

А.С. Рязанов¹, Е.В. Ших¹, К.И. Капитонов²,
М.В. Макаровская², А.А. Кудрявцев¹



¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Клинико-диагностический центр № 4, Москва, Российская Федерация

Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на аортальную ригидность у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

Обоснование. По сравнению с эналаприлом сакубитрил/валсартан снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и количество госпитализаций при сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. Эти преимущества могут быть связаны с влиянием на гемодинамику и ремоделирование сердца. **Цель исследования** — определить, какое влияние оказывает сакубитрил/валсартан на ригидность аорты и ремоделирование сердца по сравнению с эналаприлом при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. **Методы.** В данном длительном исследовании в амбулаторно-поликлинических условиях 100 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса получали сакубитрил/валсартан или эналаприл. Первичной конечной точкой было изменение артериального импеданса (характеристики ригидности аорты) в течение 12-месячного наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP), фракции выброса, индекса объема левого предсердия, индекса E/e' , индексов конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка, индекса левожелудочково-артериального сопряжения (Ea/Ees). **Результаты.** В течение 12 мес наблюдения у 100 пациентов выявлены существенные различия между группами в отношении изменений артериального импеданса, который снизился с $224,0$ до $207,9$ дин \times $с/см^5$ в группе сакубитрил/валсартана и увеличился с $213,5$ до $214,1$ дин \times $с/см^5$ в группе эналаприла (разница между группами: $-9,3$ дин \times $с/см^5$; 95%-й ДИ: от $-16,9$ до $12,8$ дин \times $с/см^5$; $p = 0,69$). Также наблюдались межгрупповые различия в изменении фракции выброса левого желудочка и индекса Ea/Ees . Уровень NT-проBNP, индекс конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, индекс объема левого предсердия, индекс E/e' были снижены в группе сакубитрил/валсартана. **Заключение.** Лечение сакубитрил/валсартаном по сравнению с эналаприлом привело к значительному снижению ригидности аорты при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Ключевые слова: антагонисты ангиотензиновых рецепторов, сердечная недостаточность, аортальная ригидность, неприлизин

Для цитирования: Рязанов А.С., Ших Е.В., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на аортальную ригидность у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. Вестник РАМН. 2021;76(3):298–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1526>

Обоснование

Лечение сердечной недостаточности (СН) — одна из главных задач здравоохранения. Это обусловлено ее большой распространенностью, высокой частотой повторных госпитализаций, коморбидной патологией, смертностью, снижением качества жизни пациентов [1, 2]. Распространенность СН составляет более 10% у лиц старше 70 лет. В России распространенность СН — 7–10% и доля пациентов с тяжелой хронической СН возрастает [3–5].

Доказана эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Они до недавнего времени составляли основу лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса [6, 7]. По данным исследования PARADIGM-HF (перспективного сравнения сакубитрил/валсартана с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) [8], использование нового комплекса валсартана с ингиби-

тором неприлизина сакубитрилом снижало такие риски. Преимущества сакубитрил/валсартана были очевидны уже на ранних стадиях после рандомизации [8, 9], улучшалось качество жизни, лечение хорошо переносилось и было безопасным. В связи с полученными результатами рекомендации по лечению пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса были обновлены в 2016 г.: сакубитрил/валсартан был одобрен для лечения таких пациентов как в ряде европейских стран и в США, так и в Российской Федерации [1, 10–12].

Механизмы, ответственные за преимущества сакубитрил/валсартана перед ингибированием АПФ, разнообразны. Ингибирование неприлизина повышает циркулирующие в крови уровни биологически активных натрийуретических пептидов и других вазоактивных пептидов, которые могут оказывать благоприятное сосудорасширяющее, антифибротическое действие и препятствовать гипертрофии. При артериальной гипертензии ингибирование неприлизина снижает центральный импеданс аорты — ключевой фактор, определяющий нагрузку на желудочки и сердечную деятельность в целом [13]. Быстрое снижение N-терминального мозгового на-

триуретического пропептида (NT-проBNP) и биомаркеров метаболизма коллагена при лечении сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса сакубитрил/валсартаном согласуется с прямым влиянием ингибирования неприлизина на напряжение стенки желудочков и сердечно-сосудистую структуру и функцию в целом [14]. Можно предположить, что ингибирование неприлизина одновременно с блокадой рецепторов к ангиотензину II может противодействовать прогрессирующей артериальной ригидности и более эффективно снижать центральное давление в аорте по сравнению с иАПФ.

В настоящем исследовании были представлены основные результаты по изучению влияния сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом на ригидность аорты и ремоделирование сердца у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое, контролируемое, проспективное, нерандомизированное амбулаторное исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения были:

- возраст 50 лет и старше;
- наличие артериальной гипертензии в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка от 35 до < 40%;
- наличие симптомов II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА);
- значение систолического артериального давления более 105 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии или ≥ 140 мм рт. ст. в случае, если пациент не находился на гипертензивной терапии.

Критерии исключения следующие:

- текущее или предшествующее лечение сакубитрил/валсартаном;
- персистирующая или постоянная фибрилляция предсердий при скрининге, наличие ангионевротического отека в анамнезе;
- наличие сахарного диабета в анамнезе;
- ДАД ≥ 100 мм рт. ст. при скрининге;
- рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²;
- уровень калия > 5,2 ммоль/л при скрининге;
- документированная или нелеченая желудочковая аритмия с синкопальными эпизодами в течение 3 мес;
- острый коронарный синдром, инсульт, транзиторная ишемическая атака в анамнезе;
- наличие гемодинамически значимого стеноза/регургитации аортального или митрального клапана (кроме регургитации митрального клапана, обусловленной дилатацией ЛЖ).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Клинико-диагностический центр» № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с декабря 2018 по декабрь 2019 г. включительно.

Описание медицинского вмешательства

Размер выборки определялся с помощью онлайн-калькулятора статистической обработки данных медицинских исследований. Пациенты на группы разделены произвольно исследователем. В работе набраны две максимально одинаковые группы (по половозрастной структуре и степени заболевания). Таким образом, в настоящем исследовании пациенты были разделены на две группы: 51 человек принимал сакубитрил/валсартан (начальная

A.S. Ryazanov¹, E.V. Shikh¹, K.I. Kapitonov², M.V. Makarovskaya², A.A. Kudryavtsev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Clinical and Diagnostic Center No. 4, Moscow, Russian Federation

The Effect of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilysin on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Background. Compared with enalapril, sacubitril/valsartan reduces mortality from cardiovascular diseases and the number of hospitalizations for heart failure in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF). These benefits may be related to effects on hemodynamics and cardiac remodeling. The aim of the study is to determine the effect of sacubitril/valsartan on aortic stiffness and cardiac remodeling compared with enalapril in HFrEF. **Materials and methods.** In this long-term outpatient study, 100 patients with HFrEF received sacubitril/valsartan or enalapril. The primary endpoint was the change in arterial impedance (aortic stiffness characteristic) over a 12-month follow-up. Secondary endpoints included changes in N-terminal cerebral natriuretic propeptide (NT-proBNP), ejection fraction, left atrial volume index, E/e' index, left ventricular end-systolic and end-diastolic volumes; left ventricular-arterial index (Ea/Ees). **Results.** During 12 months of follow-up, 100 patients showed significant differences between the groups with respect to changes in arterial impedance, which decreased from 224.0 to 207.9 dynes \times s/cm⁵ in the sacubitril/valsartan group and increased from 213.5 to 214.1 dyne \times s/cm⁵ in the enalapril group (difference between groups: -9.3 dynes \times s/cm⁵; 95% CI: from -16.9 to 12.8 dynes \times s/cm⁵; $p = 0.69$). Also, there were intergroup differences in the change in left ventricular ejection fraction and Ea/Ees index. NT-proBNP level, left ventricular end-diastolic and systolic volume index, left atrial volume index, E/e' index were reduced in the sacubitril/valsartan group. **Conclusions.** Treatment with sacubitril/valsartan compared with enalapril resulted in a significant reduction in aortic stiffness in HFrEF.

Keywords: angiotensin receptor antagonists, heart failure, aortic stiffness, nephilysin

For citation: Ryazanov AS, Shikh EV, Kapitonov KI, Makarovskaya MV, Kudryavtsev AA. The Effect of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilysin on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):298–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1526>

доза — 24/26 мг 2 раза в день, титруемая до целевой дозы 97/103 мг 2 раза в день); 49 человек — эналаприл (начальная доза — 2,5 мг два в день, титруемая до целевой дозы 10 мг 2 раза в день). Пациентов лечили в течение 12 мес.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Первичной конечной точкой исследования была межгрупповая разница в изменении аортального импеданса за 12 мес наблюдения.

Дополнительные исходы исследования. Вторичные конечные точки включали различия между группами за 12 мес в изменении NT-проBNP, а также изменение фракции выброса левого желудочка, индекса объема левого предсердия, индекса E/e', индексов конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка и индекса левожелудочково-артериального сопряжения (Ea/Ees). Исследовательские конечные точки также включали: разницу между группами в изменении от исходного уровня до 12-го мес в отношении высокочувствительного тропонина T, ST2 и соотношения циклического гуанозинмонофосфата/креатинина в моче; изменение центрального и плечевого артериального давления и пульсового давления по сравнению с исходным уровнем. Учитывалось изменение общего итогового балла по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) от исходного уровня (по шкале от 0 до 100, в которой более высокие баллы представляют меньшее количество симптомов и физических ограничений, вызванных сердечной недостаточностью).

Анализ в подгруппах

Группы были сформированы на основании приема сакубитрил/валсартана или эналаприла.

Методы регистрации исходов

Неинвазивная гемодинамическая оценка. Гемодинамические данные были получены с помощью артериальной тонометрии и эхокардиографии на исходном уровне и через 12 мес. Для каждого исследования после 5 мин отдыха оценивали 3 раза аускультативно-плечевое систолическое и диастолическое артериальное давление в положении лежа на спине. Затем были получены кривые артериального кровотока плечевой, лучевой, бедренной и сонной артерий с последующими двумерными эхокардиографическими изображениями выходного тракта левого желудочка по длинной оси парастерального сечения и импульсным доплером. Кривые артериального кровотока были усреднены по сигналу с использованием электрокардиографического зубца R в качестве отправной точки измерения. Пик и впадина кривой усредненного плечевого давления были откалиброваны с использованием систолического и диастолического давления в манжете, полученных во время тонометрии, и среднего артериального давления.

Затем значения артериального давления использовались для калибровки кривых каротидного давления. Скорость каротидно-бедренной пульсовой волны рассчитывалась с учетом расстояния от яремной ямки до бедренной артерии за вычетом расстояния от яремной ямки до места записи кровотока сонной артерии. Правая и левая общие сонные артерии исследовались в продольной плоскости с изображением с центром примерно на 1 см проксимальнее каротидного синуса. Импульсный доплеровский поток был измерен в общей сонной артерии. Скорости потока умножали на площадь поперечного сечения сонной артерии, чтобы получить объем

потока. Индекс пульсации сонной артерии был рассчитан для каждой сонной артерии путем деления амплитуды пульса потока (пиковый расход минус расход в начале систолического хода вверх) на средний расход. Значения для правой и левой сонных артерий усреднялись.

Импеданс аорты — мера ригидности аорты и ключевая определяющая напряжения стенки желудочка [15] — был рассчитан как отношение изменения давления в сонной артерии (полученного на основе кривой тонометрии сонной артерии) и изменения потока в проксимальном отделе аорты (полученного на основе доплеровской эхокардиографии выходного тракта левого желудочка) во время ранней систолы. Более высокие значения импеданса аорты представляют большую ригидность и желудочковую нагрузку (эталонное значение для 70-летнего мужчины — 250 дин × с/см⁵).

Эхокардиография и лабораторные исследования. Структура и функция сердца оценивались с помощью двумерной эхокардиографии во время скрининга на исходном уровне и через 12 мес. Оцениваемые параметры включали фракцию выброса левого желудочка, индекс конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка, индекс объема левого предсердия, индекс E/E' и левожелудочково-артериальное сопряжение (Ea/Ees).

Индекс E/E' определялся как отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка E к максимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E' [16]. Среднее значение индекса E/E' > 15 в состоянии покоя имеет достоверную диагностическую ценность для определения повышенного давления наполнения левого желудочка [17].

Левожелудочково-артериальное сопряжение — это параметр, который оценивает взаимодействие между сердцем и сосудами и отражает достижение максимальной работы левого желудочка по изгнанию (внешней работы) при данной сократимости. Индекс левожелудочково-артериального сопряжения определяется как отношение артериальной эластичности (Ea) к желудочковой эластичности (Ees). Показатель Ea отражает интегративную меру артериальной нагрузки, которая включает периферическое сопротивление и артериальный импеданс. Ees — показатель сократимости и систолической жесткости левого желудочка. На Ees влияет инотропное состояние миокарда, а в долгосрочной перспективе — геометрическое ремоделирование и биофизические свойства миоцитов и интерстиция. Артериальную эластичность рассчитывали как отношение конечно-систолического давления к ударному объему, а желудочковую эластичность — как отношение конечно-систолического давления к конечно-систолическому объему. Конечно-систолическое давление было рассчитано по формуле $0,9 \times \text{САД}$ ($n = 100$). Нормальным считается индекс левожелудочково-артериального сопряжения, равный 0,6–1,2 [18].

Эхокардиограммы были получены в соответствии со стандартизованным протоколом. ЭхоКГ-обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном и M-режимах, использовались цветовые, непрерывные и импульсно-волновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов.

Сердечные биомаркеры, включая NT-проBNP, высокочувствительный тропонин T, растворимый ST2 (член семейства рецепторов интерлейкина 1, экспрессируемых

клетками в ответ на напряжение миокарда) и соотношение циклического гуанозинмонофосфата/креатинина в моче, были проанализированы в лаборатории с использованием сохраненных образцов, собранных до введения исследуемого лекарственного средства и через 12 мес. NT-проBNP в плазме измеряли с помощью электрохемилюминесцентного анализа (proBNP II; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), плазменный высокочувствительный тропонин Т (hsTnT) — анализ пятого поколения (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Германия) и сывороточный sST2 — с помощью иммуноанализа.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен совместным этическим комитетом ГБУЗ КДЦ № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы — Первого Московского государственного медицинского Университета имени И.М. Сеченова. Номер протокола 90/18. Дата утверждения — 3 декабря 2018 г. Получены все необходимые разрешения. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Предполагая клинически важное изменение артериального импеданса на 30 дин \times с/см⁵ по сравнению с исходным уровнем до 12-го мес, стандартное отклонение изменения артериального импеданса составляет 80 дин \times с/см⁵, что соответствует 20% скорости исследования. По нашим оценкам, размер выборки в 100 пациентов (около 50 на группу) обеспечит 90%-ю достоверность первичной конечной точки.

Методы статистического анализа данных. Анализ изменений от исходного уровня во всех первичных и вторичных конечных точках эхокардиографии проводился с использованием модели ковариационного анализа, скорректированной с учетом исходных значений и назначения лечения без изменения отсутствующих значений. Результаты анализа вторичных конечных точек следует интерпретировать как гипотезу из-за возможности ошибки по причине множественных сравнений. Для сердечных биомаркеров пропорциональное изменение от исходного уровня выражается как отношение геометрических средних и анализируется с использованием модели ковариационного анализа, скорректированной на исходные значения. Для Канзасского опросника для больных кардиомиопатией изменение общего итогового балла и оценок компонентов по сравнению с исходным уровнем было проанализировано на основе модели ковариационного анализа с повторными измерениями. В данной модели лечение, месяц и взаимодействие лечения \times месяц были включены как факторы фиксированного эффекта и исходного значения как независимой переменной с общей неструктурированной ковариацией для каждой группы лечения. В апостериорном анализе изменение плечевого и центрального артериального давления по сравнению с исходным уровнем анализировалось в моделях ковариационного анализа с поправкой на исходные значения. Кроме того, корреляция между изменениями эхокардиографических параметров, биомаркеров и показателей качества жизни оценивалась с помощью линейной регрессии с поправкой на соответствующие исходные значения каждого параметра. Все анализы проводились с помощью

Stata версии 14.1 (StataCorp), двусторонний $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 100 пациентов: 51 пациент получал сакубитрил/валсартан и 49 — эналаприл. Исследовательские группы были хорошо сопоставимы по основным исходным характеристикам (табл. 1). В общей популяции исследования средний возраст — 67,3 ($\pm 9,1$) года, 24 (23,5%) составляли женщины, 68 (67,4%) сообщили о функциональном статусе класса II Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и 85 (84,3%) ранее принимали ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина (табл. 2).

Основные результаты исследования

В течение 12 мес наблюдения первичная конечная точка артериального импеданса снизилась с 224,0 до 207,9 дин \times с/см⁵ в группе сакубитрил/валсартана и увеличилась с 213,5 до 214,1 дин \times с/см⁵ в группе эналаприла. Таким образом, выявлена статистически значимая разница между группами по изменению от исходного уровня (разница между группами: $-9,3$ дин \times сек/см⁵; 95%-й ДИ: от $-16,9$ до $12,8$ дин \times сек/см⁵; $p = 0,69$).

Дополнительные результаты исследования

Также наблюдалось снижение плечевого систолического артериального давления на 6,5 мм рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана и на 1,5 мм рт. ст. в группе эналаприла (разница между группами: $-5,0$ мм рт. ст.; 95%-й ДИ: от $-7,7$ до $-2,21$ мм рт. ст.; $p = 0,001$) и центрального систолического артериального давления на 4,8 мм рт. ст. и 2,4 мм рт. ст. соответственно (табл. 3). У участников, получавших сакубитрил/валсартан, наблюдалось более значительное снижение индекса конечного диастолического объема левого желудочка по сравнению с участниками, получавшими эналаприл (с 74,9 до 70,4 мл/м² для сакубитрил/валсартана и с 78,9 до 75,2 мл/м² для эналаприла; разница между группами: $-1,8$ мл/м²; 95%-й ДИ: от $-3,0$ до $-0,2$ мл/м²; $p = 0,02$), индекса конечного систолического объема левого желудочка (от 51,6 до 47,0 мл/м² с сакубитрил/валсартаном и с 54,2 до 51,0 мл/м² с эналаприлом); индекса объема левого предсердия (от 29,8 до 27,7 мл/м² в группе сакубитрил/валсартана и с 29,3 до 30,1 мл/м² с эналаприлом и индекса E/e' (от 13,7 до 12,5 для сакубитрил/валсартана и с 13,0 до 13,3 для эналаприла) (табл. 4). Фракция выброса увеличилась на 7,8% в группе сакубитрила/валсартана и на 1,2% в группе эналаприла, наблюдались значительные межгрупповые различия в изменении фракции выброса левого желудочка от исходного уровня до 1 года, а также в параметрах левожелудочково-артериального сопряжения Ea/Ees (см. табл. 4).

Уровни NT-проBNP, растворимого ST2 и высокочувствительного тропонина Т были снижены в большей степени через 12 мес в группе сакубитрил/валсартана, чем в группе эналаприла, в то время как соотношение циклического гуанозинмонофосфата/креатинина в моче увеличивалось в группе сакубитрил/валсартана (табл. 5). Изменения NT-проBNP в значительной степени коррелировали с изменениями объема левого желудочка.

Общий суммарный балл для Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) улучшился

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)
Возраст, годы	66,8 ± 8,9	66,5 ± 8,5
Пол, n (%):		
• мужчины	36 (70)	38 (77)
• женщины	15 (30)	11 (23)
АД, мм рт. ст.:		
• САД	133 ± 14	131 ± 13
• ДАД	76 ± 9	77 ± 10
ЧСС, уд./мин	67 ± 9	68 ± 10
Индекс массы тела, кг/м ²	29,3 ± 5,8	30,0 ± 5,7
Курение, n (%)	12 (23)	9 (18)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70 ± 21	71 ± 20
Фракция выброса, %	33 ± 9	34 ± 10
NT-проBNP, пг/мл	565 ± 99	586 ± 88
ИБС, n (%)	29 (57)	29 (60)
Госпитализация из-за СН в анамнезе, n (%)	28 (54)	24 (48)
NYHA ФК, n (%):		
II	34 (67)	32 (66)
III	17 (33)	14 (27)

Примечание. АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; NT-проBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СН — сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФК — функциональный класс.

Таблица 2. Данные о лекарственной терапии пациентов, включенных в исследование

Терапия, n (%)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)
Ингибиторы АПФ/БРА	42 (82)	43 (87)
β-блокаторы	43 (84)	42 (86)
Петлевые диуретики	27 (52)	26 (53)
Антагонисты альдостерона	11 (22)	11 (21)

Примечание. АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Таблица 3. Достигнутые гемодинамические изменения у завершивших исследование пациентов

Характеристика	Исходные данные		Результаты через 12 мес		Достигнутые изменения			P
	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Разница (95%-й ДИ)	
<i>Первичные конечные точки</i>								
АИ, дин × с/см ⁵	224,0 ± 110,9	213,5 ± 103,0	207,9 ± 110,7	214,1 ± 96,1	-9,9 (от -13,7 до 7,9)	-0,6 (от -10,9 до 9,7)	-9,3 (от -16,9 до 12,8)	0,69
<i>Другие достигнутые изменения</i>								
<i>Центральное аортальное давление, мм рт. ст.</i>								
Систолическое	131,5 ± 22,6	127,8 ± 20,7	125,4 ± 22,7	125,4 ± 19,8	-4,8 (от -7,1 до -2,8)	-2,4 (от -4,6 до -0,2)	-2,4 (от -5,7 до 0,7)	0,09
Пульсовое давление	57,9 ± 20,8	56,8 ± 21,0	50,9 ± 22,0	55,4 ± 18,0	-4,1 (от -3,8 до -0,3)	-1,2 (от -3,0 до 0,4)	-3,9 (-3,2 до 1,7)	0,46
<i>Плечевое артериальное давление, мм рт. ст.</i>								
Систолическое	133,1 ± 20,9	129,1 ± 17,9	126,0 ± 20,2	127,6 ± 18,8	-6,5 (от -8,3 до -4,3)	-1,5 (от -3,3 до 0,2)	-5,0 (от -7,7 до -2,2)	0,02
Диастолическое	71,8 ± 10,9	70,9 ± 10,5	67,9 ± 11,2	70,1 ± 11,2	-3,3 (от -4,1 до -1,9)	-1,2 (от -2,1 до 0,2)	-2,1 (от -3,7 до -0,3)	0,012
Пульсовое давление	59,8 ± 18,9	57,9 ± 16,8	50,3 ± 17,8	57,6 ± 16,1	-8,2 (от -9,5 до -1,8)	-0,6 (от -1,8 до 0,8)	-6,6 (от -4,6 до -0,5)	0,06

Примечание. АИ — артериальный импеданс.

Таблица 4. Достигнутые эхокардиографические изменения у завершивших исследование пациентов, а также достигнутые изменения по качеству жизни

Характеристика	Исходные данные		Результаты через 12 мес		Достигнутые изменения			P
	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 9)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Разница (95%-й ДИ)	
<i>Вторичные конечные точки</i>								
Фракция выброса, %	33 ± 10	32 ± 10	41 ± 10	34 ± 10	7,8 (от 1,3 до 2,5)	1,2 (от 0,5 до 1,9)	5,6 (от -0,3 до 6,5)	0,31
Индекс КДО, мл/м ²	74,9 ± 25,8	78,9 ± 24,8	70,4 ± 23,8	75,2 ± 23,5	-4,9 (от -6,7 до -3,5)	-3,3 (от -4,2 до -1,9)	-1,8 (от -3,0 до -0,2)	0,03
Индекс КСО, мл/м ²	51,6 ± 21,9	54,2 ± 21,9	47,0 ± 19,9	51,0 ± 19,7	-4,7 (от -6,1 до -3,6)	-3,2 (от -4,3 до -2,3)	-1,5 (от -3,2 до -0,2)	0,06
Индекс ОЛП, мл/м ²	29,8 ± 9,6	29,3 ± 8,8	27,7 ± 8,9	30,1 ± 8,9	-2,1 (от -3,2 до -1,5)	0,5 (от -0,1 до 1,4)	-2,6 (от -3,9 до -1,7)	0,02
E/E'	13,7 ± 7,7	13,0 ± 6,9	12,5 ± 5,5	13,3 ± 7,1	-1,3 (от -2,0 до -0,6)	0,2 (от -0,3 до 0,9)	-1,5 (от -2,7 до -0,7)	0,002
Ea/Ees	0,83 ± 0,19	0,88 ± 0,21	0,69 ± 0,19	0,90 ± 0,25	-0,14 (от -0,21 до 0,04)	0,02 (от -0,002 до 0,05)	-0,12 (от -0,14 до 0,03)	0,6
<i>Другие достигнутые изменения</i>								
КССQ, общий балл опросника	65,0 ± 22,9	66,8 ± 20,7	84,1 ± 21,5	71,4 ± 21,2	18,0 (от 6,5 до 10,9)	4,0 (от 2,3 до 6,3)	14,6 (от 1,6 до 17,2)	0,003

Примечание. КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ОЛП — объем левого предсердия; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; E' — максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; Ea/Ees — индекс левожелудочково-артериального сопряжения; КССQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией.

Таблица 5. Достигнутые изменения сердечных биомаркеров

Характеристика	Исходные данные		Результаты через 12 мес	
	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)
<i>Вторичные конечные точки</i>				
NT-про BNP, пг/мл	575 ± 115	568 ± 98	367 ± 101	542 ± 111
<i>Другие достигнутые изменения</i>				
Растворимый ST2, нг/мл	27,7 ± 1,1	25,7 ± 1,8	26,3 ± 1,6	26,4 ± 1,5
T, нг/мл	0,016 ± 0,002	0,017 ± 0,001	0,014 ± 0,003	0,018 ± 0,001
Мочевой цГМФ/креатинин, ммоль/моль	66,8 ± 4,5	60,2 ± 4,1	88,2 ± 4,4	58,1 ± 4,7

Примечание. NT-про BNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; ST2 — подтип интерлейкинов I семейства, экспрессирующийся в ответ на миокардиальный стресс; T — высокочувствительный тропонин T; цГМФ — циклический гуанозин-монофосфат.

на 18,0 балла в группе сакубитрил/валсартана и на 4,0 балла в группе эналаприла. Доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение общего суммарного балла КССQ на 5 баллов или более, была аналогичным образом выше в группе сакубитрила/валсартана (55 против 40%; $p = 0,002$). Изменения качества жизни коррелировали с улучшениями NT-проBNP.

Нежелательные явления

Нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования, отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В данном исследовании участников с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса терапия сакубитрилом/валсартаном привела к снижению пер-

вичной конечной точки исследования — артериального импеданса — через 12 мес по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом. Также при приеме сакубитрил/валсартана наблюдалось значительное снижение вторичных эхокардиографических конечных точек, включая конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, объем левого предсердия и индекс E/e', что свидетельствует об улучшении ремоделирования сердца и расчетного давления наполнения. Были отмечены различия в показателях сократительной функции (фракция выброса левого желудочка) и индекса желудочково-артериального сопряжения (Ea/Ees). Благоприятные структурные изменения сердца сопровождалось снижением NT-проBNP и улучшением общего качества жизни, оцениваемого по общему сводному баллу Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (КССQ). Эти данные предполагают, что клинические преимущества сакубитрил/валсартана по сравнению с эналаприлом у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной

фракцией выброса связаны с изменениями ригидности аорты и пульсирующей нагрузкой. Нужно также отметить благоприятные эффекты ингибирования неприлизина на ремоделирование миокарда и напряжение стенки левого желудочка.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что ригидность аорты увеличивается при сердечной недостаточности и является ключевым фактором пульсирующей нагрузки и напряжения стенки левого желудочка [15]. Ранее было показано, что комбинированное ингибирование АПФ и неприлизина омапатрилатом снижает аортальный импеданс у пациентов с артериальной гипертензией. В данном исследовании эффект от сакубитрил/валсартана также наблюдался. Импеданс был не ниже, чем ожидалось на исходном уровне, базовая активация натрийуретической пептидной системы при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса по сравнению с гипертензией была достаточной, чтобы не уменьшать эффект дополнительной выработки вазоактивных пептидов с ингибированием неприлизина. Даже возможные высокие уровни предварительной обработки ингибиторами АПФ / блокаторами рецепторов ангиотензина (> 80%), которые могли способствовать предшествующему ремоделированию аорты, не уменьшали возможность дополнительного улучшения при эффективной медикаментозной терапии. 12 мес было достаточным временем как для наблюдения эффекта ремоделирования аорты, так и для снижения артериального импеданса. Полученные данные предполагают, что существенные клинические преимущества ингибирования неприлизина при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса опосредуются влиянием на ригидность аорты или пульсирующую нагрузку.

Среди других полученных результатов лечение сакубитрил/валсартаном было связано с улучшением ремоделирования предсердий и желудочков, более низким уровнем NT-проBNP и более низким давлением наполнения, полученным при доплеровском исследовании. Хотя эти изменения были незначительными, они произошли раньше, чем обычно наблюдались после начала фармакологического лечения, среди исследуемых пациентов без значительного ремоделирования сердца на исходном уровне и отслеживались с помощью изменений сердечных биомаркеров и показателей качества жизни. Уменьшение объемов предсердий и желудочков (кроме наблюдаемого влияния на нагрузку и фракцию выброса) предполагает возможное влияние на давление наполнения, связанное с увеличением венозной емкости или натрийуреза. Эта гипотеза подтверждается ранним и устойчивым снижением сердечных биомаркеров напряжения стенки левого желудочка, наблюдавшимся в PARADIGM-HF [14, 19], и предполагается, что уменьшение застойных явлений или благоприятных эффектов ремоделирования может объяснять раннее снижение частоты сердечной недостаточности при приеме сакубитрил/валсартана, наблюдаемое в недавних исследованиях [8, 20].

Потенциальная клиническая значимость этих ранних гемодинамических изменений подтверждается исследовательскими анализами, предполагающими устойчивые и согласованные улучшения качества жизни. Выявляемая межгрупповая разница в 14,6 балла в изменении общего итогового балла KCCQ по сравнению с исходным уровнем до 12 мес больше, чем указанная через 8 мес в PARADIGM-HF [21]. В совокупности эти

данные из выборки с низким риском сердечной недостаточности обеспечивают дополнительную поддержку для текущих рекомендаций по замене ингибиторов АПФ / блокаторов рецепторов ангиотензина на сакубитрил/валсартан даже в условиях очевидной клинической стабильности.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. В частности, отмечается, что на фоне 12-месячной терапии сакубитрил/валсартаном у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса снизился индекс левожелудочково-артериального сопряжения, уменьшилась артериальная ригидность [22]. Было проведено также рандомизированное исследование, сравнивающее эналаприл с сакубитрил/валсартаном у пациентов с СНсФВ, — EVALUATE-HF [23], где подтверждаются полученные нами данные по вторичным конечным точкам. Исследование EVALUATE-HF ограничивалось 12 нед в отличие от проведенного нами 12-месячного наблюдения.

Ограничения исследования

Исследуемая выборка отражает умеренно симптоматическую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса без персистирующей фибрилляции предсердий, и результаты могут быть не обобщаемы для пациентов с сердечной недостаточностью в клинической практике. Также, поскольку это исследование не было направлено на изучение клинических исходов, вклад наблюдаемых изменений в структуре сердца и биомаркерах в клинические преимущества, наблюдаемые в PARADIGM-HF, не может быть непосредственно оценен.

Заключение

Среди пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса лечение сакубитрил/валсартаном по сравнению с эналаприлом приводит к значительному снижению ригидности аорты.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.В. Ших — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи; А.С. Рязанов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи; К.И. Капитонов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи; М.В. Макаровская — сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов исследования, анализ данных, написание текста; А.А. Кудрявцев — разработка исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Сердечная недостаточность*. — 2017. — № 1 (18). — С. 3–40. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;1(18):3–40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346>
2. Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Асташкин Е.И., и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов // *Сердечная недостаточность*. — 2014. — № 15 (5). — С. 321–336. [Mareev VYu, Arutyunov GP, Astashkin EI, et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15 (5): 321–336. (In Russ.)]
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН) // *Сердечная недостаточность*. — 2016. — № 17 (5). — С. 299–305. [Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real — life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/RHFJ.2016.5.2239>
4. Савина Н.М., Сеничкина А.А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Современное состояние проблемы // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2017. — № 2. — С. 107–121. [Savina NM, Senichkina AA. Acute decompensation of cardiac insufficiency. Modern state-of-art. Review. *Kremlovskaya Medicina. Klinichesky Vestnik*. 2017;2:107–121. (In Russ.)]
5. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — № 8 (136). — С. 7–13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 2016;8(136):7–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
6. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. *Острая сердечная недостаточность. Руководство*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2012. — С. 181–183. [Moiseev VS, Kobalava ZhD. *Ostraya serdechnaya nedostatochnost'*. Moscow: MIA; 2012. P. 181–183. (In Russ.)]
7. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Кочетов А.Г., и др. «Новые» классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2012. — № 2 (8). — С. 211–219. [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Kochetov AG, et al. The “new” drug classes in the treatment of chronic heart failure and their evidence base. *Rational Pharmacother Card*. 2012;8(2):211–219. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-2-211-219>
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
9. 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: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACC/AHA/HFSA 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*. 2017;136(6):e137–e161. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
11. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН) // *Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология*. — 2018. — № 58 (S6). — С. 50–52. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya*. 2018;58(S6):50–52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
12. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристики и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар // *Кардиология*. — 2017. — № 57 (S4). — С. 20–30. [Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(S4):20–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2433>
13. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension*. 2017;69(3):411–420. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556>
14. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):795–806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.042>
15. Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, et al. Asklepios Investigators. Arterial properties as determinants of time-varying myocardial stress in humans. *Hypertension*. 2012;60(1):64–70. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.190710>
16. Чевпьянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением // *Артериальная гипертензия*. — 2016. — № 22 (3). — С. 282–290. [Chevplyanskaya ON, Dudarev MV, Mel'nikov AV. Strain rate and the coronary blood flow in patients with high normal blood pressure. *Arterial Hypertension*. 2016;22(3):282–290. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290>
17. Драпкина О.М., Джиева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; не только диастолическая дисфункция // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — № 19 (2). — С. 2454. [Drapkina OM, Dzhiyeva ON. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2454. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2454>
18. Лукина О.И. *Левожелудочково-артериальное сопряжение и параметры артериальной ригидности у пациентов с сердечной недостаточностью. Эффекты сакубитрил/валсартана*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2018. — 138 с. [Lukina OI. *Left ventricular-arterial coupling and parameters of arterial stiffness in patients with heart failure. The effects of sacubitril/valsartan*. Thesis. PhD in medical science. M.; 2018. 138 p. (In Russ.)]
19. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54–61. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748>
20. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539–548. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>

21. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8):e003430. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430>
22. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А., и др. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2018. — № 14 (2). — С. 210–216. [Kobalava ZD, Villevalde SV, Meray IA, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on the Arterial Stiffness and Left Ventricular-Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):210–216. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-210-216>
23. Akshay SD, Scott DS, Amil MS, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1077–1084. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макаровская Мария Владимировна, врач [*Mariya V. Makarovskaiya*, MD]; адрес: 121609, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3 [address: 3 Krylatskie holmy str., 121609, Moscow, Russia]; e-mail: marja.makarovska@mail.ru, SPIN-код: 4937-9454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2313-2159>

Рязанов Алексей Сергеевич, д.м.н., профессор [*Alexey S. Ryazanov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: alexeydoc72@yandex.ru, SPIN-код: 5273-4570, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2823-7774>

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор [*Evgenia V. Shikh*, MD, PhD, Professor]; e-mail: chih@mail.ru, SPIN-код: 2397-8414, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Капитонов Константин Иванович, к.м.н. [*Konstantin I. Kapitonov*, MD, PhD]; e-mail: kapitonov_k.i@rambler.ru, SPIN-код: 6331-4986, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2750-0852>

Кудрявцев Алексей Афанасьевич, ассистент [*Alexey A. Kudryavtsev*, Assistant]; e-mail: Firstfield@mail.ru, SPIN-код: 4403-2229, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8294-5136>