

На правах рукописи

ЛУКИНА ОЛЬГА ИВАНОВНА

**ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-АРТЕРИАЛЬНОЕ СОПРЯЖЕНИЕ И
ПАРАМЕТРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.
ЭФФЕКТЫ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАНА.**

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2018

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна
Виллевалде Светлана Вадимовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Джаиани Нино Амирановна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, заведующий первым кардиологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградский областной клинический кардиологический центр»

Лопатин Юрий Михайлович

Ведущая организация:

Федеральное государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» февраля 2019 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 212.203.18
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является глобальной проблемой системы здравоохранения и ассоциирована с высокими показателями смертности и повторными госпитализациями [РКО/ОССН, 2016; ESC, 2016].

Концепция левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) имеет важное значение в представлении развития сердечно-сосудистых заболеваний [Sugawa K., 1961]. Оптимальное взаимодействие левого желудочка (ЛЖ) и артериальной системы обеспечивает максимальную эффективность передачи ударной работы ЛЖ сосудам [Dekleva M, 2015]. Однако при СН данное взаимодействие нарушается [Ку В., 2013; Viau D., 2015]. При нарушении ЛЖАС энергетическая и механическая эффективность работы ЛЖ снижается, особенно при выраженном снижении фракции выброса (ФВ) ЛЖ. [Chantler P., 2008; Chirinos J., 2017]. Подробное изучение ЛЖАС позволяет судить об эффективности взаимодействии сердца и сосудов, патофизиологии левожелудочковой энергетики, ремоделировании и фиброзе [Viau D., 2015]. Наряду с этим была продемонстрирована сильная взаимосвязь между нарушением ЛЖАС и смертностью [Ку В., 2013].

Параметры ЛЖАС ранее были изучены при стабильной хронической СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [Кобалава Ж.Д, 2013; Моисеев В.С, 2013; Gayat E., 2011; Tartiere-Kesri L., 2012; Ку В., 2013] и с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [Кобалава Ж.Д, 2013; Lam C., 2007; Zakeri R., 2016], но данные при декомпенсации СН (ДСН) малочисленны [Berthelot E., 2014; Antoniou C., 2015].

Было показано, что повышение артериальной ригидности является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости [Williams B., 2009; Vlachopoulos C., 2010; McEniery C., 2014] и одним из основных факторов, влияющих на ЛЖАС. В то же время взаимосвязь между аортальной ригидностью и СН изучена недостаточно, хотя этот вопрос может иметь важное значение. Ранее артериальная ригидность была изучена при компенсированной СН [Лопатин Ю.М., 2013; Desai A., 2009], но не при ДСН.

Предполагается, что улучшение состояния ЛЖАС у пациентов с ДСН связано с улучшением перфузии тканей и функции ЛЖ, что может являться перспективной мишенью в терапии [Николаева О.А., 2015; Antoniou C., 2015]. Учитывая, что индекс ЛЖАС является постоянной величиной, а артериальная нагрузка изменяется со временем, артериальный эластанс (E_a) не отражает пульсатильные параметры артериальной нагрузки [Chirinos J., 2014].

В последние годы терапевтические подходы к лечению пациентов с СНнФВ значительно изменились. В крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), а также ивабрадина было связано со значительным улучшением исходов. Тем не менее, прогноз у данной категории

пациентов остается крайне неблагоприятным, поэтому вопрос новых терапевтических подходов в лечении СНнФВ является актуальным.

Первый представитель нового класса – ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) - сакубитрил/ валсартан, в исследовании PARADIGM-HF у пациентов с СНнФВ продемонстрировал значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти и количества госпитализаций вследствие прогрессирования СН по сравнению с эналаприлом [McMurray J., 2014]. В связи с этим препарат был включен в обновленные международные и российские рекомендации по лечению СН [РКО/ОССН, 2016; ESC, 2016]. Однако механизмы снижения смертности остаются не до конца изученными, в связи с чем представляет интерес оценки влияния сакубитрил/валсартана на параметры ЛЖАС, артериальной ригидности и ремоделирование ЛЖ.

Степень разработанности темы:

По данным зарубежных источников параметры ЛЖАС были изучены при компенсированной СНнФВ [Asanoi H., 1989; Sasayama S., 1991; Seki K., 1996; Cohen-Solal A., 1998; Gayat E., 2011; Tartiere-Kesri L., 2012; Ку В., 2013; Vizzard E., 2015] и компенсированной СНсФВ [Kawaguchi M., 2003; Lam C., 2007; Maurer M. 2005, Borlaug V.A., 2009], но данные при ДСН малочисленны [Berthelot E., 2014; Antoniou C., 2015; Lala R., 2016].

Важно отметить, что в России параметры ЛЖАС изучались лишь у пациентов со стабильной ХСН [Ахметов Р.Е., 2013; Гончаров И.С., 2013; Дикур О.Н., 2014; Тепляков А.Т., 2016], у пациентов с ДСН данные параметры не изучались, что подтверждает актуальность проблемы.

Артериальная ригидность при ДСН также малоизучена [Kim D., 2013], в отечественной литературе представлены данные лишь у пациентов с компенсированной СН [Моисеев В.С, 2013; Кобалава Ж.Д, 2013; Дикур О., 2014].

Учитывая высокие показатели заболеваемости, длительность госпитализаций и смертность пациентов с СН, представляет интерес изучение влияния представителя нового класса препаратов АРНИ – сакубитрил/ валсартана на параметры ЛЖАС и артериальной ригидности с целью оценки возможного механизма положительного влияния препарата при данном заболевании.

Цель исследования: изучить параметры взаимодействия сердца и сосудов при различных фенотипах и степени тяжести сердечной недостаточности и краткосрочные и долгосрочные фармакодинамические эффекты сакубитрил/валсартана.

Задачи

1. У пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, изучить структурно-функциональные параметры сердца и артерий, их взаимодействие и клинические ассоциации в зависимости от фенотипа и тяжести сердечной недостаточности.

2. Изучить динамику параметров ЛЖАС и артериальной ригидности и их ассоциации с клинико-лабораторными, структурно-функциональными показателями сердца и параметрами застоя (включая данные биоимпедансного векторного анализа,

плотности печени, глобальную продольную деформацию ЛЖ) на фоне стандартной терапии декомпенсации СН.

3. Изучить прогностическое значение ЛЖАС в отношении смерти и повторных госпитализаций с СН.

4. У пациентов со стабильной СНнФВ изучить эффекты терапии сакубитрил/валсартаном на параметры ЛЖАС и артериальной ригидности в течение 12 месяцев.

Научная новизна

У пациентов с декомпенсацией СН недостаточности были изучены параметры ЛЖАС в зависимости от фенотипа и тяжести СН. У большинства пациентов с СНнФВ были выявлены более высокие значения индекса ЛЖАС, что может свидетельствовать о снижении компенсаторного резерва по сравнению с компенсированной СН. Пациенты с повышенным индексом ЛЖАС по сравнению с нормальным и сниженным индексом ЛЖАС отличались по уровню натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида (NTproBNP) и более выраженными изменениями эхокардиографических параметров. У пациентов с декомпенсацией СН выявлена взаимосвязь индекса ЛЖАС с показателями гемоконцентрации (гематокрита, гемоглобина).

У пациентов с ДСН была изучена динамика параметров артериальной ригидности и ЛЖАС на фоне стандартной терапии. Установлено, что в группе пациентов с СНсФВ и СН с промежуточным значением ФВ (СНпФВ) не наблюдалось значимой динамики параметров ЛЖАС. В группе пациентов с СНнФВ снижение индекса ЛЖАС в динамике преимущественно обусловлено снижением артериального эластанса (Еа). Выявлено значимое изменение параметров артериальной ригидности в общей группе пациентов. Выявлена положительная корреляция динамики индекса ЛЖАС с изменением плотности печени, отражающее снижение застоя, глобальной продольной деформации (GLPS) ЛЖ, отрицательная - с динамикой центрального пульсового давления, уровня гематокрита и гемоглобина. Установлена положительная корреляция динамики эффективности работы ЛЖ и изменением уровня гемоглобина.

Установлено, что группу риска с неблагоприятным исходом составляют пациенты с ДСН и снижением артериального эластанса менее 2,2 мм рт.ст./мл, снижением желудочкового эластанса менее 1,7 мм рт.ст./мл.

Изучены эффекты терапии сакубитрил/валсартаном на параметры ЛЖАС и артериальной ригидности у пациентов со стабильной СНнФВ. Установлено, что терапия сакубитрил/валсартаном ассоциирована с благоприятными изменениями параметров ЛЖАС и артериальной ригидности: снижением артериального эластанса и скорости пульсовой волны (СПВ).

Практическая значимость

Показано, что оценка параметров ЛЖАС у пациентов с декомпенсацией СН позволяет выделить группу пациентов с наиболее выраженными структурно-

функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы и неблагоприятным прогнозом.

Установлены потенциально благоприятные для СНнФВ эффекты терапии сакубитрил/валсартаном относительно параметров ЛЖАС и артериальной ригидности в виде снижения артериального эластанса и скорости пульсовой волны.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушение ЛЖАС у пациентов с декомпенсацией СН наблюдается в 63% случаев и чаще представлен повышением индекса ЛЖАС более 1,2. Большинство пациентов с декомпенсацией СН с сохраненной ФВ имеют нормальный индекс ЛЖАС. Группы пациентов с нормальным и индексом ЛЖАС $<0,6$ значимо не отличались по изучаемым параметрам. У пациентов с повышенным индексом ЛЖАС наблюдался более высокий уровень NTproBNP, размеры левого предсердия и правого желудочка.

2. У пациентов с декомпенсацией СН динамика параметров артериальной ригидности проявляется снижением скорости распространения пульсовой волны и повышением коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR). У пациентов с декомпенсацией СНнФВ на фоне терапии отмечается существенное увеличение индекса ЛЖАС преимущественно за счет снижения артериального эластанса и повышение эффективности работы ЛЖ.

3. Пациенты с декомпенсацией СН и снижением артериального эластанса менее 2,2 мм рт.ст./мл, снижением желудочкового эластанса менее 1,7 мм рт.ст./мл характеризуются неблагоприятным прогнозом.

4. На фоне терапии сакубитрил/валсартаном у пациентов с компенсированной СНнФВ через 6 месяцев наблюдается значимое снижение индекса ЛЖАС, обусловленное снижением Ea, и СПВ, что может свидетельствовать о снижении постнагрузки. Через 12 месяцев сохранялось значимое снижение Ea, индекс ЛЖАС имел тенденцию к снижению. Через 12 месяцев терапии сакубитрил/валсартаном наблюдалась тенденция к снижению потенциальной энергии и увеличению эффективности работы ЛЖ. Через 12 месяцев отмечалась положительная динамика параметров артериальной ригидности в виде значительного снижения давления прироста, увеличение времени распространения отраженной волны, SEVR. Наблюдалась значительная корреляция между изменениями давления прироста и изменениями SEVR, индекса прироста, ударного объема, потенциальной энергии. Была выявлена корреляция между изменением SEVR и ударным объемом, внешней работой ЛЖ, потенциальной энергией.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу кардиологических, терапевтических отделений, в отделении реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ (Москва).

Апробация работы проведена 2018г. на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ В.В. Виноградова ДЗМ. Материалы диссертации доложены на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2016), конгрессе Artery 16 (Дания, 2016), IV Евразийском конгрессе кардиологов (Армения, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), Европейских конгрессах по артериальной гипертензии (Париж, 2016; Милан, 2017), VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2017), Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Флоренция, 2016; Франция, 2017; Австрия, 2018).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 23 работы, в том числе 3 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 31 отечественных и 161 зарубежных источника. Работа содержит 40 таблиц и 30 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование структурно-функционального состояния сердца (включая параметры ЛЖАС) включено 355 пациентов (средний возраст составил 75 (65;80) лет), госпитализированных с ДСН (таб. 1). Из них у 37 пациентов проводилось изучение динамики структурно-функциональных параметров сердца и артерий (включая ЛЖАС, артериальную ригидность и параметры центральной пульсовой волны) на фоне стандартной терапии. В клинико-фармакологическое исследование по оценке динамики параметров ЛЖАС и артериальной ригидности на фоне терапии сакубитрил/валсартаном было включено 18 пациентов с компенсированной СНнФВ.

ДСН диагностировали на основании быстрого ухудшения или появления симптомов СН, что требовало экстренной госпитализации, при наличии изменений структуры и/или функции сердца (систолическая или диастолическая дисфункция). Были исключены пациенты с острым коронарным синдромом, отечным синдромом другой этиологии, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, терминальной почечной и печеночной недостаточностью. Классификация фенотипов СН проводилась в зависимости от ФВ: <40% - на СНнФВ, 40-49% – СНпФВ, ≥50% – СНсФВ, оценивалась степень тяжести в зависимости от функционального класса (ФК) NYHA.

Среди пациентов с декомпенсацией СН 36% имели СНнФВ, 44% - СНсФВ, 20% -

СНпФВ. При оценке ФК – 54% имели IV ФК СН, 96%- III и IV ФК СН.

У всех пациентов были оценены жалобы, данные анамнеза, проведено физическое обследование, выполнено исследование общего клинического и биохимического анализов крови, в том числе NTproBNP.

У всех пациентов оценивали терапию амбулаторно и в стационаре (таб. 2). Средняя продолжительность госпитализации составила 9 (7;10) дней (Me (IQR)).

Таблица 1.

Характеристика пациентов, включенных в проспективное исследование структурно-функциональных параметров сердца при декомпенсации СН (n=355)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	198 (55,8)
Ожирение, n (%)	182 (51,3)
Курение, n (%)	93 (26,2)
Длительность СН, годы (Me (IQR))	2 (0,5;5)
Артериальная гипертония, n (%)	334 (94,1)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	217 (61,1)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	149 (42,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	244 (68,7)
Сахарный диабет, n (%)	143 (40,3)
Хроническая болезнь почек, n (%)	90 (25,3)
Повторные госпитализации за последние 12 мес, n (%)	86 (24,2)

Таблица 2.

Медикаментозная терапия амбулаторно и в стационаре (n=355)

Группа препаратов	Амбулаторно, n (%)	В стационаре, n (%)
иАПФ/БРА	193 (54,4)	339 (95,5)
Бета-адреноблокаторы	191 (53,8)	332 (93,5)
АМКР	113 (31,8)	270 (76,1)
Петлевые диуретики внутрь	129 (36,3)	285 (80,3)
Внутривенная терапия петлевыми диуретиками	-	312 (87,9)
Внутривенная терапия нитратами	-	170 (47,9)
Вазопрессорная и инотропная терапия	-	12 (3,4)

В проспективное исследование по изучению динамики структурно-функциональных параметров сердца и артерий (включая ЛЖАС, артериальную ригидность и параметры центральной пульсовой волны) было включено 37 пациентов, госпитализированных с ДСН (таб. 3). Дополнительным критерием исключения была фибрилляция предсердий.

В данной группе проводилась оценка клинических, лабораторных и инструментальных показателей сразу при поступлении до введения лекарственных препаратов и перед выпиской.

Средняя продолжительность госпитализации составила 9 (7;10) дней (Me (IQR)). Все пациенты в стационаре получали бета-блокаторы, 78,4% - иАПФ, 67,6% АМКР, 83,8%- внутривенные диуретики, 46,0% внутривенные нитраты.

Таблица 3.

Характеристика пациентов, включенных в исследование динамики ЛЖАС и артериальной ригидности при стандартной терапии ДСН (n=37)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	24 (64,9)
Ожирение, n (%)	19 (54,3)
Курение, n (%)	13 (35,1)
Длительность СН, годы (Me (IQR))	1 (0,5;5)
Артериальная гипертония, n (%)	37 (100)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	27 (77,1)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	22 (59,5)
Сахарный диабет, n (%)	19 (51,4)
Хроническая болезнь почек, n (%)	17 (45,9)
Повторные госпитализации за последние 12 мес, n (%)	10 (27,0)

Оценка стандартных эхокардиографических параметров проводилась всем пациентам при стандартной эхокардиографии (Эхо-КГ) на аппарате VIVID-7 (General Electric, США) по общепринятому протоколу.

Оценка глобальной продольной деформации ЛЖ (GLPS- Global Peak Systolic Strain) проводилась 37 пациентам методом «speckle tracking» эхокардиографии при поступлении и перед выпиской. GLPS ЛЖ рассчитывалась автоматически. Нормальными значениями GLPS ЛЖ считались \rightarrow 20%.

Оценка параметров левожелудочково- артериального сопряжения. Индекс ЛЖАС определяли как отношение артериального (E_a) эластанса к желудочковому эластансу (E_{es}). E_a рассчитывали как отношение конечно-систолического давления (КСД) к ударному объему (УО), а E_{es} - как отношение КСД к конечно-систолическому объему (КСО). КСД было рассчитано по формуле $0,9 \times$ систолическое артериальное давление (САД) ($N=355$). Нормальным считался индекс ЛЖАС равный 0,6-1,2 [Chantler P., 2008].

Рассчитывали параметры, характеризующие энергетику ЛЖ, по следующим формулам:

Внешняя работа ЛЖ (SW) («потраченная энергия»): $SW = КСД \times УО$

Потенциальная энергия (PE) («неизрасходованная энергия»): $КСД \times КСО / 2 - КДД \times КСО / 4$

Область давление-объем (PVA) («общая энергия») = $SW + PE$

Механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA).

Оценка статуса гидратации проводилась с помощью биоимпедансного векторного анализа (БИВА) при поступлении ($N=178$) и при выписке ($N=37$) с использованием российского серийного биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» по стандартной одночастотной тетраполярной методике на частоте 50кГц с расположением электродов на голеностопном и лучезапястном суставах. По данной методике оценивали активное сопротивление R , субстратом которого являются клеточная и внеклеточная жидкость, и реактивное сопротивление X_c , субстрат- клеточные мембраны. Увеличение сопротивления отражает уменьшение статуса гидратации.

Плотность печени оценивали методом фиброэластометрии в динамике (N=37) на аппарате FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике. Плотность печени выражалась в килопаскалях (кПа).

Оценка артериальной ригидности и параметров центральной пульсовой волны в динамике (N=37) проводилась при помощи прибора Sphygmosor (AtCor, Австралия). Проводился автоматический расчет центрального САД, центрального диастолического АД (ДАД) и центрального пульсового АД (ПД), давления прироста, индекса прироста, нормированного к ЧСС 75 уд/мин, времени появления отраженной волны (RWTT), коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR). Скорость пульсовой волны (СПВ) оценивали путем регистрации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ). Повышением СПВ считали показатель выше 10 м/с.

Оценка краткосрочных и долгосрочных исходов. Краткосрочные исходы оценивали на основании длительности и результатов госпитализации. Долгосрочные исходы оценивали через 6 месяцев при структурированном телефонном опросе. Регистрировали наличие повторных госпитализаций с декомпенсацией СН и смерть от любой причины.

В открытое несравнительное клинико-фармакологическое исследование эффектов 12-месячной терапии сакубитрил/валсартаном в отношении параметров ЛЖАС и артериальной ригидности было включено 18 пациентов со стабильной СНнФВ. Средний возраст пациентов составил 69 лет, преобладали мужчины, у большинства в анамнезе были артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет (таб. 4).

Таблица 4.
Характеристика пациентов, включенных в клинико-фармакологическое исследование

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	16 (89)
Возраст, годы (M±SD)	69 (55; 75)
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (83)
Сахарный диабет, n (%)	7 (39)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	16 (89)
Фракция выброса левого желудочка, %	32 (29;35)

Таблица 5.
Терапия до включения в исследование

Препараты	Значение
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов к ангиотензину II, n (%)	17 (94)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	18 (100)
Фуросемид, n (%)	13 (72)
Спиронолактон, n (%)	15 (83)

Не включали пациентов с ДСН, нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), гиперкалиемией (калий сыворотки крови >5,2 ммоль/л), с исходным уровнем САД менее 100 мм рт. ст.

До включения в исследование пациенты получали стабильную терапию в течение, как минимум, одного месяца (таб. 5). Замена иАПФ на сакубитрил/валсартан происходила через 36 час отмывочного периода.

Целевого уровня дозы (200 мг 2 р/сут) достигли 16 (89%) пациентов, 1 пациент

получал сакубитрил/валсартан в дозе 100 мг x 2 p/сут, 1 пациент - 50 мг x 2 p/сут.

Исходно и в динамике через 6 и 12 месяцев проводились ЭхоКГ исследование и аппланационная тонометрия с целью оценки параметров ЛЖАС и артериальной ригидности.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Statistica для Windows (версия 8.0) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Данные проверяли на вид распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и W-критерия Шапиро-Уилка. Для количественных признаков с правильным распределением оценивали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), при неправильном распределении - рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи критерия Спирмана, для двух разных шкал - U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Значимым считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинико-демографических, лабораторных показателей и эффективности работы левого желудочка в зависимости от индекса ЛЖАС у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

В общей группе значения Ea, Ees и индекса ЛЖАС составили 2,2 (1,7;2,9) мм рт.ст./мл, 1,8 (1,0;3,0) мм рт.ст./мл и 1,32 (0,75;2,21) соответственно. Нарушения ЛЖАС выявлены у 224 (63%) пациентов: повышение индекса ЛЖАС более 1,2 наблюдалось у 194 (преимущественно пациенты с СНнФВ-79%), индекса ЛЖАС менее 0,6 - у 28 пациентов (все пациенты имели СНсФВ) (рис. 1). В группе пациентов с СНсФВ индекс ЛЖАС соответствовал нормальному диапазону у 100 пациентов, с СНпФВ - у 30, с СНнФВ - лишь у 2 пациентов.

Изучены клинико-демографические показатели в зависимости от индекса ЛЖАС (таб. 6). При сравнении группы с повышенным индексом ЛЖАС с группой со сниженным индексом ЛЖАС ($< 0,6$) выявлена более высокая пропорция мужчин, меньшие значения возраста, в анамнезе чаще встречались инфаркт миокарда, курение, реже-сахарный диабет.

Также проводился анализ гемодинамических и лабораторных параметров в зависимости от индекса ЛЖАС (таб. 7). Были выявлены достоверные различия по уровню САД, ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), NTproBNP, гематокрита, ФВ ЛЖ, размерам правого желудочка (ПЖ) и левого предсердия (ЛП).

Выявлены достоверные различия у пациентов в зависимости от индекса ЛЖАС по параметрам эффективности работы ЛЖ, Ea и Ees (таб. 8).

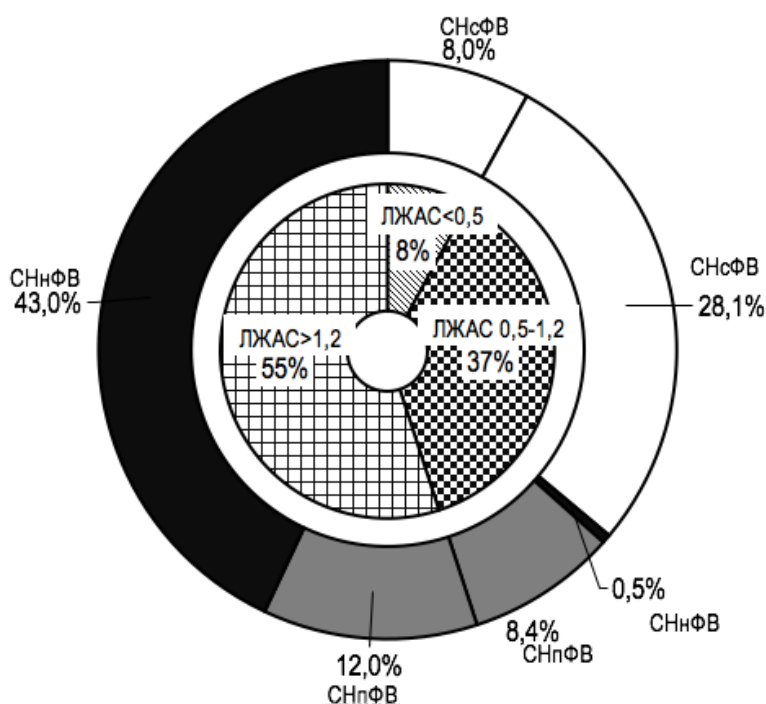


Рисунок 1. Характеристика распределения индекса левожелудочково- артериального сопряжения у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

Таблица 6.

Клинико-демографическая характеристика, групп в зависимости от индекса ЛЖАС

Показатель	ЛЖАС 0,6-1,2 (N=132)	ЛЖАС < 0,6 (N=28)	ЛЖАС > 1,2 (N=195)	H, p
Возраст, лет, (Me (IQR))	77 (69;82)	78 (75;84) ^{√√√}	69 (60;78) ^{**}	77,9 (0,015)
Мужчины, n (%)	53 (40,2)	11 (39,3) ^{√√} $\chi^2=9,3$	134 (68,7) ^{***} $\chi^2=26,2$	$\chi^2=29,4$ ($<0,001$)
Курение, n (%)	25 (18,9)	3 (10,7) [√] $\chi^2=5,9$	65 (33,3) ^{**} $\chi^2=8,2$	$\chi^2=12,2$ (0,002)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	7 (5,3)	2 (7,1) [√] $\chi^2=4,9$	50 (25,6) ^{***} $\chi^2=22,6$	$\chi^2=25,5$ ($<0,001$)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	33 (25,0)	8 (28,6) ^{√√} $\chi^2=7,1$	108 (55,4) ^{***} $\chi^2=29,6$	$\chi^2=32,1$ ($<0,001$)
Сахарный диабет, n (%)	58 (43,9)	17 (60,7) ^{√√} $\chi^2=6,9$	68 (34,9)	$\chi^2=8,0$ (0,019)
Артериальная гипертония, n (%)	127 (96,2)	28 (100)	180 (92,3)	p>0,05
Фибрилляция предсердий, n (%)	93 (70,5)	17 (60,7)	134 (68,7)	p>0,05
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	86 (65,2)	21 (75)	123 (63,1)	p>0,017

Примечание:

** p < 0,01, *** p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с нормальным индексом ЛЖАС
 $\sqrt{p} < 0,05$, $\sqrt{\sqrt{p}} < 0,01$, $\sqrt{\sqrt{\sqrt{p}}} < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с группой с повышенным индексом ЛЖАС

H, p – приведены значение тестовой статистики (H) при сравнении групп с помощью критерия Краскела – Уоллиса, достоверными считались различия с уровнем p < 0,017

χ^2 (хи-квадрат), который проверяет значимость расхождения эмпирических (наблюдаемых) и теоретических (ожидаемых) частот

Таблица 7.

Гемодинамические и лабораторные показатели групп в зависимости от индекса ЛЖАС

Показатель	ЛЖАС 0,6-1,2	ЛЖАС<0,6	ЛЖАС>1,2	H, p
САД, мм рт.ст., (Me (IQR))	140 (130;160)	145 (130;170) √	130 (114;150)***	23,2 (0,000)
САД <110 мм рт.ст., n (%)	11 (8,3)	1 (3,6)	35 (17,9)	p=0,01 χ ₂ =8,8
ДАД, мм рт.ст., (Me (IQR))	80 (80;90)	80 (75;90)	80 (70;85)***	12,7 (0,002)
ЧСС, уд/мин, (Me (IQR))	86 (74;100)	80 (70;90) [√]	94 (76;115)**	14,5 (0,0007)
NTproBNP, пг/мл, (Me (IQR))	2884 (1489;4718)	2801 (929;4458) [√]	4458** (2855;5926)	11,0 (0,004)
Гематокрит, (M±SD)	0,38±0,07	0,35±0,09 [√]	0,41±0,07**	9,5 (0,009)
ФВ, %, (Me (IQR))	55 (50;60)###	69 (68;72) ^{√√√}	33 (25;38)***	252,3 (0,000)
ПЖ, см, (Me (IQR))	3,0 (2,7;3,5)	3,0 (2,7;3,5) [√]	3,3 (3,0;3,7)***	18,3 (0,0001)
ЛП, см, (Me (IQR))	4,5 (4,2;4,9) [#]	4,2 (4,0;4,7) ^{√√√}	4,8 (4,5;5,2)***	27,2 (0,000)

Примечание:

** p < 0,01, *** p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с нормальным индексом ЛЖАС
p < 0,05, ### p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой со сниженным индексом ЛЖАС
√ p < 0,05, √√ p < 0,01, √√√ p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с повышенным индексом ЛЖАС

H, p – приведены значение тестовой статистики (H) при сравнении групп с помощью критерия Краскела

– Уоллиса, достоверными считались различия с уровнем p < 0,017

Таблица 8

Характеристика параметров энергетики ЛЖ в зависимости от индекса ЛЖАС

Показатель	ЛЖАС 0,6-1,2	ЛЖАС<0,6	ЛЖАС>1,2	H, p
Ea, мм рт.ст./мл	2,2 (1,6;2,9) ^{##}	1,8 (1,4;2,2) ^{√√√}	2,4 (1,8;3,0)	15,5 (0,000)
Ea/I, мм рт.ст./мл/м ²	1,2 (0,8;1,5)	0,9 (0,8;1,2)	1,2 (0,9;1,6) [*]	p>0,017
Ees, мм рт.ст./мл	2,8 (2,0;3,6)###	4,4 (3,3;5,6) ^{√√√}	1,1 (0,8;1,5)***	201 (0,000)
Ees/I, мм рт.ст./мл/м ²	1,4 (1,0;1,9)###	2,2 (1,7;3,1) ^{√√√}	0,6 (0,4;0,8)***	168 (0,000)
Работа ЛЖ по выбросу (SW), мм рт.ст. * мл/м ² , (Me (IQR))	4188 (3555;5133) ^{##}	4977 (4338;5661) ^{√√√}	2916 (2309;3884)***	66,0 (0,000)
Потенциальная энергия (PE), мм рт.ст. * мл/м ² , (Me (IQR))	1234 (991;1573) ###	834 (687;957) √√√	2307 (1720;3086)***	170,1 (0,000)
Область «давление-объем» (PVA), мм рт.ст. * мл/м ² , (Me (IQR))	5518 (4620;509)	5793 (5071;6387)	5410 (4319;6727)	p>0,017
Эффективность работы ЛЖ (SW/PVA), %, (Me (IQR))	78 (74;81)###	86 (85;87) ^{√√√}	56 (50;64)***	268,7 (0,000)

Примечание:

* p < 0,05, *** p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с нормальным индексом ЛЖАС
p < 0,01, ### p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой со сниженным индексом ЛЖАС

√√√ p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с повышенным индексом ЛЖАС

H, p – приведены значение тестовой статистики (H) при сравнении групп с помощью критерия Краскела

– Уоллиса, достоверными считались различия с уровнем p < 0,017

Таким образом, в исследуемой популяции индекс ЛЖАС был фактором, ассоциированным с характеристиками структурно-функционального состояния миокарда и эффективности работы ЛЖ. Пациенты с повышенным индексом ЛЖАС >1,2 характеризовались большей пропорцией мужчин, лиц младше 60 лет, высокие значения NTproBNP, более выраженные структурно-функциональные изменения сердца.

При сравнении параметров ЛЖАС по группам в зависимости от ФВ было выявлено, что индекс ЛЖАС достоверно выше в группе пациентов с СНнФВ по сравнению со всеми группами и у пациентов с СНпФВ выше, чем у группы с СНсФВ (рис. 2).

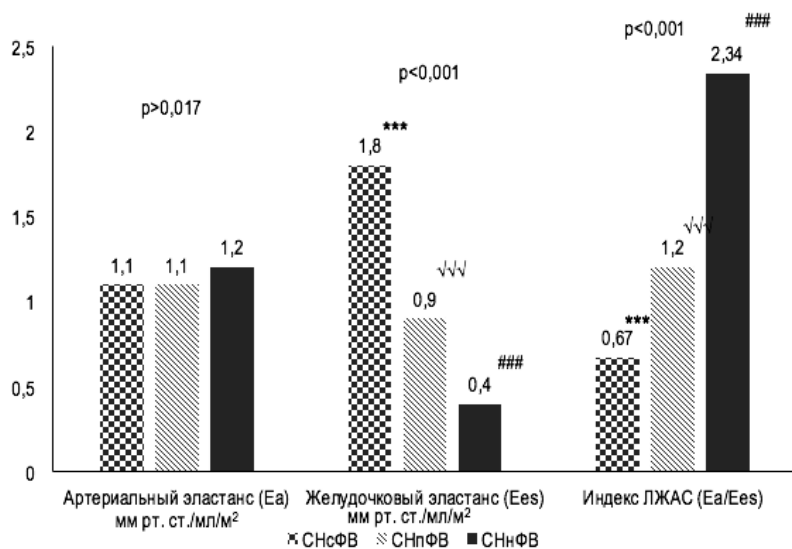


Рисунок 2. Характеристика параметров ЛЖАС по группам в зависимости от ФВ ЛЖ

Примечание:

*** p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с СНпФВ

p < 0,01, ### p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с СНсФВ

√√√ p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой СНнФВ

При изучении параметров энергетики ЛЖ (рис. 3), было выявлено, что пациенты с СНнФВ отличались от пациентов с СНсФВ и СНпФВ более низкими значениями внешней работы, эффективности работы ЛЖ, высокими- потенциальной энергии.

При сравнении индекса ЛЖАС по группам в зависимости от ФК СН было установлено, что 65% пациентов с IV ФК СН и менее половины пациентов с III ФК СН имели повышенный индекс ЛЖАС, 18 и 39% соответственно- нормальный индекс ЛЖАС.

С помощью РОК-анализа установлено пороговое значение для уровня NTproBNP, указывающее на негативный прогноз (пороговое значение 3430 пг/мл, AUC 0,690, чувствительность 69%, специфичность 53,5%, 95% ДИ 0,544- 0,744).

Проанализированы различия между группами в зависимости от уровня NTproBNP по параметрам ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ (таб 9). Пациенты с повышением уровня NTproBNP более 3430 пг/мл характеризовались более выраженными нарушениями параметров ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ.

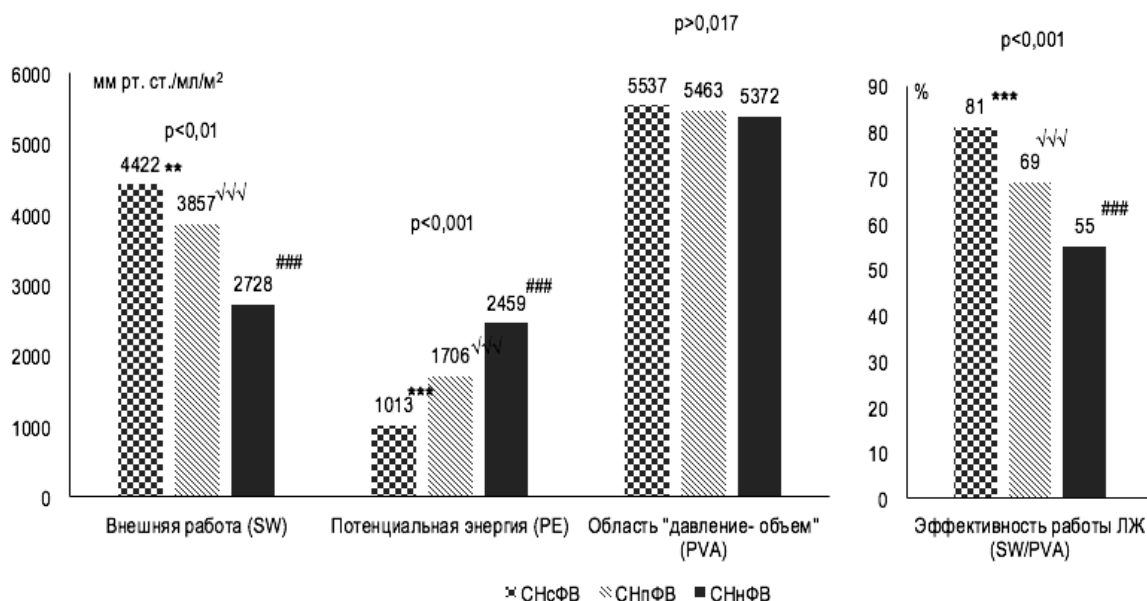


Рисунок 3. Характеристика параметров энергетики ЛЖ по группам в зависимости от ФВ ЛЖ

Примечание:

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с группой с СНпФВ

$p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с группой с СНсФВ

√√√ $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с группой СНнФВ

Таблица 9.

Параметры левожелудочково- артериального сопряжения и эффективности работы левого желудочка в зависимости от уровня NTproBNP

Параметры	NTproBNP <3430 пг/мл N=159	NTproBNP ≥3430 пг/мл N=196	p
Ea, мм рт.ст./мл	2,2 (1,8;2,9)	2,4 (1,9;2,8)	>0,05
Ea/I, мм рт.ст./мл/м ²	1,1 (0,8;1,5)	1,3 (0,9;1,5)	>0,05
Ees, мм рт.ст./мл	2,1 (1,4;3,3)	1,2 (0,7;2,5)	<0,001
Ees/I, мм рт.ст./мл/м ²	1,1 (0,6;1,6)	0,6 (0,4;1,2)	<0,01
ЛЖАС	1,1 (0,7; 1,7)	2,2 (1,1;3,0)	<0,001
SW, мм рт.ст. * мл/м ²	3707 (2771;4456)	3036 (2290;4231)	<0,05
PE, мм рт.ст. * мл/м ²	1385 (4305;6346)	1999 (1274;2826)	<0,01
PVA, мм рт.ст. * мл/м ²	5350 (4305;6346)	5344 (4288;6668)	>0,05
SW/PVA, %	73 (62;81)	58 (48;71)	<0,001

Выявлены различия параметров параметров ЛЖАС и энергетики ЛЖ в зависимости от размеров ПЖ (табл. 10). Так, пациенты с увеличением ПЖ > 3,0 см характеризовались более высоким индексом ЛЖАС вследствие более значимого снижения Ees.

Проанализированы ассоциации параметров ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ с клинико-демографическими, лабораторными показателями и эхокардиографическими параметрами (таб. 11). Исключались показатели, используемые при расчете артериального и желудочкового эластансов (т.е. не учитывались корреляции с КДО, КСО, УО).

Проводилось сопоставление индексов ЛЖАС, полученных с учетом эхокардиографических параметров и артериальной ригидности, и с рассчитанными по формуле ЛЖАС=(100/ФВ)-1, где ФВ выражена в % [Chantler PD, 2008]. Индекс

корреляции составил значение 0,99. В связи с чем можно предположить, что индекс ЛЖАС можно рассчитать по данной формуле у пациентов с ДСН.

Таблица 10.

Параметры левожелудочково- артериального сопряжения и эффективности работы левого желудочка в зависимости размера правого желудочка

Параметры	Правый желудочек $\leq 3,0$ см (N=160)	Правый желудочек $> 3,0$ см (N=195)	p
Ea, мм рт.ст./мл	2,4 (1,9;3,0)	2,1 (1,6;2,8)	$<0,01$
Ea/I, мм рт.ст./мл*м ²	1,3 (1,0;1,6)	1,0 (0,8;1,4)	$<0,001$
Ees, мм рт.ст./мл	2,3 (1,4;3,3)	1,2 (0,8;2,3)	$<0,001$
Ees/I, мм рт.ст./мл*м ²	1,2 (0,7;1,8)	0,6 (0,4;1,1)	$<0,001$
ЛЖАС	1,1 (0,7;1,7)	1,7 (0,9;2,7)	$<0,001$
SW, мм рт.ст. * мл/м ²	4187 (2970;5091)	3222 (2393;4197)	$<0,001$
PE, мм рт.ст. * мл/м ²	1497 (1021;2184)	1766 (1198;2755)	$<0,01$
PVA, мм рт.ст. * мл/м ²	5775 (4745;6668)	5376 (4293;6537)	$>0,05$
SW/PVA, %	73 (63;80)	63 (51;76)	$<0,001$

Таблица 11.

Коэффициенты корреляции (R) параметров левожелудочково- артериального сопряжения и эффективности работы левого желудочка

	Возраст	NTproBNP	Гемоглобин	Гематокрит	ЛП	ПЖ	СДЛА
Ea	0,15				-0,14	-0,17	-0,17
Ea/I	0,29	-0,16		-0,16	-0,25	-0,24	
Ees	0,43	-0,31	-0,27	-0,31	-0,38	-0,40	-0,13
Ees/I	0,52	-0,26	-0,32	-0,36	-0,44	-0,43	-0,14
ЛЖАС	-0,34	0,35	0,26	0,29	0,32	0,32	0,18
SW	0,18	-0,30	-0,19	-0,18		-0,30	-0,30
PE	-0,40	0,24	0,24	0,28	0,39	0,26	
PVA	-0,23				0,23		-0,19
SW/PVA	0,34	-0,35	-0,23	-0,27	-0,32	-0,31	-0,17

Были изучены средняя длительность госпитализации и долгосрочные исходы у пациентов с декомпенсацией СН. При анализе по группам в зависимости от индекса ЛЖАС у пациентов с индексом ЛЖАС $>1,2$ средняя продолжительность стационарного лечения составила 10 (8;12) дней, индексом ЛЖАС 0,6-1,2 – 9 (8;12) дней, с индексом ЛЖАС $<0,6$ - 11 (8;14) дней. Достоверных различий в продолжительности госпитализации у пациентов с различным индексом ЛЖАС получено не было.

Через 6 месяцев повторная госпитализация с декомпенсацией СН была зарегистрирована у 20,3% (n=72), смертность составила 11,8% (n=42). Получены достоверные различия по уровню Ea и Ees, у пациентов с наличием неблагоприятных исходов были ниже оба параметра (2,1 (1,7;2,8) и 2,3 (1,9;3,0) мм рт.ст./мл $p=0,048$; 1,5 (0,7;2,5) и 1,9 (1,0;3,1) мм рт.ст./мл $p=0,03$), однако по уровню индекса ЛЖАС и энергетики ЛЖ значимых отличий выявлено не было.

С помощью РОК-анализа (рис. 4) установлено пороговое значение для уровней Ea и Ees, указывающие на негативный прогноз. Таким образом, риск неблагоприятных исходов увеличивали снижение артериального эластанса менее 2,2 мм рт.ст./мл в 2,5 раза

и снижение желудочкового эластанса менее 1,7 мм рт.ст./мл в 1,8 раз (таб. 12).

Таблица 12

Предикторы неблагоприятного прогноза по данным ROC-анализа

Показатель	Пороговое значение	AUC	95% ДИ	Чувств-ть, %	Специф-ть, %	ОШ
Ea	<2,2	0,593	1,39-4,34	63,6	57,6	2,5
Ees	<1,7	0,604	1,00-3,08	58,2	55,9	1,8

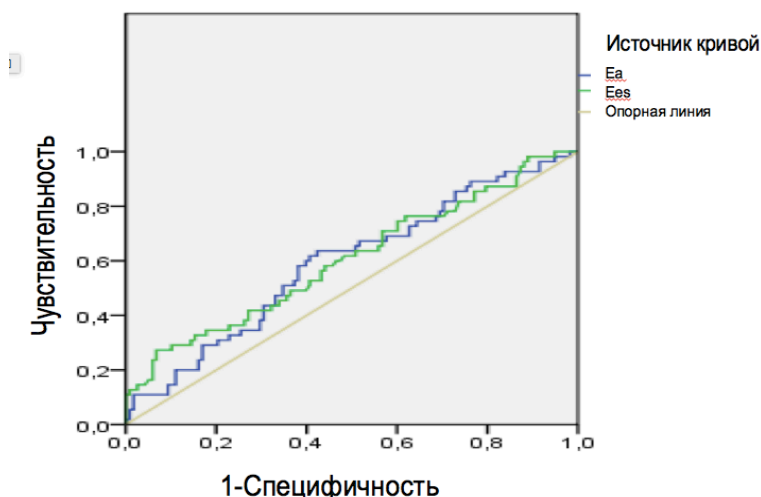


Рисунок 4. Артериальный (Ea) и желудочковый эластанс (Ees) – как предиктор смертности в течение 6 месяцев по данным ROC-анализа.

При многофакторном анализе независимыми предикторами неблагоприятного прогноза установлены артериальный эластанс ($\beta=-0,63$, $p=0,03$), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ($\beta=1,02$, $p=0,008$) ($F=12,1$, $R^2=0,31$, $p=0,002$).

Изучение динамики параметров ЛЖАС и артериальной ригидности у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности.

Исходно 3 (1), 38 (14) и 59% (22) пациентов имели сниженный, нормальный и повышенный индекс ЛЖАС соответственно. В общей популяции пациентов с ДСН значимой динамики параметров ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ не наблюдалось.

На фоне терапии во всей исследуемой группе наблюдалась значимая положительная динамика в виде улучшения параметров застоя (таб. 13).

Таблица 13.

Динамика лабораторных и инструментальных параметров (n=37)

Параметры	Значение при поступлении	Значение при выписке	p
NTproBNP, пг/мл	4219 (1402;5926)	1924 (703;3773,9)	0,03
СДЛА, мм рт. ст.	55±21	44±19	0,02
Плотность печени, кПа	10,2 (5,9; 20,8)	7,8 (5,6;14,5)	0,01
Активное сопротивление, Ом/м	236 (193;275)	277 (244;330)	0,002
Реактивное сопротивление, Ом/м	18 (15;21)	25 (22;28)	0,01
Натрий, ммоль/л	141(139;143)	139 (138;141)	0,036
Гемоглобин, г/л	124 (104;143)	126 (97;142)	0,002
Гематокрит, %	36,6 (30,1;45,0)	37,2 (30,9;42,5)	0,02

При анализе параметров артериальной ригидности в динамике в общей группе пациентов отмечалось достоверное снижение СПВ (с 11,7 (8,9; 14,0) до 10,8 (9,5;14) м/с $p < 0,05$) и повышение SEVR (с 153 (126;172) до 164 (134;202) $p < 0,05$).

Проводилось изучение динамики параметров ЛЖАС и артериальной ригидности проводилось по группам в зависимости от ФВ ЛЖ: 38, 13 и 49% пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ соответственно.

В группе пациентов с СНнФВ наблюдалось значимое снижение индекса ЛЖАС, при этом E_a имел тенденцию к снижению. В группе пациентов с СНсФВ и СНпФВ значимой динамики параметров E_a , E_{es} и индекса ЛЖАС не наблюдалось (рис. 5). В группе пациентов с СНнФВ наблюдалось значимое повышение ФВ с 23 (20;25) до 29 (25;35)% ($p < 0,01$).

При оценке параметров энергетики ЛЖ значимая динамика была выявлена только в группе пациентов с СНнФВ, в которой наблюдалось повышение механической эффективности работы ЛЖ (с 0,49 до 0,55 $p < 0,05$), при отсутствии значимой динамики других показателей.

При изучении динамики параметров артериальной ригидности по группам в зависимости от ФВ отмечалось значимое снижение центрального САД и ДАД в группе пациентов с СНнФВ (с 108 до 101 мм рт. ст. и с 75 до 68 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$) при отсутствии динамики других показателей.

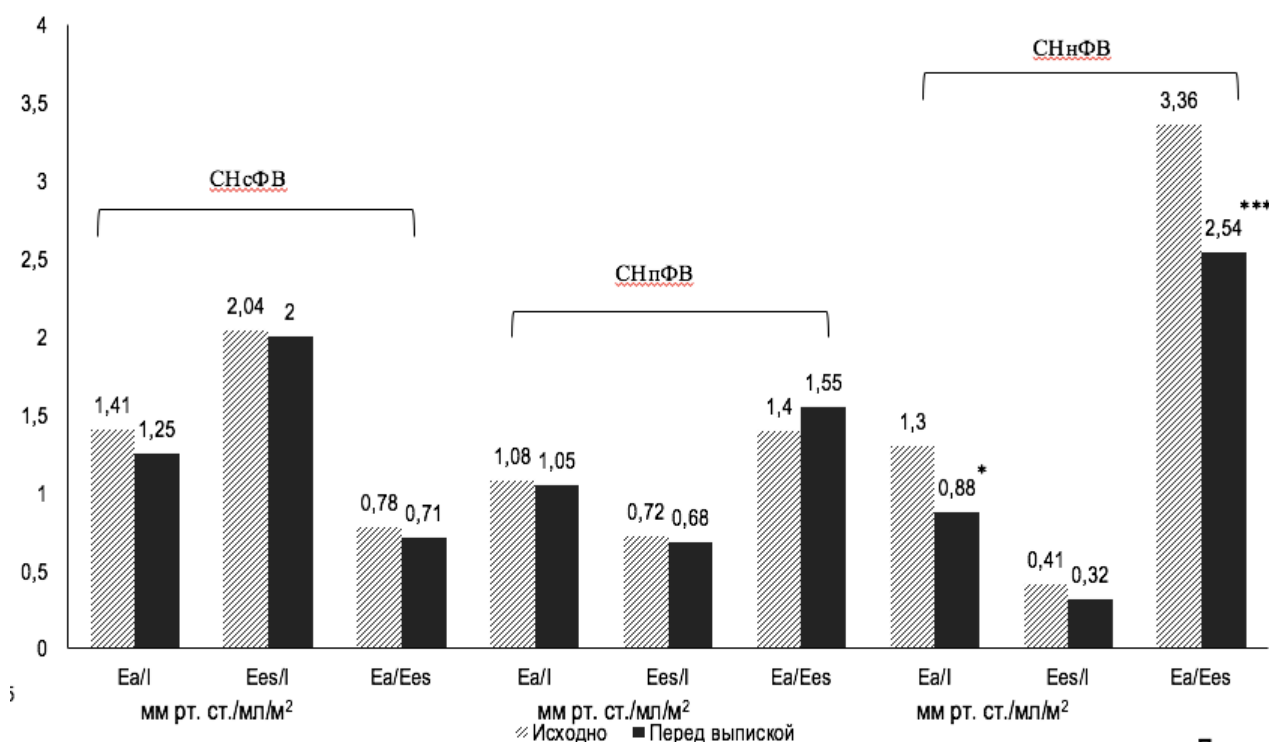


Рисунок 5. Динамика параметров ЛЖАС в зависимости от ФВ.

Примечание:

* $p < 0,001$ – достоверность различий изучаемых параметров в динамике

Была выявлена значимая корреляция между динамикой индекса ЛЖАС у пациентов с СНнФВ и динамикой плотности печени ($r=0,68$), цПД ($r=-0,64$), GLPS ЛЖ ($r=0,82$), уровнем гематокрита ($r=-0,61$) и гемоглобина ($r=-0,81$), ФВ ЛЖ ($r=0,88$); динамики E_a и

динамики уровня натрия ($r=-0,71$), времени отраженной волны ($r=-0,73$); динамики Ees и динамики ФВ ($r=-0,66$), GLPS ($r=0,72$), амплификации пульсового давления ($r=-0,69$), длительности систолы ($r=0,76$), уровня гемоглобина ($r=0,69$) и гематокрита ($r=0,58$), центрального пульсового АД ($r=0,69$).

Также в данной группе пациентов была выявлена значимая корреляция между динамикой механической эффективности работы ЛЖ и изменением уровня гемоглобина ($r=0,66$), гематокрита ($r=0,58$), веса ($-0,67$), плотности печени ($r=-0,72$), GLPS ($r=0,73$), ФВ ($r=-0,96$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования было установлено, что у пациентов с декомпенсацией СН независимое влияние на параметры ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ оказывают параметры, отражающие клинικο-демографические характеристики, структурно- функциональное состояние миокарда и параметры застоя и гемоконцентрации.

Динамика параметров ЛЖАС и артериальной ригидности на фоне терапии сакубитрил/валсартаном

Исходно все пациенты имели индекс ЛЖАС $>1,2$. Через 6 и 12 мес наблюдения выявлено статистически значимое снижение Ea, индекса ЛЖАС (рис. 7). За время наблюдения уровень периферического АД снизился со $137 \pm 22/83 \pm 12$ до $121 \pm 14/75 \pm 9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) через 6 мес, до $125 \pm 16/74 \pm 11$ мм рт.ст. через 12 мес. Ассоциаций между снижением Ea и АД не было выявлено.

При анализе динамики показателей эффективности работы ЛЖ через 6 мес не выявлено статистически значимых изменений потенциальной энергии и механической эффективности работы ЛЖ, а через 12 мес отмечено значимое их изменение (рис. 6).

За период наблюдения отмечено статистически значимое снижение СПВ, давления прироста, увеличение времени распространения отраженной волны и коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности, который отражает отношение между субэндокардиальной потребностью и потреблением кислорода, цСАД и цПД (рис. 7).

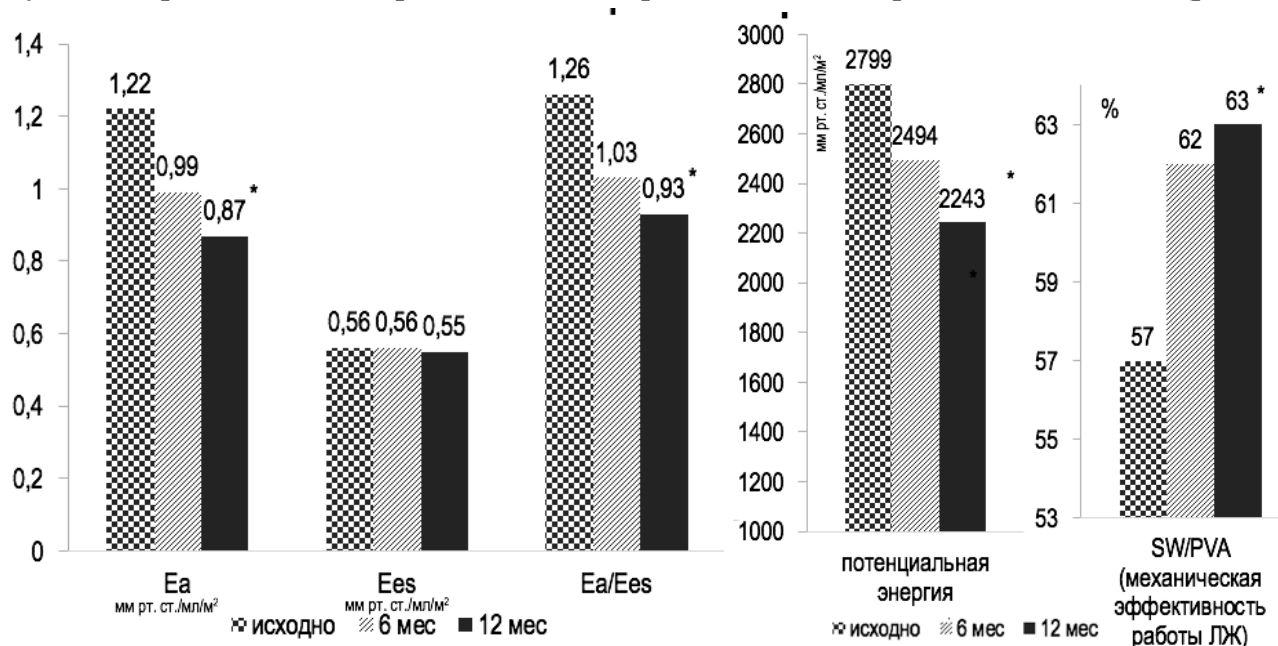


Рисунок 6. Динамика параметров ЛЖАС и показателей эффективности работы ЛЖ через 6 и 12 месяцев терапии.

Примечание:

* $p < 0,05$ – достоверность различий изучаемых параметров в динамике по сравнению с исходными значениями

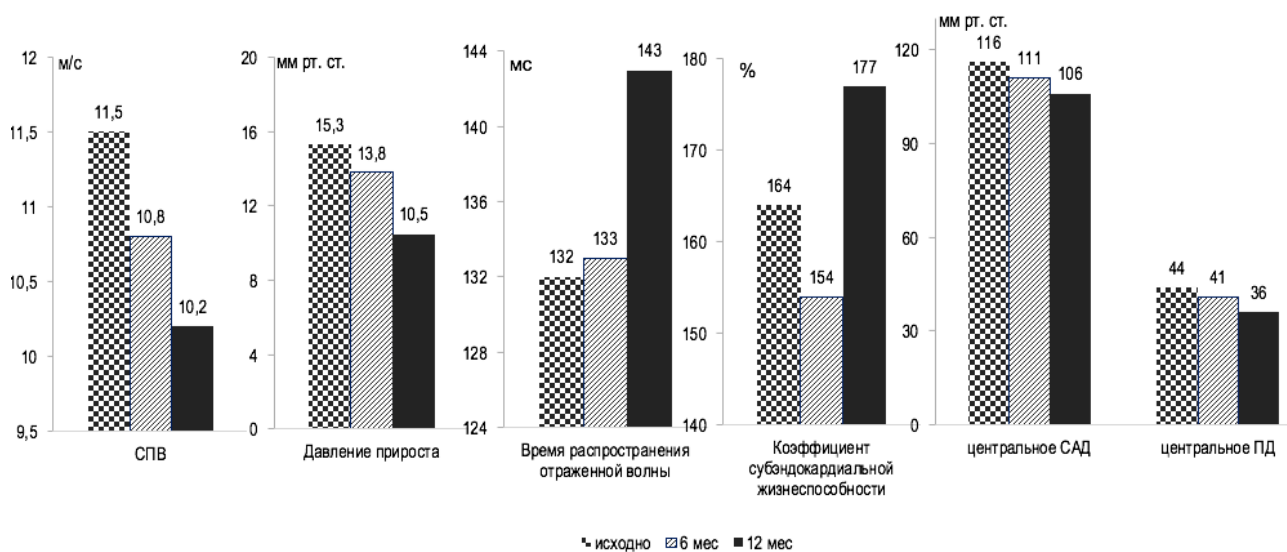


Рисунок 7. Динамика СРПВ, параметров центральной пульсовой волны и центрального АД через 6 и 12 месяцев терапии

* $p < 0,05$ – достоверность различий изучаемых параметров в динамике по сравнению с исходными значениями

Были выявлены взаимосвязи между динамикой цСАД и динамикой SEVR ($r = -0,56$), индекса аугментации ($r = 0,52$), ударного объема ($R = 0,52$) ($p < 0,05$ для всех параметров). Также обнаружены ассоциации между динамикой SEVR и изменениями ударного объема ($R = -0,85$), времени распространения отраженной волны ($R = -0,81$), потенциальной энергии ($R = -0,95$; $p < 0,05$ для всех параметров).

Таким образом, на фоне длительной терапии сакубитрил/валсартаном у пациентов со стабильной СНнФВ наблюдалось улучшение ЛЖАС вследствие АД-независимого снижения артериального эластанса при отсутствии динамики левожелудочкового эластанса. Также терапия сакубитрил/валсартаном ассоциировалась со снижением СПВ и улучшением параметров центральной пульсовой волны.

Выводы

1. 55% пациентов с ДСН имеют индекс ЛЖАС более 1,2. Пациенты с индексом ЛЖАС более 1,2 значимо отличались от пациентов с нормальным и сниженным индексом ЛЖАС более высоким уровнем NTproBNP, СДЛА, большими размерами ЛП и ПЖ.

2. В зависимости от фракции выброса выявлена разная встречаемость нарушения индекса ЛЖАС. 99% пациентов с декомпенсированной СНнФВ имеют повышенный индекс ЛЖАС, 22% пациентов с декомпенсированной СНсФВ - сниженный индекс ЛЖАС. У пациентов с декомпенсированной СНпФВ в 42% случаев индекс ЛЖАС находится в пределах нормальных значений, в 58% - ниже 0,6.

3. У пациентов с декомпенсацией СН на фоне стандартной терапии отмечается улучшение параметров артериальной ригидности в виде значимого снижения СПВ и повышения SEVR. У пациентов с декомпенсацией СНнФВ в течение госпитализации наблюдаются значительное снижение индекса ЛЖАС вследствие снижения Ea и повышение эффективности работы ЛЖ. Эти изменения сопровождаются снижением центрального систолического АД, плотности печени, уровня застоя по данным БИВА, повышением ФВ и снижением СДЛА. Благоприятная динамика параметров ЛЖАС у пациентов с декомпенсацией СНнФВ на фоне терапии ассоциирована с изменениями GLPS и плотности печени. Выявлены ассоциации изменения индекса ЛЖАС с уровнем NTproBNP, гемоглобина, гематокрита, структурными изменениями сердца.

4. Пациенты со снижением артериального эластанса менее 2,2 мм рт.ст./мл и снижением желудочкового эластанса менее 1,7 мм рт.ст./мл характеризуются неблагоприятным прогнозом – тенденцией к увеличению риска смерти и повторных госпитализаций в течение 6 мес.

5. У пациентов со стабильной СНнФВ на фоне 12 месяцев терапии сакубитрил/валсартаном отмечается значимое снижение Ea, при отсутствии динамики Ees. Индекс ЛЖАС имел тенденцию к снижению. Терапия сакубитрил/валсартаном ассоциируется со значимым снижением центрального систолического артериального давления и центрального пульсового давления. Терапия сакубитрил/валсартаном в течение 6 месяцев ассоциируется со значимым снижением СПВ. На фоне 12 мес терапии сакубитрил/валсартаном наблюдается значительное улучшение параметров центральной пульсовой волны: снижение давления прироста, увеличение времени распространения отраженной волны и SEVR, который отражает субэндокардиальное отношение потребности и доставки кислорода.

Практические рекомендации

1. Пациентам с ДСН рекомендуется оценка параметров ЛЖАС как фактора ассоциированного с тяжелым клиническим течением СН.

2. У пациентов с ДСН для расчета индекса левожелудочково-артериального сопряжения может использоваться формула $(100/\text{ФВ})-1$, где ФВ выражена в %.

3. Всем пациентам с ДСН рекомендуется определять параметры Ea и Ees для выявления группы риска неблагоприятных исходов. О повышении риска смерти и повторных госпитализаций в течение 6 мес после выписки свидетельствуют снижение артериального эластанса менее 2,2 мм рт.ст./мл и снижение желудочкового эластанса менее 1,7 мм рт.ст./мл.

4. Пациентам с компенсированной СНнФВ при отсутствии противопоказаний возможно рассмотреть замену иАПФ/БРА на сакубитрил/валсартана.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кобалава, Ж.Д. Прорыв в лечении больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: клиническое значение исследования PARADIGM-HF / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, О.И. Лукина // Кардиология. – 2017. - №2. – С. 76-82.
2. Кобалава, Ж.Д. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, И.А. Мерай, О.И. Лукина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13. - №3. – С. 370-377.
3. Кобалава, Ж.Д. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, И.А. Мерай, Е.Э. Школьникова, О.И. Лукина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14. - №2. – С. 210-216.
4. Kobalava, Z. The combination drug valsartan/ sacubitril (LCZ696) reduced wave velocity and aortic systolic blood pressure in patients with heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, L. Babaeva, O. Lukina, E. Zharikova, E. Tyukhmenev, S. Villevalde // J Hypertension. – 2016. – vol. 34. - e181-182.
5. Kobalava, Z. LCZ696 therapy is associated with improvement of ventricular arterial coupling and work efficiency in patients with heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, L. Babaeva, O. Lukina, E. Zharikova, E. Tyukhmenev, S. Villevalde // J Hypertension. – 2016. – vol. 34. - e239.
6. Kobalava, Z. Effects of valsartan/sacubitril on parameters of ventricular-arterial coupling in patients with heart failure and reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, E. Tyukhmenev, O. Lukina, L. Babaeva, E. Zharikova // Eur J Heart Failure. – 2016. – vol. 18. -Suppl. 1. - 47 (P226).
7. Kobalava, Z. The combination drug valsartan/sacubitril (LCZ696) reduced pulse wave velocity and aortic systolic blood pressure in patients with stable heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, E. Tyukhmenev, O. Lukina, L. Babaeva, E. Zharikova // Eur J Heart Failure. - 2016. – vol. 18. - Suppl. 1. – P. 335 (P1466).
8. Kobalava, Z. Sacubitril/valsartan therapy is associated with decrease of arterial elastance in stable patients with heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, O. Lukina, E. Tyukhmenev // Artery Research. – 2016. - vol. 16. – P. 80.
9. Kobalava, Z. Sacubitril/valsartan therapy is associated with decrease of pulse wave velocity in stable patients with heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, O. Lukina // Artery Research. – 2016. – vol. 16. – P. 80.
10. Лукина, О.И. Влияние терапии сакубитрилом/валсартаном на параметры артериальной жесткости у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса / О.И. Лукина, Е.А. Тюхменев, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. - №3. – С. 70.
11. Лукина, О.И. Терапия сакубитрилом/валсартаном ассоциирована со снижением артериальной ригидности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса / О.И. Лукина, Е.А. Тюхменев, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава // Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - 2016. – С. 132.
12. Лукина, О.И. Терапия сакубитрилом/ валсартаном ассоциируется с улучшением левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса / О.И. Лукина, Е.А. Тюхменев, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава // Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - 2016. – С. 133.
13. Kobalava, Z. Long-term sacubitril/valsartan therapy is associated with decrease of arterial elastance in stable patients with heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, O. Lukina, L. Babaeva, I. Meray // Eur J Heart Failure. – 2017. – vol. 19. - Suppl. 1. – P. 233 (P993).

14. Kobalava, Z. Long-term sacubitril/valsartan therapy improved central pulse wave parameters in patients with stable heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, O. Lukina, L. Babaeva, I. Meray // *Eur J Heart Failure*. – 2017. – vol. 19. - Suppl. 1. – P. 208 (P915).

15. Kobalava, Z. Sacubitril/valsartan therapy improves ventricular-arterial coupling in stable patients with heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, O. Lukina // *Journal of Hypertension*. – 2017. – vol. 35. - e295.

16. Kobalava, Z. One year sacubitril/valsartan therapy is associated with decrease of arterial stiffness in patients with stable heart failure with reduced ejection fraction / Z. Kobalava, S. Villevalde, O. Lukina // *Journal of Hypertension*. – 2017. – vol. 35. - e295.

17. Виллевальде, С.В. Терапия сакубитрилом/валсартаном ассоциируется со снижением артериального эластанса у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава, О.И. Лукина, И.А. Мерай // *Материалы конгресса Российский национальный конгресс кардиологов, 2017 (Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации)*. – 2017. - с. 833.

18. Виллевальде, С.В., Терапия сакубитрилом/валсартаном ассоциирована с улучшением параметров центральной пульсовой волны у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава, О.И. Лукина, И.А. Мерай // *Материалы конгресса Российский национальный конгресс кардиологов, 2017 (Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации)*. – 2017. - с. 834.

19. Виллевальде, С.В. Левожелудочково-артериальное сопряжение ассоциировано с уровнем NT-proBNP, структурными изменениями сердца у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности / С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава, О.И. Лукина, И.А. Мерай, А.Е. Соловьева // *Сборник тезисов VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца» 2018*. – 2018. – С. 130.

20. Виллевальде, С.В. Левожелудочково-артериальное сопряжение значительно улучшается на фоне терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса / С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава, О.И. Лукина, И.А. Мерай, А.Е. Соловьева // *Сборник тезисов VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца» 2018*. – 2018. – С. 131.

21. Виллевальде, С.В. Улучшение левожелудочково-артериального сопряжения ассоциировано с динамикой параметров глобальной продольной деформации левого желудочка и застоя у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности / С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава, О.И. Лукина, И.А. Мерай, А.Е. Соловьева // *Сборник тезисов VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца» 2018*. -2018. – С. 270.

22. Lukina, O. Improvement of ventricular-arterial coupling was associated with changes of global longitudinal peak systolic strain and liver stiffness in patients with decompensated heart failure with reduced ejection fraction / O. Lukina, A. Soloveva, I. Meray, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Eur J Heart Failure*. – 2018. – vol. 20. - Suppl. S1. – P.103 (P431).

23. Lukina, O. Beneficial changes of ventricular-arterial coupling during the treatment in patients with decompensated heart failure with reduced ejection fraction / O. Lukina, A. Soloveva, I. Meray, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Eur J Heart Failure*. – 2018. – vol. 20. - Suppl. S1. – P. 104 (P432).

Лукина Ольга Ивановна (Российская Федерация)
Левожелудочково-артериальное сопряжение и параметры
артериальной ригидности у пациентов с сердечной
недостаточностью. Эффекты сакубитрил/валсартана.

У 355 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности, изучены структурно-функциональные параметры сердца и артерий, их взаимодействие (левожелудочково-артериальное сопряжение) и клинические ассоциации в зависимости от фенотипа и тяжести сердечной недостаточности. 55% пациентов с декомпенсацией ХСН имеют индекс ЛЖАС более 1.2. Пациенты с повышенным индексом ЛЖАС значительно отличались от пациентов с нормальным и сниженным индексом ЛЖАС более высоким уровнем NTproBNP, СДЛА, большими размерами ЛП и ПЖ. На фоне терапии декомпенсации ХСН отмечается улучшение параметров артериальной ригидности в виде значимого снижения СПВ и повышения коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности миокарда (SEVR). У пациентов с декомпенсацией СНнФВ в течение госпитализации наблюдаются значительное снижение индекса ЛЖАС вследствие снижения Ea и повышение эффективности работы ЛЖ. Эти изменения сопровождаются снижением центрального систолического АД, плотности печени, уровня застоя по данным БИВА, повышением ФВ и снижением СДЛА, благоприятными изменениями GLPS. Выявлены ассоциации изменения индекса ЛЖАС с уровнем NTproBNP, гемоглобина, гематокрита, структурными изменениями сердца. Терапия сакубитрил/валсартаном ассоциируется со значимым снижением центрального систолического артериального давления и центрального пульсового давления, СРПВ и улучшением параметров центральной пульсовой волны.

Lukina Olga Ivanovna (Russian Federation)
Left ventricular-arterial coupling and arterial stiffness parameters in
patients with heart failure. Effects of sacubitril/valsartan.

Structural and functional parameters of the heart and arteries, their interaction (left ventricular-arterial coupling (LVAC)) and clinical associations depending on the phenotype and severity of heart failure were studied in 355 patients with decompensated heart failure (HF). 55% of patients with decompensated HF have an index of LVAC more than 1.2. Patients with an elevated index of LVAC significantly differed from patients with a normal and a lowered index of LVAC with a higher level of NTproBNP, systolic pulmonary arterial pressure (SPAP), larger sizes of left atrium (LP) and right ventricular (RV). Therapy of decompensated HF associated with improvement of arterial stiffness parameters, decrease of pulse wave velocity (PWV) and increase of subendocardial viability ratio (SEVR). In patients with decompensation HF with reduced ejection fraction (EF) LVAC significant decrease due to decrease Ea and efficiency LV increased. These changes are accompanied by decrease of central systolic blood pressure, liver stiffness, decongestion according to BIVA, increase of EF and decrease of SPAP, beneficial changes in GLPS. There are associations of changes of LVAC with the level of NTproBNP, hemoglobin, hematocrit, structural changes of heart. Sacubitril/valsartan therapy is associated with significant decrease of central systolic blood pressure and central pulse pressure, PWV and improvement in the parameters of the central pulse wave.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД- артериальное давление
АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРНИ- антагонист рецепторов ангиотензина ингибитор неприлизина
БИВА- биоимпедансный векторный анализ
БРА- блокаторы рецепторов ангиотензина II типа
ГКБ- городская клиническая больница
ДАД- диастолическое артериальное давление
ДСН- декомпенсация сердечной недостаточности
ДИ- доверительный интервал
ИАПФ- ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС- ишемическая болезнь сердца
ИМ- инфаркт миокарда
ИМТ- индекс массы тела
КДО- конечно-диастолический объем
КСД – конечно – систолическое давление
КСО- конечно- систолический объем
ЛЖ- левый желудочек
ЛЖАС- левожелудочково-артериальное сопряжение
ЛП- левое предсердие
МНУП- мозговой натрийуретический пептид
НУП- натрийуретический пептид
ОШ- отношение шансов
ПД – пульсовое давление
ПЖ- правый желудочек
САД- систолическое артериальное давление
СДЛА- систолическое давление в легочной артерии
СКФ- скорость клубочковой фильтрации
СН- сердечная недостаточность
СНнФВ- сердечная недостаточность со низкой ФВ
СНпФВ- сердечная недостаточность с промежуточной ФВ
СНсФВ- сердечная недостаточность с сохраненной ФВ
УО – ударный объем
ФВ- фракция выброса
ФК- функциональный класс
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭКГ- электрокардиограмма
ЭХО-КГ- эхокардиография
Ea - артериальный эластанс
Ea/Ees - индекс левожелудочково- артериального сопряжения
Ees - желудочковый эластанс
GLPS - глобальная продольная деформация
NTproBNP- натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид
PE - потенциальная энергия
PVA - область давление-объем
RWTT - время появления отраженной волны
SEVR - коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности.
SW - внешняя работа левого желудочка
SW/PVA - механическая эффективность работы левого желудочка