

НАРЗУЛЛОЕВА ДИЛДОРА САИДЖОНОВНА
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

МОНОГРАФИЯ

Аннотация:

Патологических процессов, приводящих к ХСН, существует несколько, наиболее распространенным из которых является ишемическая болезнь сердца. Существует несколько типов ишемической болезни сердца, и почти во всех случаях она может быть осложнена ХСН. При этом он тесно связан с несколькими факторами и системами, включая: симпатoadреналовую систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, систолическую и диастолическую функцию сердца, катехоламиновою систему, гуморальную систему, функциональную функцию почек и многие другие. Среди них очень важную роль в патогенезе ХСН играет сосудистое состояние сердца. Хотя было проведено несколько исследований с учетом функционального состояния сосудов сердца, ни в одном из них не был разработан точный алгоритм для оптимизации лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учетом функционального состояния сосудов сердца.

Abstract:

The pathological processes leading to CHF are numerous, among which coronary heart disease is the most widespread. There are several types of coronary heart disease, and in almost all cases, it can be complicated by CHF. Several factors are involved, including: the sympathoadrenal system, the renin-angiotensin-aldosterone system, the systolic and diastolic function of the heart, the catecholamine system, the humoral system, renal functional activity, and several other factors and systems are closely related. Among

these, the functional state of the cardiovascular system plays a very important role in the pathogenesis of CHF. Although several studies have been conducted considering the functional state of the cardiovascular system, none have developed a clear algorithm for optimizing the treatment of patients suffering from chronic heart failure while taking into account the functional state of the cardiovascular system. This indicates the high relevance of this topic.

Аннотация:

СЮЕ га олиб келадиган патологик жараёнлар бир қанча бўлиб, улардан энг кенг тарқалгани юрак ишемик касаллиги ҳисобланади. Юрак ишемик касаллигининг бир қанча турлари мавжуд бўлиб, деярли барча ҳолатда СЮЕ билан асоратланиши мумкин. Бунда бир қанча омиллар, жумладан: симпатоадренал тизим, ренин ангиотензин альдостерин тизими, юракнинг систолик ҳамда диастолик фаолияти, катехоламин тизими, гуморал тизим, буйрак функционал фаолияти ва бошқа бир қанча омил ва тизимлар фаолиятига чамбарчас боғлиқ. Булар орасидан юрак қон томир функционал ҳолати СЮЕ патогенезида жудаям муҳим рол ўйнайди. Гарчи, юрак қон томир функционал ҳолатини инобатга олиб бир қанча тадқиқотлар ўтказилган бўлсада, уларнинг ҳеч бирида юрак қон томир функционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолатда сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларни даволашни оптималлаштириш бўйича аниқ алгоритм ишлаб чиқилмаган. Бу эса ушбу мавзунинг жудаям долзарблигидан далоят беради.

1. Хроническая сердечная недостаточность, эпидемиология и распространенность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — широко распространённый клинический синдром, создающий значительную нагрузку на системы здравоохранения во всём мире. В настоящее время ХСН страдают 1–2% взрослого населения развитых стран и 10% населения старше 70 лет (Srisuk N, Cameron J, Ski CF и др. Рандомизированное контролируемое исследование семейного образования для пациентов с сердечной недостаточностью и лиц, осуществляющих уход за ними. J Adv Nurs 2017). ХСН — это заболевание, которое прогрессирует и ослабляет пациентов, приводя к снижению качества их жизни и увеличению расходов на здравоохранение. ХСН — сложное заболевание, диагноз которого ставит врач на основании результатов физикального обследования, жалоб пациента и анамнеза (Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. 2010). Эта болезнь характеризуется неспособностью сердца удовлетворить потребность периферических клеток и тканей в кислороде, что отрицательно влияет на все органы (Tzanis G, Dimopoulos S, Agapitou V, Nanas S. 2014). У пациентов, страдающих ХСН, снижается качество жизни, у многих пациентов сокращается продолжительность жизни, а уровень смертности в течение пяти лет после постановки диагноза высок (Siabani S, Driscoll T, Davidson PM, Leeder SR. 2014). Согласно последним данным, в США 5,8 млн человек страдают хронической сердечной недостаточностью, тогда как во всем мире этот показатель достигает 23 млн. В США расходы на здравоохранение, связанные с ХСН, в 2012 году составили 20,9 млрд долларов США, и ожидается, что к 2030 году эта цифра достигнет 53,1 млрд долларов США. Однако,

учитывая достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, средняя продолжительность жизни населения увеличивается, и ожидается, что число пациентов, страдающих ХСН, увеличится в ближайшие годы (Gaggin HK, Januzzi JL Jr. 2013). Учитывая реформы и результаты, реализуемые в сфере здравоохранения в Республике Узбекистан,

несомненно, что число пациентов, страдающих этим патологическим процессом, в ближайшем будущем увеличится.

ХСН является основной причиной госпитализации пациентов пожилого возраста. Более половины пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, составляют лица старше 75 лет, а около 20% — очень пожилые пациенты, то есть старше 85 лет (Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. 2010). Средний возраст пациентов с сердечной недостаточностью в разных странах различен. Вероятно, это связано с образом жизни, культурой питания, продолжительностью жизни, системой здравоохранения и социально-экономическими факторами в разных странах. Средний возраст пациентов с сердечной недостаточностью в Польше составляет $69,1 \pm 12,3$ года (Polish ESC-HF Long Term Register), в США — $73,2 \pm 14$ лет (OPTIMIZE-HF), а в Японии — $72,9 \pm 13,8$ года (ATTEND). Оптимизация лечения сердечной недостаточности у пожилых людей становится все более приоритетной задачей для системы здравоохранения, поскольку заболеваемость СН увеличивается по мере старения населения, а связанные с ней смертность и экономические затраты увеличиваются. В нашей стране проводится комплексная работа по оказанию населению

высококачественной специализированной кардиологической медицинской помощи и внедрению высокотехнологичных методов лечения. В 2017–2021 годах в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан определены важные задачи по «повышению качества медицинских и медико-социальных услуг, обеспечению снижения заболеваемости населения и продлению жизни» в целях вывода медицинского обслуживания населения на новый уровень. При выполнении этих задач разработка мер по предупреждению смертности и инвалидности в лечебно-профилактических учреждениях и их внедрение в другие звенья здравоохранения является одним из актуальных направлений. [Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»]

В целях дальнейшего развития здравоохранения в Республике Узбекистан поставлена задача повышения качества медицинской помощи в соответствии со стратегией развития на 2022-2026 годы. Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2021 года «О новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы» № PF-60, от 27 сентября 2021 года № PQ-5199 «О дальнейшем развитии системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения, решение о мерах по ее совершенствованию» и решение от 26 января 2022 года № PQ-103 «О мерах по повышению качества профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний», а также для реализации задач, указанных в других нормативно-правовых документах, связанных

с этой деятельностью, данное диссертационное исследование служит определенному уровню.

Оптимизация эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, улучшение качества жизни пациентов, увеличение продолжительности жизни и сокращение сроков пребывания в стационаре является актуальной проблемой современной кардиологии (Pfeffer MA, et al 2019, Metra M., 2021).

Несмотря на достигнутый прогресс в медицине, единые критерии лечения пациентов с ХСН до сих пор не определены. Хотя в этом направлении работают многие зарубежные исследователи (Solomon S., 2022; McDonagh TA, 2021), проблем, требующих решения, достаточно.

В последние годы исследования по применению ингибиторов ангиотензиновых рецепторов неприлизина в лечении пациентов с ХСН дают лучшие результаты (Greenberg B., 2020; Volpe M., 2019). В ряде исследований показано, что эта группа препаратов улучшает функциональное состояние пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и оказывает положительное влияние на показатели центральной гемодинамики (Niemiec R., 2022). Хотя эти препараты используются в клинической практике недолго, достигнутый прогресс свидетельствует о том, что эти препараты являются многообещающими (исследование PARADIGM-HF 2014 г.).

Помимо ухудшения функционального состояния, у больных с ХСН ишемической этиологии наблюдаются и значительные изменения резервного объема коронарных сосудов миокарда (Srivaratharajah K., 2016; Obokata M., 2018). При этом важное значение

имеют сонный паралич и ХСН гибернирующего миокарда. В связи с этим оптимизация методов лечения больных с ХСН, изучение влияния препаратов АРНИ на резервный объем коронарных артерий и ХСН гибернирующего миокарда, а также оптимизация терапевтической терапии, несомненно, являются актуальными задачами.

В нашей стране научные исследования по проблеме ХСН проводили ведущие учёные, такие как Курбонов Р.Д., Гадоев А.Г., Абдуллаев Т.А., Камилова У.К. Изучалась роль нейрогуморальных, эндотелиальных дисфункций и генетических факторов в исходе и течении ХСН (Курбонов Р.Д., 2016; Камилова У.К., 2016). Однако влияние комбинации сакубитрила/валсартана на объём коронарных сосудов и миокардиальный резерв при лечении больных с ХСН ишемической этиологии до настоящего времени не изучалось в зарубежных и отечественных исследованиях. Это, в свою очередь, диктует необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Несмотря на достигнутый прогресс в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти во многих странах мира. Большинство пациентов старше 65 лет являются больными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и 38 миллионов человек во всем мире страдают этими заболеваниями [8, с.35-48; 11, с.812-824]. Только в 2017 году от ССЗ умерло 17,8 миллионов человек. Это 1/3 всех случаев смерти в мире [7, 254-289; 12,]. Согласно последнему ежегодному отчету Американской кардиологической ассоциации (American Heart

Association), в 2016 году 48% пожилых людей имели ССЗ [9, 13, с.56-528]. Раннее выявление и лечение сердечно-сосудистых заболеваний позволяют предотвратить преждевременную смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и повысить риск развития сердечной недостаточности (СН).

Сердечно-сосудистые заболевания, включая хроническую сердечную недостаточность (ХСН), представляют собой патологические состояния, развивающиеся в результате воздействия ряда геномных, генетических, средовых факторов и факторов образа жизни [8, с. 344–379; 14, с. 142–146]. Ежегодный рост заболеваемости ХСН, сердечно-сосудистые заболевания, приводящие к этому патологическому процессу, – ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь – являются одними из наиболее актуальных проблем современной медицины, поскольку неблагоприятный прогноз и высокая смертность представляют серьезную угрозу для жизни человека и приводят к увеличению экономических затрат для общества и пациентов.

ХСН является одной из основных причин смерти и инвалидности в мире и, согласно определению Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологов, представляет собой сложный клинический синдром, приводящий к функциональным и структурным нарушениям сердца в результате нарушения сократимости и расслабления желудочков. Согласно определению Европейской ассоциации кардиологов, ХСН характеризуется типичными симптомами (одышка, отеки лодыжек и

утомляемость), которые могут наблюдаться при таких признаках, как повышение давления в яремных венах, вызванное структурными и/или функциональными нарушениями сердца, влажные хрипы, характерные для сердечной недостаточности в легких, и периферические отеки. ХСН — это характерный клинический синдром, который вызывает снижение сократительной активности сердца и повышение давления внутренней части сердца в покое и при физической нагрузке [7, с.15-67.]. Согласно определению Mentz и O'Connor, сердечная недостаточность возникает в результате дисфункции эндотелия, функции почек и венозной системы, что приводит к ремоделированию структуры миокарда, что в свою очередь вызывает сердечную недостаточность [6, с. 23-82; 16, с. 28-35]. 5% случаев ССЗ приходится на сердечную недостаточность. В настоящее время 26 миллионов человек во всем мире страдают сердечной недостаточностью. Из них 6 миллионов приходится на США, 15 миллионов - на европейские страны [5, с. 223-215; 17, с. 7-11]. ХСН - это патологический процесс, который часто можно предотвратить, и который приводит к плохим последствиям, если его не лечить вовремя. В среднем 44% пациентов с ХСН повторно госпитализируются по поводу кардиологических или некардиальных заболеваний в течение 1 года после выписки из больницы и получают в среднем 4-6 дней стационарного лечения. Кроме того, отмечено, что примерно у половины пациентов, повторно госпитализированных, наблюдается деликатный период в течение первых 12 недель после стационарного лечения (ослабление больных, истощение и повышение вероятности

возникновения заболеваний) [3, с. 79-80; 18, с. 1169-1186]. По результатам ретроспективного исследования, показатель смертности от ЮЭ снизился со 100 на 100 000 населения в 1987 г. до 50 на 100 000 населения в 2008 г., но в то же время увеличивается госпитализация по поводу ХСН [7, с. 67-91; 19, с. 1-10].

Сердечная недостаточность может быть острой или хронической. ХСН считается относительно стабильным процессом. Тем не менее, при хронической сердечной недостаточности наблюдаются острые периоды, т. е. процессы декомпенсации. Хроническую сердечную недостаточность часто классифицируют по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), которая оценивает выраженность симптомов, их влияние на физическую активность и повседневную деятельность пациента [8, 631-652; 19, с. 385-392]. Острая сердечная недостаточность (ОСН) характеризуется внезапным ухудшением или быстрым повторным появлением клинических признаков и симптомов сердечной недостаточности. Часто ОСН развивается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в результате усугубления заболевания, т. е. острой декомпенсации [7, с. 56-78; 20, с. 385-392].

В зависимости от сократительной активности миокарда сердечную недостаточность можно разделить на следующие группы: сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНФВ), при которой фракция выброса составляет менее $\leq 40\%$, сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНФВ), при которой фракция выброса составляет более $\geq 50\%$ и сердечная

недостаточность со средней сниженной фракцией выброса или пограничная сердечная недостаточность (СНФВ), при которой фракция выброса сердца находится в диапазоне 41%-49% [6, с.56-87; 21, с.320-324].

Несмотря на достижения медицины и открытие новых современных методов лечения и диагностики, ХСН остается серьезной проблемой. В настоящее время от ХСН во всем мире страдают 64 миллиона человек. Около половины из них — пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса. ХСН — хроническое прогрессирующее заболевание, и примерно 50% пациентов с этим патологическим процессом умирают в течение ближайших 5 лет [4, 345-348; 22, с. 1121-1259]. Если обратиться к мировой статистике заболеваний (Global Burden of Disease Studies), то можно увидеть, что сердечная недостаточность — это растущая глобальная эпидемия, и ежегодно у 17 миллионов человек диагностируется это заболевание [2, с. 60-61; 23, с. 117-171]. Если сосредоточиться на эпидемиологии ХСН, то примерно половина этой болезни — пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса. Согласно исследованиям, заболеваемость ХСН растет и, как ожидается, к 2030 году увеличится примерно на 46%. При этом прогнозируется параллельный рост расходов, связанных с ХСН [3, с.77; 24, с.146-603].

Видно, что существуют различия в уровне смертности и распространенности этого заболевания у пациентов с ХСН в разных странах и регионах. Недавно опубликованное многострановое когортное исследование INTER-CHF показало уровень смертности 16,5–7% в Китайской Народной Республике, 9% в Южной Африке и на

Ближнем Востоке и 34% в африканских странах [8, с. 633–634; 25, с. 665–672]. Можно заметить, что уровень смертности от ХСН в течение 1 года (13,6%) выше в странах южного региона Азии, чем в странах северной части (8,9%). Видно, что Индонезия (21,4%) и Филиппины (14,3%) являются странами с самым высоким уровнем смертности от ХСН в течение 1 года. С другой стороны, хотя большинство населения Японии составляют пожилые люди, было показано, что уровень смертности от ХСН в течение 1 года составляет 4,4% [9, с. 4-6; 26, с.]. Если обратиться к исследованиям, проведенным в других странах, то уровень заболеваемости ХСН в Китайской Народной Республике составляет 1,3%, что свидетельствует о том, что в настоящее время ею страдают 13,7 млн человек населения этой страны. Из них 23% приходится на сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ССНФ), 23% – на сердечную недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (ССНФ), и 54% – на сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (ССНФ) [4, 375-376; 27, с. 1329-1337]. Если ориентироваться на статистическую ситуацию в Соединенных Штатах Америки, то 6,2 миллиона жителей этой страны страдают ХСН, и эта цифра, как правило, увеличивается с каждым годом. В Соединенных Штатах ежегодно регистрируется 915 000 новых случаев сердечной недостаточности. По данным Gedela M. и его коллег, рост заболеваемости ХСН является результатом увеличения возрастной группы населения, увеличения факторов риска, увеличения скорости выздоровления от острого коронарного синдрома и лучшего лечения других хронических заболеваний [10, с. 35-36; 28, с. 403-405]. Было

показано, что ежегодный рост показателей смертности и заболеваемости от ХСН приводит к увеличению финансовых затрат, связанных с этим патологическим процессом [29, с. 857-865]. Заболеваемость ХСН составляет 20 случаев на 1000 населения в возрасте 60-65 лет и 80 случаев на 1000 населения старше 80 лет. Было обнаружено, что особенно высокий риск развития ХСН имеется у чернокожих американцев [28, с. 403-405]. В США риск развития ХСН у лиц старше 40 лет составляет 20%. По данным Европейской ассоциации кардиологов, распространенность ХСН среди населения составляет 1–2%, а в возрастной группе старше 70 лет — более 10% [20, с. 385–392]. Риск развития ХСН у мужчин старше 55 лет составляет 33%, а у женщин — 28% [30, с. 891–975]. По результатам 10-летнего исследования эпидемиологии ХСН в Российской Федерации (ЕРОХА-ХSN и ЕРОХА-О-ХSN) показано, что распространенность ХСН в западной части страны составляет 12,3%, а ХСН в тяжелой форме – 2,3%. В Российской Федерации средний показатель смертности от ХСН составляет 6%, то есть за 1 год от ХСН и связанных с ней осложнений умирает 612 тыс. человек [7, с.9-14; 31, с.7-77].

Расходы на стационарное лечение, связанные с ХСН, превышают 30 миллиардов долларов в год. Большая часть этих расходов приходится на госпитализацию и повторные визиты. Значительная часть исследований распространенности и заболеваемости сердечной недостаточностью в настоящее время проводится в развитых западных странах. Согласно недавнему всемирному популяционному исследованию, долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН тесно связан

с местом проживания, полом, местом постановки диагноза и социально-экономическим статусом. Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что крайне важно применять индивидуальную тактику лечения, адаптированную к каждому заболеванию [32, с. 406–420].

Как видно из вышеизложенного, заболеваемость ХСН растёт, что неразрывно связано с увеличением возраста населения, артериальной гипертензией, хронической ишемической болезнью сердца, ожирением, гиперлипидемией и сахарным диабетом. Большинство исследований, связанных с ХСН, проведено в США и странах Европы, а проведение исследований, охватывающих эпидемиологию, факторы риска, клиническое течение и экономические издержки ХСН в других регионах мира, включая Узбекистан, считается одной из актуальных задач в области ХСН.

1.2. Клиническая картина и классификация хронической сердечной недостаточности

Клинические наблюдения. Наиболее частые клинические симптомы ХСН включают одышку, отёк лодыжек или ног и повышенную утомляемость. Хотя эти симптомы не являются неизбежными, их наличие указывает на необходимость дополнительных исследований для подтверждения диагноза. Хотя причины и клиническое течение левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности схожи, такие симптомы, как утомляемость и одышка при сердечной недостаточности с левожелудочковой недостаточностью, периферические отёки и повышение давления в спинномозговой вене, чаще встречаются при сердечной недостаточности с правожелудочковой недостаточностью [22, с.1211–1259]. Из-за компенсаторных механизмов ранние стадии сердечной недостаточности могут не иметь очевидных признаков и симптомов. Но по мере прогрессирования заболевания появляются следующие признаки и симптомы: тахикардия (чувствительность 7%, специфичность 99%), отеки ног (чувствительность 10%, специфичность 93%), расширение яремных вен (чувствительность 39%, специфичность 92%), аномальные звуки в легких (влажные хрипы) (чувствительность 60%, специфичность 99%) проявляются в той или иной степени [36, с.1981–1995]. Таблица 1 детализирует вероятность возникновения признаков и симптомов сердечной недостаточности (таблица 1). Пациентов, у которых есть признаки и симптомы сердечной недостаточности, и эти симптомы не меняются в течение как минимум

1 месяца, называют стабильной ХСН [37, с. 137–161]. У пациентов со стабильной ХСН это называется декомпенсированной сердечной недостаточностью, когда их состояние ухудшается. В таблице 2 перечислены факторы, приводящие к декомпенсации сердечной недостаточности (табл. 2). Классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации отражает тяжесть симптомов и функционального состояния при сердечной недостаточности, тогда как классификация Киллипа оценивает тяжесть состояния пациентов после острого инфаркта миокарда [37, с. 137–161].

1 таблица.

Признаки и симптомы сердечной недостаточности.

| | | Чувствительность (%) | Специфичность (%) | Альтернативные причины |
|-----------------|-------------------------------|----------------------|-------------------|---|
| Симптомы | Одышка | 66 | 52 | Респираторные заболевания, анемия, ожирение, страх |
| | Пароксизмальная ночная одышка | 33 | 76 | Астма, синдром апноэ во сне |
| | Ортопноэ | 21 | 81 | Страх, ожирение |
| | Наличие отека | 23 | 80 | Венозная недостаточность, гипопротеинемия, лекарственные препараты, гипoaктивность, пневмония, аспирационный пневмонит, сепсис, заболевания печени, заболевания почек |

| | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|----|----|---|
| Признаки | Повышенное давление в яремных венах | 10 | 97 | Тромбоэмболия легочной артерии, обструкция верхней полой вены, накопление перикардальной жидкости |
| | третьи тоны сердца | 31 | 95 | Митральная регургитация, лихорадка, беременность |
| | Периферические отеки | 10 | 93 | Венозная недостаточность, гипопротеинемия, лекарства, гиподинамия |
| | Тахикардия | 7 | 99 | Аритмии, боль, беспокойство, лихорадка, гипертония, лекарства |
| | Крепитация | 13 | 91 | Легочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктазия, бронхолит |

**Факторы, вызывающие декомпенсацию сердечной
недостаточности.**

| Острые обострения | Постепенные обострения |
|--------------------------------|---|
| Острый коронарный синдром | Инфекции |
| Эмболия легочной артерии | Нарушение функции почек |
| Аритмии | Обострение астмы или хронической обструктивной болезни легких |
| Гипертонический криз | Аритмии |
| Тампонада сердца | Неконтролируемая артериальная гипертензия |
| Расслоение аорты | Анемия |
| Хирургические осложнения | Гипертиреоз или гипотиреоз |
| Перипаретальная кардиомиопатия | Несоблюдение режима лечения |

**1.3. Современные патофизиологические механизмы развития
хронической сердечной недостаточности**

Клеточный механизм. В отличие от других клеток в организме человека, клетки сердечной мышцы, кардиомиоциты, не размножаются делением. Когда человек рождается, в нем насчитывается около 6 миллионов кардиомиоцитов, и эти клетки не размножаются в течение жизни человека [43, с. 150-166]. Однако кардиомиоциты могут увеличиваться в размерах. В кардиомиоцитах этот процесс осуществляется путем саркомерогенеза, т. е. создания и перераспределения новых саркомеров [44, с. 101-106]. Саркомеры являются функциональными сократительными частями сердечных клеток, длиной 1,7-2,1 мкм и состоят из толстых миозиновых и тонких актиновых нитей [45, с. 641-651]. Около 50 саркомеров образуют

миофибриллу, а 50-100 миофибрилл образуют кардиомиоцит [46, с. 103-105]. Здоровые кардиомиоциты имеют цилиндрическую форму, длину 80–100 мкм и диаметр 10–25 мкм [47, с. 3-700].

Расстройство возбудимости-сократимости. Как уже упоминалось, хроническая сердечная недостаточность подразделяется на формы со сниженной фракцией выброса (СФВ) и сохранённой фракцией выброса (СФВ) в зависимости от фракции выброса. Нарушение связи возбудимости и сократимости также играет важную роль в механизмах развития СФВ и СФВ. Нарушение связи возбудимости и сократимости часто наблюдается вследствие изменений архитектуры клеточной мембраны, нарушения активности и продукции Ca^{2+} -связывающих белков, а также неадекватного перераспределения внутриклеточных ионов Ca^{2+} . Эти процессы ремоделирования приводят к широкому спектру транскрипционных, проводниковых, метаболических и электрофизиологических изменений. В конечном итоге, это приводит к гибели кардиомиоцитов, что наблюдается при различных формах сердечной недостаточности.

Иммунные механизмы при ХСН. Наличие постоянного воспалительного процесса в организме и, как следствие, высокий уровень провоспалительных цитокинов негативно влияют на долгосрочное ремоделирование желудочков [56, с. 1597–1600].

В результате механического воздействия на левый желудочек активируются воспалительные процессы в миокарде при ХСН, наблюдается накопление лейкоцитов и увеличение секреции провоспалительных цитокинов. Накопление макрофагов приводит к

развитию гипертрофии, ремоделированию сердца, формированию фиброзной ХСН и снижению функции левого желудочка.

Значение адренергической нервной системы при сердечной недостаточности. Наряду с другими системами, адренергическая нервная система (АНС) играет важную роль в развитии сердечной недостаточности. При нормальной функции сердца активированная АНС быстро возвращается в норму. При хронических изменениях сердечной деятельности, даже при активации АНС, способность поддерживать нормальную работу сердца утрачивается, и постепенно развивается хроническая сердечная недостаточность.

1.4. Актуальность биомаркеров

при хронической сердечной недостаточности

Система натрийуретического пептида. Компенсаторная роль системы натрийуретического пептида (НП), уравновешивающей гиперактивность РААС и ВНС при ХСН, известна уже 35 лет. На ранних стадиях ХСН НП стимулирует диурез, натрийурез и вазодилатацию, что приводит к снижению сердечного выброса и сердечного выброса. Концентрация НП в плазме неразрывно связана с тяжестью ХСН [69, с. 223-241]. По этой причине НП был принят в качестве биомаркера, указывающего на тяжесть заболевания при ХСН [70, с. 891-875]. Дисфункция НП имеет важное значение при синдроме ХСН, вызывая нарушение экскреции воды и натрия, вазоконстрикцию, накопление объема жидкости в организме, повышение нагрузочного давления и ухудшение прогноза пациента.

В организме существует 3 типа рецепторов натрийуретического пептида. Это: SUPR-A, SUPR-B и SUPR-S. SUPR-A и SUPR-B являются рецепторами гуанилатциклазы, активация которых увеличивает количество циклического гуанозинмонофосфата, что, в свою очередь, увеличивает активность нижестоящих киназ [72, с. 419-425]. Взаимодействие SUP и его рецепторов оказывает комплексное воздействие на почки, сердце, кровеносные сосуды, эндокринную систему, рост и ремоделирование клеток. В сердце все три SUP участвуют в антиремоделирующих процессах в миокарде, контролируя гипертрофию клеток и синтез коллагена. Кроме того, SUP снижает активность РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и

СНС (симпатической нервной системы), а также эндотелина и аргинин-вазопрессина [73, с. 01-02].

MicroRNA(miRNA) представляет собой некодирующую рибонуклеиновую кислоту размером 22 нуклеотида, которая контролирует экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и играет важную роль в патогенезе и прогрессировании сердечной недостаточности [14, с. 142-146].

Высокочувствительный тропонин. Высокочувствительный сердечный тропонин играет уникальную роль биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность. Дисфункция левого желудочка более выражена у пациентов с высоким уровнем сердечного тропонина. Увеличение количества высокочувствительного сердечного тропонина при ХСН может быть обусловлено снижением субэндокардиальной перфузии вследствие растяжения стенок миокарда и снижения конечно-диастолического давления.

Высокочувствительный С-реактивный белок. С-реактивный белок (СРБ) – это провоспалительный цитокин острой фазы, вырабатываемый гепатоцитами в ответ на сигнал интерлейкина-6 [77, с. 185–194]. Связь СРБ с сердечной недостаточностью была впервые показана Элстером в 1956 году [78, с. 185–194].

Миелопероксидаза. Миелопероксидаза – это фермент, вырабатываемый лейкоцитами в ответ на воспалительные и окислительные стрессовые процессы, и может вызывать атерогенез,

разрыв атеросклеротических бляшек и ремоделирование левого желудочка [84, с. 14766-14771].

Растворимый ген, стимулирующий рост 2. Ген стимуляции роста-2 (GPG 2) кодирует экспрессию белка для членов семейства интерлейкина-1 (GPG 2L) и секретирует растворимый GPG 2, который высвобождается из сердечных миоцитов и фибробластов в ответ на механическое растяжение сердечной мышцы [90, с. 827-840].

Интерлейкин-6. Интерлейкин-6 – провоспалительный цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами при различных стрессовых воздействиях на организм, включая сердечную недостаточность [98, с. 643-651].

Эндотелин-1. Эндотелин-1 – вазоконстриктор, вырабатываемый различными клетками.

Галектин-3. Галектин-3 – это бета-галактозид, относящийся к семейству лептинов, который вырабатывается в различных органах, в том числе при сердечной недостаточности, в ответ на механическое воздействие и воспаление.

1.5. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при хронической сердечной недостаточности

Резервный объем коронарных артерий при ХСН ишемической этиологии

При поражении коронарных артерий нарушается резервный объём коронарных артерий или расширяющая активность микрососудистой системы сердца [113, с. 1782-1788]. Если сужения коронарных артерий нет, то резервный объём коронарных артерий

оценивается в зависимости от активности микрососудистой системы. Резервный объём коронарных артерий значительно снижен при ряде патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет.

Кровоток по коронарным артериям в состоянии покоя может быть нормальным, пока наблюдается стеноз 80-85%. Но резервный объём кровотока начинает снижаться, когда сужение коронарных артерий составляет 40-50%. Резервный объём коронарных артерий уменьшается в 2 раза, когда стеноз составляет 75%, и это указывает на то, что в миокарде наблюдается ишемия. Резервный объём коронарных артерий можно оценить с помощью доплеровской трансторакальной эхокардиографии на основе разницы в гиперемическом кровотоке исходно и после медикаментозной вазодилатации. Сначала измеряют давление покоя левой передней нисходящей артерии с помощью доплеровского сигнала, затем внутривенно вводят аденозин в дозе 140 мкг/кг/мин, и через 1 минуту повторно оценивают кровоток с помощью доплеровской эхокардиографии во время диастолы.

Трансторакальная эхокардиография считается золотым стандартом диагностики хронической сердечной недостаточности. Это исследование позволяет полностью оценить функциональную активность миокарда. С помощью эхокардиографии можно измерить сократительную активность левого желудочка, фракцию выброса, толщину левого желудочка и межжелудочковой перегородки, диастолический объём, диастолическое давление, систолический объём, систолическое давление, фракцию выброса, сердечный выброс,

ширину левого желудочка, ширину полости левого желудочка, размеры правого желудочка и правого желудочка, а также оценить ряд других показателей сердечной функции.

Если рассматривать хроническую сердечную недостаточность как механическую дисфункцию сердца, то важно оценивать активность левого желудочка при каждом сокращении сердца, что соответствует определенной части конечно-диастолического объема левого желудочка. Впервые радиоизотопные методы для оценки активности левого желудочка использовали Фолс и Браунвальд [117, с. 674-685]. Позднее Барта оценил функцию левого желудочка ангиографическим методом [118, с. 125] и таким образом появилось понятие фракции выброса левого желудочка. В настоящее время основная классификация сердечной недостаточности основана на снижении фракции выброса. Концепция сна и гибернирующего миокарда впервые появилась в науке в 1980 году и привлекла значительное внимание. Это явление наблюдается при ишемии миокарда и наблюдается во многих случаях после инфаркта миокарда. В 1982 году Браунвальд и Клонер назвали концепцию паралича миокарда длительной желудочковой дисфункцией после периода нелетальной ишемии [122, с. 1149-1149]. Они определили жёсткость миокарда как состояние при острой ишемии и сократительную дисфункцию после длительной ишемии. Учитывая, что гибернирующий миокард представляет собой клетки миокарда, которые ещё не погибли, но не продолжают функционировать, восстановление активности гибернирующего миокарда имеет важное значение у пациентов с ХСН

ишемической этиологии [123, с. 263-327]. Определение резервного объема миокарда важно для оценки вазомоторной активности миокарда и микрососудистой дисфункции.

Снижение резерва миокарда при ХСН приводит к повышению давления наполнения левого желудочка и снижению частоты сердечных сокращений, что в свою очередь вызывает симптомы сердечной недостаточности, такие как одышка, и увеличение смертности [130, с. 3293-3302]. При этом уменьшается резервный объем миокарда и уменьшается плотность коронарных микроциркуляторных сосудов [132, с. 550-559]. При сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса повышение давления наполнения кровью левого желудочка во время физической нагрузки в совокупности со структурно-функциональными изменениями миокарда ставит под угрозу кровоток в миокардиальной ХСН, что обуславливает развитие субэндокардиальной ишемии и повреждение клеток сердца. Согласно исследованиям, было отмечено, что систолический и диастолический резервный объем левого желудочка был снижен при ХСН [133, с. 2138-2147]. Уменьшение диастолического резервного объема вызывает увеличение давления наполнения кровью левого желудочка, вследствие чего наблюдается усиление одышки, развитие гипертензии в легочной артерии и увеличение смертности [134, с. 3103-3112].

1.6.Блокада нейрогуморальных систем регуляции при хронической сердечной недостаточности

Нейрогуморальные механизмы играют важную роль в развитии ХСН. В частности, неопределимо значение симпатoadренальной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Симпатическая нервная система. Значение автономной нервной системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности неопределимо. В частности, снижение АД при ХСН уменьшает возбуждение каротидных барорецепторов, в результате чего усиливается влияние симпатической нервной системы на почки [137, с. 1913–1920].

СНС влияет на несколько органов, вызывая системную вазоконстрикцию и повышение тонуса венозных сосудов. Благодаря этому можно увеличить преднагрузку сердца и поддерживать количество сердечных сокращений на нормальном уровне в течение определенного периода времени. В норме норадреналин, высвобождаемый из симпатических нервных узлов, приводит к сокращению афферентных артериол и уменьшению кровотока в почке [139, с. 41-48]. При ХСН чувствительность почечных кровеносных сосудов к деполяризации увеличивается, но чувствительность к агонистам фенилэфрина α_1 и тупым α_2 -рецепторам остается неизменной [140, с. 429-437]. С другой стороны, в результате повышения проницаемости и чувствительности кальция и увеличения выброса оксида азота чувствительность α_1 -рецепторов увеличивается, что было определено в нескольких моделях ХСН в системных артериях [141, с. 393-401]. Норадреналин усиливает канальцевую реабсорбцию в проксимальных и дистальных отделах. Увеличение потребности в кислороде, наблюдаемое в результате усиления реабсорбции и

снижения кровотока, приводит к снижению насыщения почек кислородом.

При систолической дисфункции наблюдается усиление нейрогормональной активности для поддержания адекватной частоты сердечных сокращений. Нейрональное действие проявляется активацией СНС и снижением активности парасимпатической нервной системы, а гуморальное – повышением продукции некоторых гормонов, например, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышение активности симпатической нервной системы при ХСН может привести к нарушению диастолической функции левого желудочка, что представляет собой определенный риск для сердечно-сосудистой деятельности.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патофизиологии ХСН неопределимо. Способность этой системы адаптироваться к быстро меняющимся условиям окружающей среды, когда способность жизненно важных органов реагировать на потребности организма снижается, свидетельствует о её высокой роли в патофизиологии ХСН. Активация РААС происходит в результате стимуляции симпатической нервной системы и снижения кровотока в почечных артериях. Важнейшим продуктом этой каскадной реакции является ангиотензин II, обладающий комплексом свойств и имеющий на ранних стадиях компенсаторный характер, что приводит к усугублению синдрома ХСН по мере прогрессирования заболевания.

Симпатическая нервная система также тесно связана с РААС, избыточное высвобождение катехоламинов в результате их инотропного и хронотропного действия увеличивает сердечные сокращения на определенный период времени, но на более поздних стадиях увеличивает риск ишемии миокарда при ХСН, гипертрофии и развития аритмии [145, с. 187-189]. Напротив, система натрийуретических пептидов оказывает антагонистическое действие на СНС и РААС. В ответ на растяжение стенки миокарда при ХСН в результате активации СНС и РААС синтезируются натрийуретические пептиды типа А и типа В, которые блокируют активность контрмедиаторов, что приводит к расширению периферических кровеносных сосудов и натрийурезу. Эти пептиды частично деградируют под действием фермента neprilysin, что имеет важное значение в лечении ХСН [146, с. 993-1004]. Хотя РААС и СНС, как правило, положительны на начальной стадии сердечной недостаточности, по мере прогрессирования заболевания они оказывают неблагоприятное влияние на натрийурез и вазодилатацию, вызывая усугубление синдрома сердечной недостаточности.

Альдостерон, конечный продукт ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, играет важную роль в регуляции артериального давления, содержания жидкости в организме и электролитного гомеостаза. Кроме того, альдостерон, в результате чрезмерной активации минералкортикоидных рецепторов, вызывает артериальную гипертензию, атеросклероз, поражение сосудов, сердечную недостаточность и хронические заболевания почек, а также

ряд других заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия ХСН [147, с. 1243-1248]. В связи с важностью РААС в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии и заболеваний почек, не вызывает сомнений высокая эффективность препаратов иАПФ, БРА, АМР при этих заболеваниях.

Натрийуретический пептид. Система натрийуретического пептида играет важную роль в течении ХСН, противодействуя ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системе при ХСН. Активация системы натрийуретического пептида на ранних стадиях ХСН вызывает усиление диуреза, натрийуреза, вазодилатации и снижает сердечный выброс и минутный объем сердца. По этой причине на ранних стадиях ХСН концентрация натрийуретического пептида в плазме увеличивается пропорционально тяжести ХСН, в связи с этим данный биомаркер может быть использован для оценки тяжести заболевания [149, с. 891-975]. Но на поздних стадиях заболевания эффект натрийуретического пептида снижается и у пациентов наблюдается задержка натрия, задержка жидкости, вазоконстрикция и повышение давления.

Помимо контроля внеклеточной жидкости и артериального давления, SUP также контролирует ряд метаболических процессов. В организме существует по крайней мере 3 рецептора SUP: SUP-A, SUP-B и SUP-S. Среди них SUP-A и SUP-B являются гуанилциклазными рецепторами, их активация вызывает активацию циклического гуанозинмонофосфата, который, в свою очередь, вызывает активацию киназной системы [150, с. 321-328]. Взаимодействие НП с рецепторами

проявляется сложными процессами влияния, такими как почечная, сосудистая, сердечная, эндокринная активность, рост клеток и ремоделирование ХСН.

На ранних стадиях предсердный НП и НП головного мозга играют важную роль в поддержании баланса натрия и гомеостаза организма. Однако по мере прогрессирования ХСН действие НП снижается, а его натрийурез, вазодилатация и гормональная супрессия ослабевают, что приводит к повышению абсорбции натрия и вазоконстрикции сосудов, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование ХСН. В результате синтез НП в плазме увеличивается, а его концентрация в крови увеличивается. Рост ХСН приводит к дальнейшему преобладанию активности СНС и РААС над НП.

1.7. Фармакологические современные подходы к лечению хронического сердечной недостаточности

Современные принципы лечения ХСН оптимизируются с учетом понимания ее патофизиологии и разработки новых лекарственных средств. После 1980 года ХСН была признана нейрогормональным расстройством, и врачи сосредоточились на блокаде РААС и СНС. Ингибиторы ИАПФ [152, с. 1575-1581] и бета-блокаторы, как было показано в исследованиях, улучшают сократимость левого желудочка [153, с. 2807-2816]. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов также показали свою эффективность у пациентов с ХСН при совместном применении с ингибиторами ИАПФ и бета-блокаторами [154, с. 48-57]. Блокаторы рецепторов ангиотензина также эффективны

у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса и используются в качестве альтернативного препарата, когда ингибиторы ИАПФ противопоказаны или развивают побочные эффекты [155, с. 767-771].

Фармакологические препараты, применяемые с учетом нейрогормональной активности, значительно улучшают прогноз заболевания по сравнению с инотропными и вазодилататорными препаратами у больных ХСН со сниженной фракцией импульсации [156, с., 1030-1039].

К 2000-м годам для лечения ХСН было рекомендовано несколько других препаратов. Одним из них является ивабрадин, который блокирует If-каналы в синоатриальном узле, тем самым снижая частоту сердечных сокращений независимо от бета-блокаторов. У пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса ивабрадин, как было показано, улучшает клинические результаты и прогноз у пациентов с частотой сердечных сокращений более 70 уд./мин независимо от бета-блокаторов [157, с. 875-888].

В 2014 году были опубликованы результаты исследования PARADIGM-HF, в ходе которого была широко признана эффективность новой группы препаратов – ингибиторов ангиотензиновых рецепторов неприлизина (ИАРНИ) – у пациентов с ХСН со сниженной фракцией импульсации миокарда [3, с. 80–81; 149, с. 993–1004]. ИАРНИ представляет собой комбинацию валсартана и сакубитрила, ингибитора неприлизина. Неприлизин – это эндогенная энзимопептидаза, участвующая в деградации ряда эндогенных вазоактивных пептидов, включая брадикинин и адреномодулин.

Блокируя неприлизин, сакубитрил повышает концентрацию этих эндогенных пептидов, что противодействует повышению нейрогормональной активности. Исследования показали, что при совместном применении ингибиторов АРНИ и иАПФ нейрогормональная активность дополнительно снижается, что, в свою очередь, замедляет прогрессирование ХСН. По результатам рандомизированного исследования, препараты группы АРНИ снижают показатели летальности и повторных госпитализаций у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса по сравнению с иАПФ. В настоящее время препараты группы АРНИ широко применяются в практике лечения пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. Значимость этой группы препаратов у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса, перенесших инфаркт миокарда, в настоящее время широко изучается учёными мирового сообщества.

Новые препараты. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2) и антагонисты глюкагоноподобного пептида. Ингибиторы SGLT-2 являются новыми антигликемическими препаратами, которые увеличивают экскрецию глюкозы с мочой из почечных канальцев [1, 34-35; 160, с., 1643-1658]. Согласно результатам крупного рандомизированного исследования, эмпаглифлозин продемонстрировал эффективные результаты. Эмпаглифлозин снизил частоту повторных госпитализаций и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при этом не наблюдалось никаких серьезных побочных эффектов, кроме инфекций

мочевыводящих путей (исследование EMPA-REG OUTCOME). Канаглифлозин также снижал риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (исследование CANVAS). Однако в группе, получавшей канаглифлозин, частота переломов костей и ампутаций была выше, чем в группе плацебо [5, с. 213-214; 160, с. 644-657]. Ингибиторы SGLT-2 увеличивают глюкозурию и диурез, тем самым снижая артериальное давление, улучшая гликемический контроль, уменьшая массу тела и улучшая инсулинорезистентность. Альтернативно, ингибиторы SGLT-2 проявляют кардиопротекторный эффект за счет улучшения сердечного метаболизма. Согласно результатам крупного рандомизированного исследования, лираглутид, антагонист глюкагоноподобного пептида, снижает сердечно-сосудистые заболевания и все виды смертности [2, с. 63-64; 161, с. 311-322]. Но эта группа препаратов в настоящее время проходит исследования с целью оценки их точных механизмов и доказательства их эффективности.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются одними из основных препаратов в лечении пациентов с ХСН. ИАПФ снижают клинические симптомы, смертность и частоту повторных госпитализаций у пациентов с ХСН.

В 1987 году препарат эналаприл был впервые испытан у пациента с IV ФК по ХСН NYHA и снизил смертность на 27% (исследование CONSENSUS) [162, с. 1429-1435], а у пациентов со II-III ФК по NYHA он снизил смертность на 16% (исследование SOLVD) [163, с. 293-302]. В

другом исследовании низко- и высокодозного лизиноприла у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса II-IV ФК по NYHA лечение высокодозным лизиноприлом снизило госпитализации и смертность на 15% по сравнению с низкодозным лизиноприлом (исследование ATLAS). [164, с. 2312-2318]. По данным метаанализа, применение иАПФ после инфаркта миокарда, в том числе эналаприла, снижает частоту госпитализаций и смертей на 27% [152, с. 1575-1581].

Согласно исследованиям, различные иАПФ показали практически одинаковую эффективность при ХСН. Противопоказаниями к применению препаратов этой группы являются наличие ангионевротического отёка в анамнезе и беременность. С другой стороны, эти препараты следует применять с осторожностью при низком систолическом артериальном давлении, высоком уровне креатинина в крови, стенозе обеих почечных артерий или уровне калия в крови выше 5 ммоль/л. Лечение иАПФ начинают с малых доз и титруют их, контролируя уровень калия в крови и функцию почек каждые 1–2 недели.

Побочные эффекты, связанные с этой группой препаратов, тесно связаны с ангиотензин-киназными ферментами. Среди побочных эффектов сухой кашель наблюдается примерно у 20% пациентов. В редких случаях может возникнуть тяжелый ангионевротический отек. Было показано, что ингибиторы АПФ улучшают клинические симптомы у пациентов с сохраненной фракцией выброса ХСН, хотя они не снижают смертность. Однако в одном исследовании лечение

периндоприлом снизило количество сердечно-сосудистых событий на 31% и количество повторных визитов в больницу на 37% по сравнению с группой плацебо у пациентов старше 70 лет с сохраненной фракцией выброса (исследование PEF-CHF) [165, стр., 2338-2345].

Таким образом, сегодня для профилактики осложнений и улучшения прогноза при лечении ХСН особое значение придается оптимизации лечения с учетом функционального состояния сердца и сосудов, резервного объема миокарда и современных биомаркеров. Учитывая, что многочисленные исследования, направленные на изучение ХСН, продолжаются в разных направлениях, и что это заболевание является комплексным, можно понять, что в этом направлении существует множество вопросов, которые еще ждут своего ответа. В этой связи можно сделать вывод о необходимости современной тактики лечения в соответствии с сердечно-сосудистым континуумом, функциональным состоянием миокарда и количеством современных биомаркеров в лечении пациентов ишемической этиологии, страдающих ХСН. Требуются дополнительные исследования для оценки влияния и эффективности препарата или комбинации препаратов при конкретном патологическом процессе.

§2.1. Характеристика пациентов исследования по фракции выброса левого желудочка и фенотипическим группам заболевания

2.1.1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Пациенты со сниженной фракцией выброса хронической сердечной недостаточности (EFCHF \leq 40%) при обследовании составили 45%, пациенты со средней фракцией выброса 25% (AEFCHF 41-49%) и пациенты с сохраненной фракцией выброса 30% (OFCHF \geq 50%).

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса были моложе (средний возраст $66,4 \pm 12,0$ лет), и мужчины встречались чаще, чем женщины (69,5%), в отличие от пациентов с незначительно сниженной фракцией выброса и сохранной фракцией выброса. При этом большинство пациентов этой группы были курильщиками (30,0%). 82% пациентов этой группы имели в анамнезе инфаркт миокарда и перенесли чрескожное вмешательство (стентирование и баллонная ангиопластика) или аортокоронарное шунтирование, а остальные 18% были пациентами, страдающими хронической ишемической болезнью сердца. У 30% пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса имеется хроническая болезнь почек (нетерминальная).

Большинство пациентов, спасенных с помощью дробления, были пожилыми и старческими. Средний возраст пациентов с данным фенотипом составил $74,2 \pm 11,6$ года. Большинство пациентов этой категории были женщинами (71%), у них часто наблюдалась

артериальная гипертензия (84%). У 25% пациентов с сохранной дроблением отмечались различные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. У 31% пациентов в анамнезе отмечалась анемия различной степени выраженности. При этом у пациентов данного контингента реже проводились ИККС и чрескожные вмешательства по сравнению с больными ХСН со сниженной фракцией выброса (44%), однако чаще отмечалась частота хронического коронарного синдрома (48%).

Пациенты с умеренным снижением фракции выброса имели промежуточный балл между пациентами со сниженной фракцией выброса и пациентами с сохранной фракцией выброса. Среди пациентов этого контингента 49% были мужчинами и 51% женщинами. В этом контингенте курящие наблюдались относительно реже (11%). Артериальная гипертензия и коронарный синдром хронического сердца встречались у пациентов этого контингента чаще (87% и 64% соответственно). Инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 53% пациентов. У 38% пациентов выявлены нарушения ритма сердца (в том числе фибрилляция желудочков). Пациенты со всеми фенотипами характеризовались высокой степенью коморбидности по Charlson. Различий у этой категории пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом и индексом массы тела не выявлено (таблица 6).

таблица 6.

Клинико-демографические показатели больных хронической сердечной недостаточностью по фракциям выброса

| Индикатор | EFCHF n=54 | AEFCHF n=30 | OFCCHF n=36 |
|---|---------------|----------------|----------------|
| Возраст, год | 66.4±12.0 | 69.5±11.8 | 74.2±11.6* |
| Пол мужской/женский, n(%) | (69.5)/(30.5) | (49)/(51) | (71)/(29) |
| ИМТ, kg/m ² | 32.5±6.2 | 33.4±6.8 | 32.7±6.4 |
| Курение, n(%) | 16 (30)** | 2 (6) | 4 (11) |
| Алкоголь, n(%) | 3 (5) | 2 (7) | 1 (3) |
| Стенокардия: | | | |
| ФК - II | 12(10) | 10(8.3) | 14(11.7) |
| ФК - III | 20 (16.7) | 12(10) | 12(10) |
| ФК – IV | 22(18.3) | 8(6,7) | 10(8.3) |
| ИКС, n(%) | 44 (82)** | 30 (53)* | 10 (28) |
| Чрескожное коронарное вмешательство, n(%) | 7 (13) | 3 (10) | 4 (11) |
| В анамнезе АКШ, n(%) | 5 (10) | 2 (7) | 5 (14) |
| Артериальная гипертензия, n(%) | 49 (91) | 27 (90) | 33 (92) |
| Диабет, n(%) | 26 (48) | 12 (40) | 11 (30) |
| Постоянное трепетание предсердий, n(%) | 18 (33) | 11 (38) | 12 (33) |
| После ОНМК, n(%) | 7 (13) | 5 (17) | 9(25) |
| Хроническое болезнь почек, n(%) | 16 (30) | 8 (27) | 8 (22) |
| Анемия, n(%) | 8 (15) | 7 (23) | 13 (36)* |
| ХОБЛ, n(%) | 11 (20) | 8 (27) | 7 (19) |

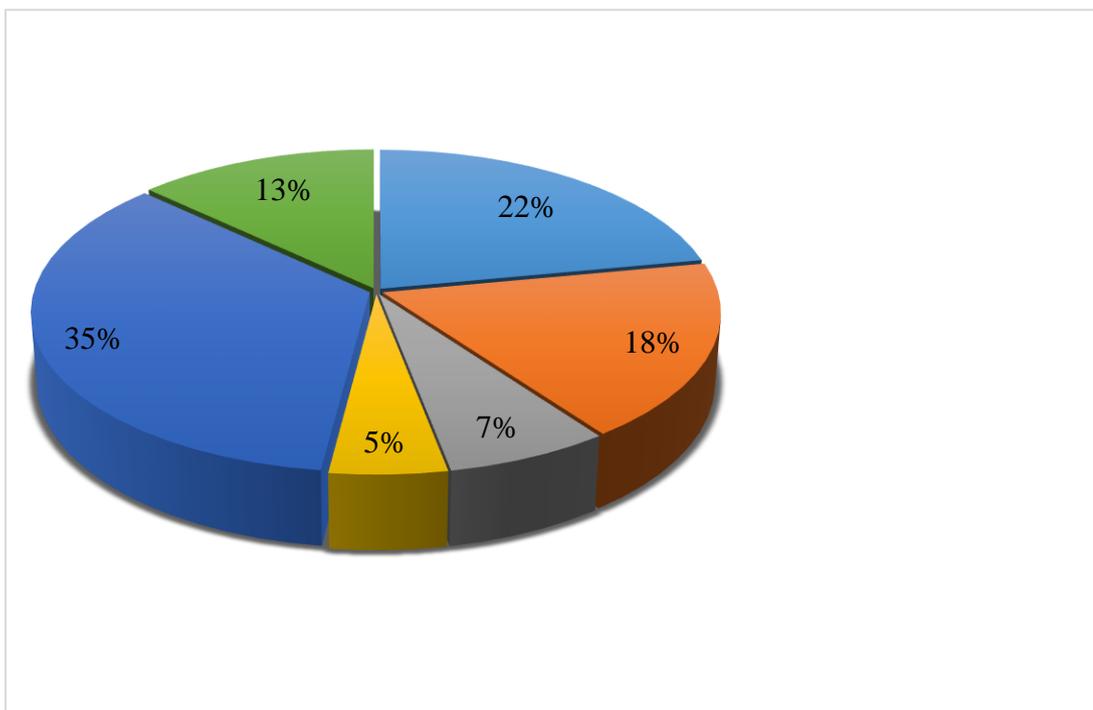
| | | | |
|----------------|---|---|---|
| Шкала Charlson | 7 | 7 | 7 |
|----------------|---|---|---|

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – пациентов со сниженной фракцией по сравнению с фенотипом;

2.1.2. Хроническая сердечная недостаточность факторы, провоцирующие декомпенсацию

Анализ больных с хронической сердечной недостаточностью показал, что 22% от общего числа пациентов не принимали вовремя лекарственные препараты и не выполняли рекомендации врача. Кроме того, у 18% пациентов наблюдалась декомпенсация хронической сердечной недостаточности вследствие нарушений ритма сердца, в развитии которых основную роль играло трепетание желудочков (пароксизмальное трепетание желудочков у большинства пациентов 68%, персистирующее трепетание желудочков 27%, желудочковая экстрасистолия 5%). В 12% случаев декомпенсация хронической сердечной недостаточности была обусловлена гипертоническими кризами. Из них 7% пациентов отметили, что криз развился из-за несоблюдения рекомендуемой диеты, а 5% пациентов – из-за чрезмерного потребления поваренной соли.

Установлено, что в 35% случаев декомпенсация ХСН обусловлена инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания. В остальных 13% случаях причину декомпенсации ХСН установить не удалось. На следующих трёх рисунках представлены причины декомпенсации ХСН.



Примечание: статистически значимая разница, когда $p < 0.05$

3 рисунок. Основные причины декомпенсации ХСН.

Основной причиной декомпенсации у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса являлся несвоевременный прием лекарственных препаратов, далее следовали нарушения ритма сердца и инфекционные заболевания органов дыхания. У больных с незначительно сниженной фракцией выброса основной причиной декомпенсации были нарушения ритма сердца и инфекционные заболевания органов дыхания. Основной причиной декомпенсации ХСН у больных с сохраненной фракцией выброса была нестабильность артериального давления и заболевания органов дыхания, далее следовал несвоевременный прием лекарственных препаратов. При этом у 11% пациентов данного контингента нарушения ритма сердца (пароксизмальная форма трепетания

желудочков у 6, экстрасистолия у 1) стали причиной декомпенсации ХСН (таблица 7).

таблица 7

Основные причины декомпенсации ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка

| Причины | EFCHF n=54 | AEFCHF n=30 | OFCCHF n=36 |
|---|---------------|----------------|----------------|
| Несоблюдение рекомендаций по лечению с препаратами, n (%) | 16 (30)* | 5 (17) | 4 (14) |
| Инфекционные заболевания, n (%) | 10 (18) | 18 (60)*** | 14 (38) |
| Несоблюдение диеты, n (%) | 0 | 1 (3) | 7 (19)** |
| Чрезмерное потребление поваренной соли, n (%) | 1 (2) | 1 (3) | 4 (11)* |
| Нарушения ритма сердца, n (%) | 11 (20) | 7 (23)* | 4 (11) |
| Неизвестно, n (%) | 7 (13) | 3 (10) | 3 (8) |

Примечание: (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) – фракция активации снижена по сравнению с фенотипом пациента

Так, у 40% пациентов с хронической сердечной недостаточностью наблюдается снижение фракции выброса, у 30% – сохранная фракция выброса, а у 30% – умеренно сниженная фракция выброса. Факторами, способствующими декомпенсации ХСН, являются инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (35%), несоблюдение рекомендаций по медикаментозному лечению (22%), нарушения ритма сердца (18%) (пароксизмальное трепетание желудочков у большинства пациентов – 68%, персистирующее трепетание

желудочков – 27%, желудочковая экстрасистолия – 5%), случаи гипертонического криза (13%).

2.1.3. Клинико-гемодинамические показатели пациентов,

включенных в исследование, в зависимости от фракции выброса.

При обследовании отмечались такие симптомы, как одышка (89%; n=107), отёки ног (79%; n=95), утомляемость (81%; n=97) при физической нагрузке. Более чем у половины пациентов отмечался отёк лёгких, определяемый по мелкопузырчатым влажным хрипам в лёгких при эндоскопическом исследовании (59%; n=71), а также по признакам отека лёгких при рентгенологическом исследовании (49%; n=59). Ортопноэ выявлено у 38% (n=46) обследованных пациентов. Гепатомегалия выявлена у 42% (n=50) пациентов (таблица 8).

таблица 8

Клиническая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью по фракции выброса левого желудочка (n=120)

| Индикатор | Общий n=120 | EFCHF n=54 | AEFCHF n=30 | OFCCHF n=36 |
|---------------------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Усталость, n (%) | 97 (81%) | 50 (92%) | 21 (70%)* | 26 (72%)* |
| Хрипы в покое, n (%) | 57 (48%) | 39 (72%) | 12 (40%)** | 7 (19%***) |
| Одышка при физической нагрузке, n (%) | 107 (89%) | 51 (94%) | 27 (90%) | 29 (80.5%)* |
| Ортопноэ, n (%) | 44 (37%) | 22 (41%) | 11 (37%)* | 11 (30%)* |
| Отеки, n (%) | 95 (79%) | 43 (79%) | 23 (77%) | 29 (81%) |
| Хрипы в легких, n (%) | 71 (59%) | 34 (63%) | 17 (56%)* | 20 (55%)* |
| Гепатомегалия, n (%) | 50 (42%) | 29 (53.7%) | 11 (37%)** | 10 (28%***) |

| | | | | |
|---|----------|----------|----------|-----------|
| Признаки гемостаза по данным рентгенологического исследования, n(%) | 59 (49%) | 25 (46%) | 15 (50%) | 19 (53%)* |
|---|----------|----------|----------|-----------|

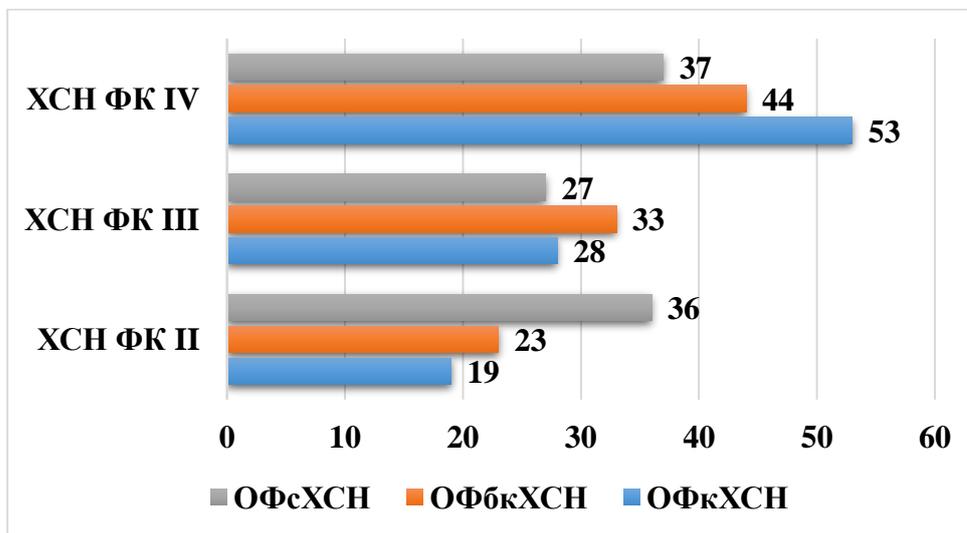
Примечание: (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) – пациенты со сниженной фракцией по сравнению с фенотипом;

У больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса среди общеклинических жалоб преобладали такие клинические симптомы, как слабость (92%), одышка в покое (72%), одышка при физической нагрузке (94%). У 41% больных наблюдалось ортопноэ, у 53,7% – гепатомегалия.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса отмечалась большая выраженность периферических отеков (81%), чем у пациентов со сниженной фракцией выброса и умеренно сниженной фракцией выброса, а рентгенологические признаки гемостаза были выявлены выше, чем у других фенотипов (53%).

У пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса наблюдались клинические симптомы, промежуточные с симптомами пациентов со сниженной фракцией выброса и сохранной фракцией выброса ХСН. У 70% пациентов с этим фенотипом наблюдалась утомляемость, у 40% – одышка в покое, у 90% – одышка при физической нагрузке, у 37% – ортопноэ, у 77% – отеки, у 56% – хрипы, у 37% – гепатомегалия, а у 46% при рентгенологическом исследовании в системе кровообращения наблюдались небольшие

признаки свертывания крови. У 81% пациентов со сниженной фракцией выброса была ХСН III/IV ФК, по сравнению с 67% у пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса и 61% у пациентов с ОФкХСН (рис. 4).



Примечание: статистически достоверная разница при $p < 0,05$.

Рисунок 4. Распределение функциональных классов среди больных по фенотипам фракции выброса левого желудочка при хронической сердечной недостаточности (n=120).

По результатам 6-минутного теста, проведенного на пациентах, средняя проходимая дистанция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса составила $168,5 \pm 35,0$ метров, у пациентов со средней сниженной фракцией выброса – $234,2 \pm 56,0$ метров, а у пациентов с сохранной фракцией выброса – $287,3 \pm 62,5$ метров. При этом индекс минутного потребления кислорода у пациентов с ЭФХСН составил $11,4 \pm 4,6$ мл/(кг·мин), у пациентов с АЭФХСН – $13,5 \pm 5,1$ мл/(кг·мин), а у пациентов с ОФХСН – $14,0 \pm 6,9$ мл/(кг·мин) (рис. 5).

При анализе гемодинамических показателей пациентов отмечено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса наблюдались более низкие показатели артериального давления и более высокая частота сердечных сокращений. При этом наиболее низкий показатель ЧСС наблюдался в фенотипе больных с ОФСХСН (таблица 9).

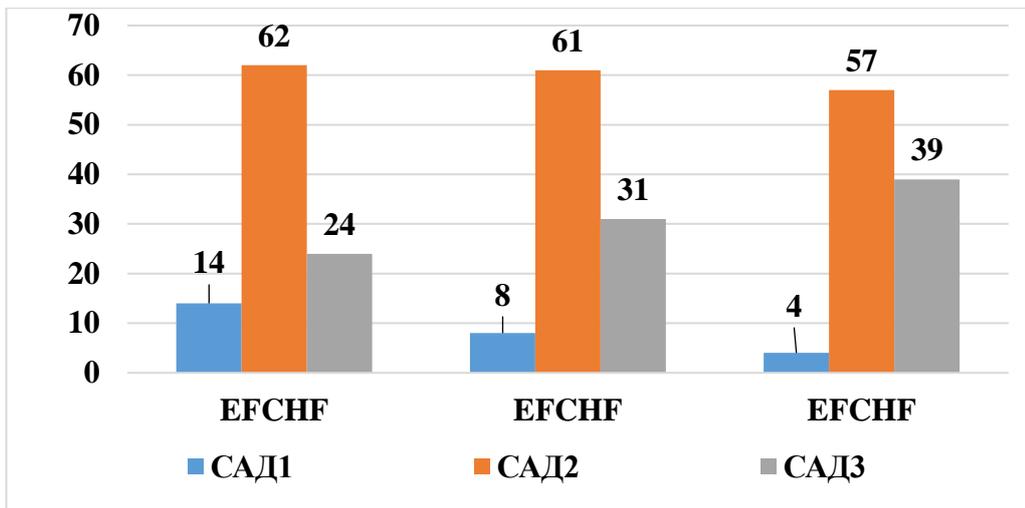
таблица 9.

Вариация САД, ДАД и ЧСС в зависимости от фракции выброса

| Показатели | EFCHF n=54 | AEFCHF n=30 | OFCHF n=36 |
|-----------------------|------------|-------------|-------------|
| САД, мм.рт.ст. | 129.6±19.2 | 132.4±21.4 | 142.7±30.6* |
| ДАД, мм.рт.ст. | 76.5±11.8 | 79.4±14.6 | 82.4±15.0* |
| Среднее АД, мм.рт.ст. | 107.8±14.9 | 109.6±17.8 | 112.0±21.2* |
| ЧСС, | 95.4±22.0 | 87.4±26.4* | 84.6±24.0** |

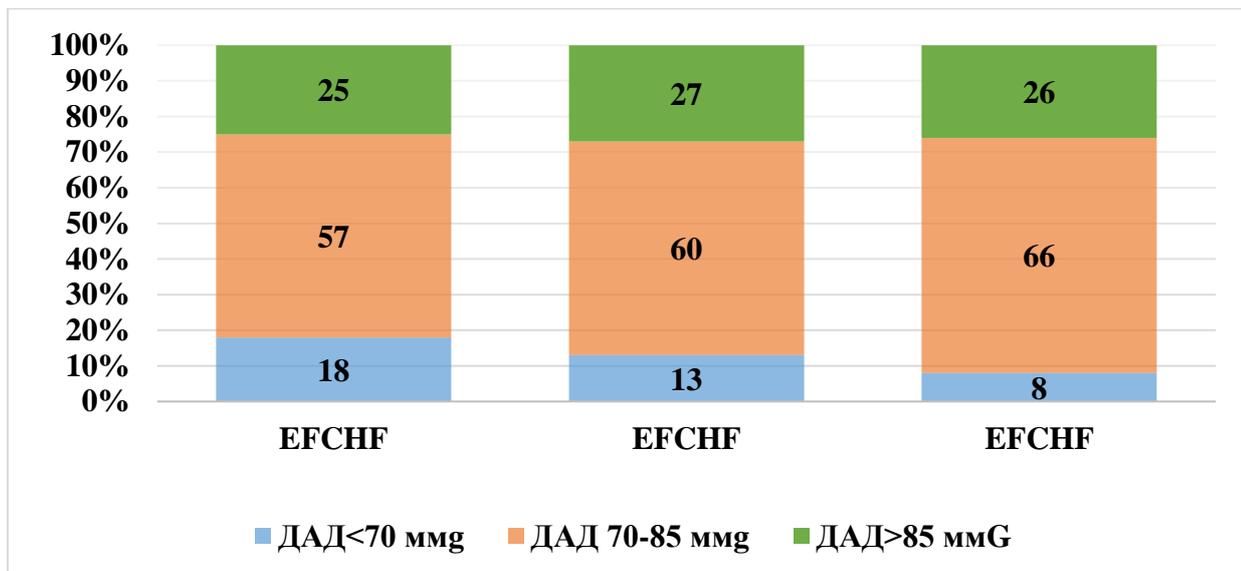
Примечание: *p<0,05, **p<0,01 – пациенты со сниженной фракцией по сравнению с фенотипом

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса чаще встречалось систолическое артериальное давление в диапазоне 100–140 мм рт. ст. Для пациентов с этим фенотипом характерен диапазон 90–110 уд./мин. При этом у пациентов с ОФСХСН наблюдалось повышение систолического, диастолического и среднего артериального давления по сравнению с пациентами с другими фенотипами, а систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление составляло 70–90 уд./мин (рисунки 6, 7,8)



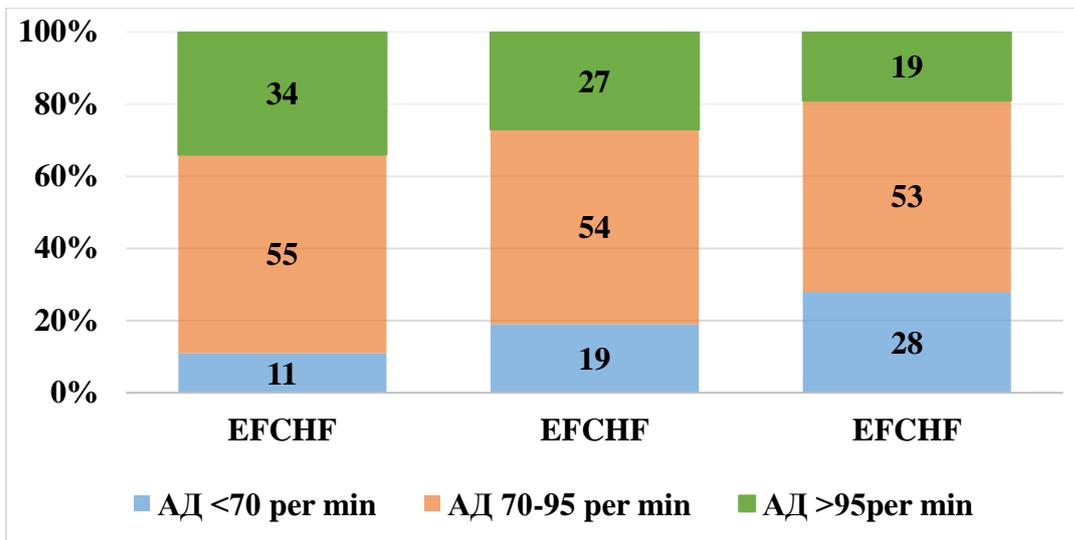
Примечание: статистически значимая разница, когда $p < 0.05$

Рисунок 6 . Величина исходного систолического артериального давления (САД) у пациентов в зависимости от фенотипов фракции выброса левого желудочка.



Примечание: статистически значимая разница, когда $p < 0.05$

Рисунок 7. Величина исходного диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов в зависимости от фенотипов фракции выброса левого желудочка.



Примечание: статистически значимая разница, когда $p < 0.05$

Рисунок 8. Число начальных сокращений сердца у пациентов в зависимости от фенотипов фракции выброса левого желудочка.

По результатам корреляционного анализа установлено, что между исходным систолическим артериальным давлением пациентов и фракцией выброса левого желудочка ($p=0,186$; $P<0,05$) существует положительная корреляционная связь ($p=-0,172$; $P<0,05$), между количеством креатинина в крови ($p=-0,161$; $P<0,05$) выявлена обратная связь. Диастолическое артериальное давление связано с возрастом пациентов ($p=0,194$; $P<0,05$), индексом массы тела ($p=0,159$; $P<0,05$), числом сердечных сокращений ($p=0,161$; $P<0,05$), кровью. Отмечено, что количество креатинина ($p=0,176$; $P<0,05$) имеет положительную связь со скоростью клубочковой фильтрации ($p=0,170$; $P<0,05$).

Таким образом, для больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением более характерно меньшее число сердечных сокращений по сравнению с когортой больных со сниженной фракцией выброса и незначительно сниженным уровнем

ХСН. Напротив, у больных ХСН при снижении фракции выброса левого желудочка наблюдается тенденция к снижению САД, ДАД, а также к повышению АД.

2.1.4. Результаты лабораторных исследований

Количество NT-proBNP увеличивалось по мере снижения фракции выброса левого желудочка и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса составило в среднем 3883 ± 1214 пг/мл. Значимых различий в уровнях креатинкиназы МВ, креатинкиназы и тропонина при фенотипах ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка не выявлено (таблица 10).
таблица 10.

Количественная оценка уровней NT-proBNP, креатинкиназы и тропонина при фенотипах ХСН.

| Indicators | EFCHFn=54 | AEFCHF n=30 | OFCCHF n=36 |
|----------------------|------------|-------------|----------------|
| NT-proBNP | 3883±1214 | 3718±1146* | 3535±1016** |
| Креатин киназа, Ed/l | 134.5±36.0 | 105.2±29.0* | 124.8±37.0 |
| КФК МВ, ED/l | 19.1±10.5 | 12.4±9.0* | 24.5±11.0 |
| Тропонин, pg/ml | 0.04±0.007 | 0.03±0.004 | 0.05±0.002 |

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – пациенты со сниженной фракцией импульсации

по сравнению с фенотипом;

Положительная корреляция была обнаружена между количеством NT-proBNP и количеством креатинина ($r=0,182$; $P < 0,05$) и калия ($r=0,162$; $P < 0,05$) и индексом массы тела ($r=-0,167$; $P < 0,05$), триглицеридами ($r=-0,204$; $P < 0,05$), холестерином липопротеинов

низкой плотности ($r=-0,192$; $P<0,05$), холестерином липопротеинов высокой плотности ($r=-0,272$; $P<0,05$), фракцией расщепления липидов, скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,572$; $P<0,05$); обратная зависимость была обнаружена между уровнем NT-proBNP у пациентов с ХСН с сохранной фракцией расщепления липидов и уровнем глюкозы в крови ($r=0,182$; $P<0,05$). При этом достоверной разницы между липидными показателями и фенотипами по фракции побегов ХСН не наблюдалось.

При оценке показателей функции почек отмечено, что у больных с ЭФХСН уровень мочевины и креатинина был несколько выше, чем у больных с АЭФХСН и ОФКХСН. В то же время при оценке скорости канальцевой фильтрации, ЭФХСН, этот показатель оказался относительно низким (таблица 11).

таблица 11

Показатели функции почек и печени

| Показатели | ЕФСН n=54 | АЕФСН n=30 | ОФСН n=36 |
|----------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Мочевина, mmol/l | 9.1±4.2 | 8.2±3.9 | 7.7±3.6* |
| креатинин, μmol/l | 124.0±22.8 | 115.0±19.7* | 107.4±16.8** |
| СКФ, ml/min, 1.73 m ² | 46.0±11.5 | 49.2±12.0 | 54.6±14.3** |
| АЛТ, ED/l | 27.4±8.2 | 25.1±7.4 | 21.6±6.1* |
| АСТ, ED/l | 33.8±14.0 | 29.4±12.2* | 24.1±11.0* |
| Билирубин, μmol/l | 22.5±10.4 | 18.4±8.9* | 16.4±7.6* |

Примечание: * $r<0,05$, ** $r<0,01$ – фенотип пациентов со сниженной фракцией по сравнению с

У пациентов с ЭФХСН наблюдался повышенный уровень печеночных ферментов. В то же время, фенотип пациентов с ХСН с сохранной фракцией импульсации сердечных гликозидов характеризовался низким содержанием гемоглобина и эритроцитов. Напротив, уровни тромбоцитов и С-реактивного белка, как правило, были выше у пациентов с ХСН со сниженной фракцией импульсации сердечных гликозидов (таблица 12).

таблица 12

Исходные гематологические показатели больных.

| Показатели | EFCHF n=54 | AEFCHF n=30 | OFCHF n=36 |
|--------------------|--------------|-------------|---------------|
| Гемоглобин, g/ml | 141.0±24.2 | 135.2±21.7* | 128.0±19.4** |
| Эритроцит, 10*12/l | 4.9±2.0 | 4.6±1.7 | 3.9±1.5* |
| Тромбоцит, 10*9/l | 215.0±42.5 | 211.4±48.6 | 245.0±51.0 |
| Гематокрит, % | 42.0±8.1 | 37.4±7.1 | 33.5±5.4* |
| Лейкоцит, 10*9/l | 5.8±2.4 | 5.9±1.9 | 5.7±2.2 |
| СРБ, g/l | 37.3±10.5*** | 27.0±8.2** | 15.2±5.4 |

Примечание: * $r < 0,05$, ** $r < 0,01$, *** $r < 0,001$ – уменьшенная фракции выброса по сравнению с фенотипом пациентов

Так, при снижении сократительной активности миокарда при ХСН происходит увеличение количества биомаркеров сердечной недостаточности, почечных и печеночных ферментов.

2.1.5. Догоспитальное лечение хронической сердечной недостаточности

До обращения в больницу 62% пациентов принимали бета-блокаторы, 48% пациентов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 19% пациентов – блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Фуросемид принимали 32%, торасемид – 14%, антагонисты минералкортикоидных рецепторов – 31%. Тиазидные диуретики принимали 6% пациентов. Сердечные гликозиды принимали 16% пациентов, статины – 28%. Нитраты требовались 21% пациентов. Пациенты с низкой фракцией выброса чаще получали бета-блокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, петлевые диуретики и антагонисты минералкортикоидных рецепторов. Четверти этих пациентов требовались сердечные гликозиды. У пациентов с умеренной фракцией выброса прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы был аналогичен пациентам с сохранной фракцией выброса. В то же время бета-блокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов были практически такими же, как у пациентов с сохранной фракцией выброса, в то время как дигоксин и диуретики чаще принимались пациентами с хронической сердечной недостаточностью с несколько сниженной фракцией выброса. Пациенты с ОФбкХСН получали антагонисты кальция в 7% случаев без приема тиазидных диуретиков (таблица 13). Кроме того, большинство пациентов получали антиагрегантные препараты (79), антиаритмические и антикоагулянтные препараты у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Таблица 13

Прием пациентов на догоспитальном этапе

список лекарственных средств.

| Показатели | ХСН n=120 | ЕФХСН n=54 | АЕФХСН n=30 | ОФХСН n=36 |
|-------------------------|--------------|---------------|----------------|---------------|
| ИАПФ(%) | 48 | 46 | 23* | 70** |
| АРБ (%) | 19 | 15 | 17 | 30* |
| ББ (%) | 62 | 57 | 33** | 69* |
| МРА (%) | 31 | 52 | 17** | 8*** |
| Дигоксин (%) | 16 | 25 | 13* | 14* |
| Петлевые диуретики(%) | 46 | 52 | 43* | 39* |
| Тиазидные диуретики (%) | 6 | 9 | - | 5 |
| Антагонист кальция (%) | 5 | 7 | 7 | 14* |
| Статины (%) | 28 | 24 | 30 | 36* |
| Нитраты(%) | 21 | 29 | 26 | 28 |
| Антикоагулянт (%) | 41 | 18 | 11 | 12 |
| Антиаритмический (%) | 15 | 2 | 4 | 9* |
| Антиагрегант (%) | 79 | 36 | 19 | 24 |

Примечание: * $r < 0,05$, ** $r < 0,01$, *** $r < 0,001$ фенотип пациентов со сниженной фракцией по сравнению с

Помимо бета-блокаторов, в группе пациентов с сохранной фракцией выброса основное место занимали диуретики и статины. Антагонисты кальция и дигоксин входили в список препаратов, принимаемых в наименьшем количестве. Нитраты практически одинаково принимались пациентами с ХСН всех фенотипов.

Потребность в блокаторах ангиотензиновых рецепторов возрастала с увеличением фракции выброса.

Таким образом, принимаемые больными с хронической сердечной недостаточностью на догоспитальном этапе лекарственные препараты зависят от фракции выброса и сопутствующих заболеваний и не в полной мере соответствуют нормативам.

2.1.6. Оценка показателей центральной гемодинамики, состояния миокарда и резерва коронарных артерий

Перед рандомизацией всем пациентам проводилась ЭкзоКГ для оценки параметров центральной гемодинамики (таблица 14). После этого пациенты были разделены на 3 фенотипические группы по показателю фракции выброса (таблица 14). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса отмечено, что размер левого желудочка был больше, чем у пациентов с АЭФХСН и ОФКХСН ($R < 0,005$). При этом у пациентов с данным фенотипом наблюдались достоверно более высокие конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) и конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ) ($R < 0,005$). Установлено, что показатель линейно-интегральной скорости выходного отдела левого желудочка был достоверно ниже у пациентов с ЭФХСН (таблица 15).

таблица 14

Исходные эхокардиографические параметры пациентов перед рандомизацией (M+SD)

| | |
|-------------------|------------------|
| Показатели | ХСН n=120 |
|-------------------|------------------|

| | |
|---|------------|
| ЛП, mm | 40.1±5.2 |
| ЛЖ КДР, mm | 67.4±18.6 |
| ЛЖ ССР', mm | 54.7±14.5 |
| ЛЖ ФВ, % | 45.3±12.0 |
| Линейная интегральная скорость выхода ЛЖ, cm | 12.6±4.1 |
| ЛЖ СДН, ml/m ² | 132.4±42.8 |
| Оценка систолической экскурсии трехстворчатого клапана (TAPSE), mm | 19.4±4.9 |
| Максимальная скорость в трехстворчатом контуре, m/s | 3.2±1.1 |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм.см.ст. | 18.4±6.7 |
| E/e | 18.1±7.5 |
| E/A | 1.7±0.4 |
| Размер межжелудочкового барьера, mm | 1.24±0.34 |
| Размер толщины левого желудочка, mm | 1.21±0.36 |
| Индекс массы левого желудочка, g/m ² | 119.4±31.5 |
| Суммарный индекс сократимости левого желудочка | 2.95±0.48 |
| Суммарный индекс сократимости левого желудочка после стресс-эхокардиографии с добутамином | 2.3±0.68 |

Примечание: ЛП – левое предсердие; ЛЖ КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛЖ ССР' – конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛЖ СДН – конечно-диастолический объем левого желудочка;

Таблица 15

Исходные эхокардиографические параметры пациентов в зависимости от фенотипов фракции выброса левого желудочка

| Показатели | EFCHF n=54 | AEFCHF n=30 | OFCCHF n=36 |
|--|---------------|----------------|----------------|
| ЛП, mm | 42.2±4.7 | 40.0±5.6 | 38.2±5.8* |
| ЛЖ КДР, mm | 85.4±19.6 | 76.0±19.0* | 64.1±18.0* |
| ЛЖ ССР', mm | 61.2±15.5 | 55.7±14.4* | 53.7±14.7* |
| ЛЖ ФВ,, % | 38.2±12.0 | 45.2±11.9 | 52.5±12.6* |
| Линейная интегральная скорость выхода ЛЖ, cm | 10.2±3.9 | 14.2±6.7** | 15.6±8.1** |
| ЛЖ СДН, ml/m2 | 148±42.8 | 122.4±42.8* | 115.3±37.9* |
| Оценка систолической экскурсии трехстворчатого клапана (TAPSE), mm | 13.4±4.1 | 16.1±4.5 | 21.0±5.2* |
| Трехслойная максимальная скорость, m/s | 3.5±1.3 | 3.3±1.2 | 3.0±1.0* |
| Систолическое давление в легочной артерии, mm.sm.ust. | 21.8±6.7 | 17.2±6.3 | 14.3±6.1* |
| E/e | 19.1±7.5 | 16.1±6.6 | 14.2±5.9* |
| E/A | 1.9±0.5 | 1.8±0.6 | 1.6±0.3 |
| Индекс массы левого желудочка, mm | 1.21±0.34 | 1.28±0.38 | 1.20±0.28 |
| Размер толщины задней стенки левого желудочка, mm | 1.17±0.36 | 1.21±0.38 | 1.28±0.39 |
| Индекс массы левого желудочка, g/m2 | 124.4±32.2 | 118.2±32.6 | 116.4±30.1* |

| | | | |
|---|-----------|-----------|------------|
| Суммарный индекс сократимости левого желудочка | 2.79±0.45 | 3.04±0.54 | 3.12±0.64* |
| Суммарный индекс сократимости левого желудочка после стресс-эхокардиографии с добутамином | 2.1±0.57 | 2.6±0.75 | 2.8±0.94* |

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – фенотип пациентов со сниженной фракцией

по сравнению с

Конечно-систолический и диастолический объемы левого желудочка увеличивались с уменьшением фракции выброса и были самыми высокими у пациентов с EFХСН. Систолическая экскурсия трехстворчатого клапана была самой высокой у пациентов с OFСХСН по сравнению с другими фенотипами ($R < 0,05$). Систолическое давление в легочной артерии увеличивалось с уменьшением фракции выброса. Хотя E / e' увеличивалось с уменьшением фракции выброса, разницы между значениями E / A не наблюдалось. Не было значимой разницы ($R > 0,05$) между размером межжелудочкового барьера и толщиной левого желудочка в зависимости от фенотипов фракции выброса. Индекс массы левого желудочка был ниже у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса, но суммарный индекс сократимости левого желудочка был выше. Суммарный индекс сократимости левого желудочка после стресс-эхокардиографии с добутамином также был выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Как видно из вышеизложенного,

показатели центральной гемодинамики изменяются по определенной закономерности в зависимости от фракции выброса левого желудочка..

При отдельном изучении резерва коронарных артерий по фенотипам изменения фракции выброса левого желудочка было отмечено, что резервный объем коронарных артерий у пациентов с ОФСХСН был несколько выше в передней нисходящей коронарной артерии и в правой коронарной артерии, чем у пациентов с ЭФСХСН и пациентов с ОФбСХСН. Кроме того, не наблюдалось различий между фенотипами фракции импульсации при оценке относительного резервного объема коронарных артерий (таблица 16).

таблица 16

Оценка коронарного резерва

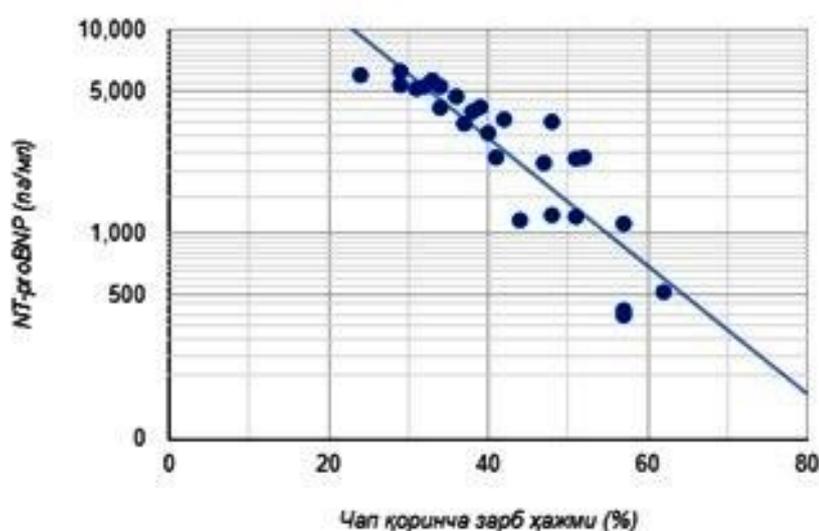
| Показатели | ХСН n=120 | ЕФСХСН n=54 | АЕФСХСН n=30 | ОФСХСН n=36 |
|---|--------------|----------------|-----------------|----------------|
| VpdPNA (stress)mm.sm.ust. | 89±24 | 84±22 | 91±24 | 97±26* |
| VpdPNA (at rest) mm.sm.ust. | 60.5±25 | 60±20 | 61±24 | 61±28 |
| TAZ PNA | 1.5±0.4 | 1.4±0.4 | 1.5±0.5 | 1.6±0.7* |
| VpdPKA (stress) mm.sm.ust. | 82±19 | 83±17 | 86±20 | 93±21* |
| VpdPKA (at rest) mm.sm.ust. | 66±16 | 70±19 | 73±21 | 75±19 |
| TAZ PKA | 1.25±0.4 | 1.15±0.4 | 1.19±0.64* | 1.24±0.82** |
| Относительный резервный объем коронарных артерий | 1.15±0.4 | 1.2±0.4 | 1.1±0.35 | 1.1±0.42 |

Как видно из приведенной таблицы, резервный объем коронарных артерий выше у контингента пациентов с сохраненной фракцией

выброса и имеет относительно стабильный резерв при стресс-тесте с дипиридамолом.

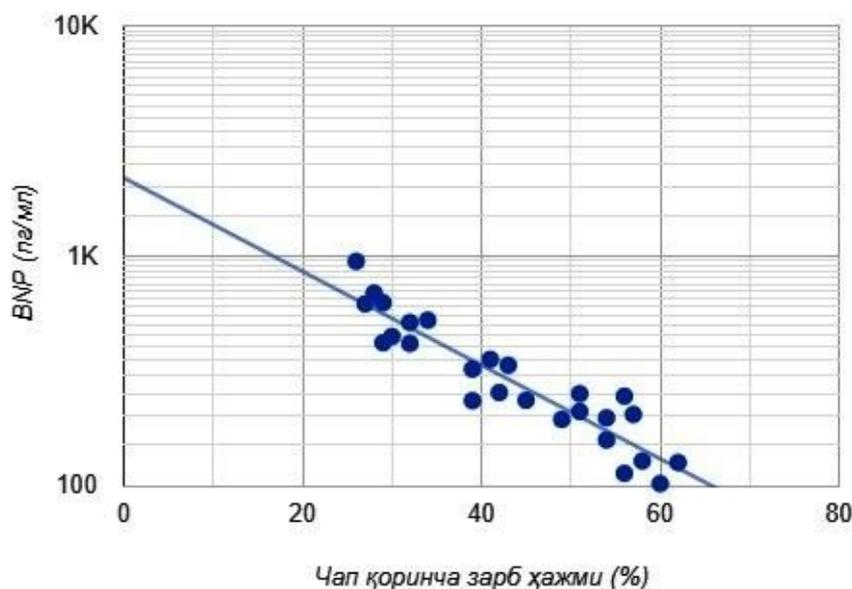
§2.2. Оценка активности системы натрий-уретического пептида и структурно-функционального состояния миокарда у больных с ХСН

При анализе BNP и NT-proBNP в качестве биомаркеров хронической сердечной недостаточности было отмечено, что эти биомаркеры связаны с центральными гемодинамическими показателями, т.е. эхокардиографическими показателями сердца. Было установлено, что показатель фракции выброса левого желудочка находится в обратной зависимости от BNP и NT-proBNP. Было обнаружено, что биомаркеры хронической сердечной недостаточности увеличиваются при снижении фракции выброса левого желудочка, и, согласно результатам анализа, эти биомаркеры находятся в обратной зависимости от фракции выброса левого желудочка ($r=-0,85$, ДИ 95%, $R<0,05$; 10, 11 рисунок).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

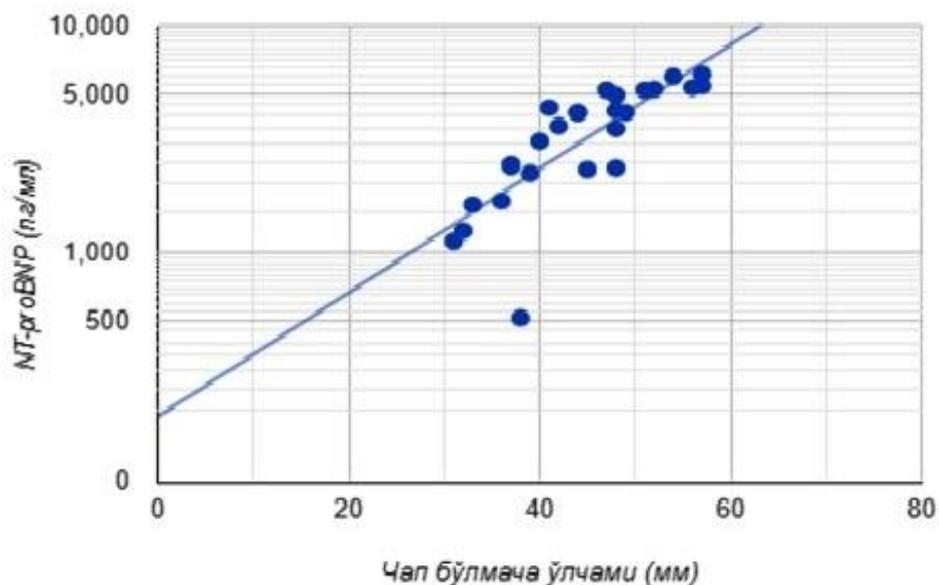
10 изображений. Связь между активностью NT-proBNP и ударным объёмом левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

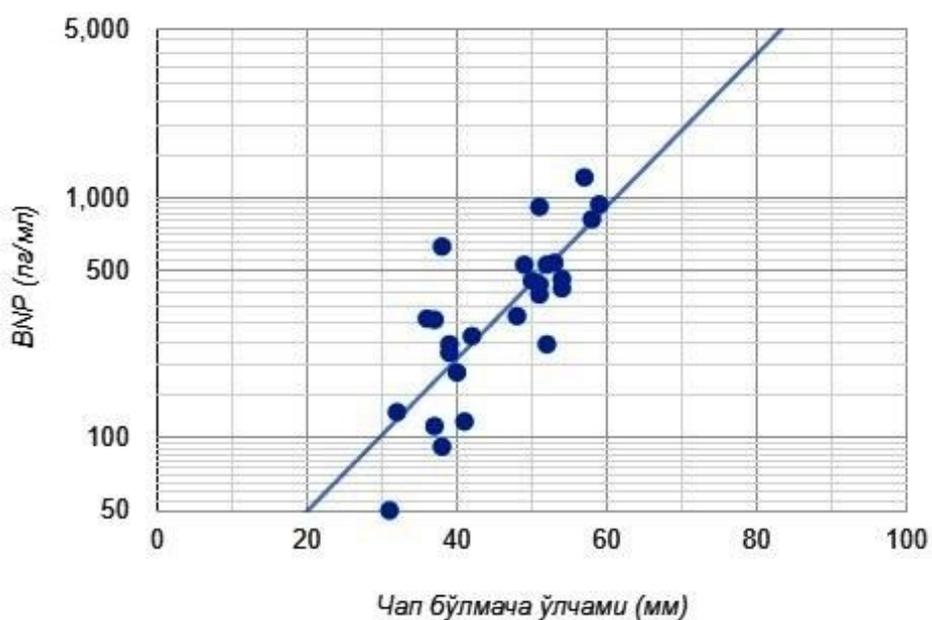
11 изображений. Взаимосвязь между активностью BNP и ударным объёмом левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.

При анализе взаимосвязи между биомаркерами хронической сердечной недостаточности BNP и NT-proBNP и размером левого желудочка было отмечено, что размер левого желудочка достоверно коррелировал с указанными выше биомаркерами. В частности, количество BNP и NT-proBNP в плазме увеличивалось по мере увеличения размера левой доли ($r=0,85$; 95%; $R<0,05$ для BNP и $r=0,78$; 95%; $R<0,05$ для NT-proBNP; рисунки 12 и 13).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

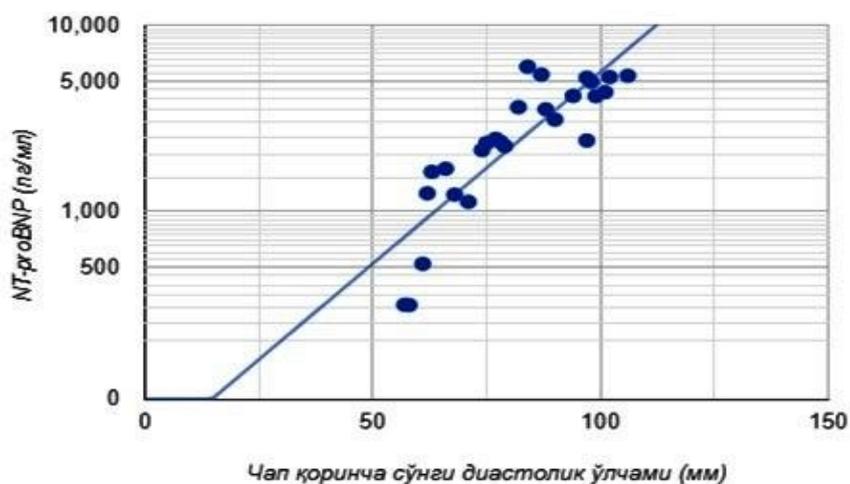
12 изображений. Связь между активностью NT-proBNP и размером левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

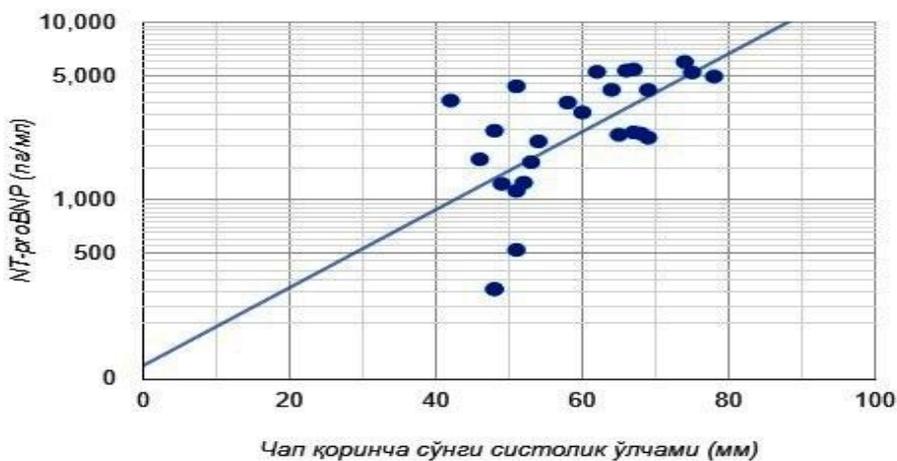
13 изображений. Связь между активностью BNP и размером левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.

При изучении связи между постсистолическим и диастолическим размером левого желудочка, параметрами центральной гемодинамики и биомаркерами хронической сердечной недостаточности наблюдалось увеличение NT-proBNP параллельно с увеличением постсистолического и диастолического размера левого желудочка ($r=0,71$; ИИ 95%; 14, 15 рисунок).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

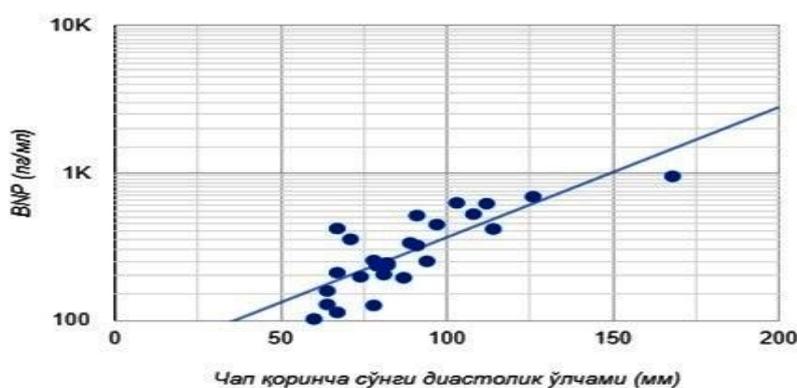
14 изображений. Связь между активностью NT-proBNP и конечно-диастолическим размером левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

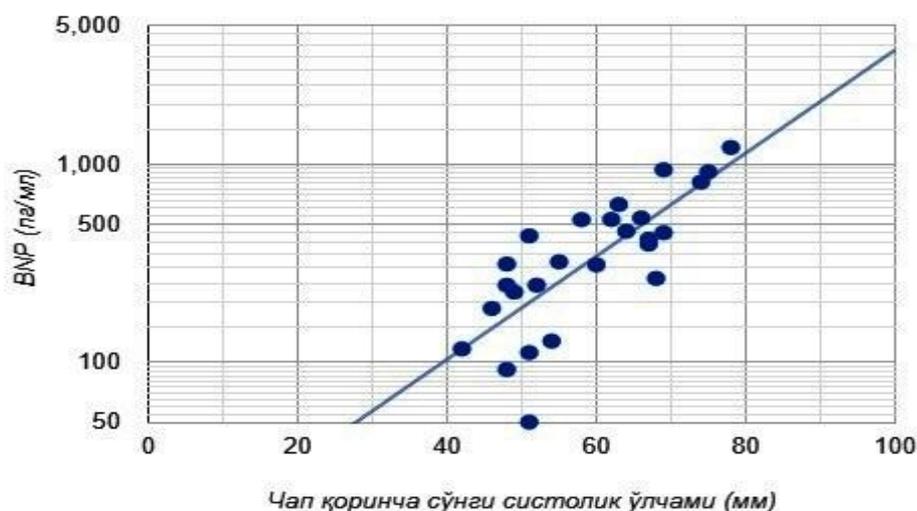
15 рисунок. Связь между активностью NT-proBNP и конечно-систолическим размером левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.

При изучении взаимосвязи между конечно-систолическим и диастолическим размером левого желудочка и BNP было установлено, что между ними существует правильная связь, то есть по мере увеличения конечно-систолического и диастолического размера левого желудочка концентрация BNP в плазме увеличивается ($r=0,68$; ИИ 95%; 16, 17 рисунок).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

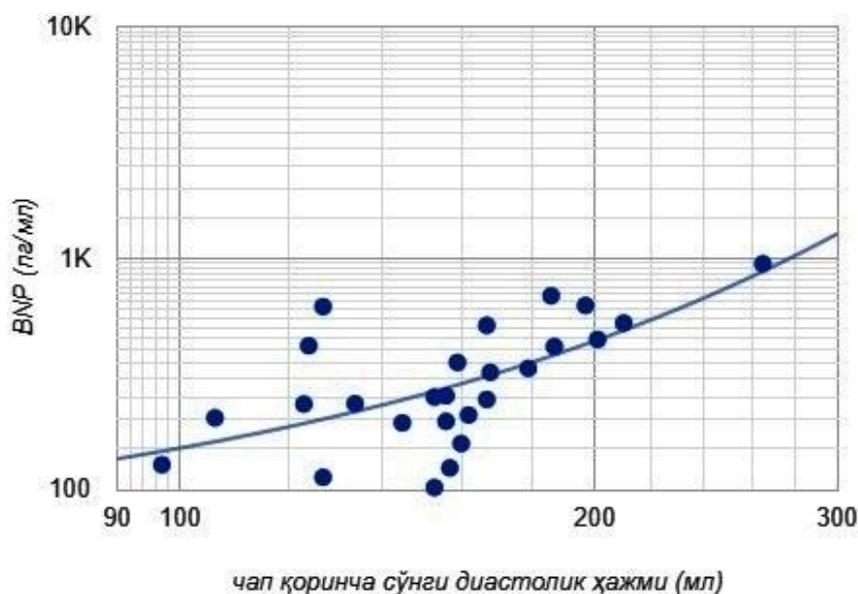
16 изображений. Связь между активностью BNP и конечно-диастолическим размером левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

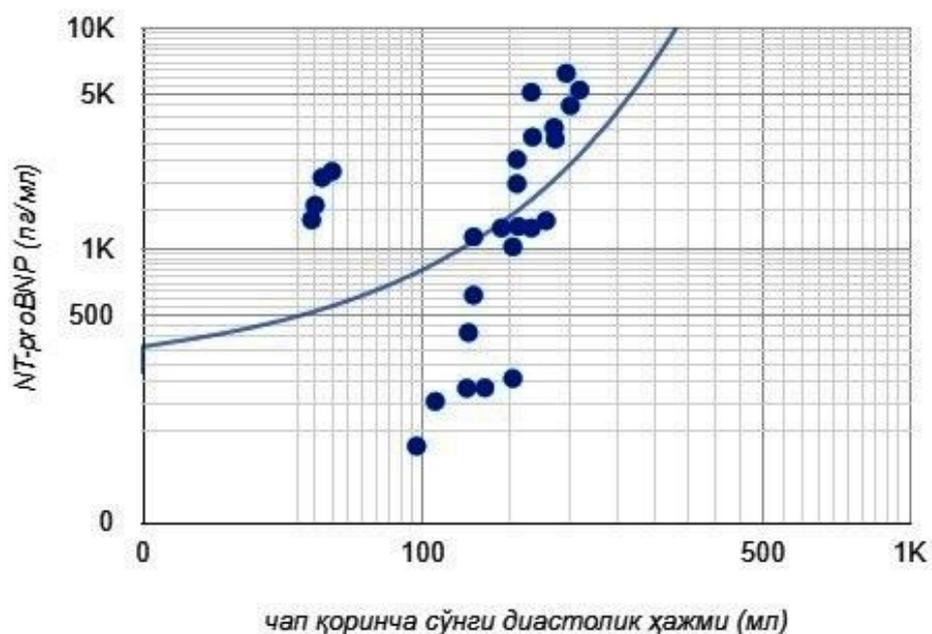
17 рисунок. Связь между активностью BNP и конечно-систолическим размером левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.

При изучении связи между линейной интегральной скоростью выброса левого желудочка и биомаркерами хронической сердечной недостаточности достоверной связи между ними не выявлено. При изучении конечно-диастолического объема левого желудочка и биомаркерами ХСН между ними была выявлена слабая положительная связь. С увеличением конечно-диастолического объема левого желудочка концентрация BNP в плазме имела тенденцию к повышению ($r=0,52$; ИИ 95%; рис. 16). Кроме того, с увеличением конечно-диастолического объема левого желудочка увеличивалось количество NT-proBNP в плазме ($r=0,57$; ИИ 95%; рисунки 18, 19).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

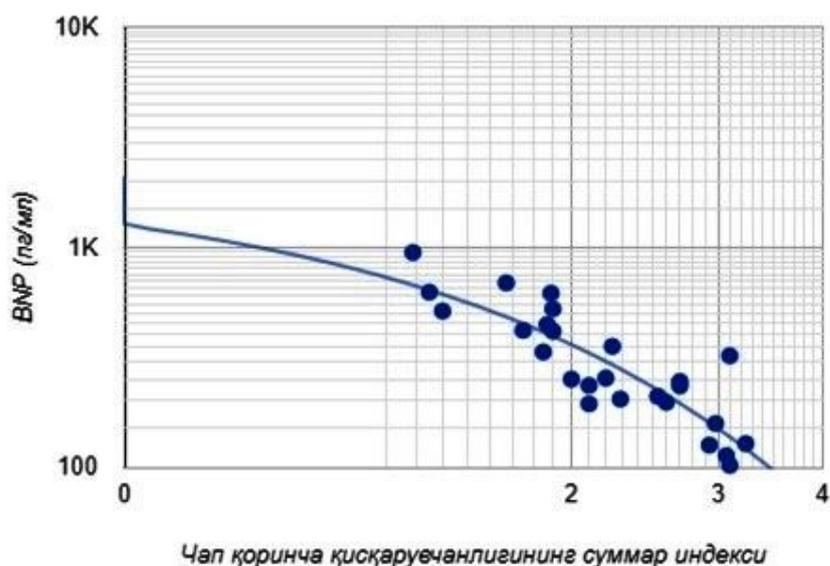
Рисунок 18. Связь между активностью BNP и конечно-диастолическим объемом левого желудочка при хронической сердечной недостаточности



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

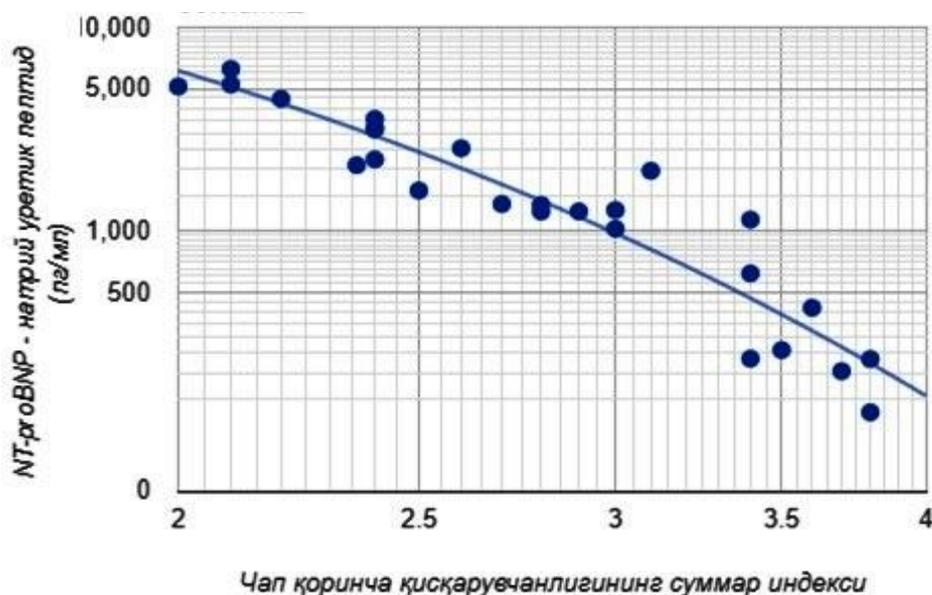
19 рисунок. Связь между активностью NT-proBNP и конечно-диастолическим объёмом левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.

При исследовании параметров кровотока через трикуспидальный клапан, включая систолическую экскурсию трикуспидального клапана и пиковую скорость трикуспидального кольца, не было обнаружено значимой связи с биомаркерами хронической сердечной недостаточности. Кроме того, при исследовании связи между систолическим давлением в легочной артерии и биомаркерами не было выявлено четких признаков ассоциации между ними. Ни E/e', ни E/A не коррелировали с биомаркерами. При исследовании размера межжелудочкового барьера, размера толщины левого желудочка и индекса массы левого желудочка не было выявлено значимой связи этих параметров с биомаркерами ($P > 0,05$). При изучении корреляции биомаркеров с суммарным индексом сократимости левого желудочка было обнаружено, что между ними существует обратная связь ($r = -0,62$; ИИ 95%; рисунки 20, 21).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

20 рисунок. Связь между активностью BNP и суммарным индексом сократимости левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

21 изображение. Связь между активностью NT-proBNP (натрийуретического пептида) и суммарным индексом сократимости левого желудочка при хронической сердечной недостаточности.

В заключение следует отметить, что плазменные концентрации BNP и NT-proBNP, являющиеся биомаркерами хронической сердечной недостаточности, имеют положительную корреляцию с размером левого желудочка, его систолическим и диастолическим размерами, а также конечно-диастолическим объемом. Фракция выброса левого желудочка и суммарный индекс сократимости левого желудочка имеют обратную корреляцию между плазменными концентрациями BNP и NT-proBNP.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 12-НЕДЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ САКУБИТРИЛОМ/ВАЛЬСАРТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

§3.1. Клиническая демография пациентов.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 группы методом простой рандомизации: 1-я группа получала сакубитрил/валсартан на фоне стандартной терапии (малая доза 26/24 мг назначалась 2 раза в день, дозу титровали до максимально переносимой 103/97 мг), вторая группа получала только валсартан на фоне стандартной терапии (начиная с низкой дозы 40 мг и титруя до максимально переносимой 160 мг). Из них 25 пациентов продолжали принимать сакубитрил/валсартан в дозе 24/26 мг, 22 пациента увеличили дозу до 51/49 мг, а 13 пациентов увеличили дозу до 103/97 мг на основании исходных показателей артериального давления и переносимости препарата. Из пациентов в группе валсартана 21 продолжал принимать валсартан 40 мг, 19 — валсартан 80 мг и 20 — валсартан 160 мг. Обе группы имели схожие исходные демографические данные пациентов. Таблица 11 показывает начальные клинические демографические данные пациентов в группах. Средний возраст пациентов в группе 1 составил $67,6 \pm 11,9$ лет, а средний возраст в группе 2 составил $68,3 \pm 12,4$ лет. В группе сакубитрила/валсартана 48% пациентов были женщинами и 52% мужчинами, в то время как в двух группах женщин и мужчин было по 50%. Индекс массы тела пациентов в первой группе составил $30,2 \pm 8,0$ кг/м², а во второй группе — $31,4 \pm 7,8$ кг/м². 20% пациентов в группе сакубитрила/валсартана были курильщиками, а 17% пациентов в группе валсартана были

курильщиками. Потребление алкоголя было схожим в обеих группах, в том числе 8 пациентов в группе 1 употребляли алкоголь, в то время как 7 пациентов в группе 2 употребляли алкоголь. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 77% пациентов 1-й группы и 63% пациентов 2-й группы. Чрескожное коронарное вмешательство было выполнено 6 пациентам в группе сакубитрила/валсартана и 8 пациентам в группе валсартана. Аорто-коронарное шунтирование наблюдалось у 13% пациентов в группе 1 и у 8% пациентов в группе 2. Сопутствующая артериальная гипертензия наблюдалась у 91% пациентов в группе 1 и у 90% пациентов в группе 2. В группе сакубитрила/валсартана компартментальный тремор наблюдался у 21 пациента вследствие сопутствующих заболеваний, осложнения после ВМҚАО'В – у 17% пациентов, СВК – у 25% пациентов и анемия – у 25% пациентов. Средний балл по шкале Чарлсона составил $7,2 \pm 2,4$ в группе 1 и $7,0 \pm 3,4$ в группе 2 (таблица 17).

**таблица 17 Клинико-демографическая характеристика
пациентов с хронической сердечной недостаточностью по
группам лечения**

| Показатели | 1 группа Sacubitril/valsartan n=60 | 2 группа Valsartan n=60 | Rvalue |
|------------------------------|---|--|---------------|
| Возраст, год | 67.6±11.9 | 68.3±12.4 | >0.05 |
| Пол мужской/женский, (%) | (48)/(52) | (50)/(50) | >0.05 |
| ИМТ, kg/m² | 30.2±8.0 | 31.4±7.8 | >0.05 |

| | | | |
|---|-----------|-----------|-------|
| Курение, n(%) | 12 (20) | 10 (17) | >0.05 |
| Алкоголь, n(%) | 8 (13) | 7 (11) | >0.05 |
| Стенокардия: | | | |
| FK II | 16 (13.3) | 20 (16.7) | >0.05 |
| FK III | 23 (19.2) | 21 (17.5) | >0.05 |
| FK IV | 21 (17.5) | 19 (15.8) | >0.05 |
| ИКС, n(%) | 46 (77) | 38(63) | >0.05 |
| Чрескожное коронарное вмешательство, n(%) | 6 (10) | 8 (13) | >0.05 |
| В анамнезе АКШ, n(%) | 8 (13) | 4 (8) | >0.05 |
| Артериальная гипертензия, n(%) | 55 (91) | 54 (90) | >0.05 |
| Диабет, n(%) | 26 (43) | 23 (40) | >0.05 |
| Постоянные трепетание предсердий, n(%) | 21 (35) | 20 (33) | >0.05 |
| Статус послеUNFCCC, n(%) | 10 (17) | 11 (18) | >0.05 |
| Хронические болезни почек, n(%) | 15 (25) | 17 (28) | >0.05 |
| Анемия, n(%) | 15(25) | 13 (22) | >0.05 |
| ХОБЛ, n(%) | 11 (18) | 15 (25) | >0.05 |
| Charlson шкала | 7.2±2.4 | 7.0±3.4 | >0.05 |

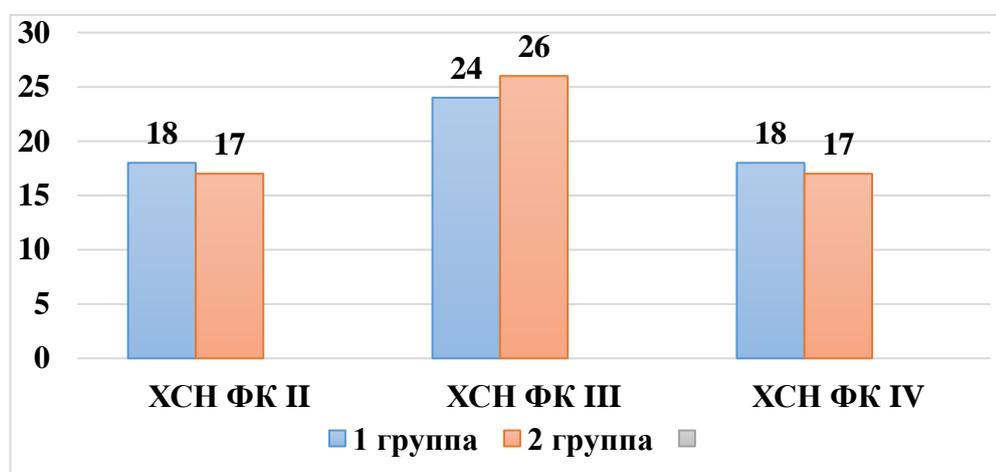
83.2.В группах исходные клинические и гемодинамические показатели пациентов

При обследовании у 78% пациентов 1-й группы отмечались такие симптомы, как одышка при физической нагрузке, у 80% – отеки ног, у 48% – утомляемость, у 83% – слабость, у 45% – одышка в покое, у 85% – одышка при физической нагрузке, у 78% – отеки. У половины пациентов 1-й группы по данным рентгенологического исследования отмечались признаки нарушения гемостаза, тогда как во 2-й группе этот показатель составил 48%. Однако существенной разницы в клинических признаках между двумя группами не выявлено (таблица 18).

таблица 18 Пациенты с хронической сердечной недостаточностью
клинические симптомы(n=120)

| Показатели | 1 группа n=60 | 2 группа n=60 | R value is n=30 |
|--|------------------|------------------|--------------------|
| Усталость, n (%) | 47 (78%) | 50 (83%) | >0.05 |
| Хрипы в покое, n (%) | 29 (48%) | 27 (45%) | >0.05 |
| Одышка при физической нагрузке, n (%) | 56 (93%) | 51 (85%) | >0.05 |
| Ортопноэ, n (%) | 23 (38%) | 21 (35%) | >0.05 |
| Отеки, n (%) | 48 (80%) | 47 (78%) | >0.05 |
| Хрипы в легких, n (%) | 36 (60%) | 35 (58%) | >0.05 |
| Гепатомегалия, n (%) | 26 (43%) | 24 (40%) | >0.05 |
| Признаки гемостаза по данным рентгенологического исследования, n (%) | 30 (50%) | 29 (48%) | >0.05 |

А Среди пациентов группы сакубитрила/валсартана хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA наблюдалась у 30% пациентов, по сравнению с 28% в группе валсартана. Согласно NYHA, с III ФК в группе 1 наблюдалось 40% пациентов, а во 2 – 43%. Согласно NYHA, с IV ФК в группе 1 наблюдалось 30% пациентов, а во 2 – 28%. Однако при сравнении групп не было выявлено достоверной разницы между функциональными классами хронической сердечной недостаточности по NYHA (рисунок 22).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

22 рисунка. Распределение функциональных классов первичной хронической сердечной недостаточности по NYHA среди пациентов между группами.

По результатам 6-минутного теста, проведенного на пациентах, средняя пройденная дистанция при первом обследовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в группе 1 составила $206,4 \pm 38,0$ м, а у пациентов группы 2 – $212,5 \pm 66,3$ м. При этом показатель минутного потребления кислорода при первом обследовании составил в группе 1 $12,8 \pm 6,2$ мл/(кг·мин), а во группе 2 – $13,1 \pm 6,4$ мл/(кг·мин) (рисунок 23).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

23 рисунок. Расстояние, пройденное за первые 6 минут, и минутная потребность в кислороде между группами.

При анализе гемодинамических показателей пациентов артериальное давление и число сердечных сокращений были одинаковыми в обеих группах (таблица 19).

таблица 19

Указатели САД и ДАД, а также ЧСС в группах

| Показатели | 1группа n=60 | 2группа n=60 | R value |
|----------------------|-----------------|-----------------|---------|
| САД, mm.sm.ust. | 129.6±19.2 | 131.6±24.5 | >0.05 |
| ДАД, , mm.sm.ust. | 78.9±12.4 | 79.0±14.1 | >0.05 |
| Среднее АД, мм.рт.ст | 108.8±14.4 | 109.1±16.2 | >0.05 |
| ЧСС уд/min | 85.4±22.0 | 86.6±25.8 | >0.05 |

§3.3. Предварительное лабораторное обследование пациентов в группах

показатели обследования.

Исходный уровень NT-proBNP составил 3812 ± 1326 пг/мл в группе сакубитрила/валсартана и 3612 ± 1287 пг/мл в группе валсартана, однако статистически значимых различий между двумя группами не наблюдалось ($R > 0,05$). Кроме того, средняя концентрация BNP в плазме составила 512 ± 46 пг/мл в группе 1 и 498 ± 52 пг/мл в группе 2, при этом изменение в обеих группах не было статистически значимым (таблица 20).

таблица 20 NT-proBNP, количество BNP в группах

| Показатели | 1 группа=60 | 2 группа n=60 | R value |
|------------|-----------------|-----------------|---------|
| NT-proBNP | 3812 ± 1326 | 3612 ± 1287 | >0.05 |
| BNP | 512 ± 46 | 498 ± 52 | >0.05 |

В таблице 21 представлен диапазон исходных значений липидов между группами. Как видно из таблицы, достоверной разницы между группами по исходным показателям не выявлено.

таблица 21

Количественная оценка липидных параметров между исходными группами

| Показатели | 1 группа n=60 | 2 группа n=60 | R value |
|--------------------------|------------------|------------------|---------|
| Общий холестерин, mmol/l | 5.1 ± 1.7 | 4.9 ± 1.9 | >0.05 |
| Триглицериды, mmol/l | 3.5 ± 1.6 | 3.7 ± 2.0 | >0.05 |
| ЛПНП, mmol/l | 3.1 ± 1.9 | 3.2 ± 2.0 | >0.05 |
| ЛПВП, mmol/l | 1.2 ± 0.6 | 1.1 ± 0.8 | >0.05 |

При оценке показателей функции почек уровни мочевины и креатинина у пациентов 1-й группы имели тенденцию к некоторому повышению по сравнению со 2-й группой, однако статистически значимой разницы ($>0,05$) не наблюдалось. Предварительный сравнительный анализ между группами представлен в таблице 16 (таблица 22).

таблица 22

Показатели функции почек и печени.

| Показатели | 1 группа =60 | 2 группа n=60 | R value |
|----------------------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Мочевина, mmol/l | 9.0±4.6 | 8.9±4.8 | >0.05 |
| Креатинин, μmol/l | 121.0±24.4 | 118.0±21.9 | >0.05 |
| СКФ, ml/min, 1.73 m ² | 48.0±12.5 | 49.2±12.0 | >0.05 |
| АЛТ, ED/l | 22.4±9.2 | 25.1±7.4 | >0.05 |
| АСТ, ED/l | 24.8±14.0 | 26.4±12.2 | >0.05 |
| Билирубин, μmol/l | 2215±10.4 | 18.4±8.9* | >0.05 |

Примечание: * $r<0,05$ – при сравнении с фенотипом пациентов со сниженной фракцией

При оценке показателей общего анализа крови было отмечено, что исходные показатели были схожими в группах сакубитрила/валсартана и валсартана ($>0,05$). Результаты общего анализа крови представлены в таблице 23.

таблица 23 **Исходные гематологические показатели пациентов**

| Показатели | 1 group=60 | 2 groups n=60 | R value |
|--------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| Гемоглобин, g/ml | 138.0±26.2 | 135.7±24.7 | >0.05 |
| Эритроцит, 10*12/l | 4.3±2.0 | 4.1±1.8 | >0.05 |
| Тромбоцит, 10*9/l | 212.0±42.5 | 210.4±48.9 | >0.05 |
| Гематокрит, % | 40.0±8.1 | 37.4±7.5 | >0.05 |

| | | | |
|------------------|----------|----------|-------|
| Лейкоцит, 10*9/l | 5.6±2.2 | 5.7±1.9 | >0.05 |
| СРБ, g/l | 18.2±5.8 | 20.0±8.0 | >0.05 |

Таким образом, при первичном обследовании показатели в обеих группах были схожими, и значимых различий между ними не наблюдалось (>0,05).

3.3.1. Догоспитальное лечение больных в группах.

До обращения в стационар ингибиторы АПФ принимали 47% пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й группе этот показатель составил 49%. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов также принимались в одинаковых количествах обеими группами. Наиболее популярный бета-блокатор принимали 65% пациентов 1-й группы и 59% пациентов 2-й группы. Среди других препаратов достоверной разницы между двумя группами не наблюдалось ($P>0,05$; в таблице 24 представлены препараты, принимаемые пациентами обеих групп на догоспитальном этапе).

24 таблица

Перечень лекарственных препаратов, принимаемых пациентами в группах перед госпитализацией

| Показатели | 1 группа=60 | 2 группа=60 | R value |
|-------------------------|-------------|-------------|---------|
| ИАПФ(%) | 47 | 49 | >0.05 |
| АРБ (%) | 18 | 17 | >0.05 |
| ББ (%) | 65 | 59* | <0.05 |
| МРА (%) | 41 | 38 | >0.05 |
| Дигоксин (%) | 19 | 21 | >0.05 |
| Петлевые диуретики(%) | 42 | 49* | >0.05 |
| Тиазидные диуретики (%) | 5 | 7 | >0.05 |

| | | | |
|------------------------|----|----|-------|
| Антагонист кальция (%) | 3 | 4 | >0.05 |
| Статины (%) | 25 | 27 | >0.05 |
| Нитраты(%) | 23 | 25 | >0.05 |
| Антикоагулянт (%) | 33 | 35 | >0.05 |
| Антиаритмический (%) | 77 | 81 | >0.05 |
| Антиагрегант (%) | 17 | 13 | >0.05 |

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении с фенотипом пациентов со сниженной фракцией импульсации

3.3.2. Показатели исходного коронарного резерва и состояния миокарда у больных в группах

В группе сакубитрила/валсартана размер левого желудочка на исходном уровне составлял $43,0 \pm 4,5$ см по сравнению с $42,5 \pm 4,9$ см в группе валсартана ($R > 0,05$). Конечно-диастолический размер левого желудочка в группе 1 при первичном осмотре составлял $66,3 \pm 17,4$ мм, и было отмечено, что он был меньше, чем во второй группе, но различия не были статистически значимыми. Кроме того, конечно-систолический размер левого желудочка, конечно-диастолический объем левого желудочка, максимальная скорость в кольце трехстворчатого клапана, систолическое артериальное давление в легочной артерии, E/e' , E/A и суммарный индекс сократимости левого желудочка после стресс-эхокардиографии с добутамином были немного ниже по сравнению с группой валсартана. но статистически значимых различий не наблюдалось (25-таблица). Кроме того, при первичном обследовании линейная интегральная скорость выходного тракта левого желудочка, индекс TAPSE, размер межжелудочкового барьера, толщина левого желудочка, индекс массы левого желудочка, суммарный индекс сократимости левого желудочка имели тенденцию к небольшому повышению в первой группе пациентов, однако статистически значимой разницы между ними не выявлено ($P > 0,05$).

25 таблица

Исходные эхокардиографические показатели пациентов в группах

| Показатели | 1 group n=60 | 2 groups n=60 | R value |
|--|-----------------|------------------|---------|
| ЛП, mm | 43.0±4.5 | 42.5±4.9 | 0.198 |
| ЛЖ КДР, mm | 66.3±17.4 | 69.4±18.2 | 0.214 |
| ЛЖ ССР', mm | 54.2±14.5 | 58.4±15.5 | 0.080 |
| ЛЖ ФВ,, % | 42.2±12.0 | 43.1±11.9 | 0.048** |
| Линейная интегральная скорость выхода ЛЖ, cm | 14.0±4.6 | 12.1±4.4 | 0.245 |
| ЛЖ СДН, ml/m2 | 136.0±41.5 | 144.0±43.8 | 0.350 |
| Оценка систолической экскурсии трехстворчатого клапана (TAPSE), mm | 18.1±4.7 | 15.4±4.3 | 0.070 |
| Трехслойная максимальная скорость, m/s | 3.3±1.2 | 3.6±1.4 | 0.278 |
| Систолическое давление в легочной артерии, mm.sm.ust. | 18.1±6.7 | 19.8±6.9 | 0.249 |
| E/e | 17.2±6.6 | 18.3±7.0 | 0.195 |
| E/A | 1.6±0.5 | 1.8±0.6 | 0.090 |
| Индекс массы левого желудочка, mm | 1.29±0.36 | 1.25±0.35 | 0.210 |
| Размер толщины задней стенки левого желудочка, mm | 1.28±0.38 | 1.19±0.33 | 0.315 |
| Индекс массы левого желудочка, g/m2 | 124.4±32.5 | 122.4±35.0 | 0.165 |

| | | | | |
|--|-----------------|-----------|-----------|-------|
| Суммарный индекс сократимости желудочка | индекс левого | 2.98±0.49 | 2.79±0.46 | 0.085 |
| Суммарный индекс сократимости желудочка после стресс-эхокардиографии добутамином | индекс левого с | 2.2±0.69 | 2.3±0.68 | 0.148 |

Примечание: ** $r < 0,05$ – по сравнению с фенотипом пациентов со сниженной фракцией

Не наблюдалось значимых изменений в обеих группах при оценке резервного объема коронарных артерий при первичном осмотре пациентов. В частности, пиковая диастолическая скорость кровотока во время стресс-диастолы при тесте с дипиридамолом передней нисходящей коронарной артерии исходно составляла $88,0 \pm 23,0$ мм рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана и $85,2 \pm 21,3$ мм рт. ст. в группе валсартана. была равна .sm.ust., но статистически значимой разницы между группами не наблюдалось. В то же время самая высокая скорость кровотока в передней нисходящей коронарной артерии в диастолу покоя составляла $61,5 \pm 25$, мм.см.ust при первичном осмотре. была равна и немного превышала показатель в группе валсартана ($59,4 \pm 20,3$ мм рт. ст.), но статистически значимых различий между группами не наблюдалось (0,120). Резервный объем коронарных артерий был немного выше в группе сакубитрила/валсартана, чем в двух группах, но эти различия не были статистически значимыми

(0,064). Кроме того, пиковая диастолическая скорость кровотока в правой коронарной артерии (в состоянии стресса и покоя), а также резервный объем правой коронарной артерии были сопоставимы при первичном обследовании в обеих группах ($P>0,05$). Кроме того, относительный резервный объем коронарных артерий достоверно не различался между группами на исходном уровне (таблица 26).

таблица 26 Оценка коронарного резерва

| Indicators | 1 group=60 | 2 groups=60 | R value |
|---|-------------------|--------------------|----------------|
| VpdPNA (stress)mm.sm.ust. | 88.0±23.0 | 85.2±21.3 | 0.075 |
| VpdPNA (at rest) mm.sm.ust. | 61.5±25.0 | 59.4±20.3 | 0.120 |
| TAZ PNA | 1.6±0.4 | 1.4±0.35 | 0.064 |
| VpdPKA (stress) mm.sm.ust. | 83.2±19.4 | 82.8±17.9 | 0.069 |
| VpdPKA (at rest) mm.sm.ust. | 68.0±16.0 | 65.2±19.4 | 0.058 |
| TAZ PKA | 1.22±0.45 | 1.29±0.6 | 0.075 |
| Относительный резервный объем коронарных артерий | 1.15±0.4 | 1.18±0.6 | 0.125 |

Как видно из таблицы выше, общий и относительный резервный объем коронарных артерий были одинаковыми в обеих группах на исходном уровне.

§3.4. Эффективность, безопасность и влияние на клинические и биохимические параметры 12-недельного лечения сакубитрилом/валсартаном

Применение препарата сакубитрил/валсартан оказало положительное влияние на субъективное состояние пациентов. Особенно этот положительный эффект был выражен у пациентов, страдающих одышкой (таблица 21). В частности, утомляемость снизилась с 78% до 17% у пациентов 1 группы, а в группе валсартана этот показатель увеличился с 83% до 43% ($R<0,05$), то есть в обеих

группах утомляемость достоверно снизилась на фоне лечения, однако при сравнении групп было отмечено, что различия в первой группе были достоверными у пациентов ($R < 0,05$). Кроме того, свистящее дыхание в покое показало существенные изменения у пациентов обеих групп в процессе лечения, в том числе у 48% пациентов в группе сакубитрил/валсартана исходно отмечалось свистящее дыхание в покое, но через 3 месяца лечения свистящее дыхание в покое отмечалось только у 8% пациентов ($R < 0,05$). В группе валсартана 45% пациентов имели хрипы в покое во время первичного осмотра, тогда как только 15% пациентов страдали от этой жалобы во время лечения ($R < 0,05$). Хотя в обеих группах наблюдалось значительное уменьшение жалоб во время лечения, эти изменения были значимыми в группе сакубитрила/валсартана ($R < 0,05$). В группе 1 одышка при нагрузке уменьшилась с 93% до 27%, а в группе 2 — с 85% до 47% ($R < 0,05$). Кроме того, другие субъективные клинические признаки также показали значительные изменения в обеих группах на фоне лечения, однако статистически значимых изменений между группами не наблюдалось ($R > 0,05$). В таблице 27 подробно описано влияние групп сакубитрила/валсартана и валсартана на субъективные жалобы пациентов.

27 таблица

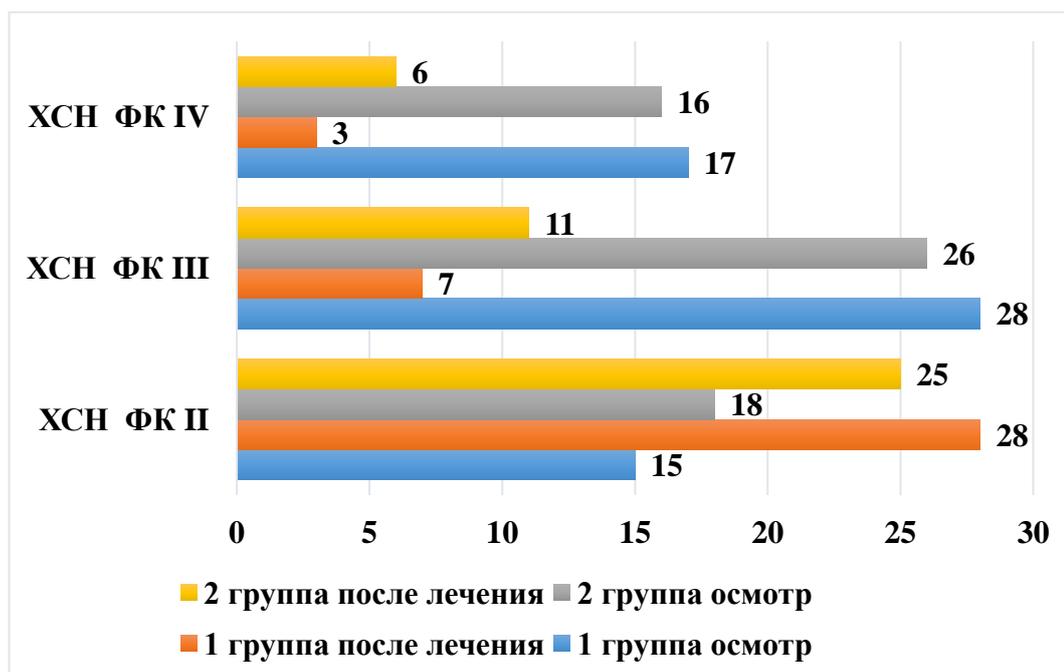
Изменения клинических признаков в группах на фоне лечения

| Показатели | 1 группа (sacubitril/valsartan)n=60 | | 2 группа (valsartan) n=60 | | R value |
|----------------------|--|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------|
| | Initial indicator | Post- treatment performance | Initial indicator | Post- treatment performance | |
| Усталость, n (%) | 47 (78%) | 17 (28%) | 50 (83%) | 26 (43%) | <0.05 |
| Хрипы в покое, n (%) | 29 (48%) | 5 (8%) | 27 (45%) | 9 (15%) | <0.05 |

| | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|-------|
| Одышка при физической нагрузке, n (%) | 56 (93%) | 16 (27%) | 51 (85%) | 28 (47%) | <0.05 |
| Ортопноэ, n (%) | 23 (38%) | 0 (0%) | 21 (35%) | 2 (3%) | >0.05 |
| Отеки, n (%) | 48 (80%) | 3 (5%) | 47 (78%) | 9 (15%) | >0.05 |
| Хрипы в легких, n (%) | 36 (60%) | 7 (12%) | 35 (58%) | 11 (22%) | >0.05 |
| Гепатомегалия, n (%) | 26 (43%) | 11 (18%) | 24 (40%) | 12 (30%) | >0.05 |
| Признаки гемостаза по данным рентгенологического исследования, n (%) | 30 (50%) | 8 (13%) | 29 (48%) | 10 (23%) | >0.05 |

Мы видим, что на фоне лечения у пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика функциональных классов по NYHA. Так, в группе сакубитрила/валсартана изначально у 28% пациентов с IV функциональным классом по NYHA этот показатель снизился до 28%, но после лечения этот показатель снизился до 5%. Кроме того, в группе 1 отмечено достоверное снижение доли пациентов с III функциональным классом по NYHA – с 47% до 12% ($P < 0,05$). Напротив, у пациентов со II функциональным классом по NYHA наблюдается преимущество за счет улучшения более высоких функциональных классов на фоне лечения (с 25% до 47%). Мы наблюдаем улучшение функциональных классов хронической сердечной недостаточности на фоне лечения в обеих группах. В этой группе наблюдается достоверное снижение числа пациентов с IV и III

функциональными классами по NYHA и достоверное увеличение числа пациентов со II функциональными классами на фоне лечения. Однако при сравнении групп мы отметили достоверное влияние группы сакубитрила/валсартана на функциональные классы по NYHA ($R < 0,05$). На рисунке 24 представлена диаграмма изменения функциональных классов на фоне лечения в группах.

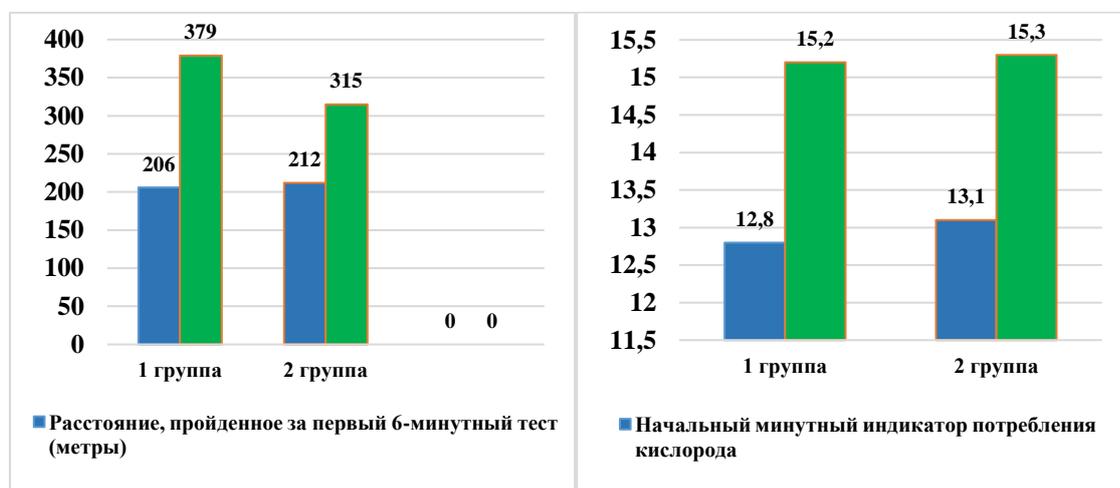


Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

24 изображения. Функциональные классы между группами изменение в фоне лечения

По результатам проведенного у больных 6-минутного теста средняя пройденная дистанция при первом обследовании у больных с хронической сердечной недостаточностью 1 группы составила $206,4 \pm 38,0$ метров, а на фоне лечения толерантность больных к физической нагрузке увеличилась, и средняя пройденная дистанция у больных этой группы составила $379,0 \pm 48,0$ метров. видно, что пройденная дистанция снизилась ($P < 0,05$), тогда как во 2 группе больных при первичном обследовании он преодолел дистанцию

212,5±66,3 метра, а после лечения – 315,0±51,0 метра ($P<0,05$). При этом показатель минутного потребления кислорода при первичном обследовании в группе 1 составил 12,8±6,2 мл/(кг·мин), на фоне лечения достиг 15,2±7,0 мл/(кг·мин) ($P<0,05$), а во 2 группах изменился с 13,1±6,4 мл/(кг·мин) до 15,3±7,6 мл/(кг·мин) ($P<0,05$) (рис. 25). При сравнении групп дистанция 6-минутного теста была достоверно выше в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана ($P<0,05$), но потребность в кислороде в обеих группах была практически одинаковой и между группами разницы не наблюдалось ($P>0,05$).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

25 изображений. Среднее пройденное расстояние и потребность в кислороде у пациентов в 6-минутном тесте в группах лечения.

Анализируя гемодинамические параметры пациентов, систолическое артериальное давление составило 129,6±19,2 мм рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана. с 127,7±21,6 мм.см. и выше. снизилось до 131,6±24,5 мм.см.ст. в группе валсартана. с 129,6±23,5 мм.см. и выше. наблюдалось снижение до Диастолическое артериальное давление также наблюдалось незначительное снижение во время лечения в обеих

группах, в том числе до $78,9 \pm 12,4$ мм.рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана. с $77,8 \pm 12,9$ мм.см.ст. снизилось до $79,0 \pm 14,1$ мм.см.ст. в группе валсартана. с $77,0 \pm 14,1$ мм.см.ст. наблюдалось, но эти изменения не были статистически значимыми внутри групп и между группами ($R > 0,05$). Мы можем наблюдать, что среднее артериальное давление также немного снизилось на фоне лечения в обеих группах, но мы видим, что эти изменения статистически незначимы ($R > 0,05$). Можно наблюдать, что число сердечных сокращений уменьшилось с $85,4 \pm 22,0$ на исходном уровне до $81,1 \pm 21,6$ после лечения в группе сакубитрила/валсартана ($R < 0,05$). В группе валсартана на фоне лечения достоверно снижалось число сердечных сокращений ($R < 0,05$), однако при сравнении групп видно, что это изменение статистически незначимо ($R > 0,05$; таблица 28).

28 таблица

**На фоне лечения в группах САД, ДАД и средней
Изменение АД и ЧСС**

| Показатели | Группа 1 (sacubitril/valsartan) n=60 | | 2группа (valsartan) n=60 | | R value |
|--------------------|--|------------------|--------------------------------|------------------|---------|
| | Начальный показатель | После лечения | Начальный показатель | После лечения | |
| САД, mm.sm.ust. | 129.6 ± 19.2 | 127.7 ± 21.6 | 131.6 ± 24.5 | 129.6 ± 23.5 | >0.05 |
| ДАД, mm.sm.ust. | 78.9 ± 12.4 | 77.8 ± 12.9 | 79.0 ± 14.1 | 77.0 ± 14.1 | >0.05 |

| | | | | | |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| Среднее АД, mm.cm.asl. | 108.8±14.4 | 107.1±14.8 | 109.1±16.2 | 106.1±15.2 | >0.05 |
| ЧСС уд/min | 85.4±22.0 | 81.1±21.6* | 86.6±25.8 | 80.1±25.6* | <0.05 |

При исследовании NT-proBNP и BNP, являющихся биомаркерами хронической сердечной недостаточности, отмечено, что при первичном обследовании у пациентов группы сакубитрил/валсартан уровень NT-proBNP составил 3812±1326 пг/мл, а после лечения его уровень достоверно снизился до 1835±1118 пг/мл (P<0,05). При этом в группе валсартана количество NT-proBNP снизилось с 3612±1287 пг/мл до 2459±1154 пг/мл (P<0,05). Отмечено, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической сердечной недостаточности оказывают положительное влияние как на клинические проявления хронической сердечной недостаточности, так и на биомаркеры. При сравнении влияния лечения на биомаркер NT-proBNP между группами мы увидели, что группа 1 сакубитрил/валсартан значительно снизила этот биомаркер по сравнению с группой валсартана (0,012). When both groups were examined for the effect on the mean plasma concentration of BNP, a biomarker of CHF, it was found that BNP concentration changed from 512±46 pg/ml to 375±39 pg/ml in the sacubitril/valsartan group, and from 498±52 pg/ml to 412±49 pg/ml in the valsartan group. we can observe (P<0.05). When comparing the groups, we can observe that group 1 had a significant effect on BNP than group 2 (R=0.024; Table 29).

29 таблица

NT-proBNP, количество BNP в группах.

| Показатель | Группа 1(sacubitril/valsartan) n=60 | | 2 группа (valsartan) n=60 | | R value |
|------------|---|------------------|---------------------------------|------------------|---------|
| | Начальный показатель | После лечения | Начальный показатель | После лечения | |
| NT-proBNP | 3812±1326 | 1835±1118* | 3612±1287 | 2459±1154* | 0.012* |
| BNP | 512±46 | 375±39* | 498±52 | 412±49* | 0.024* |

Note: * $r < 0.05$ – when compared with the phenotype of patients with reduced firing fraction;

Table 30 shows the effects of sacubitril/valsartan and valsartan groups on lipid parameters. As can be seen from the table, treatment with sacubitril/valsartan and valsartan had no significant effect on lipid parameters ($P > 0.05$).

30 tables

Quantification of lipid parameters between the initial groups.

| Показатель | 1 группа (sacubitril/valsartan) n=60 | | 2 группа (valsartan) n=60 | | R value |
|-----------------------------|--|------------------|------------------------------|------------------|------------|
| | Начальный показатель | После лечения | Начальный показатель | После лечения | |
| Общий холестерин, mmol/l | 5.1±1.7 | 3.8±1.3 | 4.9±1.9 | 3.5±1.5 | 0.125 |

| | | | | | |
|-------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Триглицериды, mmol/l | 3.5±1.6 | 2.1±1.8 | 3.7±2.0 | 2.2±1.8 | 0.450 |
| ЛПНП, mmol/l | 3.1±1.9 | 2.0±1.5 | 3.2±2.0 | 2.4±2.1 | 0.168 |
| ЛПВП, mmol/l | 1.2±0.6 | 1.1±0.9 | 1.1±0.8 | 1.0±0.7 | 0.250 |

При оценке функции почек уровень мочевины в крови в группе сакубитрила/валсартана снизился с $9,0 \pm 4,6$ ммоль/л до $8,7 \pm 4,2$ ммоль/л и с $8,9 \pm 4,8$ ммоль/л в группе валсартана. Мы можем наблюдать его изменение на $6 \pm 4,4$ ммоль/л ($R > 0,05$). Количество креатинина в группах снизилось со $121,0 \pm 24,4$ ммоль/л до $115,0 \pm 22,4$ ммоль/л в группе 1 и со $118,0 \pm 21,9$ ммоль/л до 115 , Мы можем наблюдать его снижение до $0 \pm 20,4$ ммоль/л. При сравнении групп мы можем наблюдать, что не было значимого влияния ни на мочевины, ни на креатинин между ними ($R > 0,05$). Хотя скорость клубочковой фильтрации несколько увеличилась в обеих группах лечения, существенной разницы между ними не было ($R > 0,05$). При применении препаратов сакубитрил/валсартан и валсартан в дополнение к стандартному лечению у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверного влияния препаратов на показатели печеночных ферментов на фоне лечения и между группами не наблюдалось ($R > 0,05$; табл. 31).

31 таблица

Indicators of kidney and liver function

| Indicators | Group 1 (sacubitril/valsartan) n=60 | | 2 groups (valsartan) n=60 | | R value |
|-------------------------------------|---|------------------|---------------------------------|------------------|---------|
| | Начальный показатель | После лечения | Начальный показатель | После лечения | |
| мочевина, mmol/l | 9.0±4.6 | 7.8±4.2 | 8.9±4.8 | 8.0±4.4 | >0.05 |
| креатинин, μmol/l | 121.0±24.4 | 115.0±22.4 | 118.0±21.9 | 115.0±20.4 | >0.05 |
| СКФ, ml/min, 1.73 m ² | 48.0±12.5 | 50.0±12.8 | 49.2±12.0 | 51.0±12.2 | >0.05 |
| АЛТ, ED/l | 22.4±9.2 | 20.4±9.8 | 25.1±7.4 | 22.0±7.2 | >0.05 |
| АСТ, ED/l | 24.8±14.0 | 21.2±14.9 | 26.4±12.2 | 25.4±14.2 | >0.05 |
| Билирубин, μmol/l | 22.15±10.4 | 20.10±10.9 | 18.4±8.9 | 18.4±8.6 | >0.05 |

При оценке показателей общего анализа крови можно отметить отсутствие значимых изменений на фоне лечения в группах сакубитрил/валсартан и валсартан ($R > 0,05$). При изучении влияния групп на уровень S-реактивного белка наблюдалась значимая разница между группами ($R = 0,02$). В частности, уровень С-реактивного белка снизился с $18,2 \pm 5,8$ г/л до $11,0 \pm 5,3$ г/л в группе сакубитрил/валсартан и с $20,0 \pm 8,0$ г/л до 16 г/л в группе валсартана. Отмечено его снижение на $4 \pm 8,7$ г/л ($P < 0,05$). Влияние групп сакубитрил/валсартан и валсартана на результаты общего анализа крови подробно представлено в таблице 32.

32 таблица

Исходные гематологические показатели пациентов

| Indicators | Группа 1 (sacubitril/valsartan) n=60 | | 2 группа (valsartan) n=60 | | R value |
|-----------------------|--|------------------|---------------------------------|------------------|---------|
| | Начальный показатель | После лечения | Начальный показатель | После лечения | |
| Гемоглобин, g/ml | 138.0±26.2 | 137.0±28.2 | 135.7±24.7 | 135.7±24.7 | 0.24 |
| Эритроцит, 10*12/l | 4.3±2.0 | 4.2±2.4 | 4.1±1.8 | 4.0±1.2 | 0.38 |
| Тромбоцит, 10*9/l | 212.0±42.5 | 219.0±46.4 | 210.4±48.9 | 214.4±45.6 | 0.27 |
| Гематокрит, % | 40.0±8.1 | 39.1±8.6 | 37.4±7.5 | 35.4±7.6 | 0.36 |
| Лейкоцит, 10*9/l | 5.6±2.2 | 5.9±2.3 | 5.7±1.9 | 5.6±1.8 | 0.54 |
| СРБ, g/l | 18.2±5.8 | 11.0±5.3* | 20.0±8.0 | 16.4±8.7* | 0.02** |

Примечание: *статистически значимая разница при $p < 0,05$;

** $p < 0,05$ при сравнении групп.

83.5. Влияние 12-недельного лечения сакубитрилом/валсартаном на параметры центральной и периферической гемодинамики, объем резерва миокарда и жизнеспособность

Лечение сакубитрилом/валсартаном привело к изменению размера левого желудочка с $43,0 \pm 4,5$ мм до $41,2 \pm 3,6$ мм, в то время как лечение валсартаном привело к изменению с $42,5 \pm 4,9$ мм до $40,5 \pm 4,7$ мм.

Хотя объём левой доли несколько уменьшился в обеих группах через 3

месяца лечения, разница между ними не была статистически значимой ($P > 0,05$). В результате лечения комбинацией сакубитрила/валсартана можно отметить значительное уменьшение конечно-диастолического размера левого желудочка (с $66,3 \pm 17,4$ мм до $61,1 \pm 16,2$ мм). В группе валсартана, хотя и наблюдалось уменьшение конечно-диастолического размера левого желудочка на фоне лечения, это изменение было статистически незначимым (с $69,4 \pm 18,2$ мм до $67,8 \pm 17,4$ мм, $R > 0,05$). При сравнении групп по влиянию на конечно-диастолический размер левого желудочка отмечено, что эффект 1 группы был статистически значимым ($P = 0,043$). При оценке влияния групп на конечно-систолический размер левого желудочка можно отметить значительное изменение у пациентов в группе сакубитрила/валсартана (с $54,2 \pm 14,5$ мм до $50,1 \pm 14,0$ мм против с $58,4 \pm 15,5$ мм до $56,2 \pm 14,8$ мм, $R < 0,05$). Фракция выброса левого желудочка достоверно улучшилась у пациентов обеих групп (с $42,2 \pm 12,0\%$ до $49,8 \pm 13,2\%$ против с $43,1 \pm 11,9\%$ до $47,3 \pm 14,2\%$, $R < 0,05$; 24 изображения). При оценке влияния групп на линейную интегральную скорость оттока левого желудочка достоверной разницы между фоном лечения и группами не выявлено ($14,0 \pm 4,6$ см против $12,6 \pm 4,6$ см против $12,1 \pm 4,4$ см против $11,7 \pm 4,3$ см, $p > 0,05$). При оценке конечно-диастолического объема левого желудочка можно отметить, что в группе сакубитрила/валсартана этот показатель достоверно изменился на фоне лечения (со $136,0 \pm 41,5$ мл/м² до $112,0 \pm 46,5$ мл/м² против $144,0 \pm 43,8$ мл/м² до $134,0 \pm 42,6$ мл/м², $r < 0,05$; 30 таблица). Несмотря на то, что пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали терапию сакубитрилом/валсартаном и

валсартаном, систолическая экскурсия трикуспидального клапана, максимальная скорость движения петли трикуспидального клапана и систолическое артериальное давление в легочной артерии несколько изменились, однако значимых изменений внутри групп и между ними в результате лечения не наблюдалось ($P > 0,05$). На фоне лечения сакубитрилом/валсартаном наблюдалось значительное снижение E/e' (с $17,2 \pm 6,6$ до $14,1 \pm 6,9$; $R > 0,05$), однако в группе валсартана эти изменения были статистически незначимыми ($18,3 \pm 7,0$ до $17,0 \pm 7,5$; $P < 0,05$). Было установлено, что изменение E/A было незначительным внутри групп и между ними на фоне лечения ($1,6 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 0,5$ против $1,8 \pm 0,6$ до $1,5 \pm 0,4$ га, $R = 0,090$; 30 таблиц). При оценке величины межжелудочкового барьера, величины толщины левого желудочка и индекса массы левого желудочка можно определить, что достоверного изменения этих показателей на фоне лечения не произошло ($P > 0,05$). Однако можно наблюдать, что суммарный индекс сократимости левого желудочка изменялся по-разному в группах на фоне лечения. В том числе можно наблюдать, что в группе сакубитрила/валсартана суммарный индекс сократимости левого желудочка увеличился с исходных $2,98 \pm 0,49$ до $3,62 \pm 0,72$ через 3 месяца лечения ($P < 0,05$). В группе валсартана, хотя суммарный индекс сократимости левого желудочка увеличился, это изменение было статистически недостоверным ($P > 0,05$). Кроме того, мы можем наблюдать, что комбинация сакубитрила/валсартана значительно улучшила суммарный индекс сократимости левого желудочка после стресс-эхокардиографии с добутамином по сравнению с группой валсартана ($P < 0,05$). В таблице 33

представлены показатели центральной и периферической гемодинамики у пациентов обеих групп на фоне лечения.

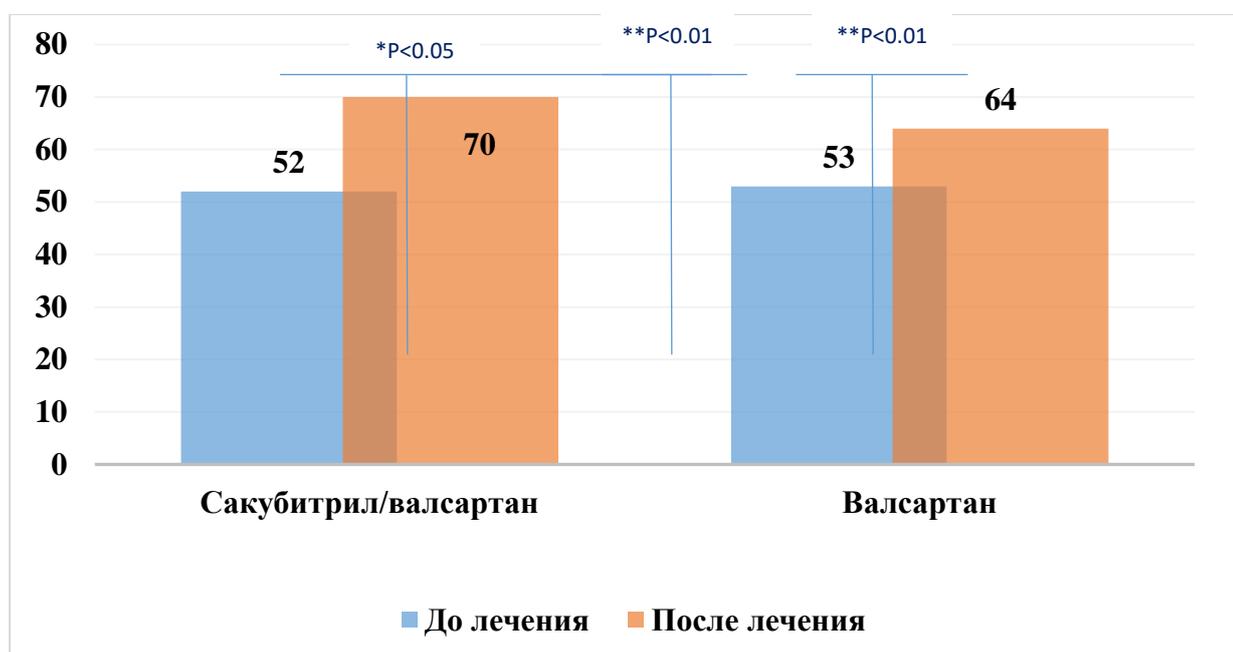
При наблюдении за пациентами в группах
эхокардиографические показатели

| Показатели | Группа 1 (sacubitril/valsartan) n=60 | | 2 группа (valsartan) n=60 | | R value |
|---|--|------------------|---------------------------------|------------------|---------|
| | Начальны й показател ь | После лечения | Начальны й показател ь | После лечения | |
| ЛП, mm | 43.0±4.5 | 41.2±3.6 | 42.5±4.9 | 40.5±4.7 | 0.198 |
| ЛЖ КДР, mm | 66.3±17.4 | 61.1±16.2* | 69.4±18.2 | 67.8±17.4 | 0.043** |
| ЛЖ ССР', mm | 54.2±14.5 | 50.1±14.0* | 58.4±15.5 | 56.2±14.8 | 0.036** |
| ЛЖ ФВ,, % | 42.2±12.0 | 49.8±13.2* | 43.1±11.9 | 47.3±14.2* | 0.048** |
| Линейная интегральная скорость выхода ЛЖ, cm | 14.0±4.6 | 12.6±4.6 | 12.1±4.4 | 11.7±4.3 | 0.245 |
| ЛЖ СДН, ml/m2 | 136.0±41.5 | 112.0±46.5* | 144.0±43.8 | 134.0±42.6 | 0.038 |
| Оценка систолической экскурсии трехстворчатого клапана (TAPSE), mm | 18.1±4.7 | 17.8±4.9 | 15.4±4.3 | 16.2±4.6 | 0.070 |

| | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|--------|
| Трехслойная максимальная скорость, m/s | 3.3±1.2 | 3.1±1.2 | 3.6±1.4 | 3.2±1.5 | 0.278 |
| Систолическое давление в легочной артерии, mm.sm.ust. | 18.1±6.7 | 16.2±7.1 | 19.8±6.9 | 17.9±8.1 | 0.249 |
| E/e | 17.2±6.6 | 14.1±6.9* | 18.3±7.0 | 17.0±7.5 | 0.045 |
| E/A | 1.6±0.5 | 1.4±0.5 | 1.8±0.6 | 1.5±0.4 | 0.090 |
| Индекс массы левого желудочка, mm | 1.29±0.36 | 1.25±0.39 | 1.25±0.35 | 1.21±0.38 | 0.210 |
| Размер толщины задней стенки левого желудочка, mm | 1.28±0.38 | 1.31±0.41 | 1.19±0.33 | 1.20±0.36 | 0.218 |
| Индекс массы левого желудочка, g/m ² | 124.4±32.5 | 122.2±35.5 | 122.4±35.0 | 122.4±37.0 | 0.172 |
| Суммарный индекс сократимости левого желудочка | 2.98±0.49 | 3.62±0.72* | 2.79±0.46 | 2.85±0.51 | 0.03** |
| Суммарный индекс | 2.2±0.69 | 3.0±0.82* | 2.3±0.68 | 2.7±0.68 | 0.04** |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| сократимости левого желудочка после стресс- эхокардиографии с добутамином | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|

Примечание: *статистически значимая разница при $r < 0,05$; **группы $r < 0,01$ достоверная разница при сравнении.

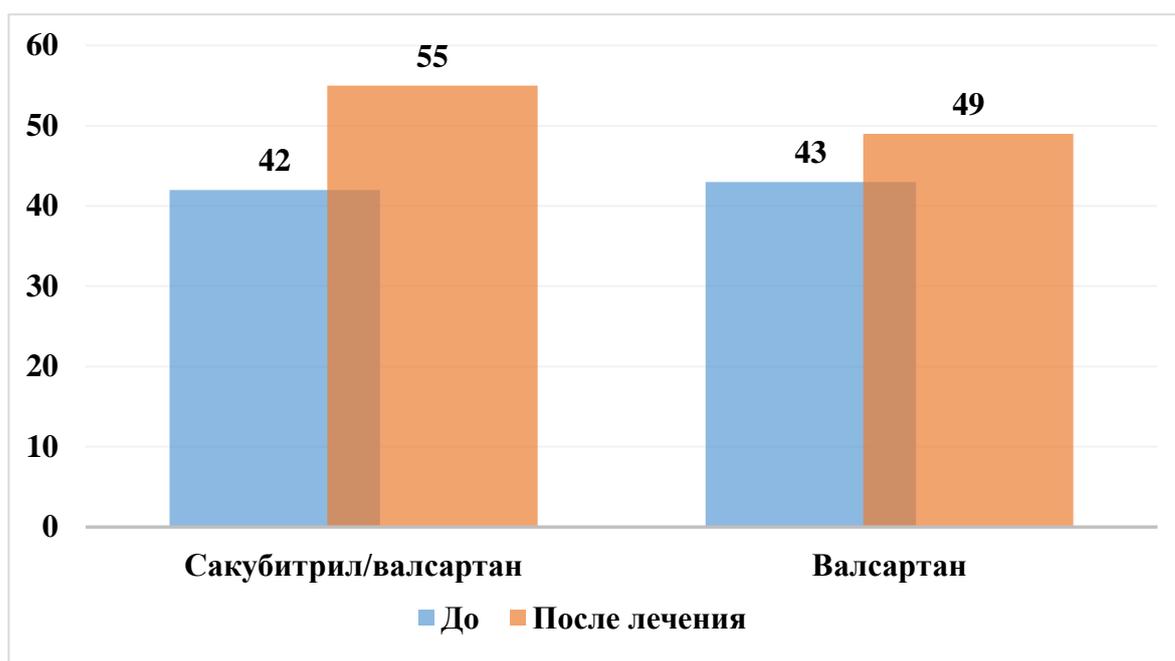


Примечание: *статистически значимая разница при $r < 0,05$; ** $r < 0,01$ достоверная разница при сравнении групп.

26 изображений. Изменения доли выстрелов в группах лечения.

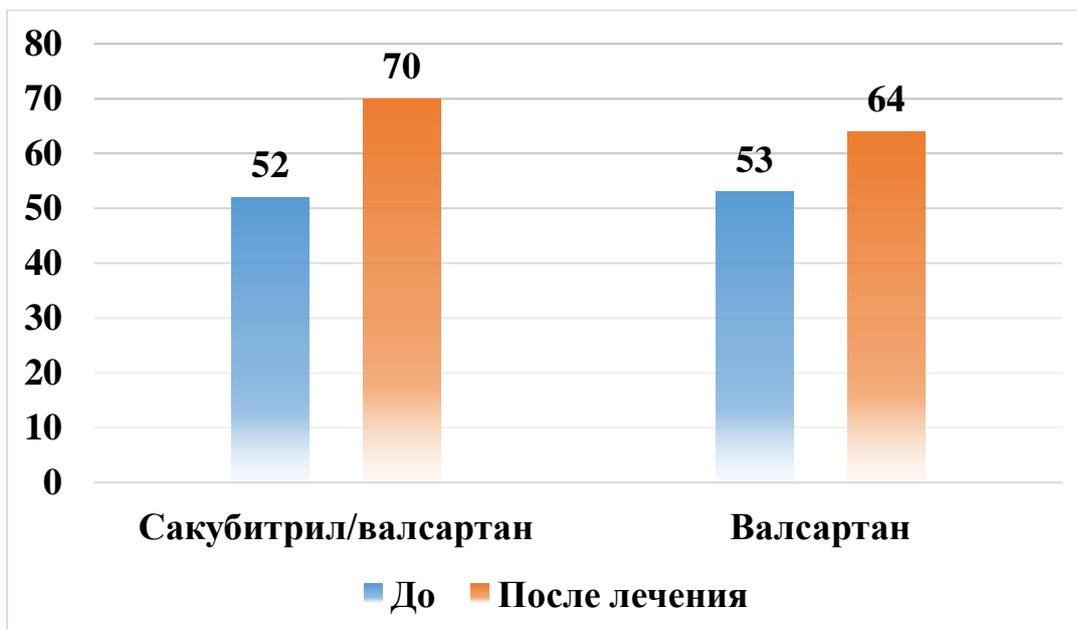
Кроме того, отдельно изучалось влияние групп сакубитрила/валсартана и валсартана на фракцию выброса и объём выброса в фенотипических группах хронической сердечной недостаточности, разделённых по фракциям выброса (рисунки 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

На рисунке 26 показано, что комбинация сакубитрила/валсартана достоверно увеличивает фракцию выброса по сравнению с комбинацией валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСН) ($P < 0,05$). Кроме того, мы видим, что комбинация сакубитрила/валсартана достоверно увеличивает фракцию выброса (31%) у пациентов с ХСН по сравнению с группой валсартана ($P < 0,05$; рисунок 27).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

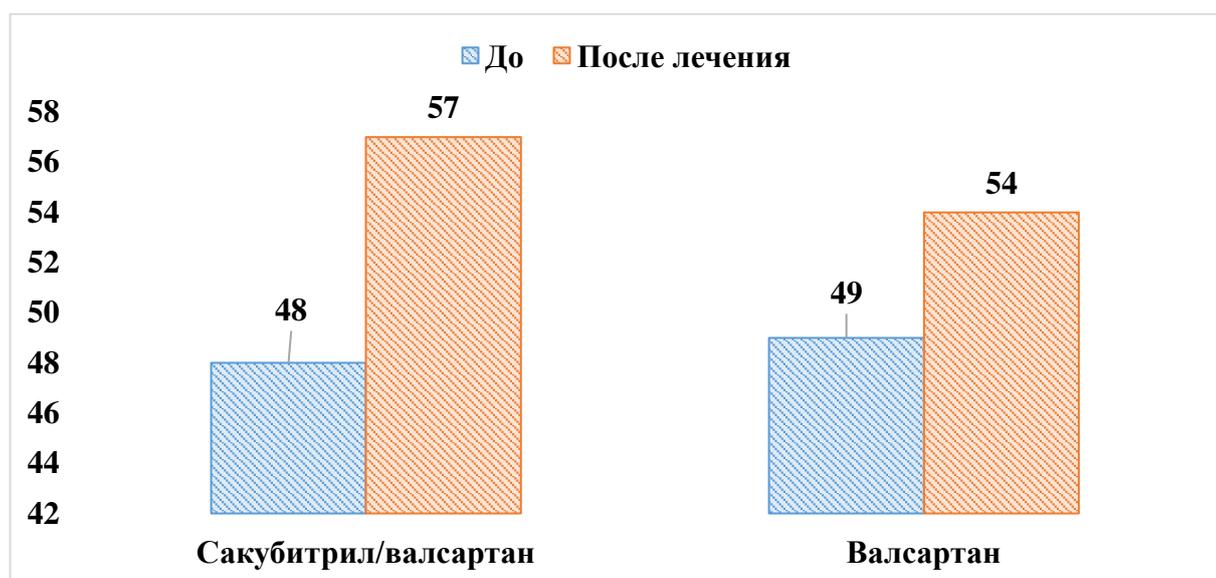
27 изображений. Влияние групп на объём выделения (мл) в подгруппе пациентов с ЭФХСН на фоне лечения.



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

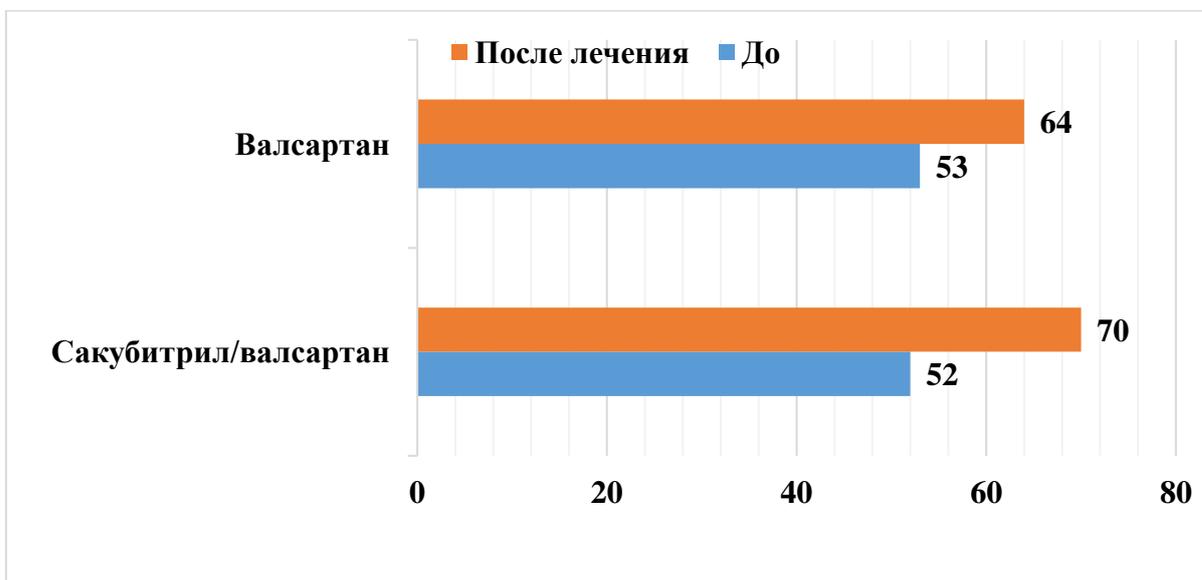
28 изображений. Влияние групп на фракцию активации (%) в подгруппе пациентов с ЭФХФ на фоне лечения.

Кроме того, комбинация сакубитрила/валсартана превосходила группу валсартана в улучшении фракции выброса и фракции выброса даже у пациентов с незначительно сниженной фракцией выброса ($R < 0,05$; рис. 29, 30).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

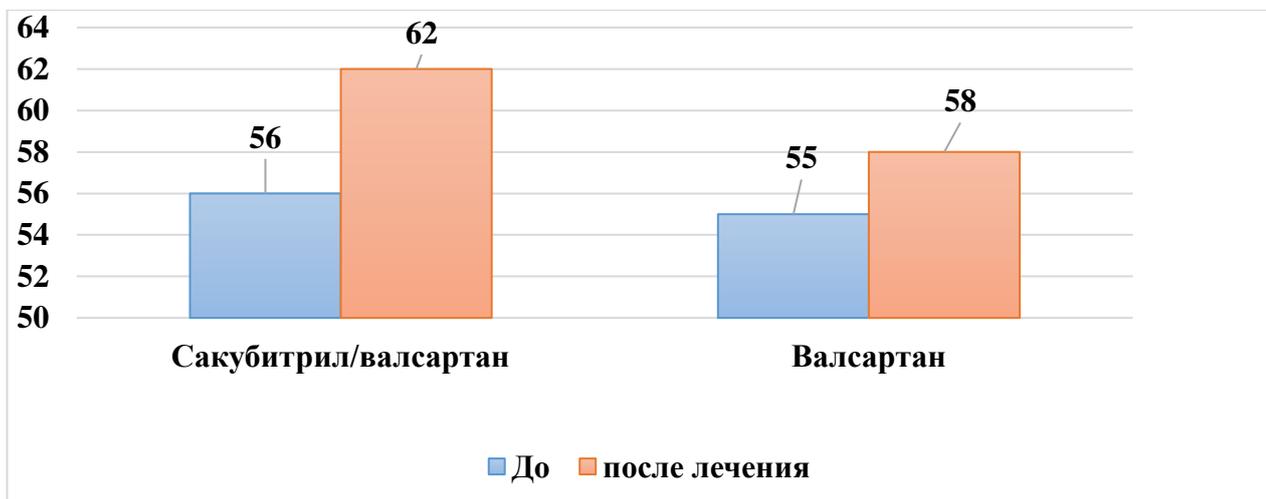
29 изображений. Влияние групп на ударный объём (мл) в подгруппе пациентов с АЭФХСН на фоне лечения.



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

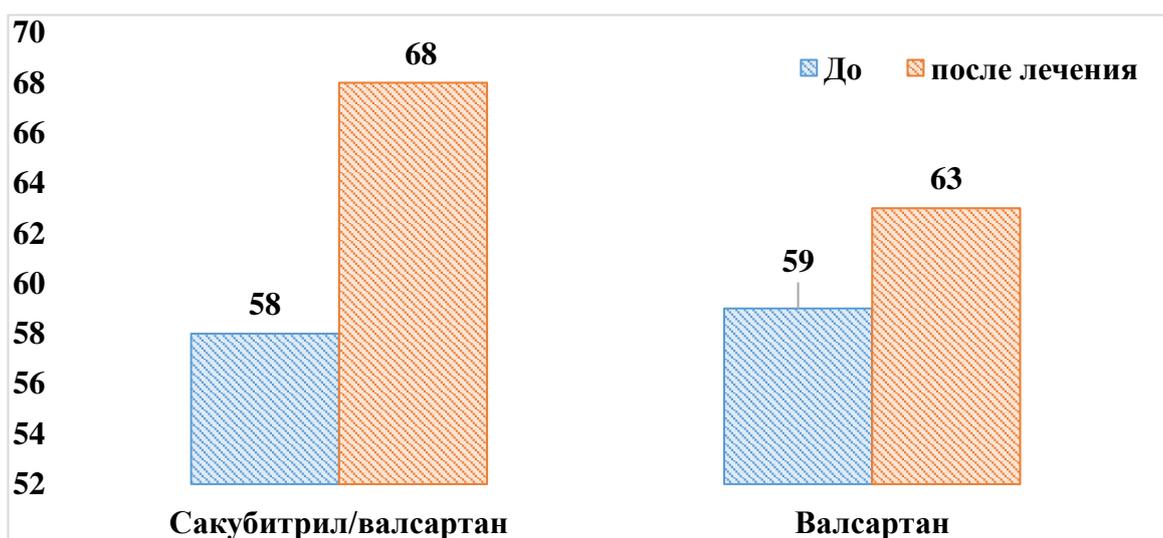
30 рисунок. Влияние групп на долю импульсов (%) в подгруппе пациентов с АЕФСНФ на фоне лечения.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса комбинация сакубитрила/валсартана и комбинация валсартана продемонстрировали положительный эффект в виде улучшения фракции выброса и объёма выброса через 3 месяца лечения. Однако эти изменения не были статистически значимыми ($R > 0,05$). При сравнении групп статистически значимых изменений не наблюдалось ($R > 0,05$; Рисунок 31, Рисунок 32).



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

31 фото. Влияние групп на ударный объём (мл) в подгруппе пациентов с ОФСГФ через 3 месяца лечения..



Примечание: статистически значимая разница при $R < 0,05$.

32 изображения. Влияние групп на фракцию активации (%) в подгруппе пациентов с ОФКГЛ после 3 месяцев лечения.

Можно отметить, что значимые изменения были отмечены в группе сакубитрила/валсартана при оценке объема коронарного резерва пациентов в группах фонового лечения. В частности, наибольшая скорость кровотока в диастолу во время нагрузки с дипиридамовым тестом передней нисходящей коронарной артерии

составила $88,0 \pm 23,0$ мм.см.гл. в группе сакубитрила/валсартана. с $96,0 \pm 23,0$ мм.см.гл. ($P < 0,05$), а в группе валсартана она составила $85,2 \pm 21,3$ мм.см.гл. с $89,2 \pm 21,3$ мм.см.гл. можно отметить, что она увеличилась до ($P < 0,05$). При сравнении групп было отмечено, что изменения в первой группе были значимыми ($R = 0,045$). Кроме того, пиковая скорость кровотока в передней нисходящей коронарной артерии во время диастолы покоя составила $61,5 \pm 25,0$ мм рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана. В группе сакубитрила/валсартана она изменилась с $62,6 \pm 25,0$ мм рт. ст. до $59,4 \pm 20,3$ мм рт. ст. в группе сакубитрила. Она изменилась незначительно с $60,2 \pm 20,3$ мм рт. ст. ($P > 0,05$). Можно отметить, что резервный объём коронарной артерии значительно изменился в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с двумя группами ($R=0,021$). Кроме того, пиковая скорость кровотока в правой коронарной артерии во время стрессовой диастолы изменилась с $83,2 \pm 19,4$ мм рт. ст. до $89,2 \pm 19,4$ мм рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана, в то время как в группе валсартана она составила $82,8 \pm 17,9$ мм.см.ст. с $83,8 \pm 18,2$ мм.см.ст. и выше. мы можем наблюдать, что она изменилась на ($P > 0,05$). Диастолическая пиковая скорость кровотока в покое в правой коронарной артерии снизилась с $68,0 \pm 16,0$ мм рт. ст. до $69,0 \pm 16,0$ мм рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана. изменилась до $65,2 \pm 19,4$ мм.см.ст. в группе валсартана. с $64,1 \pm 19,6$ мм.см.ст. Отмечено изменение относительного резервного объема коронарных артерий ($P > 0,05$). Кроме того, можно отметить, что относительный резервный объем коронарных артерий также достоверно изменился на фоне терапии

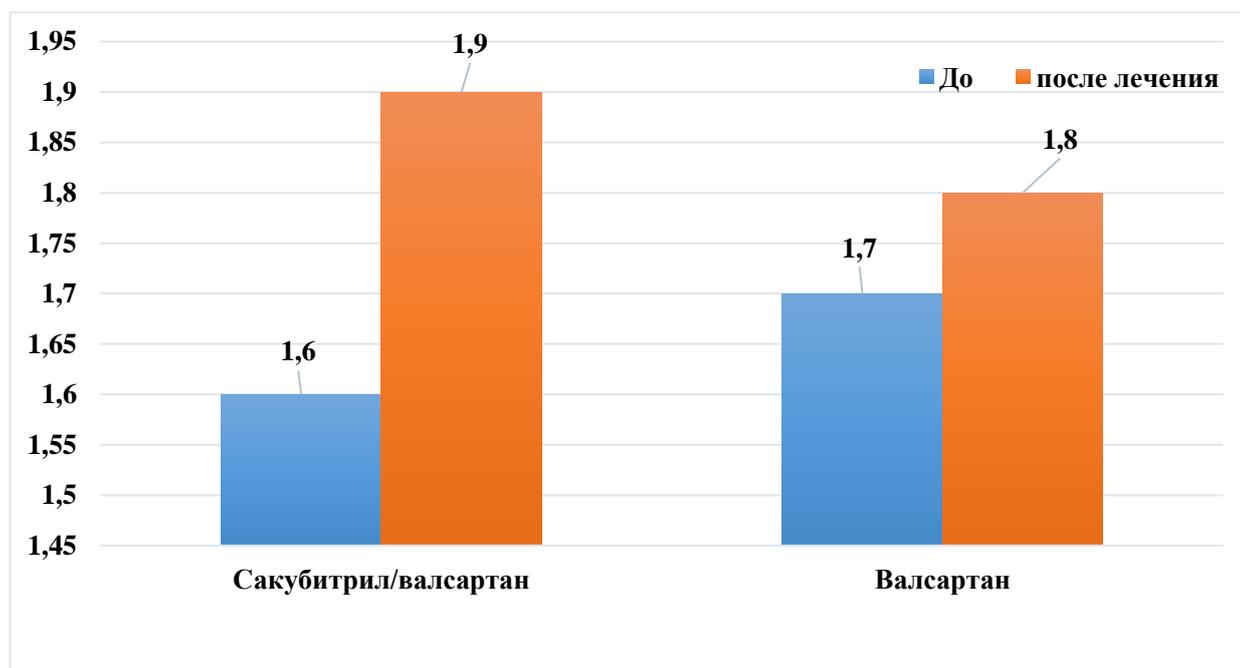
сакубитрилом/валсартаном в группах (с $1,15 \pm 0,4$ до $1,23 \pm 0,4$ против с $1,11 \pm 0,6$ до $1,15 \pm 0,6$, $R=0,048$; 34 таблицы)..

Оценка коронарного резерва

| Indicators | Группа1 (sacubitril/valsartan) n=60 | | 2 группа (valsartan) n=60 | | R value |
|---|---|------------------|---------------------------------|------------------|---------|
| | Начальный показатель | После лечения | Начальный показатель | После лечения | |
| VpdPNA (stress)mm.sm.ust. | 88.0±23.0 | 96.0±23.0* | 85.2±21.3 | 89.2±21.3 | 0.045 |
| VpdPNA (at rest) mm.sm.ust. | 61.5±25.0 | 62.6±25.0 | 59.4±20.3 | 60.2±20.3 | 0.120 |
| TAZ PNA | 1.4±0.4 | 1.54±0.60* | 1.4±0.35 | 1.5±0.38 | 0.021 |
| VpdPKA (stress) mm.sm.ust. | 83.2±19.4 | 89.2±19.4 | 82.8±17.9 | 83.8±18.2 | 0.069 |
| VpdPKA (at rest) mm.sm.ust. | 68.0±16.0 | 69.0±16.0 | 65.2±19.4 | 64.1±19.6 | 0.058 |
| TAZ PKA | 1.22±0.45 | 1.29±0.48* | 1.26±0.6 | 1.30±0.71 | 0.035 |
| Относительный резервный объем коронарных артерий | 1.15±0.4 | 1.23±0.4* | 1.11±0.6 | 1.15±0.6 | 0.048 |

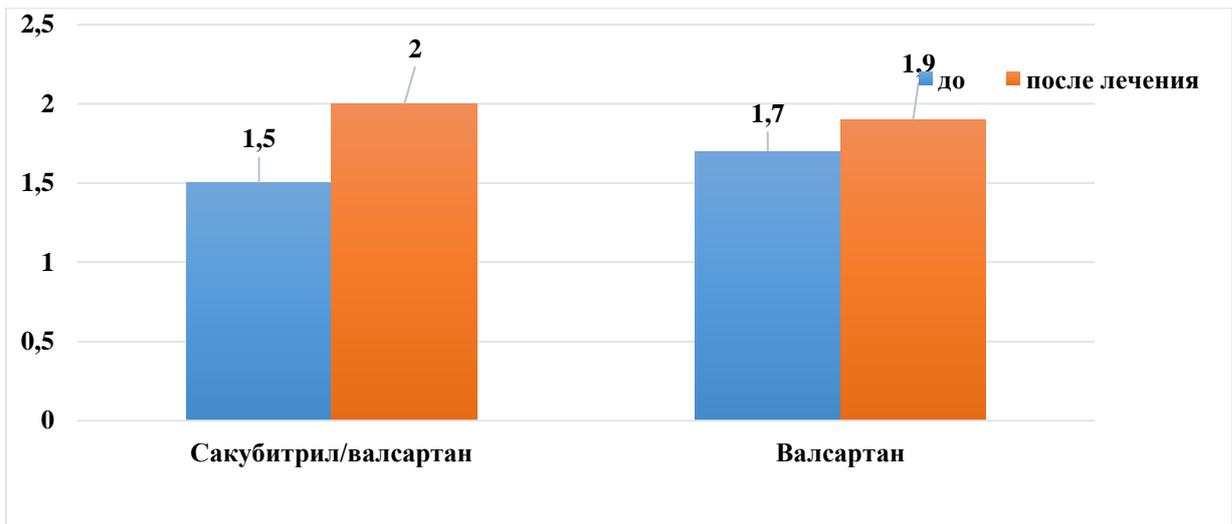
Note: statistically significant difference when * $r < 0.05$; Vpd is the highest blood flow rate (pressure) in diastole; PNA - anterior descending artery; TAZ - reserve volume of coronary artery; PKA - right coronary artery.

Как видно из таблицы выше, общий и относительный резервный объём коронарных артерий были значительно увеличены в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой валсартана, хотя обе группы показали схожие результаты при первичном обследовании. Кроме того, отдельно анализировалось влияние терапии сакубитрилом/валсартаном и валсартаном на резерв миокарда и фенотипы фракции выброса при хронической сердечной недостаточности. Анализ показал, что группа сакубитрила/валсартана улучшила резервный объём коронарных артерий в подгруппе пациентов с EFCHF и AEFCHF при ХСН, однако изменение фракции выброса при OFCCHF было несколько лучше в обеих группах, без существенной разницы между группами (рисунки 33,34,35).



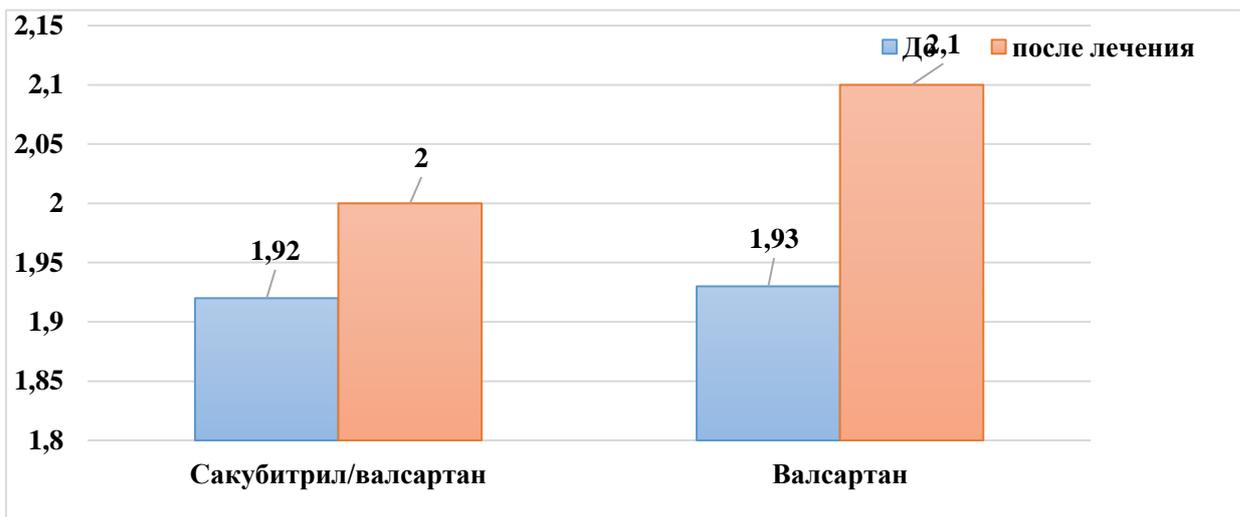
Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

33 рисунок. Изменения резервного объема коронарных артерий (EFCHF)



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

34 рисунок. Изменения резервного объема коронарных артерий при АЕФХСН



Примечание: статистически значимая разница при $p < 0,05$.

35 рисунок. Изменения резервного объема коронарных артерий при ХСН

Влияние комбинации сакубитрил/валсартан на объём коронарного резерва свидетельствует об определённом преимуществе этого препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Улучшение объёма коронарного резерва при ХСН, наблюдаемое при применении этого препарата, как при ЭФХСН, так и при ЭФХСН, свидетельствует о

превосходстве сакубитрила/валсартана, а у пациентов с ОФХСН обе группы эффективно улучшают объём коронарного резерва. При отдельном гендерном анализе статистически значимых различий между мужчинами и женщинами при всех формах хронической сердечной недостаточности не выявлено ($P > 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alyavi B.A., Muminov Sh.K.. Vliyanie sakubitriila na process stanovleniya i progressirovaniya XBP u bolnyx IBS // Evraziyskiy vestnik pediatrii. — 2020; 4 (7): 32-39

2. Galochkin S.A, Lukina O.I., Meray I.A, Villevalde S.V., Kobalava J.D. Experience of hospital initiation of sacubitril/valsartan in patients after episodic decompensation of cardiac insufficiency. *Cardiology*. 2018. T58. No. S5. C.60–64.

3. Kobalava J.D., Villevalde S.V., Lukina O.I. Breakthrough and treatment of patients with heart failure with low fractional vibration: the clinical significance of the PARADIGM-HF study. *Cardiology*. 2017. No. 2. S. 76–82

4. Kobalava J.D., Villevalde S.V., Meray I.A, Lukina O.I. Effect of sacubitril/valsartan on natriuresis, diuresis and level of arterial pressure in patients with arterial hypertension. *Rational pharmacotherapy and cardiology*. 2017. T13. No. 3. S 370–377.

5. Kobalava J.D., Villevalde S.V., Meray I.A, Shkolnikova E.E., Lukina O.I. Effects of sacubitril/valsartan on parameters of arterial rigidity and left-ventricular-arterial coupling in patients with heart failure and low fractional vibration. *Ratsionalnaya farmacoterapiya v kardiologii*. 2018. T14. No. 2. S 210–216.

6. Kopeva K.V. Autoreferat na temu Rol GPG 2 v prognozirovanii razvitiya devechnosudistykh oslojnenii i vybostrategii terapii u bolnykh kronicheskoy koredechnoi destatochnostyu ishemicheskogo genesis s i bez narusheniy glyvodnogo mena// 2018, Tomsk

7. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii

OSSN – RKO – RNMOT. Heart failure: chronic (XSN) and acute decompensated (ODSN). Diagnostics, prevention and treatment. Cardiology. 2018. T. 58(6S). S. 8–158.

8. Shlyakhto E.V. "Cardiology" National leadership 2 oe izdanie Moskva izdatelskaya group "GEOTAR-Media" 2019, str. 628-689

9. Iqbol Adilova, Gulnoza Akbarova "Effective effect of sacubitril/valsartan on left ventricular systolic function in heart failure and low fractional patients" - Society and innovations Special IsCHF - 4 (2021) / ISSN 2181-1415

10. Tashkenbaeva NF, Trigulova R.Kh., Khalikova AO, Mukhtarova Sh.Sh. Mechanisms of formation of heart dysfunction and the application of sakubutri/valsartan in diabetes mellitus. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol 2., isCHF 2, pp 34-38.

11. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet. 2015 Feb 28;385(9970):812–24.

12. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1859-922.

13. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2019;139:e56-528.

14. Ionescu RF, Cretoiu SM. MicroRNAs as monitoring markers for right-sided heart failure and congestive hepatopathy. J Med Life. 2021 Mar-

Apr;14(2):142-147. doi: 10.25122/jml-2021-0071. PMID: 34104236; PMCID: PMC8169151.

15. P. Ponikowski, AA Voors, SD Anker et al., "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure," *European Heart Journal*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200, 2016.

16. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* (2016) 13:28–35. doi: 10.1038/nrcardio.2015.134

17. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Reviews* 2017;3:7-11.

18. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS (2019) Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 21:1169–1186

19. Filippatos G, Farmakis D, Bistola V, Karavidas A, Mebazaa A, Maggioni AP, Parissis J (2014) Temporal trends in epidemiology, clinical presentation and management of acute heart failure: results from the Greek cohorts of the Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment and the European Society of Cardiology Heart Failure pilot survey. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.*

20. Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: definition, classification

and epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385–92.

21. Andronic AA, Mihaila S, Cinteza M. Heart Failure with mid-range ejection fraction – a new category of heart failure or still a gray zone. *Maedica (Bucur)* 2016;11:320–4.

22. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *Lancet*, vol. 390, no. 10100, pp. 1211–1259, 2017.

23. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* (2015) 385:117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2

24. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146–603.

25. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2017;5:e665-72.

26. MacDonald MR, Tay WT, Teng TK, et al. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. *J Am Heart Assoc*

2020;9:e012199.

27. Hao G, Wang X, Chen Z, Zhang L, Zhang Y, Wei B, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension survey, 2012-2015. *Eur J Heart Failure*. (2019) 21:1329–37. doi: 10.1002/ejhf.1629

28. Gedela M, Khan M, Jonsson O. Heart Failure. *SD Med*. 2015 Sep;68(9):403-5, 407-9.

29. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009 Sep;122(9):857–65.

30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.

31. Fomin I. V. Ageev F.T. i saavt. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. V kn.: Chronic heart failure. M.: GEOTAR-Media, 2010: 7-77.

32. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. 20-Year Trends in Cause-Specific Heart Failure Outcomes by Sex, Socioeconomic Status, and Place of Diagnosis: A Population-Based Study. *Lancet Public Health* 2019;4:e406-20.

33. Coronel, R., de Groot, JR, & van Lieshout, JJ (2001). Defining heart failure. *Cardiovascular research*, 50(3), 419–422.

34. Ionescu RF, Cretoiu SM. MicroRNAs as monitoring markers for right-sided heart failure and congestive hepatopathy. *J Med Life*. 2021 Mar-Apr;14(2):142-147.

35. Tan LB, Williams SG, Tan DK et al. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:217–228.

36. Metra, M., & Teerlink, JR (2017). Heart failure. *Lancet (London, England)*, 390(10106), 1981–1995.

37. Yancy, CW, Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, DE, Jr, Colvin, MM, Drazner, MH, Filippatos, GS, Fonarow, GC, Givertz, MM, Hollenberg, SM, Lindenfeld. , J., Masoudi, FA, McBride, PE, Peterson, PN, Stevenson, LW, & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFCA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 136(6), e137–e161.

38. Pfeffer, MA, Shah, AM, & Borlaug, BA (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation research*, 124(11), 1598–1617.

39. Crespo-Leiro, MG, Metra, M., Lund, LH, Milicic, D., Costanzo, MR, Filippatos, G., Gustafsson, F., Tsui, S., Barge-Caballero, E., De Jonge, N. , Frigerio, M., Hamdan, R., Hasin, T., Hülsmann, M., Nalbantgil, S., Potena, L., Bauersachs, J., Gkouziouta, A., Ruhparwar, A., Ristic, AD, ... Ruschitzka, F. (2018). Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 20(11), 1505–1535.

40. Snipelisky, D., Chaudhry, SP, & Stewart, GC (2019). The Many Faces of Heart Failure. *Cardiac electrophysiology clinics*, 11(1), 11–20.

41. Brady, C., Ministeri, M., Kempny, A., Alonso-Gonzalez, R., Swan, L., Webing, A., Diller, GP, Gatzoulis, MA, & Dimopoulos, K. (2018). New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 4(1), 51–58.
42. Van der Meer, P., Gaggin, HK, & Dec, GW (2019). ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(21), 2756–2768.
43. Leri A, Rota M, Pasqualini FC, Goichberg P, Anversa P. Origin of cardiomyocytes in the adult heart. *Circ Res*. 2015 Jan 2; 116(1):150-66.
44. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. Elsevier Saunders; 2005.
45. Bray MA, Sheehy SP, Parker KK. Sarcomere alignment is regulated by myocyte shape. *Cell Motile Cytoskeleton*. 2008 Aug; 65(8):641-51.
46. Sanger JW, Ayoob JC, Chowrashi P, Zurawski D, Sanger JM. Assembly of myofibrils in cardiac muscle cells. *Adv Exp Med Biol*. 2000; 481():89-102; discussion 103-5.
47. Opie LH. *Heart Physiology: From Cell to Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
48. Li F, Wang X, Yi XP, Gerdes AM. Structural basis of ventricular remodeling: role of the myocyte. *Curr Heart Fail Rep*. 2004 Apr-May; 1(1):5-8.
49. Russell B, Curtis MW, Koshman YE, Samarel AM. Mechanical stress-induced sarcomere assembly for cardiac muscle growth in length and width. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 May; 48(5):817-23.

50. Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *J. Biol* 32 (1895) 370–447.
Translation from German: Chapman CP, Wasserman EB. On the dynamics of cardiac muscle. *Am. Heart J* 58 (1959) 282–317.

51. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, Pioch K, Lüdemann J, Wiesner S, Hasenfuss G, Posival H, Just H, Burkhoff D. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, CHF, and sarcomere levels. *Circulation*. 1996 Aug 15; 94(4):683-9.

52. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*. 2006 Jan 28; 367(9507):356-67.

53. Genet M, Lee LC, Baillargeon B, Guccione JM, Kuhl E. Modeling Pathologies of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Ann Biomed Eng*. 2016 Jan; 44(1):112-27.

54. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428–1434.

55. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science* 2013;339:161–166.

56. Mortensen RM. Immune cell modulation of cardiac remodeling. *Circulation* 2012;125:1597–1600.

57. Liu L, Wang Y, Cao Z, Wang M, Liu X, Gao T, Hu Q, Yuan W, Lin L. Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med* 2015;19:2728–2740.

58. Frangogiannis NG, Singh M, Singh K, Rivera L, Brecken R,

Bradshaw A. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest* 2017;127:1600–1612.

59. Coles B, Fielding CA, Rose-John S, Scheller J, Jones SA, O'Donnell VB. Classic interleukin-6 receptor signaling and interleukin-6 trans-signaling differentially control angiotensin II-dependent hypertension, cardiac signal transducer and activator of transcription-3 activation, and vascular hypertrophy in vivo. *Am J Pathol* 2007;171:315–325.

60. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med*. 2008 Mar; 75 Suppl 2():S94-6.

61. Pierpont GL, DeMaster EG, Reynolds S, Pederson J, Cohn JN. Ventricular myocardial catecholamines in primates. *J Lab Clin Med*. 1985 Aug; 106(2):205-10.

62. Armor JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Aug; 287(2):R262-71.

63. Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, Hastings J, Johnston L, Kaye DM. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation*. 2002 Mar 5; 105(9):1031-3.

64. Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther*. 2004 Jan; 101(1):65-74.

65. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*. 1981 Mar; 63(3):645-51.

66. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its

treatment with beta-blockade. *Arch Intern Med.* 1999 Feb 8; 159(3):225-34.

67. Morris MJ, Cox HS, Lambert GW, Kaye DM, Jennings GL, Meredith IT, Esler MD. Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans. *Hypertension.* 1997 Jan; 29(1 Pt 1):137-43.

68. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005 May-June; 47(6):357-66.

69. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004;102:223–241.

70. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.

71. Volpe M, Carovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:57–77.

72. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J*

2014;35:419–425.

73. Kerkelä R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002423.

74. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bach JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean W, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kohl P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–869.

75. Diez M, Talavera ML, Conde DG, Campos R, Acosta A, Trivi MS. High-sensitivity troponin is associated with high risk clinical profile and outcome in acute heart failure. *Cardiol J*. 2016;23(1):78-83.

76. Isabell Jan, Christine S. Börschel, Johannes T. Neumann, Ngoc A. Sprünker, Natalia Makarova, Jukka Contto, Kari Kuulasmaa, VeikkoSalomaa, Christina Magnussen, LiciaIacoviello, Augusto Di Castelnuovo, Simona Costanzo, Allan Linneberg, Stefan Söderberg, Tanja Zeller, Francisco M. Ojeda-Echevarria, Stefan Blankenberg, and Dirk Westermann. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels and Prediction of Heart Failure: Results From the BiomarCaRE Consortium. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020 May, 8(5) 401–411.

77. Liuzzo G, Santamaria M, Biasucci LM, Narducci M, Colafrancesco V, Porto A, Brugaletta S, Pinnelli M, Rizzello V, Maseri A, Crea F. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 16; 49(2):185-94.

78. ELSTER SK, BRAUNWALD E, WOOD HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1956 Apr; 51(4):533-41.

79. Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, Hasegawa A, Iwasaki T, Arai M, Suzuki T, Kobayashi I, Nagai R C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 1999; 91(4):215-9.

80. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005 Sep 6; 112(10):1428-34.

81. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, de Groote P. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Nov; 26(21):2245-50.

82. Windram JD, Loh PH, Rigby AS, Hanning I, Clark AL, Cleland JG. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J*. 2007 Jun; 153(6):1048-55.

83. Dunlay SM, Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community. *Circ Heart Fail*. 2009 Sep; 2(5):393-400.

84. Galijasevic S, Saed GM, Diamond MP, Abu-Soud HM. Myeloperoxidase up-regulates the catalytic activity of inducible nitric oxide synthase by preventing nitric oxide feedback inhibition. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2003 Dec 9; 100(25):14766-71.

85. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 2001 Nov 7; 286(17):2136-42.

86. Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, Hazen SL. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 15; 98(6):796-9.

87. Tang WH, Katz R, Brennan ML, Aviles RJ, Tracy RP, Psaty BM, Hazen SL. Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure. *Am J Cardiol*. 2009 May 1; 103(9):1269-74.

88. Ng LL, Pathick B, Loke IW, Squire IB, Davies JE. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006 Jul; 152(1):94-101.

89. Tang WH, Shrestha K, Troughton RW, Borowski AG, Klein AL. Integrating plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase for risk prediction in chronic systolic heart failure. *Congestive Heart Failure.* 2011 May-June; 17(3):105-9.

90. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/GPG 2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Oct; 7(10):827-40.

91. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and GPG 2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007 Wool; 117(6):1538-49.

92. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, Sanchez-Más J, García-García ME, Martinez CM, Lencina M, Jara R, Januzzi JL, Lax A. Pulmonary Production of Soluble GPG 2 in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018 Dec; 11(12):e005488.

93. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, deFilippi CR. Soluble GPG 2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. *J Am Heart Assoc.* 2016 Aug 1; 5(8).

94. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble GPG 2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.* 2003 Feb 11; 107(5):721-6.

95. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF,

Whellan DJ, Donahue MP, Ahmad T, Kitzman DW, Piña IL, Zannad F, Kraus WE, O'Connor CM Soluble GPG 2 in ambulatory patients with heart failure. failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail.* 2013 Nov; 6(6):1172-9.

96. Ahmed T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, Zannad F, Whellan DJ, Donahue MP, Piña IL, Adams KF, Kitzman DW, O'Connor CM, Felker GM. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Failure.* 2014 Wool; 2(3):260-8.

97. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFCA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 8; 70(6):776-803.

98. Yu Q, Watson RR, Marchalonis JJ, Larson DF. A role for T lymphocytes in mediating cardiac diastolic function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Aug; 289(2):H643-51.

99. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(9):1237-47.

100. Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis. *Basic Res Cardiol.* 2007 Jul;

102(4):279-97.

101. Wasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB, Framingham Heart Study. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Mar 25; 107(11):1486-91.

102. Yan AT, Yan RT, Cushman M, Redheuil A, Tracy RP, Arnett DK, Rosen BD, McClelland RL, Bluemke DA, Lima JA. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010 Apr; 31(7):875-82.

103. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*. 1997 Mar 4; 95(5):1247-52.

104. Peng J, Gurantz D, Tran W, Cowling RT, Greenberg BH. Tumor necrosis factor-alpha-induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II-mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis. *Circ Res*. 2002 Dec 13; 91(12):1119-26.

105. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990 Jul 26; 323(4):236-41.

106. Miettinen KH, Lassus J, Harjola VP, Siirilä-Waris K, Melin J, Punnonen KR, Nieminen MS, Laakso M, Peuhkurinen KJ. Prognostic role of pro- and anti-inflammatory cytokines and their polymorphisms in acute

decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008 Apr; 10(4):396-403.

107. Dallmeier D, Brenner H, Mons U, Rottbauer W, Koenig W, Rothenbacher D. Growth Differentiation Factor 15, Its 12-Month Relative Change, and Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease: 10-Year Follow-up -up of the KAROLA Study. *Clin Chem.* 2016 July; 62(7):982-92.

108. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rosentryt P, Drexler H, Anker SD, Wollert KC. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 11; 50(11):1054-60.

109. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, Kuskowski M, Cohn JN, Drexler H, Wollert KC. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation.* 2010 Oct 5; 122(14):1387-95.

110. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci.* 2011 Jan; 68(2):195-203.

111. Hülsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, Berger R, Woloszczuk W, Putz D, Kos T, Berger R, Woloszczuk W, Maurer G, Pacher R. Value of cardiopulmonary exercise testing and large endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov 15; 32(6):1695-700.

112. O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, Wasan RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1470-1477.

113. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relationship between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med*, 330 (1994), pp. 1782-8.

114. Neishi, Y., Akasaka, T., Tsukiji, M., Kume, T., Wada, N., Watanabe, N., Kawamoto, T., Kaji, S., & Yoshida, K. (2005). Reduced coronary flow reserve in patients with congestive heart failure assessed by transthoracic Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 18(1), 15–19.

115. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007 Apr 15; 99(8):1154-8.

116. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006 Wool; 27(11):1319-23.

117. Folsø R, Braunwald E (1962) Determination of fraction of left ventricular volume ejected per beat and of ventricular end-diastolic and residual volumes. Experimental and clinical observations with a precordial dilution technique. *Circulation* 25:674–685.

118. Bartle SH, Sanmarco ME, Dammann JF Jr (1965) Ejected fraction: an index of myocardial function. *Am J Cardiol* 15(1):125.

119. Jhund PS & McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*

2016;102(17):1342–1347.

120. Mebazaa A et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 42, 147–163 (2015).

121. Fudim M et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 20, 304–314 (2018).

122. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982; 66:1146–1149.

123. Guaricci AI, Bulzis G, Pontone G, Scicchitano P, Carbonara R, Rabbat M, De Santis D, Ciccone MM. Current interpretation of myocardial stunning. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28:263–27.

124. Wdowiak-Okrojek K, Wejner-Mik P, Kasprzak JD, Lipiec P. Recovery of regional systolic and diastolic myocardial function after acute myocardial infarction evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2019; 39:177–181.

125. Maranta F, Tondi L, Agricola E, Margonato A, Rimoldi O, Camici PG. Ivabradine reduces myocardial stunning in patients with exercise-inducible ischemia. *Basic Res Cardiol.* 2015; 110:55.

126. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation.* 1991 Oct; 84(4):1589-96.

127. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27; 50(22):2136-44.

128. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker

LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006 Nov 14; 114(20):2138-47.

129. van Empel VP, Mariani J, Borlaug BA, Kaye DM. Impaired myocardial oxygen availability contributes to abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014 Dec 2; 3(6):e001293.

130. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016 Nov 14; 37(43):3293-3302.

131. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23; 62(4):263-71.

132. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Feb 10; 131(6):550-9.

133. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006 Nov 14; 114(20):2138-47.

134. DorFC S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, Neumann FJ. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved

ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014 Nov 21; 35(44):3103-12.

135. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–46. doi:10.1136/hrt.2003.025270

136. Roger VL: Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: pp. 646-659.

137. Role of renal sympathetic nerves in mediating hypoperfusion of renal cortical microcirculation in experimental congestive heart failure and acute extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest* 76:1913–1920, 1985.

138. Ramchandra R, Hood SG, Frithiof R, May CN. Discharge properties of cardiac and renal sympathetic nerves and their impaired responses to changes in blood volume in heart failure. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 297: R665–R674, 2009.

139. DiBona GF, Sawin LL. Role of renal alpha 2-adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 9:41–48, 1987.

140. Bergdahl A, Valdemarsson S, Pantev E, Ottosson A, Feng QP, Sun XY, Hedner T, Edvinsson L. Modulation of vascular contractile responses to alpha 1- and alpha 2-adrenergic and neuropeptide Y receptor stimulation in rats with ischemic heart failure. *Acta PhysiolScand* 154: 429–437, 1995.

141. Teerlink JR, Gray GA, Clozel M, Clozel JP. Increased vascular responsiveness to norepinephrine in rats with heart failure is endothelium dependent. Dissociation of basal and stimulated nitric oxide release. *Circulation* 89:393–401, 1994.

142. F. Triposkiadis, G. Karayannis, G. Giamouzis, J. Skoularigis, G. Louridas, J. Butler The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications *J Am Coll Cardiol*,

54 (2009), pp. 1747-1762.

143. PJ Schwartz Vagal stimulation for heart disease: from animals to men *Circ J*, 75 (2011), pp. 20-27.

144. PJ Schwartz, GM Ferrari Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure *Heart Fail Rev*, 16 (2011), pp. 101-107.

145. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, et al. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Ther* 2009;27:187–93.

146. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

147. Milliez P, Girerd H, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1243-1248.

148. Munzel T, Gori T, Keaney JF Jr, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2555-2564.

149. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of

the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.

150. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–328.

151. Calvieri C, Rubattu S, Volpe M. Molecular mechanisms underlying cardiac antihypertrophic and antifibrotic effects of natriuretic peptides. *J Mol Med (Berl)* 2012;90:5–13.

152. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 6; 355(9215):1575-81.

153. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996 Dec 1; 94(11):2807-16.

154. Pitt B, Pedro Ferreira J, Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Jan; 3(1):48-57.

155. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, OloFCson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and

reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003 Sep 6; 362(9386):767-71.

156. Choi KH, Lee GY, Choi JO, Jeon ES, Lee HY, Lee SE, Kim JJ, Chae SC, Baek SH, Kang SM, Choi DJ, Yoo BS, Kim KH, Cho MC, Park HY, Oh BH. The mortality benefit of carvedilol versus bisoprolol in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Korean J Intern Med*. 2019 Sep; 34(5):1030-1039.

157. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885.

158. Felker GM, Mentz RJ, Adams KF, Cole RT, Egnaczyk GF, Patel CB, Fiuzat M, Gregory D, Wedge P, O'Connor CM, Udelson JE, Konstam MA. Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure: Rationale and Design of the TACTICS and SECRET of CHF Trials. *Circ Heart Fail*. 2015 Sep; 8(5):997-1005.

159. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24; 136(17):1643-1658.

160. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.

161. Marceau SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.

162. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1987 Jun 4; 316(23):1429-35.

163. SOLVD Investigators., Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991 Aug 1; 325(5):293-302.

164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999 Dec 7; 100(23):2312-8.

165. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006 Oct; 27(19):2338-45.

166. Jin Joo Park, Alexandre Mebazaa, In-Chang Hwang, Jun-Bean Park, Jae-Hyeong Park et al. Phenotyping Heart Failure According to Longitudinal Ejection Fraction Change: Myocardial Strain, Predictors, and Outcomes *Journal of the American Heart Association.* 2020;9:e015009.

167. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J.* 2004;148(1):43-51. doi:10.1016/j.ahj.2004.03.004

168. oung JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity

reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618-2626. doi:10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9

169. Oscalices MIL, Okuno MFP, Lopez MCBT, Batista REA, Campanharo CRV. Health literacy and adherence to treatment of patients with heart failure. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03447. Published 2019 Jul 15. doi:10.1590/S1980-220X2017039803447

170. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J PrevCardiol*. 2020;27(2_suppl):27-34. doi:10.1177/2047487320960288

171. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Patofiziologie, cause epidemiologiechronickéhosredčnīhoselhání*. *Vnitr Lek*. 2018;64(9):834-838.

172. Brennan EJ. Chronic heart failure nursing: integrated multidisciplinary care. *Br J Nurs*. 2018;27(12):681-688. doi:10.12968/bjon.2018.27.12.681

173. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(5):366-384. doi:10.1016/j.pcad.2006.10.003

174. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *Am Fam Physician*. 2012;85(12):1161-1168.

175. Chen YW, Wang CY, Lai YH, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission

rates in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(4):e9629. doi:10.1097/MD.00000000000009629

176. Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019;23(25):1-98. doi:10.3310/hta23250

177. Du H, Wonggom P, Tongpeth J, Clark RA. Six-Minute Walk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(3):158-166. doi:10.1007/s11897-017-0330-3

178. Pinho-Gomes AC, Rahimi K. Management of blood pressure in heart failure. *Heart*. 2019;105(8):589-595. doi:10.1136/heartjnl-2018-314438

179. Nikolovska Vukadinović A, Vukadinović D, Borer J, et al. Heart rate and its reduction in chronic heart failure and beyond. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1230-1241. doi:10.1002/ejhf.902

180. Kowalczyś A, Bohdan M, Gruchała M. Prognostic value of daytime heart rate, blood pressure, their products and quotients in chronic heart failure. *Cardiol J*. 2019;26(1):20-28. doi:10.5603/CJ.a2017.0130

181. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132-1143. doi:10.1093/eurheartj/ehw570

182. Del Buono MG, Mihalick V, Damonte JI, et al. Preservation of Cardiac Reserve and Cardiorespiratory Fitness in Patients With Acute De Novo Versus Acute on Chronic Heart Failure With Reduced Ejection

Fraction. *Am J Cardiol.* 2021;158:74-80. doi:10.1016/j.amjcard.2021.07.036

183. Richer C, Domergue V, Gervais M, Fornes P, Trabold F, Giudicelli JF. Coronary dilatation reserve in experimental hypertension and chronic heart failure: effects of blockade of the renin-angiotensin system. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28(12):997-1001. doi:10.1046/j.1440-1681.2001.03573.x

184. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006541. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541

185. Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(5):445-452. doi:10.1093/ehjcvp/pvab030

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АКШ -аортокоронарное шунтирование

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЭХСН – сердечная недостаточность с незначительно сниженной или пограничной фракцией выброса

ББ - бета-блокатор

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ДАД -диастолическое артериальное давление

ЕФХСН - сердечная недостаточность, наблюдаемая со снижением фракции выброса

ИАПФ-ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка

КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка

ЛЖ-Левый желудочек

ЛП-левое предсердие

МНБ - мозговой натрийуретический белок

МРА — антагонист минералкортикоидных рецепторов

NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический белок

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОФСХСН - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ПНА - передняя нисходящая артерия
ПСА - правая сонная артерия
РОКА - резервный объем коронарных артерий
САД – систолическое артериальное давление
СД- сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
TAPSE - Оценка систолического хода трехстворчатого клапана
ФВ- фракция выброса
ФК - функциональный класс
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ХЗП— хроническое заболевание почек
ХОБЛ — хроническое обструктивное заболевание легких
ЭД – эндотелиальная дисфункция
V_{pd} – пиковая скорость кровотока (давление) в диастолу

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация.....

.....5

1.1. Эпидемиология и распространенность хронической
сердечной недостаточности..... 18

.....

1.2. Клиническая картина и классификация хронической
сердечной недостаточности..... 23

.....

1.3. Современные патофизиологические механизмы
развития хронической сердечной
недостаточности..... 25

| | |
|--|----|
| 1.4. Значение современных биомаркеров при хронической сердечной недостаточности..... | 27 |
| 1.5. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при хронической сердечной недостаточности..... | 29 |
| | |
| 1.6.Блокада различных систем нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности..... | 31 |
| 1.7. Современные подходы к фармакологическому лечению хронической сердечной недостаточности..... | 35 |
| | |

Факторы, провоцирующие декомпенсацию

хронической сердечной

недостаточности.....

.....**49**

§2.1. Характеристика пациентов в исследовании по фракции выброса левого желудочка и фенотипическим группам заболевания. 50

2.1.1. Клинико-демографические характеристики пациентов..... 50

2.1.2. Факторы, провоцирующие декомпенсацию хронической сердечной недостаточности..... 52

.....

2.1.3. Клинико-гемодинамические показатели пациентов, включенных в исследование, в зависимости от фракции выброса..... 55

2.1.4. Результаты лабораторных исследований..... 61

| | |
|--|-----------|
| 2.1.5. Догоспитальное лечение хронической сердечной недостаточности | 64 |
| 2.1.6. Оценка показателей центральной гемодинамики, состояния миокарда и резерва коронарных артерий..... | 66 |
| §2.2. Оценка активности системы натрий-уретического пептида и структурно-функционального состояния миокарда у больных с ХСН. | 70 |
| ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 12-НЕДЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ САКУБИТРИЛОМ/ВАЛЬСАРТАНОМ НА КЛИНИЧЕСКИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА..... | 79 |
| §3.1. Клинико-демографические показатели пациентов..... | 79 |
| §3.2. Исходные клинические и гемодинамические показатели больных в группах..... | 81 |
| §3.3. Первичные показатели лабораторных исследований пациентов в группах..... | 84 |
| 3.3.1. Догоспитальное лечение больных в группах..... | 86 |

