

УДК 616.12-007.61

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.4.16 EDN: QRSMVT

**ВЛИЯНИЕ САКУБИТРИЛА/ВАЛСАРТАНА НА СИСТЕМНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СНсФВ И ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА****© Гвоздева А.Д.<sup>1</sup>, Филатова А.Ю.<sup>1</sup>, Свирида О.Н.<sup>1</sup>, Соболевская М.С.<sup>1</sup>, Закиев В.Д.<sup>2</sup>, Агеева С.Ф.<sup>3</sup>, Масенко В.П.<sup>1</sup>, Агеев Ф.Т.<sup>1</sup>, Овчинников А.Г.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Россия<sup>2</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16, Россия<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1*Резюме*

**Цель.** Оценить влияние сакубитрила/валсартана на уровень маркеров воспаления и фиброза, а также клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и выраженной гипертрофической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

**Методика.** В открытое проспективное исследование включен 61 пациент со стабильной СНсФВ II-III ФК и умеренной/тяжелой гипертрофической концентрической ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ)  $\geq 132$  г/м<sup>2</sup> у мужчин или  $\geq 109$  г/м<sup>2</sup> у женщин). Участники исследования были рандомизированы в группу приема сакубитрила/валсартана (100-400 мг/сут, n=30) и группу оптимальной медикаментозной терапии (включающей ранее принимаемый ингибитор АПФ/блокатор ангиотензиновых рецепторов (БАР), n=31) в течение 6 мес. Всем пациентам исходно и через 6 мес. выполнялись эхокардиографическое исследование, оценка качества жизни, тест с 6-минутной ходьбой (6-МТХ), в образцах крови анализировались уровни биомаркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)) и фиброза (С-концевой пропептидпроколлагена типа I (PICP), N-концевой пропептидпроколлагена типа III (PIIINP), ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), галектин-3, растворимый ST2 (sST2), остеоопонтин), NT-proBNP.

**Результаты.** Через 6 месяцев прием сакубитрила/валсартана привел к увеличению дистанции 6-МТХ, уменьшению количества баллов Миннесотского опросника качества жизни ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой). Прием сакубитрила/валсартана сопровождался уменьшением индекса массы ЛЖ, максимального объема левого предсердия (ЛП) и снижением соотношения E/e' ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев приема сакубитрила/валсартана отмечалось снижение уровней вчСРБ (на 28 [-54; -16] %;  $p < 0,001$ ), остеоопонтина (на 17 [-63 до -3] %;  $p = 0,046$ ), NT-proBNP (на 27 [-43 до -24];  $p < 0,001$ ). Изменение уровня вчСРБ обратно коррелировало с изменением дистанции 6-МТХ ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,002$ ), положительно – с изменением количества баллов Миннесотского опросника качества жизни ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,013$ ) и уровнем NT-proBNP ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** У пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ прием сакубитрила/валсартана сопровождался улучшением функциональных возможностей (увеличением дистанции 6-МТХ) и качества жизни, уменьшением массы миокарда ЛЖ, улучшением диастолической функции ЛЖ, а также снижением уровня NT-proBNP. Положительные клинические и гемодинамические эффекты сакубитрила/валсартана могут быть связаны с противовоспалительными и антифибротическими эффектами препарата, поскольку его прием сопровождался снижением концентрации ключевых растворимых маркеров воспаления (вчСРБ), фиброза (остеоопонтин), а изменение вчСРБ коррелировало с изменением дистанции 6-МТХ, качества жизни и уровня NT-proBNP.

**Ключевые слова:** натрийуретический пептид; неприлизин; сакубитрил; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

EFFECT OF SACUBITRIL/VALSARTAN ON SYSTEMIC MARKERS OF INFLAMMATION AND FIBROSIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH HFpEF AND ADVANCED LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

Gvozdeva A.D.<sup>1</sup>, Filatova A.Yu.<sup>1</sup>, Svirida O.N.<sup>1</sup>, Sobolevskaya M.S.<sup>1</sup>, Zakiev V.D.<sup>2</sup>, Ageeva S.F.<sup>3</sup>, Masenko V.P.<sup>1</sup>, Ageev F.T.<sup>1</sup>, Ovchinnikov A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, 15a, Chazov St., 121552, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, 16, 1st Leonova St., 129226, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the effect of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan (S/V) on markers of inflammation and fibrosis, clinical status and left ventricular (LV) diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and advanced concentric LV hypertrophy (LVH).

**Methods.** The open-label, prospective study included 61 patients with HFpEF in NYHA functional class II-III and moderate/severe hypertensive concentric LVH (LV mass index  $\geq 132$  g/m<sup>2</sup> for men or  $\geq 109$  g/m<sup>2</sup> for women). The participants were randomized to receive S/V (100-400 mg/day, n=30) or individualized therapy (that includes ACE inhibitors or ARBs, n=31) for 6 months. All patients underwent an echocardiographic study, assessment of quality of life, a 6-minute walk test (6MWD) and assessment of pro-inflammatory (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) and pro-fibrotic markers (C-terminal type I procollagen propeptide (PICP), N-terminal type III procollagen propeptide (PIIINP), growth differentiation factor-15 (GDF-15), galectin-3, soluble ST2 (sST2), osteopontin), NT-proBNP at baseline and after 6 months.

**Results.** After 6 months, S/V showed an increase in 6MWD and a decrease in the Minnesota Quality of Life Questionnaire scores ( $p < 0.05$  compared to the control group). S/V showed a decrease in LV mass index, LA volume and E/e' ratio ( $p < 0.05$ ). After 6 months of taking S/V, there was a decrease in hsCRP level (by 28% [-54; -16]; %  $p < 0.001$ ), osteopontin (by 17% [-63 - -3]%;  $p = 0.046$ ) and NT-proBNP (by 27% [-43 - -24]%;  $p < 0.001$ ) levels compared with the control group. There was an inverse correlation between hsCRP level and 6MWD ( $r = -0.44$ ;  $p = 0.002$ ); positive correlation between hsCRP level and Minnesota Quality of Life Questionnaire score ( $r = 0.35$ ;  $p = 0.013$ ) and NT-proBNP ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** In patients with HFpEF and advanced LV hypertrophy, treatment with S/V was associated with an improvement in exercise capacity and quality of life, a decrease in LV myocardial mass and an improvement in LV diastolic function, as well as a decrease in NT-proBNP level. The positive clinical and hemodynamic effects of sacubitril/valsartan may be associated with the anti-inflammatory and antifibrotic effects because treatment with S/V was associated with a decrease in hsCRP and osteopontin levels. Changes in hsCRP correlated with changes in 6MWD, quality of life, and NT-proBNP level.

**Keywords:** neprilysin; natriuretic peptide; sacubitril; heart failure with preserved ejection fraction

### Введение

На сегодняшний день более половины пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ), распространенность которой ежегодно растет по мере старения населения. Несмотря на значимость СНсФВ, возможности эффективной терапии этого состояния ограничены, что во многом связано с гетерогенностью пациентов с СНсФВ [1].

Известно, что СНсФВ является полиорганным синдромом, возникающим на фоне сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП). Эти заболевания наряду с пожилым возрастом индуцируют и поддерживают хроническое системное воспаление в организме, затрагивающее миокард, скелетные мышцы, легочную сосудистую систему и др. [3]. При этом подавляющее большинство пациентов с СНсФВ страдают от одышки из-за резкого повышения давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) во время физической нагрузки, которое является следствием диастолической дисфункции ЛЖ из-за нарушения расслабления и повышения жесткости ЛЖ [1].

Одну из ключевых ролей в поддержании нормальной диастолической функции ЛЖ играет протеинкиназа G (PKG), активация которой способствует улучшению расслабления, повышению

податливости ЛЖ, уменьшению фиброза миокарда и гипертрофии кардиомиоцитов. Натрийуретические пептиды (НУП) повышают активность РКГ, однако их биодоступность при СНсФВ крайне низка. В основном это обусловлено наличием у пациентов концентрической ГЛЖ (уменьшающей выработку НУП) и ожирения и СД 2 типа (увеличивающих их элиминацию) [4].

Преодолеть проблему низкой биодоступности НУП возможно с помощью ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов сакубитрила/валсартана, обладающего рядом плейотропных эффектов, оказывающих положительное влияние при СНсФВ [2, 3].

В ряде исследований была отмечена способность сакубитрила/валсартана снижать уровень профибротических маркеров при СН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [10, 16]. Кроме того, в экспериментальных работах при СНсФВ была выявлена противовоспалительная активность сакубитрила/валсартана [14]. Однако в клинических исследованиях влияние препарата на маркеры воспаления оценивалось только при СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ), но не при СНсФВ [8, 22].

Целью исследования явилась оценка влияния сакубитрила/валсартана на клинический статус, систолическую и диастолическую функцию обоих желудочков, уровень растворимых маркеров воспаления и фиброза, концентрацию NT-proBNP в крови, а также анализ связи между изменением клинических и эхокардиографических параметров и уровнями биомаркеров у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической ГЛЖ.

## Методика

Настоящее рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое исследование было проведено в Отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова.

В исследование были включены пациенты с умеренной/выраженной ГЛЖ (индекс массы ЛЖ  $\geq 132$  г/м<sup>2</sup> у мужчин или  $\geq 109$  г/м<sup>2</sup> у женщин), верифицированной стабильной СН II-III функционального класса (по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца, NYHA) и сохраненной ФВ ЛЖ (>50%). Диагноз СНсФВ был установлен, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, на основании симптомов и признаков СН в сочетании со структурными и/или функциональными нарушениями сердца и/или повышенным уровнем NT-proBNP >125 пг/мл [17]. Поскольку на сегодняшний день доказано, что у многих пациентов с СНсФВ уровень NT-proBNP может быть ниже диагностического порога, повышение концентрации NT-proBNP не рассматривалось в качестве обязательного критерия включения. Однако в случае более низкого уровня NT-proBNP (<125 пг/мл), верификация диагноза осуществлялась путем обнаружения повышения давления наполнения (ДН) ЛЖ во время диастолического стресс теста (ДСТ).

В исследование не включались пациенты, которым в силу разных причин не представлялось возможным выполнить нагрузочный тест, а также пациенты с постоянной формой трепетания или фибрилляции предсердий, значимым поражением клапанов сердца (более чем незначительным стенозом или более чем умеренной регургитацией), признаками ишемии миокарда во время ДСТ, ХБП 4-5 ст, иными причинами СНсФВ (инфильтративные заболевания миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия и др).

Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» (11/2019).

В период с февраля 2018 г. по октябрь 2021 г. в исследование был включен 61 участник. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу приёма сакубитрила/валсартана в максимально переносимой дозе (до 400 мг/сут; n=30) или группу индивидуально подобранной медикаментозной терапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор ангиотензиновых рецепторов (БАР) в максимально переносимой дозе (группу сравнения, n=31) сроком на 24 недели. Как исследователи, так и пациенты были проинформированы о назначенном лечении.

Помимо исследуемых препаратов все пациенты принимали средства стандартной терапии по поводу СН (табл. 1), которая оставалась стабильной на протяжении по меньшей мере 1 месяца до начала исследования. Титрация дозы препаратов в обеих группах проводилась с интервалом в 2

недели под контролем клинического состояния, артериального давления (АД), уровня калия и креатинина в крови.

Всем пациентам исходно и через 6 месяцев проводилась оценка клинического состояния, эхокардиографическое исследование в покое и при нагрузке (ДСТ), определение уровня биомаркеров.

Образцы крови брали исходно до включения в исследование, а также через 6 месяцев на фоне приёма исследуемых препаратов. Анализировались уровни маркеров гемодинамического стресса (NT-proBNP), воспаления (С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)) и фиброза (С-концевой пропептидпроколлагена типа I (PICP), N-концевой пропептидпроколлагена типа III (PIINP), ростовой фактор дифференциации-15 (GDF-15), галектин-3, растворимый ST2 (sST2), остеопонтин).

Концентрации биомаркеров измеряли в сыворотке крови пациентов. Уровни NT-proBNP измеряли с помощью автоматизированного электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Roche Diagnostics, Германия). Количественное определение уровня вчСРБ проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN ProSpec производства («Dade-Behring», Германия) при использовании реагента Cardio Phasehs CRP («Siemens», США). Анализ остальных биомаркеров (MCP-1, PICP, PIINP, GDF-15, галектин-3, sST2, остеопонтин) проводили с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) согласно протоколу производителей.

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковых аппаратах Vivid S-70 и Vivid E95 (GE Healthcare, Норвегия). Для повышения точности измерений усредняли значения, полученные в 3 и более последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции ЛЖ, показатели лёгочной гемодинамики согласно действующим рекомендациям [13].

Объёмы камер сердца и ФВ рассчитывали методом Симпсона. Значения массы миокарда ЛЖ и максимального объёма ЛП индексировали к площади поверхности тела. Массу миокарда ЛЖ определяли линейным методом по формуле куба [13]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока (МК), а также тканевого доплеровского исследования. Тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ определяли на основании критериев Американского эхокардиографического общества от 2016 года [15].

Статистический анализ проводился с использованием стандартного программного обеспечения (MedCalc, версия 19.5.3). Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) в связи с ненормальным распределением, категориальные переменные – в виде чисел и процентов наблюдений. Парные межгрупповые различия определяли с помощью U-теста Манна-Уитни. По качественным признакам группы сопоставляли с помощью теста  $\chi^2$ . Различия между тремя группами по количественным переменным мы оценивали с помощью рангового дисперсионного анализа Kruskal-Wallis ANOVA. Корреляция между непрерывно распределёнными переменными проверялась с помощью одномерного регрессионного анализа. Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Медиана возраста пациентов составила 67 [64; 69] лет, из них 57% составляли женщины. Большинство пациентов было с ожирением и многочисленными сопутствующими заболеваниями, такими как СД 2 типа, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца и ХБП (табл. 1). Группы были сопоставимы по демографическим и гемодинамическим характеристикам и принимаемой терапии (табл. 1).

В группе сакубитрила/валсартана 4 пациента принимали препарат в дозе 100 мг в сутки, 7 пациентов – в дозе 200 мг и 19 пациентов – в дозе 400 мг в сутки; медиана дозы сакубитрила/валсартана составила 400 (200-400) мг в сутки. В группе сравнения 27 пациентов (87%) продолжили прием ранее назначенных БАР (валсартан – 89%, кандесартан – 7%, лозартан – 4%), 4 пациента (13%) продолжили прием иАФП (эналаприл – 50%, периндоприл – 50%). Медиана дозы валсартана составила 240 (160-320) мг в сутки.

В группе сакубитрила/валсартана отмечалось значимое снижение систолического и диастолического АД, однако при сравнении динамики между группами значимых различий

выявлено не было (табл. 2). За время исследования в обеих группах концентрация креатинина и калия в крови значимо не изменилась.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Сакубитрил/валсартан (n=30)	Группа сравнения (n=31)	Величина P
Возраст, лет	67,5 [64,2; 70]	65 [64; 68,7]	0,44
Мужской пол, n (%)	13 (43)	13 (42)	0,91
NYHA II/III, n (%)	22/8 (73/27)	23/8 (74/26)	0,94
6-минутный тест ходьбы, м	407 [331; 467]	386 [340; 420]	0,25
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	139 [130; 140]	0,84
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [80; 90]	85 [80; 90]	0,57
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	61 [59; 65]	65 [58; 72]	0,15
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,2 [29,4; 36,7]	32,0 [28,5; 36,3]	0,68
Избыточная масса тела/ожирение <sup>a</sup> , n (%)	29 (97)	29 (94)	0,58
Артериальная гипертензия <sup>b</sup> , n (%)	30 (100)	31 (100)	1,0
Пароксизмальная мерцательная аритмия, n (%)	6 (20)	6 (19)	0,92
ИБС, n (%)	12 (40)	7 (23)	0,15
Сахарный диабет, n (%)	11 (37)	10 (32)	0,72
Хроническая болезнь почек <sup>b</sup> , n (%)	8 (27)	7 (23)	0,71
Расчётная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	78 [64; 86]	77 [72; 89]	0,75
NT-proBNP, пг/мл	226 [148; 359]	203 [86; 311]	0,49
вчСРБ, мг/л	1,7 [1; 4,9]	1,2 [0,7; 3,2]	0,24
вчСРБ > 2 мг/л, n (%)	14 (47)	8 (26)	0,093
Принимаемая терапия:			
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	30 (100)	31 (100)	1,0
β-блокаторы, n (%)	21 (70)	17 (55)	0,23
Диуретики, n (%)	16 (53)	15 (48)	0,70
Спиронолактон, n (%)	10 (33)	8 (26)	0,52
Антагонисты кальция, n (%)	20 (67)	20 (65)	0,86
Статины, n (%)	28 (93)	26 (84)	0,25
Ингибиторы SGLT2, n (%)	8 (27)	8 (26)	0,94
Эхокардиографические параметры:			
Фракция выброса ЛЖ, %	63 [55; 67]	62 [58; 65]	0,93
Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup>	125 [115; 142]	128 [118; 143]	0,88
Индекс объёма ЛП, мл/м <sup>2</sup>	43,5 [39,5; 49,6]	40,6 [36,6; 49,2]	0,29
Митральное соотношение E/e'	13,2 [12; 17,9]	14,1 [11; 16,9]	0,59
Диастолическая дисфункция ЛЖ, степень, n (%):			
I	9 (30)	12 (39)	0,49
II	20 (67)	19 (61)	
III	1 (3)	0 (0)	
Легочная гипертензия <sup>г</sup> , n (%)	18 (60)	13 (42)	0,16

Примечания: данные представлены в виде медианы [межквартильный разброс] для количественных переменных и в процентах для категориальных переменных. а – индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>; б – АД  $\geq 140/90$  рт.ст. мм; в – рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; г – систолическое давление в легочной артерии > 35 мм рт.ст. иАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БАР, блокатор ангиотензиновых рецепторов; АД, артериальное давление; E – скорость раннего наполнения ЛЖ; e' – средняя скорость смещения митрального кольца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер-2

Через 6 месяцев прием сакубитрила/валсартана сопровождался значимым увеличением дистанции 6-МТХ, тогда как в группе сравнения дистанция 6-МТХ незначительно уменьшилась;  $p < 0,001$  при сравнении различий между группами. Помимо этого, в группе приема сакубитрила/валсартана наблюдалось улучшение качества жизни (уменьшение количества баллов Миннесотского опросника качества жизни) в то время, как в группе сравнения значимых изменений выявлено не было (табл. 2).

Через 6 месяцев в группе сакубитрила/валсартана отмечалось снижение индекса массы ЛЖ, соотношения E/e' (во всех случаях  $p < 0,05$  при сравнении различий между группами, табл. 2) по

данным эхокардиографии. Значимых изменений объемов/сократимости ЛЖ и правых камер сердца в обеих группах не выявлено.

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

Показатели	Сакубитрил/валсартан (n=30)		Группа сравнения (n=31)			
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Р для сравнения исходных величин	Р для сравнения Δ исходной величины
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	-5 [13; 0]*	139 [130; 140]	0 [-5; 3]	0,84	0,16
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [80; 90]	-5 [-10; 0]*	85 [80; 90]	0 [-5; 0]	0,57	0,19
ЧСС, уд/мин	61 [59; 65]	0 [-3; 3]	65 [58; 72]	2 [-4; 6]	0,15	0,52
6-минутный тест ходьбы, м	407 [331; 467]	17 [9; 25]**	386 [340; 420]	-6 [-14; 3]	0,25	0,0004
Миннесотский опросник, баллы	26 [17; 44]	-4 [-7; -2]**	25 [14; 34]	1 [-2; 2]	0,46	0,005
Калий, ммоль/л	4,4 [4,2; 4,9]	0,1 [-0,2; 0,3]	4,4 [4,1; 4,6]	0,1 [-0,1; 0,3]	0,29	0,36
Креатинин, мкмоль/л	73 [69; 91]	-2 [-7; 2]*	77 [72; 90]	3 [-2; 9]	0,65	0,054
Индекс массы ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	125 [115; 142]	-12 [-16; -6]**	128 [118; 143]	-4 [-9; 1]	0,40	0,034
Индекс объёма ЛП, мл/м <sup>2</sup>	43,5 [39,5; 49,6]	-2,4 [-4,2; -0,7]**	40,6 [36,6; 49,2]	0,7 [-1,9; 3,5]	0,29	0,023
Фракция выброса ЛЖ, %	63 [55; 67]	1 [-3,1; 3,1]	62 [58; 65]	0,9 [-0,6; 4,4]	0,93	0,63
Е/е' <sub>МК</sub>	13,2 [12; 17,9]	-2 [-3,2; -0,8]**	14,6 [11,5; 18,1]	-0,4 [-1,3; 1,1]	0,80	0,049

Исходные данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха). Динамика показателей представлена в виде изменения в абсолютных цифрах. \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем (внутригрупповые различия). Условные обозначения: АД – артериальное давление; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; Е/е'<sub>МК</sub> – митральное соотношение Е/е'; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

Через 6 месяцев в группе приема сакубитрила/валсартана отмечалось уменьшение концентрации NT-proBNP в крови на 27% [-43; -24%];  $p < 0,001$ ) от исходного уровня; в группе сравнения, наоборот, содержание пептида незначительно увеличилось (4% [0,1; 13%],  $p = 0,039$ ) ( $P < 0,001$  между группами). В группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой сравнения через 6 месяцев наблюдалось снижение уровня вЧСРБ (на 28% [-54; -16%];  $p < 0,01$ ), в группе контроля уровень СРБ незначительно увеличился (на 3% [-9; 20%];  $p = 0,42$ ) ( $p < 0,001$  между группами, рис. 2).

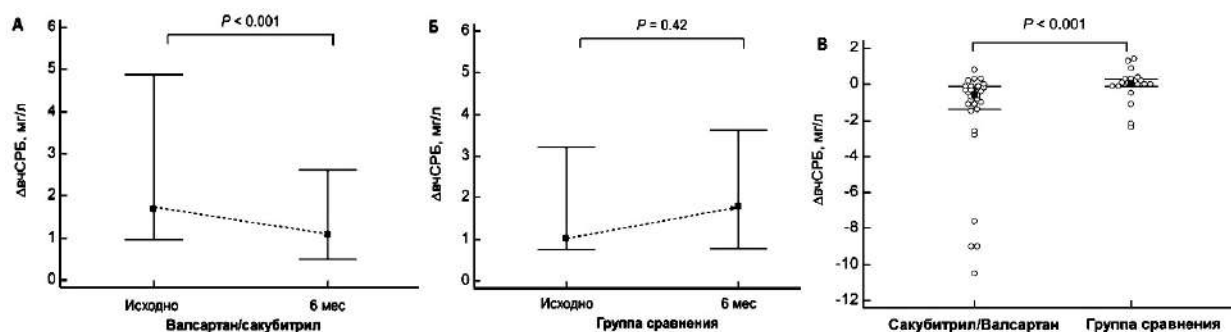


Рис. 1. Изменение уровня вЧСРБ в группах сакубитрила/валсартана (А) и сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, сопоставление изменения уровня вЧСРБ между группами (В)

Чем выше была исходная концентрация вЧСРБ, тем более выраженное снижение показателя наблюдалось в ходе лечения в обеих группах, хотя корреляция была сильнее в группе

сакубитрила/валсартана ( $r=0,89$  и  $r=0,66$ , соответственно;  $p=0,047$  для сравнения корреляций; рис. 3).

Исходная концентрация вЧСРБ коррелировала с исходным уровнем NT-proBNP ( $r=0,41$ ,  $P=0,003$ ). Кроме того, была выявлена связь между изменением содержания NT-proBNP и вЧСРБ за 6 месяцев наблюдения ( $r=0,44$ ,  $P=0,0012$ ). Обнаружена отрицательная взаимосвязь между изменением уровня вЧСРБ и дистанции 6-минутной ходьбы ( $r=-0,44$ ;  $p=0,002$ ), положительная – между изменением уровня вЧСРБ и количества баллов Миннесотского опросника качества жизни ( $r=0,35$ ;  $p=0,013$ ).

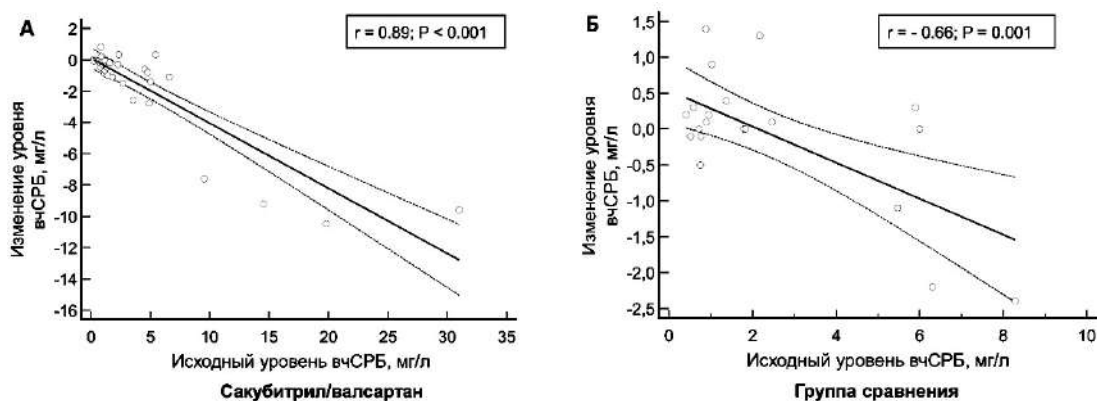


Рис. 2. Взаимосвязь динамики уровня вЧСРБ в крови с исходной величиной в группах сакубитрила/валсартана (А) и сравнения (Б)

В группе сакубитрила/валсартана наблюдалось снижение остеопонтина (на  $4,4$   $[-69; -0,1]$  нг/мл;  $p=0,039$ ), в группе сравнения содержание в крови остеопонтина увеличилось (на  $1,2$   $[-2,6; 4,3]$ ;  $p=0,49$ ),  $p=0,046$  для различий между группами. Значимых различий по динамике уровня МСР-1, GDF-15, PIIINP, PICP, галектина-3 и sST2 между группами не выявлено (табл. 3).

Таблица 3. Динамика уровня биомаркеров в исследуемых группах в течение периода наблюдения

Показатели	Сакубитрил/валсартан (n=30)		Группа сравнения (индивидуально подобранная терапия) (n=31)			P для сравнения $\Delta$ исходной величины
	Исходная величина	$\Delta$ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	$\Delta$ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения исходных величин	
NT-proBNP, пг/мл	226 [148; 359]	-81 [-143; -54]**	203 [86; 311]	20 [1; 121]	0,49	<0,001
вЧСРБ, мг/л	1,7 [1; 4,9]	-0,7 [-1,6; -0,4]**	1,2 [0,7; 3,2]	0,1 [-0,3; 0,3]	0,24	<0,001
МСР-1, пг/мл	677 [349; 770]	-22 [-76; 106]	669 [320; 788]	7 [-41; 111]	0,99	0,33
GDF-15, пг/мл	1202 [976; 1683]	-76 [-234; 70]	1200 [975; 1591]	33 [-133; 122]	0,95	0,28
PIIINP, пг/мл	20,1 [13,8; 30,3]	-0,3 [-2,6; 2,4]	23,9 [18,5; 40,2]	0,4 [-5,6; 2,4]	0,19	0,99
Галектин-3, нг/мл	14,3 [11,3; 18]	-0,3 [-1,5; 1,1]	18,7 [15,8; 37,6]	0,4 [-0,8; 1,3]	0,011	0,26
PICP, пг/мл	53 [42; 108]	-6 [-15; 10]	65 [42; 87]	-7 [-38; 1]	0,53	0,20
sST2, нг/мл	22,5 [17,2; 28,5]	-0,6 [-1,4; 0,5]	23,4 [18,2; 26,9]	0,6 [-0,8; 2]	0,76	0,21
Остеопонтин, нг/мл	14,3 [7,7; 23,2]	-4,4 [-9,5; -0,1]*	14,9 [7,3; 27,6]	1,2 [-2,6; 4,3]	0,93	0,046

Исходные данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха). \*  $P<0,05$ , \*\*  $P<0,01$  по сравнению с исходным уровнем (внутригрупповые различия). Условные обозначения: NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; PICP – С-концевой пропептидпроколлагена типа I; PIIINP – N-концевой пропептидпроколлагена типа III; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; GDF-15 – ростовой фактор дифференциации-15; sST2 – растворимый фактор ST2

Был выполнен подгрупповой анализ с сопоставлением клинических и гемодинамических эффектов сакубитрила/валсартана в зависимости от выраженности провоспалительного статуса (в

подгруппах пациентов с уровнем вчСРБ выше и ниже медианы). В рамках проведенного анализа не было выявлено достоверных различий между группами по влиянию сакубитрила/валсартана на дистанцию 6-МТХ, качество жизни, индекс массы миокарда ЛЖ, митральное соотношение E/e', индекс максимального объема ЛП, расчётное СДЛА и уровень NT-proBNP (табл. 4).

Таблица 4. Динамика клинических показателей, эхокардиографических показателей и биомаркеров на фоне 6-месячного приёма сакубитрила/валсартана у пациентов ГЛЖ и СНсФВ в зависимости от уровня вчСРБ (> или ≤ медианы в 1,7): данные подгруппового анализа

Показатели	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения с исходной величиной	Interaction-P
6-минутный тест ходьбы, м				
вчСРБ > медианы	383 [308; 461]	+18 (8; 29)	0,005	0,35
вчСРБ ≤ медианы	425 [374; 466]	+16 (4; 28)	0,023	
Миннесотский опросник, баллы				
вчСРБ > медианы	26 [18; 40]	-4 [-10; -1]	0,012	0,79
вчСРБ ≤ медианы	26 [15; 50]	-4 [-7; -1]	0,016	
Индекс массы ЛЖ, г/м <sup>2</sup>				
вчСРБ > медианы	122 [111; 142]	-13 [-19; -4]	0,003	0,60
вчСРБ ≤ медианы	128 [120; 143]	-10 [-17; -4]	0,03	
E/e'МК				
вчСРБ > медианы	13,5 [12,4; 19,6]	-2,6 [-4,2; -0,8]	0,003	0,39
вчСРБ ≤ медианы	12,6 [11; 12,5]	-1,5 [-3; -0,1]	0,19	
Индекс объёма ЛП, мл/м <sup>2</sup>				
вчСРБ > медианы	41 [37,8; 47,1]	-2,3 [-4,3; -0,01]	0,048	0,85
вчСРБ ≤ медианы	44,7 [41,1; 50,3]	-2,6 [-7,2; -0,2]	0,03	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.				
вчСРБ > медианы	39 [35; 43]	-6 [-11; -0,2]	0,03	0,42
вчСРБ ≤ медианы	35 [31; 40]	-4 [-7; -0,3]	0,03	
NT-proBNP, пг/мл				
вчСРБ > медианы	306 [221; 503]	-39% (-62%; -26%)	<0,001	0,14
вчСРБ ≤ медианы	207 [120; 251]*	-25% (-40%; -18%)	0,002	

Исходные данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха). Динамика показателей представлена в виде изменения в абсолютных цифрах. \*P<0,05, \*\*P<0,01 по сравнению с исходной величиной в подгруппе верхнего квантиля. Условные обозначения: вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ЛЖ – левый желудочек; E/e'МК – митральное соотношение E/e'; ЛП – левое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; NT-proBNP- N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

## Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании было показано, что пациентов с выраженной гипертонической ГЛЖ, осложнившейся развитием СНсФВ, сакубитрил/валсартан значимо снижал уровень провоспалительного маркера вчСРБ, профибротического маркера остеоопонтина по сравнению с иАПФ/БАР. Кроме того, сакубитрил/валсартан значимо улучшал функциональные возможности (увеличивал дистанцию 6-МТХ) и качество жизни данной категории пациентов, уменьшал выраженность гипертрофии ЛЖ и улучшал диастолическую функцию ЛЖ по данным эхокардиографии.

Известно, что хроническое системное воспаление играет важную роль в процессах ремоделирования миокарда, а также развитии и прогрессировании СНсФВ [3, 17]. У пациентов с СНсФВ наблюдался более высокий уровень маркеров воспаления (вчСРБ, GDF-15, ИЛ-6, ФНО и др) в крови, по сравнению с пациентами с СНнФВ [18]. В нескольких работах была показана связь между повышенным уровнем вчСРБ в крови и неблагоприятным прогнозом при СНсФВ, в том числе после поправки на уровни НУП [12, 21].

Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одним из ключевых факторов, стимулирующих провоспалительные и профибротические сигнальные пути,



способствующих развитию эндотелиальной дисфункции, гипертрофии кардиомиоцитов и клиническому ухудшению СНсФВ. В клинических исследованиях показано уменьшение выраженности воспаления (снижение экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и уровня провоспалительных маркеров в крови, таких как вЧСРБ, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей (ФНО), МСР-1) и окислительного стресса на фоне приема ингибиторов РААС пациентами с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [6, 11]. Противовоспалительный эффект блокаторов РААС был описан в отношении ряда иАПФ и сартанов. По данным метаанализа 32 рандомизированных клинических исследований именно для иАПФ было характерно значимое снижение уровней вЧСРБ, ИЛ-6 и ФНО в крови, тогда как БАР оказались эффективны только в отношении снижения ИЛ-6 [6]. При этом на сегодняшний день ни один ингибитор РААС не доказал своей эффективности по влиянию на прогноз при СНсФВ [19].

Ранее у пациентов с СНнФВ была продемонстрирована противовоспалительная активность сакубитрила/валсартана. Например, по данным Cassano V и соавт. шестимесячный прием сакубитрила/валсартана при СНнФВ сопровождался снижением уровня провоспалительных маркеров в крови (ИЛ-6, ФНО, вЧСРБ), а также маркеров окислительного стресса и активации тромбоцитов [8]. Goncalves A и соавт. отмечено снижение концентрации вЧСРБ и количества лейкоцитов в крови у пациентов с СНнФВ [22]. В нашем исследовании прием сакубитрила/валсартана сопровождался более выраженным снижением уровня провоспалительного маркера вЧСРБ по сравнению с группой приема иАПФ/БАР.

Стоит отметить, что чем выше была концентрация вЧСРБ исходно, тем более выраженное снижение параметра наблюдалось в ходе лечения в обеих группах. Изменение концентрации вЧСРБ было связано с изменением дистанции 6-MTX и качества жизни, а также уровня NT-proBNP, что подчеркивает роль противовоспалительных свойств сакубитрила/валсартана в реализации положительных клинических эффектов препарата.

Фиброз миокарда играет важную роль в патогенезе СНсФВ, что подтверждено клиническими и экспериментальными исследованиями. Кроме того, выраженность фиброза коррелирует с увеличением частоты аритмий, госпитализаций и смертностью при СНсФВ [20]. Антифибротический эффект сакубитрила/валсартана был отмечен в ряде экспериментальных исследований. Так, на модели СНсФВ у крыс с ожирением применение препарата сопровождалось уменьшением массы миокарда и жесткости ЛЖ, снижением уровня профибротических маркеров [9, 16]. В исследовании PARADIGM-HF у пациентов с СНнФВ сакубитрил/валсартан превосходил эналаприл по влиянию на уровни профибротических маркеров (P1NP, P1CP, альдостерона, pST2, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, галектина-3) в крови [23]. Согласно результатам исследования PARAGON-HF, приём сакубитрила/валсартана у пациентов с СНсФВ ассоциировался со снижением уровня маркеров фиброза и повышением уровня маркеров деградации коллагена в крови, по сравнению с валсартаном [10]. Вероятно, более выраженный антифибротический эффект сакубитрила/валсартана связан с увеличением биодоступности НУП и, как следствие, увеличением внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата и активацией PKG [23]. В работе Burke RM также было показано, что сакубитрил/валсартан за счет стимуляции PKG ингибировал активацию миофибробластов в ответ на профибротические стимулы, тем самым оказывая дополнительный антифибротический эффект [7].

В нашем исследовании в группе приема сакубитрила/валсартана было выявлено значимое снижение уровня профибротического маркера остеопонтинина, по сравнению с группой иАПФ/БАР. Остеопонтинин представляет собой белок, участвующий в передаче сигналов между кардиомиоцитами и компонентами внеклеточного матрикса, регуляции ангиогенеза и репарации тканей, способствующий превращению фибробластов в миофибробласты и синтезу белков внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия остеопонтинина связана с прогрессированием фиброза и увеличением риска развития СН [5]. В исследовании Tromp J. и соавт. продемонстрирована прогностическая ценность остеопонтинина в отношении смертности от всех причин и риска повторных госпитализаций по поводу СН в течение 18 месяцев при СНсФВ, но не при СНнФВ [21].

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий между группами в отношении других исследуемых профибротических маркеров. Возможно, это связано с относительно небольшим числом пациентов, включенных в исследование. Нельзя исключить, что у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ механизм действия сакубитрила/валсартана связан не с прямым воздействием на профибротические пути, а с влиянием на другие звенья патогенеза, играющие роль при СНсФВ (в частности, воспаление).

Следует отметить, что наше исследование имело ряд ограничений, основными среди которых являлись небольшое количество пациентов и особенности дизайна исследования, связанные с его открытым характером. Тем не менее, полученные результаты позволяют предположить, что

сакубитрил/валсартан у пациентов с выраженной гипертонической ГЛЖ и СНсФВ за счет увеличения биодоступности НУП может оказывать дополнительный противовоспалительный и противофибротический эффекты по сравнению сИАПФ/БАР. Для уточнения механизмов и оценки прогностической значимости данных эффектов препарата у пациентов с СНсФВ и ГЛЖ необходимо проведение дальнейших рандомизированных многоцентровых клинических исследований.

## Заключение

У пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ прием сакубитрила/валсартана сопровождался улучшением функциональных возможностей (увеличением дистанции 6-МТХ) и качества жизни, уменьшением массы миокарда ЛЖ, улучшением диастолической функции ЛЖ, а также снижением уровня NT-proBNP. Положительные клинические и гемодинамические эффекты сакубитрила/валсартана могут быть связаны с противовоспалительными и антифибротическими эффектами препарата, поскольку его прием сопровождался снижением концентрации ключевых растворимых маркеров воспаления (вчСРБ), фиброза (остеопонтин), а изменение вчСРБ коррелировало с изменением дистанции 6-МТХ, качества жизни и уровня NT-proBNP.

## Литература (references)

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы // Кардиология. – 2022. – Т.62 – №7. – С. 44-53. [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. // Kardiologiya. – 2022. – V.62. – №7. – P. 44-53. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Евсеев А.В., Евсеева М.А. и др. Сакубитрил/валсартан как компонент терапии хронической сердечной недостаточности // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2022. – Т.20. – №4. – С. 407-413. [Danilov A.I., Evseev A.V., Evseeva M.A. et al. Sacubitril/valsartan as a component of therapy for chronic heart failure // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2022. – V.20, N4. – P. 407-413. (in Russian)]
3. Овчинников А.Г., Арефьева Т.И., Потехина А.В. и др. Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // ActaNaturae. – 2020. – Т.12. – №2. – С. 40-51. [Ovchinnikov A.G., Arefieva T.I., Potekhina A.V., et al. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // ActaNaturae. – 2020. – V. 12, N2. – P. 40-51. (in Russian)]
4. Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Бланкова З.Н. и др. Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // Кардиология. – 2020. – Т.60 – №11. – С. 117-127. [Ovchinnikov A.G., Gvozdeva A.D., Blankova Z.N. et al. The Role of Neprilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // Kardiologiya. – 2020. – V.60. – №11. – P. 117-127. (in Russian)]
5. Abdelaziz Mohamed I., Gadeau A.P., Hasan A. et al. Osteopontin: A Promising Therapeutic Target in Cardiac Fibrosis // Cells. – 2019. – V.8, N12. - P. 1558.
6. Awad K., Zaki M.M., Mohammed M. et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // Mayo Clinic Proceedings. – 2022. – V.97, N10. – P. 1808-1823.
7. Burke R.M., Lighthouse J.K., Mickelsen D.M., Small E.M. Sacubitril/Valsartan Decreases Cardiac Fibrosis in Left Ventricle Pressure Overload by Restoring PKG Signaling in Cardiac Fibroblasts // Circulation Heart Failure. – 2019. – V.12, N4. – P. e005565
8. Cassano V., Armentaro G., Magurno M. et al. Short-term effect of sacubitril/valsartan on endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic heart failure // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – V.13. – P. 1069828
9. Croteau D., Qin F., Chambers J.M. et al. Differential Effects of Sacubitril/Valsartan on Diastolic Function in Mice with Obesity-Related Metabolic Heart Disease // JACC: Basic to Translational Science. – 2020. – V.5, N9. – P. 916-927.

10. Cunningham J.W., Claggett B.L., O'Meara E. et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – V.76, N5. – P. 503-514.
11. Dandona P., Dhindsa S., Ghanim H., Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade // *Journal of Human Hypertension* – 2007. – V.21, N1. – P. 20-27.
12. Hage C., Michaëlsson E., Linde C. et al. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Holistic Proteomic Approach // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2017. – V.10, N1. – P. e001633.
13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – V.28, N1. – P. 1-39.
14. Liang W., Xie B.K., Ding P.W. et al. Sacubitril/Valsartan Alleviates Experimental Autoimmune Myocarditis by Inhibiting Th17 Cell Differentiation Independently of the NLRP3 Inflammasome Pathway // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – V. 12. – P. 727838.
15. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – V.29. – N4. – P. 277-314.
16. Nordén E.S., Bendiksen B.A., Andresen H., et al. Sacubitril/valsartan ameliorates cardiac hypertrophy and preserves diastolic function in cardiac pressure overload // *ESC Heart Failure*. – 2021. – V.8, N2. – P. 918-927.
17. Paulus W.J., Zile M.R. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited // *Circulation Research*. – 2021. – V.128, N10. – P. 1451-1467.
18. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction // *European Journal of Heart Failure*. – 2015. – V.17. – P. 1006-1014.
19. Shah S.J., Borlaug B.A., Kitzman D.W. et al. Research Priorities for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary // *Circulation* – 2020. – V.141, N12. – P. 1001-1026.
20. Sweeney M., Corden B., Cook S.A. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? // *EMBO Molecular Medicine*. – 2020. – V.12, N10. – P. e10865.
21. Tromp J., Westenbrink B.D., Ouwerkerk W. et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – V.72. – P. 1081-1090.
22. Valentim Goncalves A., Pereira-da-Silva T., Galrinho A. et al. C-reactive protein reduction with sacubitril-valsartan treatment in heart failure patients // *American Journal of Cardiovascular Disease*. – 2020. – V.10. – N3. – P. 174-181.
23. Zile M.R., O'Meara E., Claggett B. et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients with HFrEF // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – V.73, N7. – P. 795-806.

### Информация об авторах

*Гвоздева Анна Дмитриевна* – лаборант-исследователь лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

*Филатова Анастасия Юрьевна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. E-mail: Anastasia.m088@yandex.ru

*Свирида Ольга Николаевна* – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. E-mail: olgasvirida@yandex.ru

*Соболевская Мария Сергеевна* – аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. E-mail: msobolevskaya95@mail.ru

*Закиев Вадим Дмитриевич* – младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВПО «Российский

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: zakiev739@gmail.com

*Агеева София Фаильевна* – студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им/ М.В.Ломоносова». E-mail: son.ageeva13@gmail.com

*Масенко Валерий Павлович* – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. E-mail: massenko@mail.ru

*Агеев Фаиль Таипович* – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. E-mail: ftageev@gmail.com

*Овчинников Артём Германович* – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. E-mail: artcardio@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.08.2023

Принята к печати 15.12.2023