в результате чего различия между группами по влиянию на диастолический резерв ЛЖ оказались статистически значимыми ($p = 0,029$; таблица 6, рисунок 6). Степень прироста SR_{IVR} и SR_E , в обеих группах существенно не изменилась ($p > 0,05$).

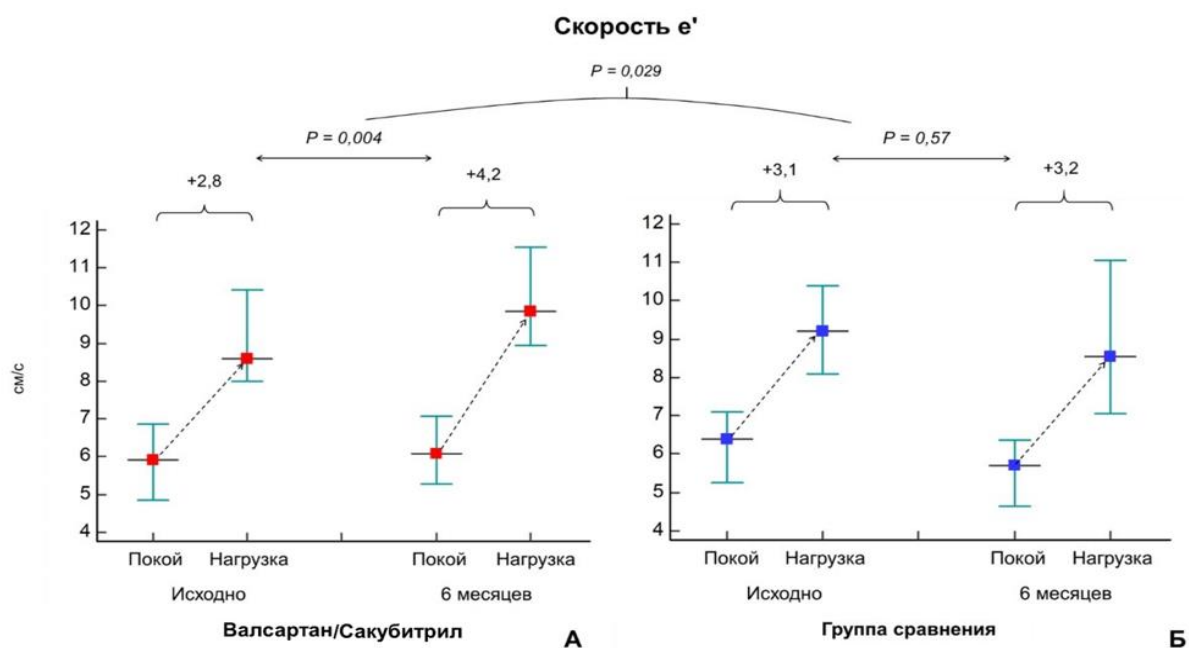


Рисунок 6. - Динамика митральной скорости e' при нагрузке (диастолического резерва) в группе валсартана/сакубитрила (А) и в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования.

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось повышение степени прироста показателя сократимости правого желудочка TAPSE при нагрузке (с 0,3 до 0,5 см, $p =$

0,007), различия между группами по величине TAPSE на высоте нагрузки оказались статистически значимыми (соответственно 2,9 и 2,6 см, $p = 0,044$). За время исследования резерв сократимости ЛЖ (степень прироста GLS ЛЖ) и левопредсердный резерв (степень прироста LASr) в обеих группах существенно не изменились ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев в группе валсартана/сакубитрила уровень NT-proBNP в плазме крови уменьшился (на 81 [-143; -54] пг/мл, или на 27% [-43; -24%]; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (увеличение на 20 [1; 121] пг/мл, или на 4% [0,1; 13%], $p = 0,039$); средняя разница между группами составила 104 пг/мл [67; 208] пг/мл ($p < 0,001$). У всех пациентов с исходно повышенным уровнем NT-proBNP ($>$ медианы, т.е. > 226 пг/мл) приём валсартана/сакубитрила сопровождался снижением этого пептида (рисунок 7).

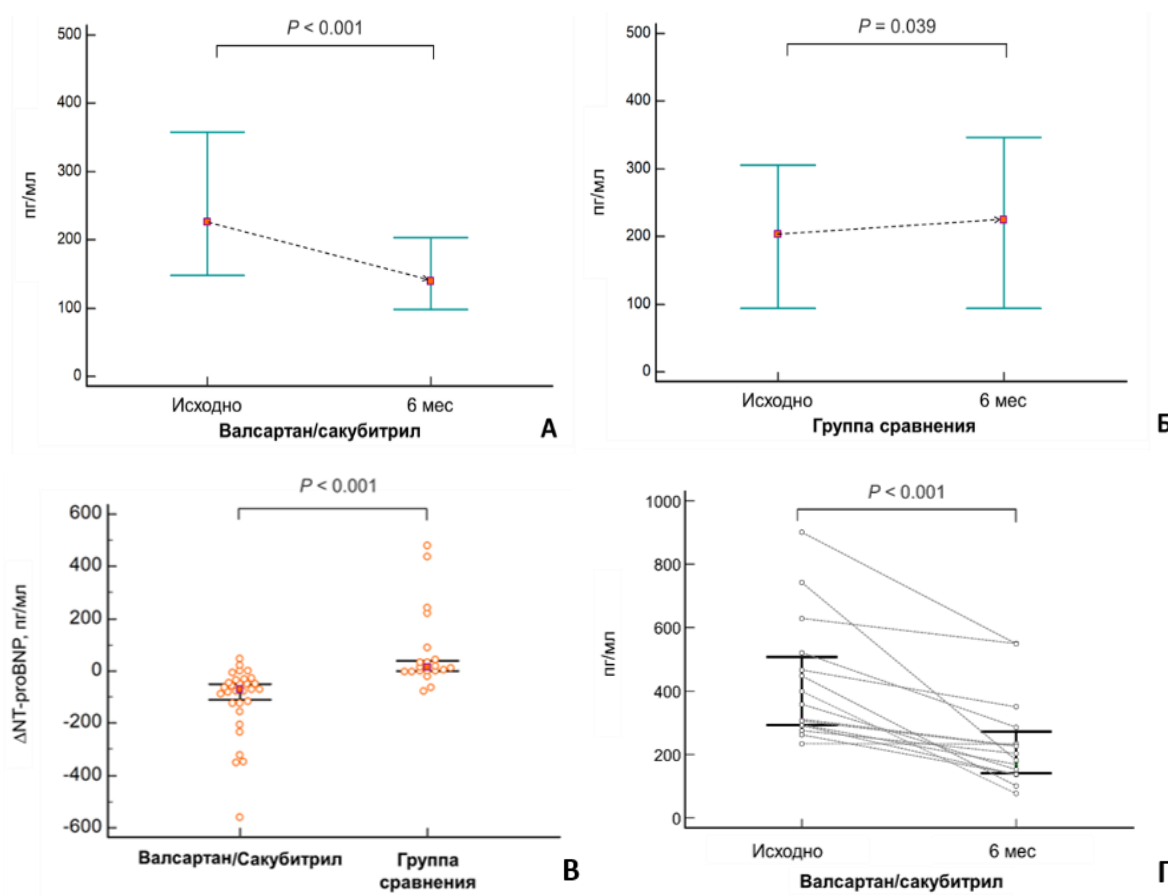


Рисунок 7. - Изменение содержания NT-proBNP в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, сопоставление изменения содержания NT-proBNP между группами (В), изменение содержания NT-proBNP на фоне приёма валсартана/сакубитрила в подгруппе пациентов с исходным содержанием NT-proBNP выше медианы (Г)

Таблица 6. - Изменение эхокардиографических показателей при нагрузке через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)			Группа сравнения (n=31)			
	Исходная величина	6 месяцев	P	Исходная величина	6 месяцев	P	P для сравнения Δ
	Покой	Покой		Покой	Покой		
Частота сердечных сокращений, мин-1 покой Δ покой-пик	64 [60; 68] 41 [34; 45]	63 [58; 71] 43 [37; 50]	0,66 0,15	66 [60; 72] 33 [25; 41]	66 [60; 72] 39 [28; 44]	0,68 0,71	0,56
САД, мм рт.ст. покой Δ покой-пик	140 [130; 150] 53 [50; 60]	130 [120; 140] 60 [40; 70]	0,044 0,97	135 [130; 140] 51 [40; 60]	130 [130; 140] 55 [40; 70]	0,62 0,30	0,40
ДАД, мм рт.ст. покой Δ покой-пик	90 [80; 90] 10 [10; 18]	80 [80; 80] 10 [10; 20]	0,019 0,37	80 [80; 90] 10 [10; 18]	80 [80; 90] 10 [10; 20]	0,52 0,52	0,96
Е/Амк покой Δ покой-пик	0,89 [0,73; 1,11] 0,27 [0,1; 0,39]	0,87 [0,7; 1,11] 0,31 [0,22; 0,39]	0,19 0,30	0,81 [0,7; 0,91] 0,28 [0,19; 0,39]	0,79 [0,72; 1,14] 0,17 [0,12; 0,28]	0,52 0,10	0,076
ТР, м/с покой Δ покой-пик	2,6 [2,4; 2,8] 1 [0,8; 1,3]	2,4 [2,3; 2,6] 1,1 [0,7; 1,4]	0,01 0,88	2,6 [2,5; 2,7] 0,8 [0,6; 1,1]	2,7 [2,5; 2,8] 0,9 [0,8; 1,1]	0,52 0,43	0,50
Е/е'мк покой Δ покой-пик	13,8 [10,4; 16,9] 2,5 [2; 3,3]	12,4 [10,1; 13,9] 1,6 [1,2; 2]	0,046 0,048	14,5 [10,7; 16,9] 2,4 [1,2; 3,8]	13,7 [10,3; 18,5] 2,6 [1,2; 3,4]	0,11 0,57	0,59
е'мк, см/с покой Δ покой-пик	6,1 [4,9; 6,9] 2,8 [2,2; 3,5]	6,1 [5,3; 7,1] 4,2 [3,4; 5,1]	0,98 0,004	6,2 [5,3; 7] 3,1 [2,5; 3,8]	5,7 [4,6; 6,4] 3,2 [2; 3,9]	0,019 0,60	0,029
TAPE покой Δ покой-пик	2,4 [2,3; 2,6] 0,3 [0,1; 0,6]	2,3 [2,1; 2,6] 0,5 [0,4; 0,9]	0,088 0,007	2,4 [2,1; 2,5] 0,5 [0,3; 0,7]	2 [1,9; 2,2] 0,5 [0,3; 0,8]	0,006 0,43	0,17

В группе валсартана/сакубитрила по сравнению с контрольной группой наблюдалось более значительное снижение уровня вчСРБ (средняя разница между группами составила 0,7 [0,3; 1,3] мг/л; $p < 0,001$, рисунок 8) и остеопонтина (средняя разница составила 4,5 [0,0; 11,9] пг/мл; $p = 0,048$) в крови. Изменения уровней МСР-1, GDF-15, PIIINP, PICP, галектина-3 и sST2 в группе валсартана/сакубитрила по сравнению с контрольной группой были сопоставимы (таблица 7).

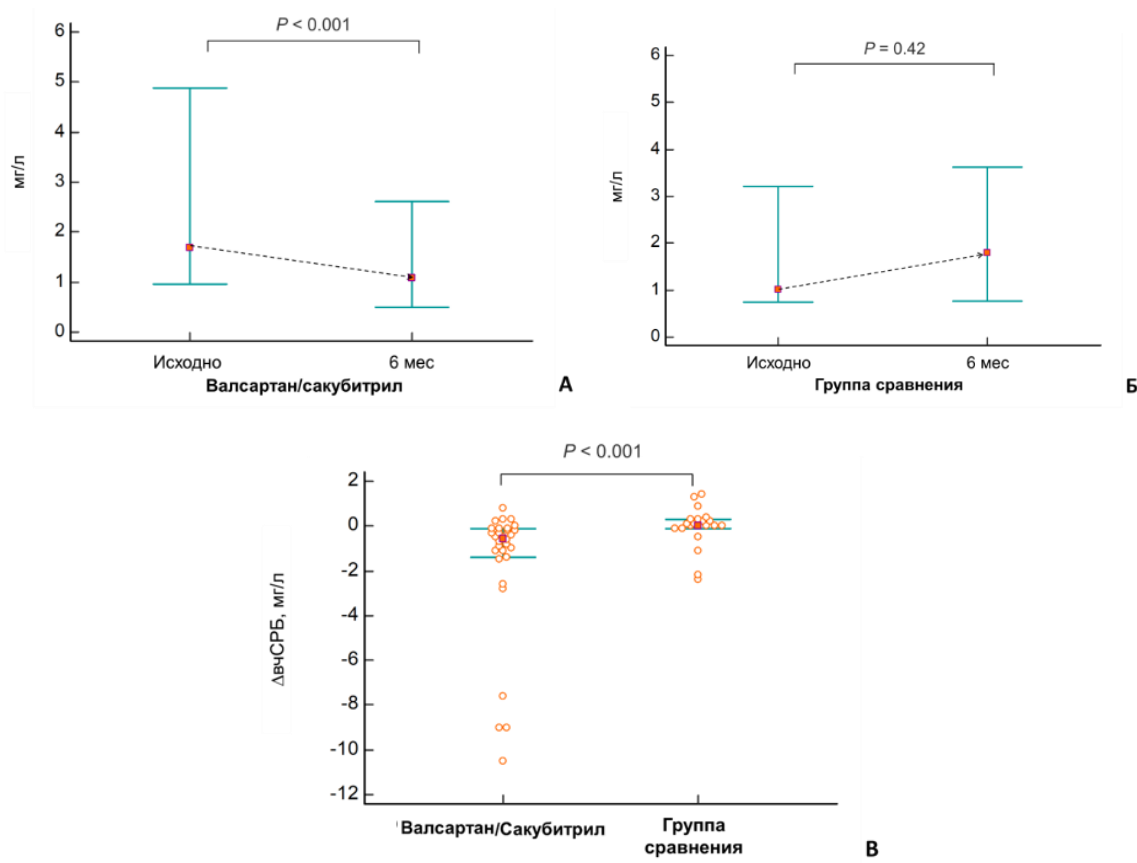


Рисунок 8. - Изменение содержания биомаркера воспаления вчСРБ в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения содержания вчСРБ между группами (В).

Чем выше была концентрация вчСРБ исходно, тем большее её снижение наблюдалось в ходе лечения в обеих группах, хотя корреляция была сильнее в группе валсартана/сакубитрила ($r=0,89$ и $r=0,66$, соответственно; $p = 0,047$ для сравнения корреляций). Кроме того, изменение уровня вчСРБ в ходе лечения обратно коррелировало с изменением дистанции 6-МТХ ($r = -0,44$; $p = 0,0018$), изменением прироста при нагрузке митральной скорости e' ($r = -0,39$; $p = 0,006$), отражающей динамику диастолического резерва ЛЖ) и изменением прироста при нагрузке TAPSE ($r = -0,28$; $p = 0,048$), а также положительно коррелировало с изменением количества баллов Миннесотского опросника

качества жизни ($r = 0,35$; $p = 0,013$), с изменениями уровня NT-proBNP ($r = 0,44$; $p = 0,0012$) и с изменениями прироста при нагрузке митрального соотношения E/e' ($r = 0,37$; $p = 0,01$, оба отражают динамику ДН ЛЖ).

Таблица 7. - Динамика уровня биомаркеров в исследуемых группах в течение периода наблюдения

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)		P для сравнения Δ
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	
NT-proBNP, пг/мл	226 [148; 359]	-81 [-143; -54]	203 [86; 311]	20 [1; 121]	<0,001
вчСРБ, мг/л	1,7 [1; 4,9]	-0,7 [-1,6; -0,4]	1,2 [0,7; 3,2]	0,1 [-0,3; 0,3]	<0,001
МСР-1, пг/мл	677 [349; 770]	-22 [-76; 106]	669 [320; 788]	7 [-41; 111]	0,33
GDF-15, пг/мл	1202 [976; 1683]	-76 [-234; 70]	1200 [975; 1591]	33 [-133; 122]	0,28
РШНР, пг/мл	20,1 [13,8; 30,3]	-0,3 [-2,6; 2,4]	23,9 [18,5; 40,2]	0,4 [-5,6; 2,4]	0,99
Галектин-3, нг/мл	14,3 [11,3; 18]	-0,3 [-1,5; 1,1]	18,7 [15,8; 37,6]	0,4 [-0,8; 1,3]	0,26
РІСР, пг/мл	53 [42; 108]	-6 [-15; 10]	65 [42; 87]	-7 [-38; 1]	0,20
sST2, нг/мл	22,5 [17,2; 28,5]	-0,6 [-1,4; 0,5]	23,4 [18,2; 26,9]	0,6 [-0,8; 2]	0,21
Остеопонтин, нг/мл	14,3 [7,8; 23,2]	-4,4 [-9,5; 0,5]	14,9 [7,3; 27,6]	1,2 [-2,6; 4,3]	0,048

В рамках подгруппового анализа проведена оценка эффективности валсартана/сакубитрила по влиянию на ключевые показатели из трёх основных доменов: 1) клинического домена (дистанцию 6-МТХ и количество баллов Миннесотского опросника качества жизни); 2) гемодинамического домена (соотношение E/e', индекс максимального объёма ЛП, расчётное СДЛА); 3) биомаркерного домена (NT-proBNP и маркер воспаления вчСРБ). Было выявлено, что у пациентов с СНсФВ и концентрической ГЛЖ ни пол, ни величина ФВ ЛЖ не влияют на эффективность терапии: подгруппы пациентов мужского и женского пола, также, как и подгруппы пациентов с ФВ выше и ниже медианы (62,6%) были сопоставимы по динамике всех показателей из трёх вышеуказанных доменов (во всех случаях $p > 0,05$). В отличие от этого, эффективность валсартана/сакубитрила в определённой степени зависела от тяжести СНсФВ. Так, у пациентов с исходным уровнем NT-proBNP выше медианы (>226 пг/мл) в большей степени увеличивалась дистанция 6-минутного теста ходьбы (на 27 [12; 35] м, $p = 0,046$), уменьшался индекс максимального объёма ЛП (-4 [-8,8; -0,8] мл/м², $p = 0,049$) и уровень самого NT-proBNP (-43% (-56%; -26%), $p = 0,037$); у пациентов из верхнего квантиля ИММ ЛЖ в большей степени снижался индекс максимального объёма ЛП (-3,8 [-8,6; -1],

$p = 0,038$); у пациентов из верхнего квантиля митрального соотношения E/e' в большей степени снижалось это соотношение (-21% (-32% ; -10%), $p = 0,005$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с выраженной гипертонической концентрической ГЛЖ и СНсФВ приём валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев сопровождается улучшением функциональных возможностей ($p < 0,001$) и качества жизни ($p = 0,005$) по сравнению с контрольной группой (приёмом ИАПФ/БАР в индивидуально подобранной дозе).
2. У пациентов с выраженной гипертонической концентрической ГЛЖ и СНсФВ приём валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев сопровождается уменьшением выраженности гипертрофии ЛЖ ($p = 0,034$), увеличением скорости расслабления в покое ($p = 0,034$) и восстановлением диастолического резерва ЛЖ ($p = 0,029$). Прием валсартана/сакубитрила у этих пациентов сопровождается снижением давления наполнения ЛЖ как в покое (снижение уровня NT-proBNP ($p < 0,001$)) и улучшение ЭхоКГ показателей, тесно связанных с давлением наполнения: соотношения E/e' ($p = 0,049$), объёма ЛП ($p = 0,023$), расчётного СДЛА ($p = 0,024$)), так и при нагрузке (снижение соотношения E/e' ($p = 0,048$)) по сравнению с контрольной группой. Валсартан/сакубитрил статистически значимо улучшает лёгочную гемодинамику: его прием сопровождается бóльшим увеличением AcT_{VTI} ($p = 0,050$) и соотношения TAPSE к СДЛА ($p = 0,037$) по сравнению с контрольной группой.
3. У пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ прием валсартана/сакубитрила ассоциируется с бóльшим снижением маркеров воспаления (вЧСРБ, $p < 0,001$) и фиброза (остеопонтина, $p = 0,048$) по сравнению с контрольной группой. Степень снижения вЧСРБ коррелирует со степенью улучшения структурно-функциональных показателей сердца.
4. У пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ клинико-гемодинамическая эффективность валсартана/сакубитрила зависит от тяжести структурно-функциональных изменений сердца (выраженности ГЛЖ, соотношения E/e' , уровня NT-proBNP), но не зависит от пола и величины фракции выброса ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Валсартан/сакубитрил может быть рекомендован пациентам с СНсФВ и выраженной ГЛЖ взамен ранее принимаемых ИАПФ/БАР, поскольку вызывает значимое улучшение функциональных возможностей, качества жизни, диастолической функции ЛЖ и лёгочной гемодинамики по сравнению с ИАПФ/БАР.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление,	Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения,
БАР - блокатор ангиотензиновых рецепторов	e' — максимальная скорость подъёма основания сердца в раннюю диастолу,
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок,	GDF-15 - фактор дифференцировки роста-15,
ДИ — доверительный интервал,	GLS – общая продольная деформация ЛЖ,
ДН — давление наполнения,	LASr - общее продольное растяжение ЛП в резервуарную фазу,
ДСТ — диастолический стресс-тест,	MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1,
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида,
ЛЖ — левый желудочек,	PICP - C-концевой пропептид проколлагена типа I,
ЛП — левое предсердие,	PINP - N-концевой пропептид проколлагена типа III,
НПВ — нижняя полая вена,	SR _E – скорость растяжения ЛЖ во время ранней диастолы,
ПЖ — правый желудочек,	SR _{IVR} – скорость растяжения ЛЖ в течение периода изоволюмической релаксации,
ПП — правое предсердие,	sST2 – растворимый фактор ST2
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии,	
СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса,	
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса,	
ТР — трикуспидальная регургитация,	
ФВ — фракция выброса,	
6-MTX — тест с шестиминутной ходьбой,	
А - максимальная скорость наполнения в систолу предсердий,	

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гвоздева А.Д.** Влияние сакубитрила/валсартана на системные маркеры воспаления и развития фиброза у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка / А.Д. Гвоздева, А.Ю. Филатова, О.Н. Свирида и др. // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 113-124
2. **Гвоздева А.Д.** Влияние сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузок, индекс массы миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка / А.Д. Гвоздева, М.С. Соболевская, Т.В. Шарф и др. // Кардиологический вестник. – 2023. – Т.18. – №3. – С. 67–75.
3. Овчинников А.Г. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце / А.Г. Овчинников, **А.Д. Гвоздева**, А.В. Потехина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №7. – С. 80-91.
4. Овчинников А.Г. Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Овчинников, **А.Д. Гвоздева**, З.Н. Бланкова и др. // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №11. – С. 117–127.
5. Ovchinnikov A. Blood Immune Cell Alterations in Patients with Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Ovchinnikov A., Filatova A., Potekhina A., Arefieva T., **Gvozdeva A.** et al.// Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2023. – V. 10. – №7. – P. 1–18.
6. Ovchinnikov AG. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome / Ovchinnikov AG., Potekhina A, Belyavskiy E., **Gvozdeva A**, Ageev F. // Journal of Clinical Ultrasound. – 2022. V. 50. – №8. – P. 1073–1083.
7. **Gvozdeva A.** Angiotensin neprilysin inhibition in HFpEF and advanced left ventricular hypertrophy: the rationale, design, and preliminary results of a randomized open-label pilot study. / **Gvozdeva A**, Ovchinnikov A, Blankova Z. et al. // Abstracts of the Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure (29 June - 1 July 2021). – 2021. – V. 23(Suppl. S2) – P. 130.
8. **Гвоздева А.Д.** Влияние препарата валсартан+сакубитрил на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка/ **Гвоздева А.Д.**, Овчинников А.Г., Бланкова З.Н. и др. // Тезисы Ежегодной Всероссийской научно-практической конференция и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России «Кардиология на марше» (7-9 июня 2021г). - 2021. – С. 108-109.