

На правах рукописи

КАЛИМУЛИН

Олег Абдулбариевич

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
(ХОБЛ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
НЕПРИЛИЗИН ИНГИБИТОРА

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сайганов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, ректор ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

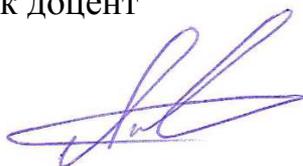
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 21 » декабря 2020 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 на базе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук доцент



Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние годы отмечается стойкое повышение продолжительности жизни в России. В сентябре 2017 года Минздрав России сообщил, что данный показатель побил исторический рекорд и достиг отметки в 72,5 года [Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы., 2018]. Во многом это обусловлено снижением приверженности к вредным привычкам, повышением уровня жизни населения, качества здравоохранения, улучшением экономической обстановки в стране. Однако увеличение продолжительности жизни также приводит и к росту количества заболеваний, с которыми пациент обращается за медицинской помощью. По результатам крупных эпидемиологических исследований во многих странах доказано, что около 30% всех текущих заболеваний населения характеризуется диагностическими критериями, отвечающими нескольким заболеваниям [Кароли Н.А. и др., 2008; Лазебник Л.Б. и др., 2012; Оганов Р.Г. и др., 2017; Оганов, Р.Г. и др., 2016]. Необходимо рассматривать коморбидность двух и более независимых заболеваний, возникающих в течение жизни. Таким образом, влияние коморбидной патологии на клиническую картину, методы диагностики, прогноз и лечение заболеваний требует всестороннего и индивидуального подхода. Взаимное отягощение заболеваний, возрастная группа пациента и комбинация лекарственных препаратов, применяемых при лечении, значительно модифицируют клиническую картину и течение основной патологии, меняют характер и тяжесть осложнений, ухудшают качество жизни больного, что приводит к затруднению лечебно-диагностического процесса

В настоящий момент хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуются высокой распространенностью, коморбидностью и летальностью, в связи с чем, представляют серьезную медицинскую и социальную проблему [Малов Ю.С., 2014].

Более того, достоверная оценка распространенности сочетания ХСН и ХОБЛ в клинической практике представляет сложную задачу, что может быть объяснено разделением сфер ответственности кардиологов и пульмонологов, недостаточной диагностикой коморбидной патологии, схожими факторами риска, симптомами и физикальными данными и отсутствием утвержденных и принятых к широкому применению стандартов обследования таких больных.

Основной задачей лечения обоих заболеваний является предупреждение прогрессирования заболевания, облегчение симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни. А с точки

зрения долгосрочных перспектив: предотвращение прогрессирования заболевания, предотвращение и лечение обострений, снижение смертности. Однако, зачастую, лечение таких пациентов приобретает «противоречивый характер».

Таким образом, высокая распространенность обоих заболеваний, недостаточная ясность в отношении стандартов терапии, а также изучение возможности снижения уровня смертности и госпитализации пациентов и определили актуальность нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Появление новых препаратов, способных улучшать качество жизни, сокращать количество и время госпитализации по поводу того или иного хронического заболевания, вызывает повышенный интерес у практикующих врачей. Так, клиническая эффективность валсартан/сакубитрил в отношении ХСН была показана в рандомизированном исследовании PARADIGM-HF [McMurray J.J. et al., 2014]. Всего в исследование было включено 10521 пациентов. Спустя 27 месяцев исследование было завершено, всвязи с неоспоримым преимуществом данной комбинации по сравнению с изолированным приемом эналаприла. Было доказано статистически значимое снижение летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с острой СН (21,8% в группе исследуемого препарата против 26,5% в группе эналаприла). Эффект от приема нового класса препарата был отмечен уже на ранних этапах исследования и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Несмотря на то, что основным назначением препарата валсартан/сакубитрил является лечение ХСН (II-IV функционального класса по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса, нельзя исключить возможный положительный эффект от приема препарата у коморбидных больных ХСН и ХОБЛ, учитывая тесные патогенетические взаимосвязи этих двух патологий.

Цель: Оценить эффективность применения ангиотензиновых рецепторов неприлизин ингибитора (валсартан/сакубитрил) в дополнении к стандартной терапии у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких.

Задачи исследования:

1. Определить особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне хронической обструктивной болезни легких.
2. Оценить качество жизни пациентов с коморбидной патологией на фоне лечения комплексом валсартан/сакубитрил.

3. Изучить клиническую эффективность комплекса валсартан/сакубитрил у больных с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких.
4. Оценить воздействие комплекса валсартан/сакубитрил на течение ХОБЛ.

Научная новизна

Учитывая, что применение комплекса валсартан/сакубитрил не изучено в отношении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в больших рандомизированных исследованиях, впервые была оценена эффективность использования комплекса валсартан/сакубитрил на клиническую картину, качество жизни и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких.

Теоретическая и практическая значимость исследования

При добавлении к стандартной терапии ХСН комплекса валсартан/сакубитрил отмечается более выраженная лабораторная, инструментальная и клиническая динамика, проявляющаяся в виде повышения толерантности к переносимым физическим нагрузкам, уменьшения влияния болезни на пациента, а, следовательно, и улучшения качества жизни пациентов, повышения фракции выброса ЛЖ и уменьшения размеров левых и правых камер сердца, степени легочной гипертензии, что в итоге приводит к улучшению прогноза по основным заболеваниям.

Новые подходы ведения пациентов с коморбидной патологией позволят снизить риск повторных госпитализаций, приведут к уменьшению сроков нетрудоспособности, улучшат качество жизни пациентов.

Методология исследования

Диссертационное исследование проводилось в соответствии с утвержденным развернутым планом.

Настоящее исследование было одобрено на заседании независимого этического комитета Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол № 200 от 21.01.2018 г.) и отвечает требованиям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека», утвержденных приказом №200н Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 года.

Тип исследования – открытое, продольное с проспективным видом направленности. В исследование было включено 103 пациента, находившихся на лечении в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в 2017-2019 г.г.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие у пациентов коморбидной патологии ХСН и ХОБЛ приводит к утяжелению обоих заболеваний и в большинстве случаев характеризуется

наличием промежуточной фракции выброса левого желудочка. Данная когорта больных требует комплексного подхода к лечению обоих заболеваний и использованию комбинированных клинических рекомендаций по лечению ХСН и ХОБЛ.

2. Использование индексов для оценки качества жизни и коморбидности у пациентов с сочетанием ХСН и ХОБЛ должно носить обязательный характер, что позволяет вовремя оценить эффективность проводимой терапии и составить прогноз для таких больных.

3. Использование комплекса валсартан/сакубитрил способствует стабилизации течения ХСН, приводит к повышению сократительной способности миокарда ЛЖ, особенно у пациентов с фракцией выброса менее 40%.

4. Использование комплекса валсартан/сакубитрил безопасно у пациентов с ХОБЛ и не приводит к ухудшению проходимости дыхательных путей.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» 2018г., на Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Молчановские чтения» 2020 г., на научно-практической конференции «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии» 2020 г.

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в лечебно-диагностической работе клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, а основные научно-практические положения применяются в учебном процессе на факультете дополнительного и последипломного профессионального образования ВМедА.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в исследовании

Автор лично курировал и обследовал отобранных пациентов для исследований, непосредственно выполняя сбор материала с последующим выполнением и анализом полученных результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, представленных в диссертации. Проводил статистический анализ полученных результатов исследований и подготовку материалов к публикациям в научные издания.

Объём и структура работы

Диссертация написана на 134 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, методологию, результаты собственных

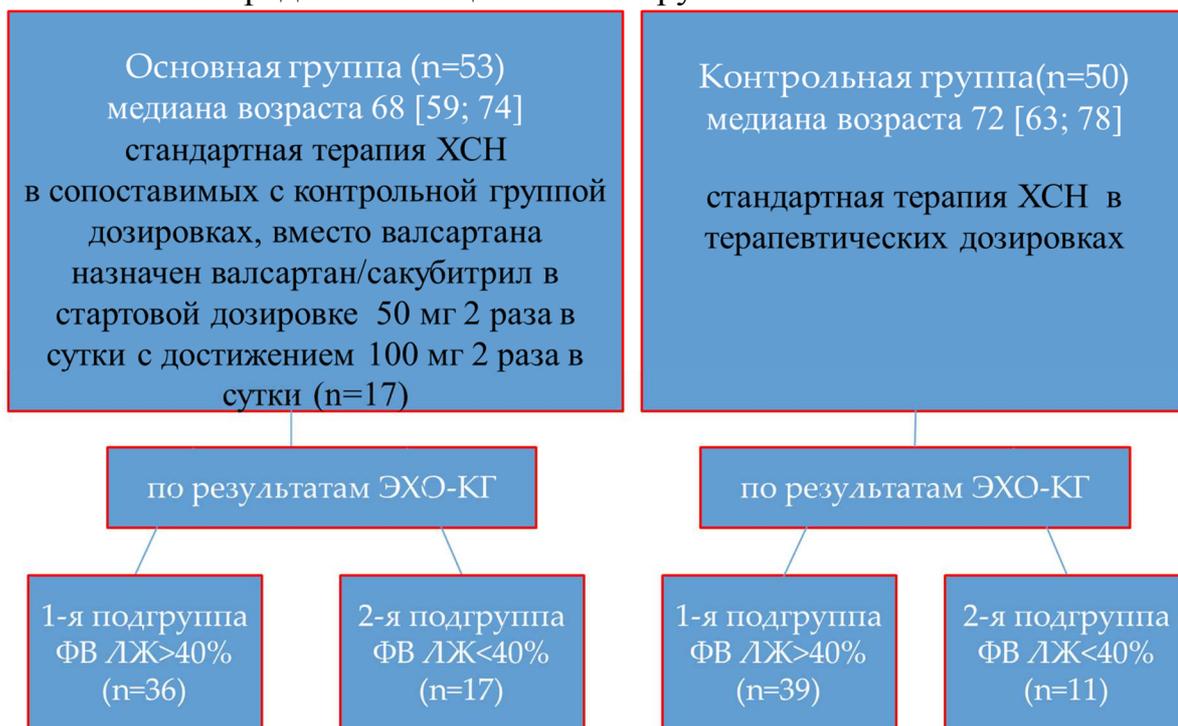
исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования и список литературы, который включает 30 отечественных и 157 зарубежных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 24 таблицами, 19 рисунками и 1 схемой.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнялось на кафедре клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2017 по 2019 г.г. Было проведено клиничко-лабораторное обследование и лечение пациентов ХСН и ХОБЛ. Для достижения цели и решения поставленных задач всего было обследовано 103 пациента. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в диссертационном исследовании. Обследованные пациенты были разделены на основную (ОГ) и контрольную группу (КГ). На схеме 1 представлено распределение обследованных пациентов по группам.

Схема 1 – Распределение пациентов по группам



В КГ вошло 50 пациентов, В ОГ 53 пациента. Распределение пациентов по группам происходило методом случайной выборки. В дальнейшем, по результатам ЭхоКГ, обе группы были разделены еще на 2 подгруппы: с фракцией выброса ЛЖ более 40% и со сниженной фракцией выброса ЛЖ (менее 40%). Таким образом, распределение в КГ составило 39 пациентов с сохранённой фракцией выброса ЛЖ и 11 пациентов с со сниженной фракцией выброса ЛЖ (менее 40%), в ОГ группе 36 пациентов и 17 пациентов соответственно.

Учитывая задачи проводимой работы, в основные группы больных не включались пациенты, имеющие IV степень ХОБЛ, 4 функциональный класс ХСН по NYHA, в связи с развитием необратимых изменений комплекса «сердце-легкие». В исследование не включались больные с нестабильностью коронарного кровотока, некорректируемыми цифрами артериального давления, острой неврологической симптоматикой, с выраженными нарушениями метаболического обмена, нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), аллергической реакцией на используемые лекарственные препараты.

Всем пациентам проведено обследование на этапе включения в исследование и спустя 6 месяцев. Коррекция терапии производилась по мере необходимости и основной подбор лекарственных препаратов происходил в период госпитализации с дальнейшими рекомендациями по ее соблюдению на амбулаторном этапе. На контрольном визите на 30 день проводилась оценка эффективности и переносимости проводимой терапии, а также коррекция дозировок и смена препарата по медицинским показаниям. В случае неотложных ситуаций проводился неплановый осмотр с решением о госпитализации и смене терапии. Итоговый визит осуществлялся через 6 месяцев с проведением контрольного обследования, коррекцией терапии (при необходимости) и рекомендациями на амбулаторный этап.

На этапе включения в исследование, на 30 сутки и спустя 6 месяцев пациентам проводилось комплексное обследование, а именно сбор и анализ жалоб, физикальный осмотр, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, СКФ, SpO₂, NT-proBNP, регистрация ЭКГ, рентгенография органов грудной полости, ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов, спирометрия, тест 6-минутной ходьбы, оценивались индексы Charlson, BODE, SCORE, а также заполнялась ШОКС. Дополнительно всем пациентам был предложен для заполнения опросник SGRQ. Весь комплекс обследования выполнялся по единым методикам при стандартных условиях.

Всем больным производилось ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Оценивалось наличие ишемии, нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений.

Эхокардиография проводилась трансторакальным методом на аппарате «Vivid E General Electric» (Китай). С целью исследования оценивалась систолическая функция левого желудочка: минутный и ударный объемы (УОЛЖ), КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, также оценивалась толщина МЖП и ЗС ЛЖ в диастолу, расчет массы миокарда и ИММ ЛЖ. С целью определения диастолической функции левого желудочка проводилась оценка соотношения E/A, м/с, где E – это максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, и A –

максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ. Также определялось среднее давление в легочной артерии. Расчет исследуемых показателей выполняли не менее чем в трех последовательных сердечных циклах, а итоговыми расчетами были средние данные. Из особенностей обследования следует отметить наличие технических сложностей при выполнении исследования у некоторых больных, что связано с недостаточной визуализацией в условиях гиперинфляции, эмфиземы, ожирения.

Исследование ФВД проводилось с помощью аппарата компьютерной спирографии «Spiro analyzer ST-300», фирмы FUKUDA SANYO (Япония), с выполнением маневра форсированной жизненной емкости легких в трех последовательных дыхательных циклах и компьютерной обработкой результатов. В заключении отражались базовые показатели такие как: жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Генслера), максимальные объемные скорости выдоха при 25% (МОС25), 50% (МОС50) и 75% (МОС75) ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость выдоха (ПОС).

Определение мозгового N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида производилось с помощью одноразовой панели Roche Cardiac proBNP на аппарате «Cobas h 232» (Германия). В качестве исследуемого материала использовалась цельная венозная кровь, объем пробы составлял 150 мкл. Образцы крови наносились на специальную зону панели с помощью специальной пипетки-шприца. Аппарат «Cobas h 232» автоматически анализировал уровень содержания в крови NT-proBNP и весь процесс проведения теста занимал 10-15 минут.

Для оценки тяжести клинических проявлений ХСН использовалась опросник ШОКС [Мареев В.Ю., 2018; Мареев В.Ю., 2017]. Использование шкалы в клинической практике не требует инструментальных методов обследования и заполняется на основе ответов пациента при сборе анамнеза и физикальном исследовании. Оценка производится на основании 10 пунктов, по каждому выставляется определенное количество баллов, которые в итоге суммируются. Максимально набранное количество баллов – 20, что соответствует терминальной ХСН, а 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН. По ШОКС баллы соответствуют функциональному классу ХСН: I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов.

Индекс BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise capacity) в совокупности учитывает целый ряд факторов, а не только один компонент, такой как ОФВ₁ при оценке прогноза ХОБЛ. По результатам исследования индекс BODE оказался более эффективным, чем ОФВ₁ при прогнозировании риска возникновения смерти от всех причин или респираторной патологии. Оценку проводят на основании следующих критериев:

индекс массы тела, выраженности обструкции по результатам ОФВ1, тяжесть одышки на основании шкалы MRC и теста 6-минутной ходьбы. При чем, ИМТ предусмотрены только 0 (>21 кг/м²) или 1 (<21 кг/м²), где показатель <21 кг/м² ассоциируется с высоким риском смертельного исхода, по остальным критериям оценка проводится от 0 до 3. Оценка прогноза последующей выживаемости определяют, исходя из суммы в баллах. Суммарное количество баллов может варьировать от 0 до 10, причем наибольшее число баллов свидетельствует о высоком риске возникновения смерти.

Индекс Charlson – это автоматизированный метод, предназначенный для количественной оценки коморбидных состояний, которые могут повлиять на риск смертности у госпитализированных пациентов [Charlson M.E. et al., 1987]. Исследования показали, что у пациентов с обострением ХОБЛ наличие коморбидной патологии уже является независимым предиктором смертности, а индекс Charlson напрямую коррелировал со снижением выживаемости [Agusti A.G. et al., 2003]. Подсчет баллов производится на основании наличия сопутствующей патологии, указанной в таблице, дополнительно добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40, например, 40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д. В итоге по сумме баллов определялась 10-летняя выживаемость в %.

Для оценки качества жизни пациентов с обструктивными заболеваниями легких использовался опросник, разработанный в госпитале Святого Георгия (Англия) и предназначенный для объективизации изменений здоровья у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ. SGRQ представлен формой для самостоятельного заполнения, на которое требуется 10-15 мин. Опросник состоит из 17 вопросов, он разбит на несколько шкал: «симптомы», «активность», «влияние болезни» и «общий показатель»; в итоге проводится оценка по 100 балльной шкале (чем выше значение показателя, тем сильнее влияние болезни). При подсчете итогового значения определяется суммарное влияние болезни на общее состояние здоровья пациента. Оценка итогового значения отражена в процентном соотношении общего ухудшения состояния пациента, где «100» представляет наихудший возможный статус здоровья, а «0» указывает на наилучшее возможное состояние здоровья. Пороговым значением для получения достоверного результата и клинически значимых различий между группами пациентов и для отличий внутри групп пациентов являются четыре балла.

Опросник EQ-5D-5L предназначен для оценки индекса состояния здоровья пациента и заполняется самим пациентом. Опросник EQ-5D-5L состоит из описательной части и визуальной аналоговой шкалы оценки состояния здоровья. Описательная часть состоит из 5 параметров (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия). Каждый параметр имеет 5 уровней: отсутствие проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы, большие проблемы и крайнюю степень выраженности

проблемы. Визуальная аналоговая шкала предлагает больному оценить состояние своего здоровья от 0 до 100. Конечные точки обозначены как "лучшее здоровье, которое вы можете себе представить" и "худшее здоровье, которое вы можете себе представить".

Основные результаты исследования

Через 6 месяцев всем пациентам проводилось обследование в том же объеме, что и на этапе включения в исследование. Так пациентам определялся уровень NT-proBNP, выполнялся тест 6-минутной ходьбы, заполнялась ШОКС, выполнялись ЭхоКГ и спирометрия, проводилось анкетирование с помощью опросников SGRQ, EQ-5D-5L, оценивался индекс BODE.

Определение уровня NT-proBNP через 6 месяцев терапии показало следующие результаты (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика уровня NT-proBNP, пг/мл, через 6 месяцев, Me [LQ;HQ]

| 1 группа (n=50) | | | | |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Показатель | | (n=50) | ФВ>40% (n=39) | ФВ<40% (n=11) |
| 1 | На этапе включения в исследование | 2805 [1440; 5873] | 2071 [1241; 3076] | 6822 [6060; 8375] |
| 2 | Через 6 месяцев | 2653* [1423; 5102] | 2194* [1384; 3052] | 6023* [5764; 7637] |
| p | | ₁₋₂ >0,05 | ₁₋₂ >0,05 | ₁₋₂ >0,05 |
| 2 группа (n=53) | | | | |
| Показатель | | (n=53) | ФВ>40% (n=36) | ФВ<40% (n=17) |
| 3 | На этапе включения в исследование | 2672* [1210; 4825] | 1431* [984; 2708] | 6352* [4765; 7893] |
| 4 | Через 6 месяцев | 1984* [1032; 3572] | 1428* [901; 1998] | 3845* [2764; 5384] |
| p | | ₃₋₄ <0,05 | ₃₋₄ <0,05 | ₃₋₄ <0,05 |
| | | ₂₋₄ <0,05 | ₂₋₄ <0,05 | ₂₋₄ <0,05 |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при $p < 0,05$

При анализе полученных результатов, в первой группе достоверных отличий в динамике уровня NT-proBNP не выявлено. При оценке данного показателя внутри группы у пациентов с ФВ>40% и с ФВ<40% достоверных отличий также не выявлено. Однако в подгруппе пациентов с ФВ>40% имелось некоторое увеличение параметра NT-proBNP, однако статистической разницы получено не

было. Данный результат свидетельствует о стабильном течении ХСН без значимых положительных клинических результатов. Во второй группе спустя 6 месяцев отмечается достоверно значимая положительная динамика. При оценке данного показателя в подгруппе с ФВ>40% также достоверность отличий была значимая ($p<0,05$), однако, средние значения NT-proBNP были примерно на одном и том же уровне. В подгруппе с ФВ<40% отмечалась более выраженная положительная лабораторная динамика в виде уменьшения значения NT-proBNP на 40%. Можно предположить, что проводимая терапия у пациентов второй группы оказывала большее влияние на пациентов с менее благоприятным прогнозом.

Распределение групп на подгруппы с ФВ>40% и с ФВ<40% продиктовано тем, что динамика состояния таких пациентов абсолютно разная, а клиническая оценка должна проводиться на более точных данных. Как видно из представленных данных, среднее значение уровня NT-proBNP в 1 и во 2 группах составило 2805 пг/мл и 2672 пг/мл соответственно. При разделении на подгруппы по критерию ФВ у пациентов с ФВ<40% данный показатель составил 6822 пг/мл до начала терапии и 6352 пг/мл через 6 месяцев терапии, что кардинально меняет подход к данной категории больных. Динамика уровня NT-proBNP помогает врачу в выборе тактики проводимой терапии и тем более в оценке ее эффективности. Более наглядно данные представлены на рисунке 9.

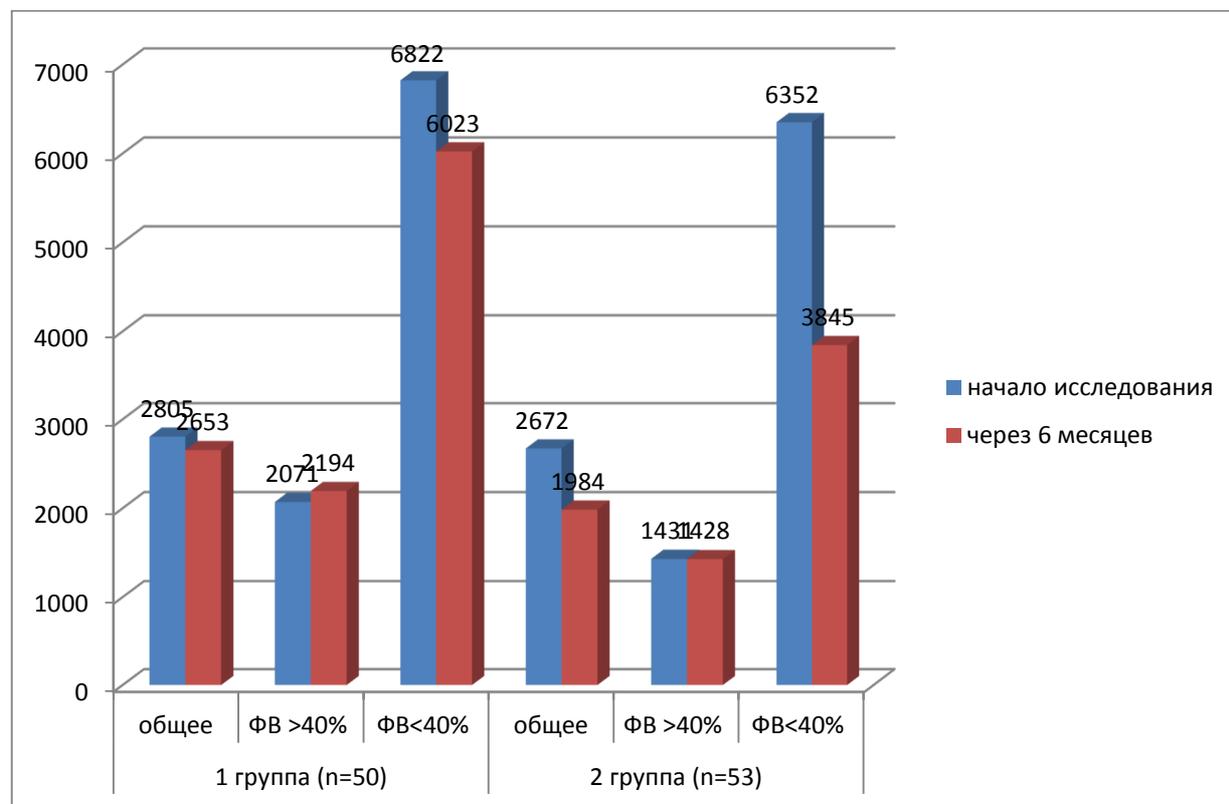


Рисунок 9 – Динамика уровня NT-proBNP, пг/мл

На рисунке 9 графически показано превосходство комплекса валсартан/сакубитрил у пациентов с ФВ<40%. Среднее значение NT-proBNP на

момент включения в исследование составило 6352 [4765; 7893], при этом через 6 месяцев снижение данного параметра составило почти 40% и достигло 3845 [901; 1998]. Полученные результаты не вызывают сомнений и показывают эффективность проводимой терапии у пациентов с высоким функциональным классом ХСН и низкой ФВ.

Динамика теста 6-минутной ходьбы и ШОКС представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты теста 6-минутной ходьбы и оценки ШОКС у обследуемых лиц через 6 месяцев, Me [LQ; HQ]

| 1 группа (n=50) | | | | |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Тест 6-минутной ходьбы (метры) | | | | |
| Показатель | | (n=50) | ФВ >40% (n=39) | ФВ<40% (n=11) |
| 1 | На момент включения в исследование | 305,0* [240,0;390,0] | 380,0* [280,0; 400,0] | 220,0* [200,0; 220,0] |
| 2 | Через 6 месяцев | 355,0*/** [250,0; 420,0] | 400,0* [320,0; 420,0] | 240,0* [240,0; 250,0] |
| p | | 1-2 <0,05 | 1-2 <0,05 | 1-2 <0,05 |
| ШОКС | | | | |
| 3 | На момент включения в исследование | 7 [6; 8]* | 6 [6; 8]* | 9 [8; 8]* |
| 4 | Через 6 месяцев | 6 [5; 7]*/** | 5 [4; 6]* | 7 [7; 8]* |
| p | | 3-4 <0,05 | 3-4 <0,05 | 3-4 <0,05 |
| 2 группа (n=53) | | | | |
| Тест 6-минутной ходьбы (метры) | | | | |
| Показатель | | (n=53) | ФВ>40%(n=36) | ФВ<40% (n=17) |
| 5 | На момент включения в исследование | 370,0* [230,0; 410,0] | 395,0* [370,0; 420,0] | 200,0* [160,0; 270,0] |
| 6 | Через 6 месяцев | 400,0*/** [290,0; 470,0] | 440,0* [405,0; 480,0] | 280,0* [220,0; 340,0] |
| p | | 5-6 <0,05 2-6 >0,05 | 5-6 <0,05 | 5-6 <0,05 |
| ШОКС | | | | |
| 7 | На момент включения в исследование | 7 [5; 8]* | 6 [4; 7]* | 8 [8; 9]* |
| 8 | Через 6 месяцев | 5 [3; 7]*/** | 4 [3; 5]* | 7 [7; 7]* |

| | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|
| p | 7-8 <0,05 | 7-8 <0,05 | 7-8 <0,05 |
| | 4-8 >0,05 | | |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при $p < 0,05$

** – $p_{2-6} > 0,05$, $p_{4-8} > 0,05$

Через 6 месяцев терапии отмечена положительная динамика теста 6-минутной ходьбы. В обеих группах зарегистрирован статистически достоверный ($p < 0,05$) прирост пройденной дистанции. Однако при сравнении результатов между группами достоверной разницы не зафиксировано. Более наглядно результаты представлены на рисунке 10.

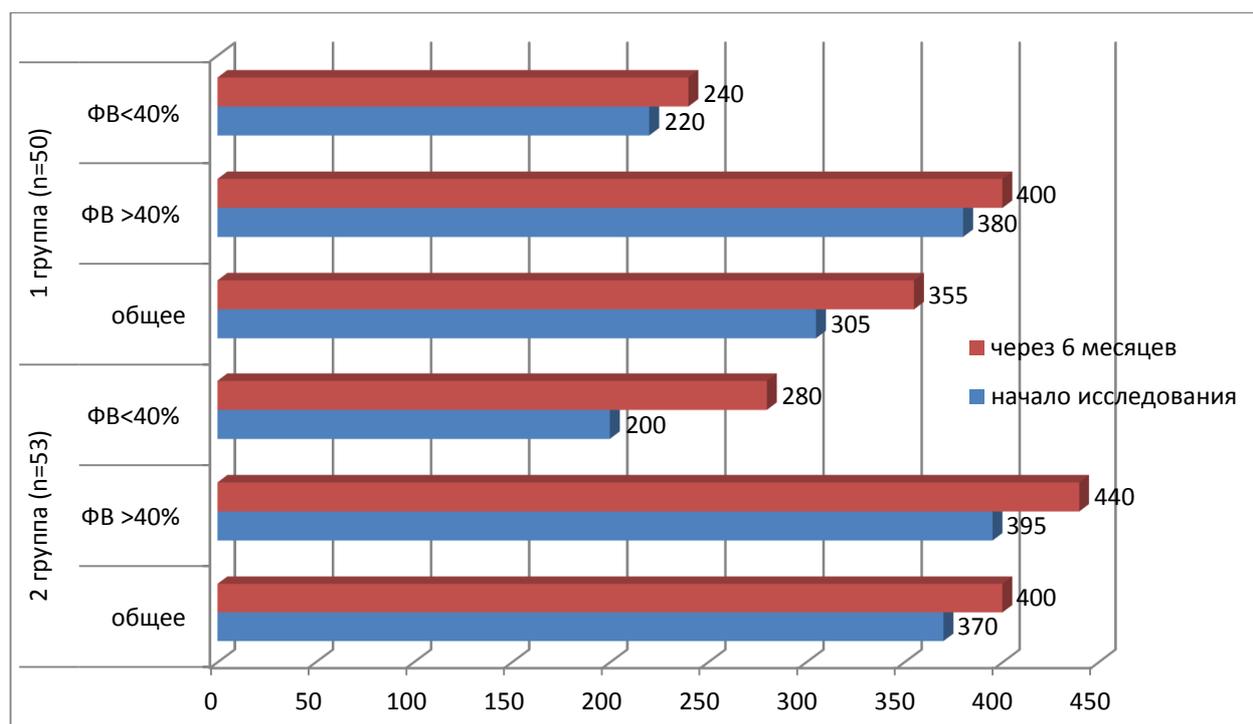


Рисунок 10 – Результаты теста 6-минутной ходьбы на этапе включения в исследование и через 6 месяцев

Оценка ШОКС показала схожие результаты. В обеих группах отмечалось уменьшение количества баллов, набранных пациентами. Так в 1 группе среднее значение через 6 месяцев составило 6 [5; 7], а во второй 5 [3; 7]. В среднем на фоне лечения в обеих группах отмечалось уменьшение количества набранных баллов на 1. В случае выраженных клинических проявлений уменьшение количества баллов на 1-2 никак не влияло на определение функционального класса ХСН, однако в случае умеренных проявлений данная динамика позволяла уменьшить функциональный класс заболевания у некоторых пациентов.

В таблице 19 представлены изменения кардио-гемодинамических показателей через 6 месяцев терапии.

Таблица 19 – Основные эхокардиографические показатели у обследуемых лиц на этапе включения в исследование и спустя 6 месяцев, Me [LQ; HQ]

| Показатель | 1 группа (n=50) | | p | 2 группа(n=53) | | p |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| | начало исследования | через 6 месяцев | | начало исследования | через 6 месяцев | |
| КДР ЛЖ, см | 5,5 [5,1; 6,0] | 5,5 [5,1; 5,9] | $1-2 > 0,05$ | 5,8* [5,3; 6,6] | 5,6* [5,2; 6,2] | $3-4 < 0,05$ |
| КСР ЛЖ, см | 4,0 [3,7; 4,4] | 4,0 [3,7; 4,4] | $1-2 > 0,05$ | 4,4* [3,7; 5,4] | 4,2* [3,6; 5,0] | $3-4 < 0,05$ |
| ФВ ЛЖ, % | 49,0 [42,0; 51,0] | 49,0 [42,5; 54,0] | $1-2 > 0,05$ | 46,5* [37,5; 53,0] | 50,5* [42,5; 54,0] | $3-4 < 0,05$ |
| ТЗС ЛЖ диаст., см | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,3] | $1-2 > 0,05$ | 1,1 [1,0; 1,2] | 1,1 [1,0; 1,2] | $3-4 > 0,05$ |
| ТМЖП ЛЖ, см | 1,2 [1,0; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,3] | $1-2 > 0,05$ | 1,1 [1,0; 1,2] | 1,1 [1,0; 1,2] | $3-4 > 0,05$ |
| ЛП, см | 4,6 [4,0; 5,0] | 4,6 [4,0; 5,0] | $1-2 > 0,05$ | 4,6* [4,2; 5,5] | 4,5* [4,1; 5,2] | $3-4 < 0,05$ |
| ПЖ, см | 3,0* [2,9; 3,5] | 3,1* [2,9; 3,5] | $1-2 < 0,05$ | 3,2 [2,9; 3,7] | 3,2 [3,0; 3,6] | $3-4 > 0,05$ |
| ПП, см | 4,4 [4,0; 4,8] | 4,4 [4,0; 4,9] | $1-2 > 0,05$ | 4,5 [4,2; 5,2] | 4,5 [4,2; 5,2] | $3-4 > 0,05$ |
| Давление в ЛА | 40,0* [36,0; 47,0] | 40,0* [35,0; 45,0] | $1-2 < 0,05$ | 45,0* [38,5; 46,0] | 35,0* [30,0; 40,0] | $3-4 < 0,05$ |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при $p < 0,05$

Анализ результатов эхокардиографического исследования в динамике показал, что проводимая терапия у пациентов 1 группы практически не влияла на основные показатели. Размеры левого желудочка остались в пределах прежних значений (на момент включения в исследование), толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки ЛЖ также не изменились. При этом также отмечалась тенденция к незначительному увеличению полости ПЖ, что может свидетельствовать о прогрессировании как ХСН, так и ХОБЛ и является закономерным проявлением данных заболеваний. Несмотря на то, что отмечалась тенденция к уменьшению давления в легочной артерии спустя 6 месяцев, при статической обработке полученных результатов достоверных отличий не выявлено. Таким образом, проводимая терапия у пациентов 1 группы, практически никак не влияла на основные эхокардиографические показатели, не было зафиксировано ни значительного улучшения, ни ухудшения.

У пациентов 2 группы наблюдалась другая картина. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшение полости ЛЖ, повышение ФВ в среднем на 4%, уменьшение полости ЛП и снижение давления в ЛА. Данный результат говорит о превосходстве проводимой терапии у пациентов второй

группы над первой. Уменьшение полости ЛЖ и повышение ФВ оказывает не только положительный клинический эффект на больных, повышая их толерантность к переносимой физической нагрузке, уменьшая проявления ХСН, но и сохраняет резервные возможности сердечной мышцы. Уменьшение полости ЛП также характеризуется не только снижением вероятности развития нарушений ритма сердца, таких как фибрилляция предсердий, но и в совокупности со снижением давления в ЛА обуславливает положительное влияние на дыхательную систему, снижая степень развития необратимых изменений в комплексе «сердце-легкие».

Большой интерес представляет оценка динамики основных эхокардиографических показателей у пациентов 2 группы, разделенных на подгруппы с ФВ<40% и с ФВ>40% (таблица 20).

Таблица 20 – Основные эхокардиографические показатели пациентов 2 группы в динамике, Me [LQ; HQ]

| 2 группа (n=53) | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|----------------------|----------|-----------------------|----------------------|----------|
| Показатель | ФВ >40% (n=36) | | p | ФВ<40% (n=17) | | p |
| | начало исследования | через 6 месяцев | | начало исследования | через 6 месяцев | |
| КДР ЛЖ, см | 5,5* [5,1; 5,9] | 5,4* [5,0; 5,7] | 1-2<0,05 | 6,7* [6,1; 6,9] | 6,4* [5,8; 6,8] | 3-4<0,05 |
| КСР ЛЖ, см | 4,0* [3,6; 4,4] | 3,7* [3,5; 4,2] | 1-2<0,05 | 5,4* [5,1; 5,6] | 5,0* [4,8; 5,4] | 3-4<0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 52,0 [47,0; 56,0] | 53,0 [51,0;56,0] | 1-2>0,05 | 34,0* [31,5; 38,5] | 41,5* [38,0;45,0] | 3-4<0,05 |
| ТЗС ЛЖ диаст., см | 1,1 [1,1; 1,3] | 1,1 [1,0; 1,2] | 1-2>0,05 | 1,05 [1,0; 1,2] | 1,05 [1,0; 1,1] | 3-4>0,05 |
| ТМЖП ЛЖ, см | 1,1 [1,1; 1,2] | 1,1 [1,1; 1,2] | 1-2>0,05 | 1,05 [1,0; 1,2] | 1,05 [1,0; 1,1] | 3-4>0,05 |
| ЛП, см | 4,5* [4,1; 4,7] | 4,3* [4,0; 4,5] | 1-2<0,05 | 5,5* [5,0; 5,6] | 5,2* [4,8; 5,4] | 3-4<0,05 |
| ПЖ, см | 3,0 [2,9; 3,4] | 3,0 [2,9; 3,4] | 1-2>0,05 | 3,7* [3,5; 4,0] | 3,5* [3,5; 3,9] | 3-4<0,05 |
| ПП, см | 4,2 [4,1; 4,5] | 4,3 [4,1; 4,5] | 1-2>0,05 | 5,3 [5,0; 5,6] | 5,3 [4,9; 5,6] | 3-4>0,05 |
| Давление в ЛА | 42,0* [36,0; 45,0] | 36,0* [30,0;40,0] | 1-2<0,05 | 46,0* [45,0; 53,0] | 35,0* [30,0;40,0] | 3-4<0,05 |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при p<0,05

Из представленных данных видно, что наилучших результатов достигли пациенты с ФВ<40%. Отмечалась положительная динамика по таким показателям как: КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ЛП, ПЖ. Однако наибольший интерес представляет динамика ФВ ЛЖ. У пациентов с ФВ>40% прирост был незначительный, в то время как у пациентов с ФВ<40% прирост составил в среднем 7%. Таким образом, можно предположить, что проводимая терапия более эффективна у пациентов со сниженной ФВ, нежели с сохраненной ФВ. Представленная динамика ФВ ЛЖ коррелирует с результатами определения уровня NT-proBNP, где также отмечалось более значимое снижение данного показателя в когорте пациентов с ФВ<40%. Полученные результаты в целом совпадают с данными многоцентровых международных исследований, таких как PARAMOUNT и PARADIGM-HF с использованием комплекса валсартан/сакубитрил у пациентов как сохраненной, так и со сниженной ФВ [McMurray J.J. et al., 2013; Ruilope L.M. et al., 2010].

Оценка влияния терапии валсартан/сакубитрилом на течение ХОБЛ по динамике ФВД не выявила каких-либо достоверных отличий в обеих группах. Ни в одной из групп наблюдения величины ЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у пациентов с ХОБЛ (таблица 21).

Таблица 21 – Основные показатели спирометрии у обследуемых лиц на этапе включения в исследование и через 6 месяцев, М±m

| Показатель | 1 группа (n=50) | | p | 2 группа (n=53) | | p |
|--------------------------|---------------------|-----------------|----------|---------------------|-----------------|----------|
| | Начало исследования | через 6 месяцев | | Начало исследования | через 6 месяцев | |
| ЖЕЛ, % | 64,7±2,2 | 65,1±2,3 | 1-2>0,05 | 64,9±2,6 | 64,4±2,7 | 3-4>0,05 |
| ОФВ ₁ , % | 54,8±3,3 | 55,1±3,2 | 1-2>0,05 | 54,6±2,8 | 55,2±2,7 | 3-4>0,05 |
| ФЖЕЛ, % | 67,3±4,4 | 67,5±4,2 | 1-2>0,05 | 66,7±3,9 | 67,3±3,6 | 3-4>0,05 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ % | <70 | <70 | | <70 | <70 | |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при p<0,05

Значения ОФВ₁ соответствовало умеренным нарушениям проходимости дыхательных путей. Фармакологическая проба с фенотеролом в дозе 400 мкг в обеих группах также была отрицательная, что свидетельствовало о необратимой обструкции дыхательных путей.

Динамика качества жизни по данным опросника SGRQ демонстрирует следующие результаты (таблица 22).

Таблица 22 – Динамика качества жизни по данным опросника госпиталя Святого Георгия у обследуемых лиц на этапе включения в исследование и через 6 месяцев, Me [LQ; HQ]

| Показатель | 1 группа (n=50) | | p | 2 группа (n=53) | | p |
|------------------|----------------------|----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| | начало исследования | через 6 месяцев | | начало исследования | через 6 месяцев | |
| Симптомы | 72,5 [64,2; 74,6] | 71,7 [60,7; 77,2] | $_{1-2}>0,05$ | 68,1* [62,0; 74,3] | 66,4* [60,7; 70,2] | $_{3-4}<0,05$ |
| Активность | 12,6 [12,5; 12,6] | 12,5 [12,5; 12,6] | $_{1-2}>0,05$ | 12,6* [12,2; 12,6] | 12,5* [12,1; 12,6] | $_{3-4}<0,05$ |
| Влияние болезни | 23,6 [21,6; 24,9] | 23,5 [22,3; 24,9] | $_{1-2}>0,05$ | 24,0 [22,7; 22,9] | 24,0 [22,8; 24,5] | $_{3-4}>0,05$ |
| Общий показатель | 27,8 [26,9; 29,1] | 28,1 [26,9; 29,1] | $_{1-2}>0,05$ | 27,8* [26,4; 29,0] | 27,0* [26,2; 28,3] | $_{3-4}<0,05$ |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при $p<0,05$

Динамика шкал опросника госпиталя Святого Георгия показала интересные результаты. В 1 группе, несмотря на уменьшение влияния на общую картину средних показателей шкал «симптомы», «активность» и «влияние болезни», отмечалось незначительное повышение среднего значения общего показателя, что говорит о негативной тенденции у пациентов данной группы. Во 2 группе, отмечалось статистически достоверное снижение влияния шкал «симптомы» и «активность», и, как следствие, снижение общего показателя. Таким образом, можно говорить о некотором улучшении качества жизни со стороны дыхательной системы у пациентов 2 группы. Несмотря на это, порогом для клинически значимых различий между группами пациентов и для отличий внутри групп пациентов являются четыре балла.

Динамика опросника EQ-5D-5L, предназначенного для оценки индекса состояния здоровья у больных кардиологического профиля, представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Изменения шкал опросника EQ-5D-5L у обследуемых лиц на этапе включения в исследование и через 6 месяцев, Me±SD

| Показатель | 1 группа | | p | 2 группа | | p |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------|---------------------|-----------------|---------------|
| | начало исследования | через 6 месяцев | | начало исследования | через 6 месяцев | |
| подвижность | 2±0,76 | 2±0,82 | $_{1-2}>0,05$ | 3±0,82* | 2±0,65* | $_{3-4}<0,05$ |
| уход за собой | 1±0,45 | 1±0,54 | $_{1-2}>0,05$ | 1±0,42 | 1±0,39 | $_{3-4}>0,05$ |
| привычная повседневная деятельность | 2±0,72 | 2±0,82 | $_{1-2}>0,05$ | 3±0,78* | 2±0,66* | $_{3-4}<0,05$ |
| боль/дискомфорт | 1±0,71 | 2±0,63 | $_{1-2}>0,05$ | 2±0,8 | 2±0,65 | $_{3-4}>0,05$ |
| тревога/депрессия | 1±0,54 | 1±0,64 | $_{1-2}>0,05$ | 1±0,69 | 1±0,58 | $_{3-4}>0,05$ |
| ВАШ | 45±7,79* | 46±7,55* | $_{1-2}<0,05$ | 42±7,56* | 50±7,15* | $_{3-4}<0,05$ |
| итог | 0,80±0,1 | 0,80±0,1 | $_{1-2}>0,05$ | 0,79±0,1 | 0,79±0,07 | $_{3-4}>0,05$ |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при $p<0,05$

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов 1 группы отсутствовала динамика почти по всем показателям опросника. Отмечалось незначительное увеличение показателя ВАШ, однако, несмотря на статистическую достоверность, говорить о значимом клиническом улучшении не представляется возможным. У пациентов 2 группы отмечалась положительная динамика по таким пунктам, как «подвижность», «привычная повседневная деятельность» и ВАШ. Полученные результаты подтверждают предыдущие этапы наблюдения. У пациентов данной группы отмечается положительная лабораторная динамика в виде уменьшения уровня NT-proBNP, значительный прирост ФВ ЛЖ, снижение давления в ЛА, что в итоге улучшает самочувствие больного, повышает толерантность к переносимым физическим нагрузкам, и, как следствие, отражается в результатах опросника, касающихся активности пациента.

Несмотря на то, что итоговый балл у пациентов 2 группы не показывает статистически достоверную положительную динамику, можно считать данный тест положительным у данной когорты больных, учитывая остальные его составляющие.

Динамика индекса BODE, предназначенного для оценки прогнозирования исхода заболевания, показала интересные результаты (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика индекса BODE у обследуемых лиц на этапе включения в исследование и через 6 месяцев, Me [LQ; HQ]

| Показатель | Начало исследования | Через 6 месяцев | p ₁₋₂ |
|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|
| 1 группа (n=50) | 4 [2; 5]* | 3 [2; 4]* | < 0,05 |
| 2 группа (n=53) | 3 [2; 5]* | 3 [2; 4]* | < 0,05 |

Примечание: * – достоверность отличий, значимая при p<0,05

Для подсчета результатов были необходимы следующие параметры: ОФВ₁, тяжесть одышки на основании шкалы MRC, тест 6-минутной ходьбы и индекс массы тела. По результатам статистического анализа было получено достоверно значимое снижение данного индекса в обеих группах. При анализе составляющих данного индекса, влияющих на итоговое значение, обращает внимание то, что почти полностью отсутствовала динамика по ОФВ₁ и MRC, отмечалась положительная динамика теста 6-минутной ходьбы, а параметр масса тела практически никак не влиял на исход, так как у всех пациентов составлял более 21 кг/м² и не снижался ниже этого значения. Таким образом, положительная динамика может быть объяснена в наибольшей степени динамикой теста 6-минутной ходьбы.

ВЫВОДЫ

1. Сочетание ХСН и ХОБЛ характеризуется схожими патогенетическими механизмами поражения сердца (ЛЖ, ПЖ), а также преобладанием больных с промежуточной ФВ ЛЖ.
2. Применение комплекса валсартан/сакубитрил характеризовалось улучшением качества жизни на основании вопросов, характеризующих «симптомы» и «активность» по данным опросника госпиталя Святого Георгия и «подвижность», «привычная повседневная деятельность» и ВАШ по данным опросника EQ-5D-5L.
3. Индекс BODE может быть использован не только для оценки прогноза у больных ХОБЛ, но и у больных ХСН, так как имеют место сильные корреляционные взаимосвязи с параметрами ХСН.
4. Применение нового класса препаратов АРНИ – валсартан/сакубитрил способствовало улучшению лабораторных и инструментальных маркеров,

характеризующих течение ХСН, и показало большую эффективность в группе больных с ФВ<40%.

5. Терапия комплексом валсартан/сакубитрил не привела к ухудшению бронхиальной проходимости у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексный подход с оценкой уровня мозгового натрийуретического пептида В-типа, спирографии, теста 6-минутной ходьбы, эхокардиографии, качества жизни позволяет наиболее полно оценить вклад дыхательной и сердечной недостаточности у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких
2. Комбинация валсартан/сакубитрил является препаратом выбора у больных с хронической сердечной недостаточностью 2-3 функционального класса на фоне I-III степени хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Пациенты, страдающие ХСН с сопутствующей ХОБЛ представляют серьезную медико-социальную проблему, вследствие широкой распространенности во всем мире, сохраняющейся высокой смертности, а также некоторыми трудностями в терапии этих заболеваний. Одним из основных стратегических направлений в эффективном лечении данной категории коморбидных больных, улучшении качества их жизни, снижении смертности и продолжении жизни пациентов является изучение и выявление этой патологии на максимально ранних стадиях и эффективное лечение с применением современных лекарственных препаратов в клинической практике.

Наблюдаемая в ходе исследования, на фоне добавления к стандартной терапии ХСН комплекса валсартан/сакубитрил, более выраженная положительная лабораторная, инструментальная и клиническая динамика, подтверждается результатами рандомизированных исследований PARADIGM-HF и PARAGON.

Учитывая тот факт, что использование комплекса валсартан/сакубитрил не было изучено в отношении больных с ХОБЛ в больших рандомизированных исследованиях, результаты исследования показали отсутствие данных о негативном влиянии на дыхательную систему.

Полученные результаты исследования не вызывают сомнений о необходимости дальнейшего изучения клинической эффективности комплекса валсартан/сакубитрил, оценки качества жизни и прогноза у данной категории коморбидных больных в более длительном периоде наблюдения.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Калимулин, О.А. Опыт использования валсартан+сакубитрил у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Кольцов, В.А. Качнов, Е.В. Грецкая, О.В. Щербатюк, В.В. Тыренко, А.Н. Алексеев // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – Москва, 2019. – Т.14, №2 – С.53–58.
2. Калимулин, О.А. Прошлое и будущее терапии хронической сердечной недостаточности / А.В. Кольцов, В.А. Качнов, В.В. Тыренко, Е.Н. Цыган // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – №3 (67). – С. 232–237.
3. Калимулин, О.А. Современный подход к лечению сердечной недостаточности у больного с амилоидозом сердца комбинацией валсартан/сакубитрил / А.В. Кольцов, В.В. Тыренко, Е.В. Грецкая, Д.О. Синопальников // Терапия. – 2019. – №6. С.171–175.
4. Калимулин, О.А. Опыт использования ангиотензиновых рецепторов неприлизин ингибитора у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Кольцов, В.В. Тыренко, С.Г. Бологов, Е.Н. Цыган, В.И. Один // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – №1 (69). – С.76–80.

Другие научные публикации

5. Калимулин, О.А. Лечение сердечной недостаточности у больного с амилоидозом сердца комбинацией валсартан /сакубитрил / А.В. Кольцов, В.В. Тыренко // Материалы Конгресса "Сердечная недостаточность' 2018" – Москва, 2018. – С. 47.
6. Калимулин, О.А. Опыт лечения коморбидных больных ХСН и ХОБЛ комбинацией валсартан/сакубитрил/ А.В. Кольцов, В.А. Качнов, В.В. Тыренко // Материалы Конгресса "Сердечная недостаточность' 2018" – Москва, 2018. – С. 48.
7. Калимулин, О.А. Оценка качества жизни у коморбидных больных ХСН и ХОБЛ на фоне лечения комбинацией валсартан/сакубитрил / А.В. Кольцов, С.М. Юрина, В.В. Тыренко // Материалы Конгресса "Сердечная недостаточность' 2018" – Москва, 2018. – С. 48.
8. Калимулин, О.А. Опыт применения первого представителя класса arni (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) sacubitril/valsartan у пациентов с кардиопульмональной патологией / И.В. Рудченко, А.В. Кольцов, О.В. Щербатюк, С.Г. Бологов, В.А. Качнов // Материалы Российского национального

конгресса кардиологов 2018: новые технологии – в практику здравоохранения – Москва, 2018. – С. 205.

9. Калимулин, О.А. Опыт применения первого представителя класса АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор) сакубитрил/валсартан у пациентов с кардиопульмональной патологией / И.В. Рудченко, А.В. Кольцов, О.В. Щербатюк, С.Г. Бологов, В.А. Качнов // Известия Российской Военно-медицинской академии. – СПб, 2019, Т.38, №1 – С.27-29.

10. Калимулин, О.А. Опыт лечения коморбидных больных ХСН и ХОБЛ комбинацией валсартан/сакубитрил / А.В. Кольцов, В.А. Качнов, В.В. Тыренко // Материалы XXVII Российский национальный конгресса «Человек и лекарство» – Москва, 2020. – С. 43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально- аналоговая шкала

ДФ – диастолическая функция

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДР – конечный диастолический размер левого желудочка

КСР – конечный систолический размер левого желудочка

КГ – контрольная группа

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МОС25 – максимальная объемная скорость выдоха при 25% форсированной жизненной емкости легких

МОС50 – максимальная объемная скорость выдоха при 50% форсированной жизненной емкости легких

МОС75 – максимальная объемная скорость выдоха при 75% форсированной жизненной емкости легких

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОГ – основная группа

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПОС – пиковая объемная скорость выдоха

СН – сердечная недостаточность

УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ – эхокардиография
BODE – индекс массы тела, обструкции дыхательных путей, одышки и работоспособности (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise capacity)
Charlson – индекс коморбидности
EQ-5D-5L – опросник по здоровью
MRC – шкала одышки (Medical Research Council)
NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид
SCORE – шкала суммарной оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)
SGRQ – опросник для больных, страдающих заболеваниями органов дыхания, госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire)