

ДИНАМИКА ГЛОБАЛЬНОГО ПРОДОЛЬНОГО СТРЕЙНА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

КОДИРОВА Ш.К.¹, КЕНЖАЕВ М.Л.²

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»,

²Ташкентская областная соматическая больница, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BO'LGAN BEMORLARDA SAKUBITRIL/VALSARTAN TERAPIYASI FONIDA GLOBAL BO'YLAMA STREYN VA CHAP QORINCHA REMODELLANISHINING DINAMIKASI

Kodirova Sh.K.¹, Kenjayev M.L.²

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,

²Toshkent viloyat somatik shifoxonasi, Toshkent, O'zbekiston

Tadqiqotning maqsadi surunkali yurak yetishmovchiligi va chiqarish fraksiyasi pasaygan bemorlarda sakubitril/valsartan preparatining 3 va 6 oylik ta'sirini global bo'ylama streyn (GLS) va chap qorincha remodellanishiga baholashdan iborat bo'ldi. Terapiya fonida chiqarish fraksiyasining ishonchli oshishi, chap qorincha hajmlarining kamayishi hamda 3 va 6 oylik kuzatuv davomida GLS ko'rsatkichlarining progressiv yaxshilanishi qayd etildi ($p < 0,05$). Olingan natijalar miokardning qaytuvchi (revers) remodellanishi jarayonlari shakllanishini va bo'ylama qisqaruvchanlikning tiklanishini ko'rsatadi. GLS sakubitril/valsartan terapiyasi samaradorligini baholashda sezgir marker sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.

Kalit so'zlar: surunkali yurak yetishmovchiligi, sakubitril/valsartan, global bo'ylama streyn, speckle-tracking exokardiografiya, chap qorincha remodellanishi.

SUMMARY

DYNAMICS OF GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN AND LEFT VENTRICULAR REMODELING DURING SACUBITRIL/VALSARTAN THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Kodirova Sh.K.¹, Kenjayev M.L.²

¹SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», ²Tashkent regional somatic hospital, Tashkent, Uzbekistan

The aim of the study was to evaluate the three- and six-month effects of sacubitril/valsartan on global longitudinal strain (GLS) and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. During therapy, a significant improvement in left ventricular ejection fraction, a reduction in left ventricular volumes, and a progressive increase in GLS values at 3 and 6 months of follow-up were observed ($p < 0,05$). The findings indicate the development of reverse myocardial remodeling and recovery of longitudinal contractility. GLS may be considered a sensitive marker of therapeutic efficacy of sacubitril/valsartan.

Keywords: chronic heart failure, sacubitril/valsartan, global longitudinal strain, speckle-tracking echocardiography, left ventricular remodeling.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ГЛОБАЛЬНОГО ПРОДОЛЬНОГО СТРЕЙНА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кодирова Ш.К.¹, Кенжаев М.Л.²

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», ²Ташкентская областная соматическая больница, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования явилась оценка трёх- и шестимесячных эффектов сакубитрил/валсартана на глобальный продольный стрейн и ремоделирование левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. На фоне терапии отмечено достоверное улучшение фракции выброса, уменьшение объёмов левого желудочка и прогрес-

сивное повышение показателей GLS через 3 и 6 месяцев наблюдения ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о формировании процессов обратимого ремоделирования миокарда и восстановлении продольной сократимости. GLS может рассматриваться как чувствительный маркер эффективности терапии сакубитрил/валсартаном.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, глобальный продольный стрейн, speckle-tracking эхокардиография, ремоделирование левого желудочка.

Введение. В последние десятилетия особое внимание исследователей и клиницистов привлекает феномен гибернированного миокарда, представляющий собой состояние жизнеспособной сердечной мышцы, при котором на фоне хронической ишемии формируется стойкое снижение сократительной функции при сохранении потенциала к функциональному восстановлению [8, 3, 5].

Гибернированный миокард традиционно рассматривается в контексте ишемической болезни сердца (ИБС), при которой хроническая коронарная гипоперфузия является ведущим патогенетическим фактором формирования жизнеспособных, но функционально подавленных участков миокарда [4]. Согласно современным представлениям, гибернация развивается как результат длительного несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, при этом степень выраженности феномена определяется не только наличием эпикардиальных стенозов, но и состоянием коронарной микроциркуляции и коронарного резерва [2, 6].

Следует подчеркнуть, что степень обратимости ремоделирования левого желудочка напрямую зависит от объёма гибернированного миокарда и выраженности необратимых структурных изменений. При преобладании жизнеспособных, но функционально подавленных сегментов вероятность восстановления геометрии и функции сердца значительно выше, чем при наличии обширного рубцового поражения и выраженного фиброза [6]. Современные мета-анализы и пост-хок исследования указывают, что данные эффекты реализуются не только за счёт системной гемодинамической разгрузки, но и через влияние на процессы структурного и функционального ремоделирования миокарда [1, 7].

Цель исследования. Оценить влияние сакубитрил/валсартана на функцию и ремоделирование левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Материалы и методы. Исследование включено 58 пациентов (средний возраст – 63 ± 8 лет, мужчины – 67 %) с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ < 40 %. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: острый коронарный синдром или реваскуляризация в течение последних 3 месяцев; тяжёлая хроническая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); выраженные нарушения функции печени; неконтролируемая артериальная гипертензия (АД $> 180/110$ мм рт.ст.); острые воспалительные заболевания и активные злокачественные новообразования; аллергия или непереносимость компонентов препарата; низкая приверженность к лечению. Всем участникам назначен «ЮПЕРИО» (UPERIO, Novartis Pharma Services AG, Россия) сакубитрил/валсартан в титруемых дозах (начальная доза 50–100 мг дважды в сутки, далее повышение до 200 мг 2 р/д) в рамках стандартной терапии ХСН. Глобальный продольный стрейн рассматривался как интегральный показатель продольной сократимости миокарда левого желудочка. Жизнеспособность миокарда оценивалась на основании сегментарной продольной деформации с идентификацией функционально подавленных, но контрактильно реагирующих сегментов.

Оценка деформации миокарда проводилась методом speckle-tracking эхокардиографии. Анализ глобального продольного стрейна (GLS) выполнялся на апикальных позициях (четырёхкамерной, двухкамерной и трёхкамерной) с последующим автоматическим расчётом среднего значения GLS. Эндокардиальный контур левого желудочка очерчивался вручную с последующей автоматической сегментацией миокарда программным обеспечением ультразвуковой системы. Значения GLS выражались в процентах (%). Исследование выполнялось до начала терапии, а также через 3 и 6 месяцев наблюдения.

Оценка эффективности проводилась по изменению эхокардиографических показателей (ФВ ЛЖ, КДО, КСО), частоте госпитализаций и функциональному классу по NYHA, опросу по шкале качества жизни (MLHFQ) и оценке содержания NT-проBNP, с применением тест-систем фирмы «FINECARE» на анализаторе Wondfo «FINECARE». Исследования проводились до начала и после фармакотерапии в течении 3-х и 6-и месяцев.

Статистический анализ:

Статистический анализ проводился с использованием программы *Jamovi 2,2.5.0*. Для оценки динамики количественных показателей применялся t-тест для связанных выборок (при нормальном распределении) или критерий Уилкоксона (при ненормальном распределении). Для многократных сравнений использовался дисперсионный анализ (ANOVA с повторными измерениями). Категориальные переменные анализировались с применением критерия χ^2 . Статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Согласно цели нашего исследования, нами было проведено изучение клинико-функциональных показателей пациентов с ХСН основывается на анализе функциональных показателей, отражающих степень поражения сердечной мышцы, переносимость физической нагрузки и риск неблагоприятных исходов. Комплексный подход к изучению этих параметров позволяет не только объективизировать тяжесть заболевания, но и своевременно корректировать терапевтическую стратегию, а также контролировать динамику состояния на фоне проводимого лечения.

Нами было проведено изучение клинико-функциональных показателей сердца у больных с ХСН до начала фармакотерапии ингибиторами неприлизина (табл. 1), которое показало наличие выраженных структурно-функциональных нарушений миокарда, характеризующихся снижением фракции выброса левого желудочка, увеличением его конечных объёмов, признаками диастолической дисфункции и повышением уровня NT-proBNP, что свидетельствовало о значительном снижении насосной функции сердца и выраженной нейрогуморальной активации.

Таблица 1

Изучение эхокардиографических показателей и содержания NT-proBNP у пациентов до фармакотерапии

Показатель	Нормальные значения	До лечения
Фракция выброса (ФВ, %)	55–70	40,0±2,5
Конечный диастолический объём (КДО, мл)	60–150	163,0±8,0
Конечный систолический объём (КСО, мл)	20–60	98,0±6,5
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	6–10	10,0±0,5
Толщина задней стенки ЛЖ (мм)	6–10	9,0±0,4
Соотношение E/A	1,0–2,0	0,82±0,1
E/e'	<8 – норма, >14 – патология	17,0±1,2
Содержание NT-proBNP (пг/мл)	<125 (до 75 лет); <450 (старше 75 лет)	1900±150

Исследование выполнено по дизайну «до–после», где исходные показатели пациентов рассматривались в качестве базового уровня для оценки эффективности терапии. При анализе исходных эхокардиографических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью были выявлены выраженные отклонения от нормативных значений, свидетельствующие о значительном нарушении сократительной и диастолической функции левого желудочка. Среднее значение фракции выброса составило 40 %, что существенно ниже физиологического диапазона (55–70 %) и отражает наличие выраженной систолической дисфункции. Конечный диастолический объём достигал 163 мл (норма 60–150 мл), указывая на дилатацию полости левого желудочка, тогда как конечный систолический объём составлял 98 мл при норме 20–60 мл, что свидетельствует о резком снижении насосной эффективности сердца.

Толщина межжелудочковой перегородки находилась на верхней границе референтных значений (10 мм), а толщина задней стенки левого желудочка оставалась в пределах нормы (9 мм), что может расцениваться как проявление ранних этапов ремоделирования миокарда без формирования выраженной гипертрофии. Параметры диастолической функции также были нарушены: соотношение E/A снижалось до 0,82, отражая замедление процессов релаксации миокарда, тогда как индекс E/e' увеличивался до 17,0, указывая на патологическое повышение давления наполнения левого желудочка.

Концентрация NT-proBNP до начала лечения составляла в среднем 1900 пг/мл, что многократно превышало референтные значения и свидетельствовало о выраженной нейрогуморальной активации и значительной гемодинамической нагрузке на миокард.

Изучение эхокардиографических показателей у пациентов после фармакотерапии

Показатель	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Фракция выброса (ФВ, %)	40,0±2,5	45,0±2,8	49,0±3,0
Конечный диастолический объём (КДО, мл)	163,0±8,0	152,0±7,5	142,0±6,8
Конечный систолический объём (КСО, мл)	98,0±6,5	86,0±5,9	77,0±5,2
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	10,0±0,5	10,5±0,6	11,0±0,5
Толщина задней стенки ЛЖ (мм)	9,0±0,4	10,0±0,5	10,5±0,6
Соотношение E/A	0,82±0,1	1,0±0,1	1,2±0,1
E/e'	17,0±1,2	14,5±1,1	12,5±1,0

Примечание: все параметры продемонстрировали статистически значимую динамику по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Согласно результатам терапии (табл. 2), отмечено достоверное повышение фракции выброса левого желудочка: через 3 месяца – на 5 процентных пунктов, через 6 месяцев – на 9 процентных пунктов по сравнению с исходным уровнем. Данная динамика свидетельствует о значимом улучшении насосной функции сердца и восстановлении сократительной способности миокарда. На фоне применения ингибиторов неприлизина выявлено последовательное снижение конечного диастолического объёма: через 3 месяца – на 11 мл, а через 6 месяцев – на 21 мл относительно исходных значений, что отражает уменьшение дилатации полости левого желудочка и формирование признаков обратного ремоделирования миокарда.

Снижение конечного систолического объёма на 12 мл через 3 месяца и на 21 мл через 6 месяцев расценивается как объективный маркёр оптимизации насосной функции левого желудочка и благоприятной динамики процессов обратного ремоделирования. Отмечено постепенное увеличение толщины межжелудочковой перегородки с 10,0 мм до 11,0 мм к 6-му месяцу наблюдения, что может свидетельствовать о развитии компенсаторных ремоделирующих процессов в миокарде. Показатели толщины задней стенки левого желудочка возросли с 9,0 мм до 10,5 мм к 6-му месяцу терапии, может отражать тенденцию к концентрическому ремоделированию.

Наблюдалось последовательное увеличение соотношения E/A с 0,82±0,1 до 1,2±0,1 к 6-му месяцу, что свидетельствует о нормализации параметров диастолической функции и улучшении процессов релаксации миокарда. Кроме того, зафиксировано снижение отношения E/e' с 17,0±1,2 до 12,5±1,0 через 6 месяцев терапии, отражающее уменьшение давления наполнения левого желудочка и улучшение его диастолических свойств.

При анализе показателей деформации миокарда методом двухмерной speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью до начала терапии выявлено выраженное снижение глобального продольного стрейна, что отражало нарушение продольной сократимости левого желудочка. Среднее значение GLS на исходном этапе составляло -8,2±1,4 %, что значительно ниже референтных показателей (≤ -18 %) и свидетельствовало о наличии субклинической и клинически значимой дисфункции миокарда.

На фоне терапии сакубитрил/валсартаном отмечалась положительная динамика деформационных параметров (рис. 1). Уже через 3 месяца наблюдения регистрировалось достоверное улучшение GLS до -11,5±1,6 %, а к 6-му месяцу показатель достигал -13,8±1,7 % ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем). Улучшение GLS сопровождалось параллельным ростом фракции выброса и уменьшением объёмов левого желудочка, что подтверждает согласованность деформационных и стандартных эхокардиографических показателей. Данная динамика свидетельствует о восстановлении продольной сократимости миокарда и подтверждает формирование процессов обратимого ремоделирования левого желудочка.

Кроме того, анализ сегментарной продольной деформации продемонстрировал уменьшение выраженности регионарных нарушений сократимости, включая функционально подавленные (гибернированные) сегменты, что указывает на повышение жизнеспособности миокарда на фоне проводимой терапии.

Таким образом, применение speckle-tracking эхокардиографии позволило выявить ранние и среднесрочные изменения сократительной функции миокарда, дополняя данные стандартной эхокардиографии и обеспечивая более чувствительную оценку эффективности терапии сакубитрил/валсартаном.

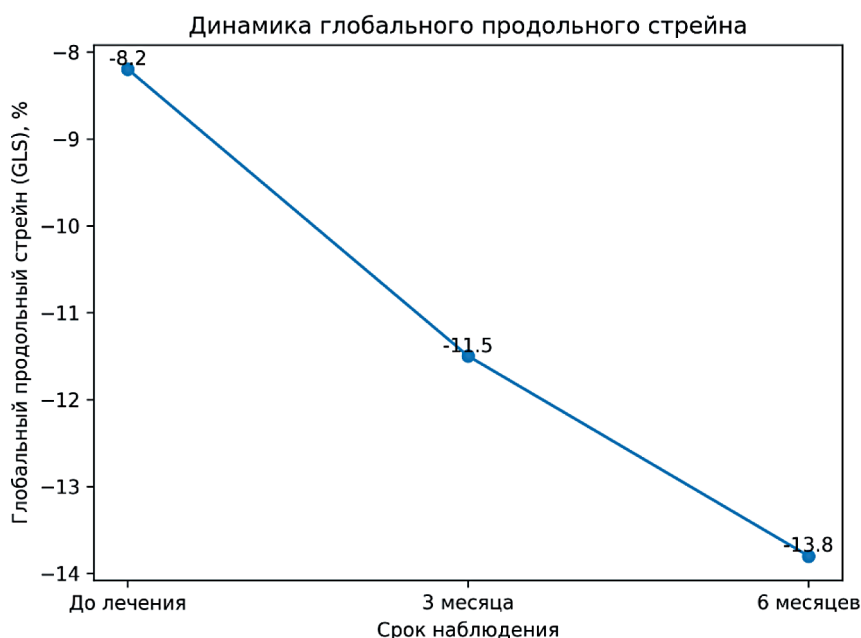


Рис. 1. Динамика глобального продольного стрейна (GLS) у пациентов с ХСН на фоне терапии сакубитрил/валсартаном. Примечание: различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном положительном влиянии терапии сакубитрил/валсартаном на структурно-функциональное состояние миокарда и позволяют перейти к их обсуждению в контексте современных представлений о механизмах ремоделирования при хронической сердечной недостаточности.

Выводы

1. Ограничением исследования является одноцентровый дизайн и отсутствие параллельной контрольной группы, что требует осторожной интерпретации полученных данных. Проведённое исследование показало, что терапия сакубитрил/валсартаном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса сопровождается достоверным улучшением структурно-функциональных показателей левого желудочка уже через 3 месяца лечения с дальнейшим усилением положительной динамики к 6-му месяцу наблюдения. Отмечено увеличение фракции выброса, уменьшение конечных диастолического и систолического объёмов, а также нормализация параметров диастолической функции, что отражает формирование процессов обратимого ремоделирования миокарда.

2. Применение двухмерной speckle-tracking эхокардиографии позволило выявить значимое улучшение глобального продольного стрейна, свидетельствующее о восстановлении продольной сократимости миокарда и повышении функционального резерва левого желудочка. Полученные данные подтверждают высокую информативность GLS как чувствительного маркера эффективности терапии и дополняют результаты стандартной эхокардиографической оценки.

3. Таким образом, сакубитрил/валсартан оказывает выраженное благоприятное влияние на насосную функцию сердца и деформационные характеристики миокарда, что обосновывает целесообразность его применения в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и подчёркивает перспективность использования speckle-tracking эхокардиографии для мониторинга эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Docherty K.F., Jhund P.S., Claggett B., Ferreira J.P., Bengtsson O., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Langkilde A.M., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Sjöstrand M., Solomon S.D., McMurray JJV, DAPA-HF Investigators and Committees. Extraprolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An

-
- Exploratory Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2021 Nov. Vol. 6(11). P. 1298–1305. doi:10.1001/jamacardio. 2021, 2632.
2. Heusch G. Myocardial stunning and hibernation revisited. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Jul. Vol. 18(7). P. 522–536. doi: 10.1038/s41569-021-00506-7
 3. Le D.E., Alkayed N.J., Cao Z., Chattergoon N.N., Garcia-Jaramillo M., Thornburg K., Kaul S. Metabolomics of repetitive myocardial stunning in chronic multivessel coronary artery stenosis: Effect of non-selective and selective β 1-receptor blockers. *J Physiol*. 2024 Jul. Vol. 602(14). P. 3423–3448. doi: 10.1113/JP285720
 4. Muscogiuri G., Guglielmo M., Serra A., Gatti M., Volpato V., Schoepf U.J., Saba L., Cau R., Faletti R., McGill L.J., De Cecco C.N., Pontone G., Dell'Aversana S., Sironi S. Multimodality Imaging in Ischemic Chronic Cardiomyopathy. *J Imaging*. 2022 Feb 1. Vol. 8(2). P. 35. doi: 10.3390/jimaging8020035
 5. Pagano D, et al. Hibernating myocardium: pathophysiology and clinical implications. *Heart*. 2019. Vol. 105. P. 182–190.
 6. Rahman H., Scannell C.M., Demir O.M., Ryan M., McConkey H., Ellis H., Masci P.G., Perera D., Chiribiri A. High-Resolution Cardiac Magnetic Resonance Imaging Techniques for the Identification of Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 May. P. 14.
 7. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C-E, Borleffs CJW, Comin-Colet J., Dobeanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M., DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 22. Vol. 387(12). P. 1089–1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286. PMID: 36027570
 8. Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Берген Т.А., Найденов Р.А., Баранов А.А. Роль Коллатерального кровообращения в поддержании и восстановлении функции миокарда левого желудочка и современные методы его оценки Российский кардиологический журнал. 2022. Vol. 27(8). P. 142–152.