

Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Мочула А. В., Копьева К. В., Мальцева А. Н., Гракова Е. В., Гуля М. О., Гусакова А. М., Завадовский К. В.

Цель. Изучить параметры миокардиального кровотока (МК) и резерва коронарного кровотока (РКК) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и оценить их взаимосвязь с тяжестью течения ХСН.

Материал и методы. В исследование включено 47 пациентов (68,7% мужчин) в возрасте 65,0 (58,0; 72,0) лет с ФВ ЛЖ — 62 (56; 67)% и стенозом коронарных артерий <50%. Оценку сывороточных уровней N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполняли с помощью иммуноферментного анализа исходно. Величины МК и РКК оценивали с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда.

Результаты. В зависимости от уровней NT-proBNP больные были разделены на 2 группы ($p < 0,001$): в 1 группу вошли ($n=15$) пациенты с уровнями NT-proBNP <125 пг/мл (58,2 (41,6; 70,7) пг/мл), во 2 ($n=32$) — с гиперэкспрессией NT-proBNP ≥ 125 пг/мл (511,4 (249,8; 1578,1) пг/мл). Группа больных с гиперэкспрессией NT-proBNP характеризовалась более высокими значениями (на 33,8%, $p=0,0001$) МК в условиях функционального покоя и сниженной величиной РКК (на 14,7%, $p=0,001$) по сравнению с пациентами без повышения уровня данного биохимического показателя: МК в покое — 0,65 (0,44; 0,79) vs 0,43 (0,30; 0,58) мл/мин/г; РКК — 2,21 (1,52; 2,83) vs 2,59 (2,47; 3,05), соответственно. При этом стресс-индуцированный МК не различался между группами. Установлена взаимосвязь уровней NT-proBNP с глобальным РКК ($p=0,012$; $r=-0,339$) и МК в условиях покоя ($p=0,012$; $r=0,322$).

Выявлен ступенчатый характер снижения величины глобального РКК в зависимости от функционального класса (ФК) по NYHA ($p < 0,001$): 2,79 (2,52; 2,93); 1,8 (1,55; 2,08); 1,31 (1,23; 1,49) — для ФК I; ФК II; ФК III, соответственно.

Заключение. Снижение РКК у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ свидетельствует о нарушении кровоснабжения миокарда, которое в данной группе больных связано с изменениями, происходящими на микроциркуляторном уровне. При этом степень выраженности изменений МК в условиях покоя и коронарного резерва тесно взаимосвязаны с тяжестью течения ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, натрийуретический пептид, резерв коронарного кровотока, миокардиальный кровоток, необструктивное поражение коронарных артерий.

Отношения и деятельность. Исследование уровня NT-proBNP было выполнено за счет средств гранта МК-1347.2020.7; инструментальные методы

исследования (ЭхоКГ, радиоизотопные исследования) — за счет темы ФНИ № АААА-А20-120091890022-8.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Мочула А. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Мальцева А. Н. — аспирант лаборатории радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Гуля М. О. — к.м.н., врач-рентгенолог лаборатории радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5689-9754, Гусакова А. М. — к.ф.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. лабораторией радиоизотопных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mochula.andrew@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, МК — миокардиальный кровоток, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РКК — резерв коронарного кровотока, СН — сердечная недостаточность, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 25.10.2021

Рецензия получена 29.11.2021

Принята к публикации 02.12.2021



Для цитирования: Мочула А. В., Копьева К. В., Мальцева А. Н., Гракова Е. В., Гуля М. О., Гусакова А. М., Завадовский К. В. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4743. doi:10.15829/1560-4071-2022-4743

Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Mochula A. V., Kopyeva K. V., Maltseva A. N., Grakova E. V., Gulya M. O., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V.

Aim. To study the parameters of myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR) in patients with heart failure (HF) with preserved ejection fraction and evaluate their relationship with the severity of HF.

Material and methods. The study included 47 patients (men, 68,7%) aged 65,0 (58,0; 72,0) years with left ventricular ejection fraction of 62 (56; 67)% and coronary artery stenosis <50%. Serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were assessed by enzyme immunoassay. MBF and CFR values were assessed using cardiac single photon emission computed tomography.

Results. Depending on NT-proBNP levels, the patients were divided into 2 groups ($p < 0,001$): the 1st group included ($n=15$) patients with NT-proBNP <125 pg/ml (58,2 [41,6; 70,7] pg/ml), while in the 2nd group ($n=32$) — with NT-proBNP ≥ 125 pg/ml (511,4 [249,8; 1578,1] pg/ml). The group of patients with high NT-

proBNP levels was characterized by higher values (by 33,8%, $p=0,0001$) of resting MBF and reduced CFR (by 14,7%, $p=0,001$) compared with patients with normal NT-proBNP level: resting MBF — 0,65 (0,44; 0,79) vs 0,43 (0,30; 0,58) ml/min/g; CFR — 2,21 (1,52; 2,83) vs 2,59 (2,47; 3,05), respectively. At the same time, MBF at stress did not differ between the groups. The relationship of NT-proBNP levels with global CFR ($p=0,012$; $r=-0,339$) and MBF at rest ($p=0,012$; $r=0,322$) was established.

A stepwise decrease in global CFR was revealed depending on the NYHA class as follows ($p < 0,001$): 2,79 (2,52; 2,93); 1,8 (1,55; 2,08); 1,31 (1,23; 1,49) — for class I, II, and III, respectively.

Conclusion. A decrease in CFR in patients with HF with preserved ejection fraction indicates impaired myocardial blood supply, which, in this group of patients, is as-

sociated with microcirculatory changes. At the same time, the severity of MBF alterations is closely related to HF severity.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, natriuretic peptide, coronary flow reserve, myocardial blood flow, non-obstructive coronary artery disease.

Relationships and Activities. The study of NT-proBNP level was carried out at the expense of grant MK-1347.2020.7; echocardiography and radioisotope investigations — fundamental research topic № AAAA-A20-120091890022-8.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Mochula A. V.* ORCID: 0000-0003-0883-466X, Kop'eva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Grakova E. V.

ORCID: 0000-0003-4019-3735, Gulya M. O. ORCID: 0000-0001-5689-9754, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
mochula.andrew@gmail.com

Received: 25.10.2021 **Revision Received:** 29.11.2021 **Accepted:** 02.12.2021

For citation: Mochula A. V., Kop'eva K. V., Maltseva A. N., Grakova E. V., Gulya M. O., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4743. doi:10.15829/1560-4071-2022-4743

Известно, что нарушение дилатационной способности миокардиального микроциркуляторного русла имеет место не только при ишемической болезни сердца (ИБС) с обструктивным поражением коронарных артерий (КА), но и при наличии таких факторов риска, как артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), сахарный диабет и др., которые, в свою очередь, могут протекать с сердечной недостаточностью (СН) или без нее [1]. В исследованиях с включением больных с хронической СН (ХСН) неишемической этиологии со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ были выявлены функциональные изменения в микрососудистой сети коронарных сосудов, которые зависели от тяжести сократительной дисфункции сердца и являлись прогностическим маркером неблагоприятного исхода, а также коррелировали с показателями систолической и диастолической дисфункции [1].

ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) становится все более распространенной формой ХСН, темпы прироста частоты встречаемости которой за последние 10 лет увеличились в среднем на 10–20% относительно аналогичного показателя для ХСН со сниженной ФВ, и не имеет доказательной терапии, что частично связано с отсутствием единого взгляда на механизмы формирования данной патологии [2].

В последнее время предметом дискуссий является клиническое значение необструктивной ИБС в развитии и прогрессировании ХСНсФВ [3]. Важным является тот факт, что пациенты с необструктивной болезнью КА, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ, более подвержены госпитализации по причине декомпенсации СН [4]. Однако механизмы, ответственные за прогрессирование ХСНсФВ на фоне необструктивного коронарного атеросклероза, не до конца изучены. Новые данные дают основания предположить, что ишемия миокарда, вторичная по отношению к коронарной микрососудистой дисфункции, может стать новой парадигмой патофизиологии ХСНсФВ [4].

Признанным методом визуализации микрососудистой дисфункции венечного кровообращения яв-

ляется позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [5]. Эту методику можно назвать “золотым стандартом” в оценке микроваскулярных изменений кровоснабжения сердечной мышцы. ПЭТ позволяет оценить абсолютные значения миокардиального кровотока (МК) и определить относительную разницу кровоснабжения миокарда в условиях нагрузки и на фоне функционального покоя — показатель резерва коронарного кровотока (РКК). Этот способ оценки микроциркуляции апробирован и хорошо валидизирован [6–8]. Однако на данный момент использование ПЭТ для оценки абсолютных показателей перфузии миокарда не нашло широкого применения в клинической практике ввиду сложности и высокой стоимости процедуры [5].

Другим методом определения абсолютных показателей перфузии — МК и РКК является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда [6–8]. Эта методика появилась относительно недавно, с появлением нового класса гамма-камер, оснащенных полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT). При этом метод, наравне с ПЭТ, в достаточной степени апробирован и валидизирован [7, 8], а также является более доступным методом визуализации микроциркуляторных изменений коронарного русла. Исходя из вышенаписанного, становится понятным, что поиск доступных неинвазивных методов визуализации нарушений на уровне коронарной микроциркуляции является актуальным направлением в кардиологии.

Целью исследования являлось изучение МК, РКК и оценка взаимосвязи этих показателей с тяжестью течения СН у больных ХСНсФВ и необструктивным поражением КА.

Материал и методы

В исследование последовательно включались пациенты с необструктивным (<50%) поражением КА, по данным мультиспиральной компьютерной томографической коронарографии; наличием диастоли-

ческой дисфункции, а также с сохранными показателями гемодинамики (ФВ, конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем) по данным эхокардиографического исследования. Все пациенты были госпитализированы и обследованы в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В качестве критериев исключения выступали: 1) перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; 2) планируемая коронарная реваскуляризация и/или реваскуляризация КА в анамнезе; 3) высокая артериальная гипертензия (артериальное давление $>180/110$ мм рт.ст.); 4) систолическая артериальная гипотония <80 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдром слабости синусового узла; 6) хроническая форма фибрилляции предсердий; 7) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥ 2 степени); 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 9) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.); 10) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и/или наличие обструктивных или рестриктивных изменений >1 степени по данным спирометрии; 11) патология щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность; 12) уровень гемоглобина <100 г/дл; 13) воспалительные заболевания миокарда и перикарда; 14) отказ от участия в исследовании.

Согласно рекомендациям по острой и ХСН, циркулирующие уровни N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) используются как один из критериев для диагностики ХСНсФВ с пороговым значением ≥ 125 пг/мл [9], поэтому в зависимости от уровня NT-proBNP все пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты ($n=15$) с уровнями NT-proBNP <125 пг/мл (58,2 (41,6; 70,7) пг/мл) — группа сравнения, во 2 группу — пациенты ($n=32$) с клиническими и биохимическими признаками ХСН — NT-proBNP ≥ 125 пг/мл (511,4 (249,8; 1578,1) пг/мл — группа ХСНсФВ.

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ Российской академии наук (протокол № 177 от 30.10.2018г). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до их включения в это исследование.

Всем включенным в исследование пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), спирометрию при подозрении на патологию легочной системы. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли по

стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США) на фоне синусового ритма. Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора Biomedica, (Австрия).

Динамическая ОФЭКТ миокарда

Подготовка пациентов, протокол исследования, запись и обработка статических и динамических скintiграфических данных изложены в предыдущих работах [6, 7].

Важно отметить, что за 24 ч до исследования пациентам отменяли прием бета-адреноблокаторов, нитратов, антагонистов кальциевых каналов, кофеина и производных метилксантина. Исследования выполняли в утренние часы, натощак, на фоне синусового ритма, по двухдневному протоколу “покой-нагрузка” с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изотнитрил (^{99m}Tc-МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозировке 260-444 МБк. Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали стресс-агент аденозинтрифосфат, который вводили внутривенно при помощи инфузomата в дозировке 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин.

Для коррекции аттенюации выполняли низкодозную компьютерную томографию органов грудной клетки. Все исследования были выполнены на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенном гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридами детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT). Общая эффективная лучевая нагрузка исследования (покой и фармакологический стресс-тест) составила $\sim 6,25$ мЗв.

Полученные скintiграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Израиль). Оценку миокардиальной перфузии, кровотока и РКК осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения Corridor 4DM SPECT и 4DM Reserve v.2015 (INVIA, Ann Arbor, США). Для обработки количественных характеристик использовали модель Net Retention с использованием коррекции аттенюации.

По данным ОФЭКТ миокарда определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score (SSS) — сумма баллов при нагрузке, Summed Rest Score (SRS) — сумма баллов в покое, Summed Difference Score (SDS) — разница между нагрузкой и покоем, а также количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow (stress-MBF) — МК при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow (rest-MBF) — МК в покое, Coronary Flow Reserve (CFR) — РКК.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов исследования проводили

Таблица 1

Клинико-демографические параметры в зависимости от уровня NT-proBNP

| Параметр | Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15) | Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32) | p-value |
|---------------------------------------|---|---|---------|
| Возраст, годы | 56,5 (51,0; 62,0) | 62,0 (60,0; 67,0) | 0,124 |
| ИМТ, кг/м ² | 31,2 (31; 32,0) | 30,1 (27,7; 32,0) | 0,250 |
| Пол (муж./жен.), абс. (%) | 11 (73,3)/4 (26,7) | 11 (34,4)/21 (65,6) | 0,597 |
| Стенокардия напряжения ФК 1, абс. (%) | 4 (26,7) | 11 (34,4) | 0,123 |
| Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%) | 8 (53,3) | 14 (43,7) | 0,327 |
| Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%) | 3 (20,0) | 7 (21,9) | 0,871 |
| ХСН, ФК I | - | 12 (37,5) | - |
| ХСН, ФК II | - | 8 (25,0) | - |
| ХСН, ФК III | - | 12 (37,5) | - |
| ТШХ, м | 600 (590; 680) | 400 (350; 480) | <0,001 |
| ГБ, абс. (%) | 15 (100,0) | 32 (100,0) | 1,000 |
| НТГ, абс. (%) | 3 (20,0) | 7 (21,9) | 0,841 |
| СД 2 типа, абс. (%) | 4 (26,7) | 8 (25,0) | 0,912 |
| Курение, абс. (%) | 5 (33,3) | 11 (34,4) | 0,751 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,8 (5,5; 5,9) | 5,64 (5,23; 6,07) | 0,836 |
| Гемоглобин, г/дл | 140,5 (139; 146) | 150,0 (140; 158) | 0,216 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,1 (3,35; 5,09) | 4,28 (3,6; 5,8) | 0,319 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,55 (0,81; 1,82) | 1,59 (1,19; 2,24) | 0,541 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 2,6 (0,96; 3,14) | 1,84 (1,52; 3,54) | 0,554 |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 1,3 (1,23; 1,82) | 1,27 (0,99; 1,42) | 0,456 |
| СРБ, г/л | 2,7 (1,0; 3,4) | 4,7 (3,6; 10,1) | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 3,37 (3,24; 3,4) | 3,10 (2,86; 3,43) | 0,767 |
| СКФ, мл/мин/м ² | 66,5 (64,0; 69,0) | 78,0 (65,0; 81,0) | 0,476 |
| NT-proBNP, пг/мл | 58,2 (41,6; 70,7) | 511,4 (249,8; 1578,1) | <0,001 |

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (CRD-EPI), СРБ — С-реактивный белок, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

с помощью программы STATISTICA 10.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Уилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой <5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 — 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Согласно критериям включения и исключения в исследование было включено 47 пациентов (68,7% мужчин) в возрасте 65,0 (58,0; 72,0) лет, с сохраненной ФВ ЛЖ 62 (56; 67)% и необструктивным поражением КА.

Группа пациентов с клиническими, инструментальными (диастолическая дисфункция) и биохимическими (NT-proBNP ≥125 пг/мл) признаками ХСН характеризовалась достоверно значимым уменьшением дистанции ТШХ и повышенным уровнем (на 42,6%) С-реактивного белка. По остальным клинико-демографическим характеристикам исследуемые группы не различались (табл. 1).

По основным параметрам ЭхоКГ (табл. 2), а также медикаментозной терапии ИБС и ХСН (табл. 3) значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Согласно данным корреляционного анализа была установлена взаимосвязь уровней NT-proBNP с глобальным РКК ($r=-0,339$; $p=0,012$) и МК в условиях функционального покоя ($r=0,322$; $p=0,012$). Важно отметить, что корреляции между NT-proBNP

Таблица 2

ЭхоКГ-параметры в зависимости от уровня NT-proBNP

| Параметр | Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15) | Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32) | p-value |
|--------------------------|---|---|---------|
| ФВ ЛЖ, % | 64 (62; 66) | 65 (63; 66) | 0,547 |
| ЛП продольный размер, см | 4,1 (3,9; 4,2) | 4,3 (3,9; 4,7) | 0,367 |
| КДР ЛЖ, см | 5,0 (4,9; 5,1) | 5,1 (4,8; 5,1) | 0,730 |
| КСР ЛЖ, см | 3,1 (3,0; 3,2) | 3,2 (3,1; 3,3) | 0,629 |
| КДО ЛЖ, мл | 107 (98; 119) | 112,5 (104,5; 121,5) | 0,717 |
| КСО ЛЖ, мл | 37 (33; 40) | 38,5 (34,0; 43,0) | 0,547 |
| МЖП, см | 1,05 (1,0; 1,1) | 1,05 (1,0; 1,1) | 0,836 |
| ЗСЛЖ, см | 1,1 (1,0; 1,15) | 1,0 (1,0; 1,1) | 0,945 |
| СДПЖ, мм рт.ст. | 31 (30; 33) | 32 (30; 34) | 0,876 |
| Пик E, см/с | 72 (55,5; 83,0) | 71,5 (64,0; 91,5) | 0,547 |
| Пик A, см/с | 64 (63,0; 69,0) | 73,5 (63,0; 88,0) | 0,129 |
| E/A, у.е. | 1,04 (0,98; 1,3) | 0,98 (0,76; 1,29) | 0,745 |
| ВИР, мс | 120 (115; 130) | 120 (114; 132) | 0,533 |
| E/e' | 14 (13; 15) | 13 (13; 15) | 0,986 |
| LAVI | 38,9 (34,1; 49,9) | 38,3 (35,7; 51,1) | |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 81 (79; 91) | 87,5 (83; 95) | 0,816 |
| ДД 1 типа, n (%) | 11 (73,3) | 23 (71,9) | 0,918 |
| ДД 2 типа, n (%) | 4 (26,7) | 9 (28,1) | 0,827 |

Сокращения: ВИР — время изоволюмического расслабления, ДД — диастолическая дисфункция, ИММ — индекс массы миокарда, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, Пик E — максимальная скорость раннедиастолического потока, Пик A — максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий, E/A — отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (E) к потоку, обусловленному систолой предсердий (A), E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, LAVI — индексированный объем левого предсердия, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3

Анализ терапии пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP

| Название | Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15) | Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32) | p-value |
|-----------------------------|---|---|---------|
| β-адреноблокаторы, абс. (%) | 11 (73,3) | 27 (84,4) | 0,781 |
| иАПФ, абс. (%) | 7 (46,7) | 14 (43,7) | 0,981 |
| БРА II, абс. (%) | 8 (53,3) | 17 (53,1) | 0,998 |
| Статины, абс. (%) | 15 (100,0) | 32 (100,0) | 1,000 |
| Диуретики, абс. (%) | 3 (20,0) | 8 (12,5) | 0,516 |
| АМК, абс. (%) | 1 (6,7) | 5 (15,6) | 0,076 |
| АК, абс. (%) | 5 (33,3) | 7 (21,9) | 0,143 |
| Антиаритмики, абс. (%) | 3 (20,0) | 7 (21,9) | 0,871 |

Сокращения: АК — антагонисты кальциевых рецепторов, АМК — антагонисты минералокортикоидов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

и стресс-индуцированным коронарным кровотоком выявлено не было.

Полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ достоверно не различались в исследуемых группах. У пациентов с ХСНсФВ величина глобального РКК на 14,7% меньше по сравнению с пациентами, у которых значение NT-proBNP было ниже порогового (p=0,001). Медианное значение МК в условиях функционального покоя у больных ХСНсФВ на 33,8% превышало таковое значение в группе

сравнения (p=0,0001), тогда как по величине стресс-индуцированного МК в исследуемых группах различий выявлено не было (табл. 4).

Выявлены различия по величине глобального РКК у больных с ХСНсФВ в зависимости от функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) (p<0,001). У больных с ФК I (n=12) значения данного показателя составляли 2,79 (2,52; 2,93) и уровни NT-proBNP — 184 (129,4; 457,8) пг/мл, тогда как у пациентов с ФК II (n=8) зна-

Таблица 4

Параметры РКК и МК в зависимости от уровня NT-proBNP

| Название | Группа 1 NT-proBNP <125 пг/мл (n=15) | Группа 2 NT-proBNP ≥125 пг/мл (n=32) | p-value |
|----------------------|---|---|---------|
| stress-MBF, мл/мин/г | 1,37 (1,01; 1,57) | 1,41 (1,04; 1,78) | 0,18 |
| rest-MBF, мл/мин/г | 0,42 (0,30; 0,56) | 0,66 (0,46; 0,80) | 0,0001 |
| gCFR | 2,68 (2,50; 3,05) | 2,19 (1,50; 2,76) | 0,001 |
| SSS | 3 (0; 5) | 2 (1; 4) | 1,0 |
| SRS | 0 (0; 1) | 0 (0; 2) | 0,65 |
| SDS | 2,5 (0; 4) | 2 (0; 3) | 0,96 |

Сокращения: gCFR — глобальный резерв коронарного кровотока, стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии, SDS — разница между нагрузкой и покоем, SSS — сумма баллов при нагрузке, SRS — сумма баллов в покое, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

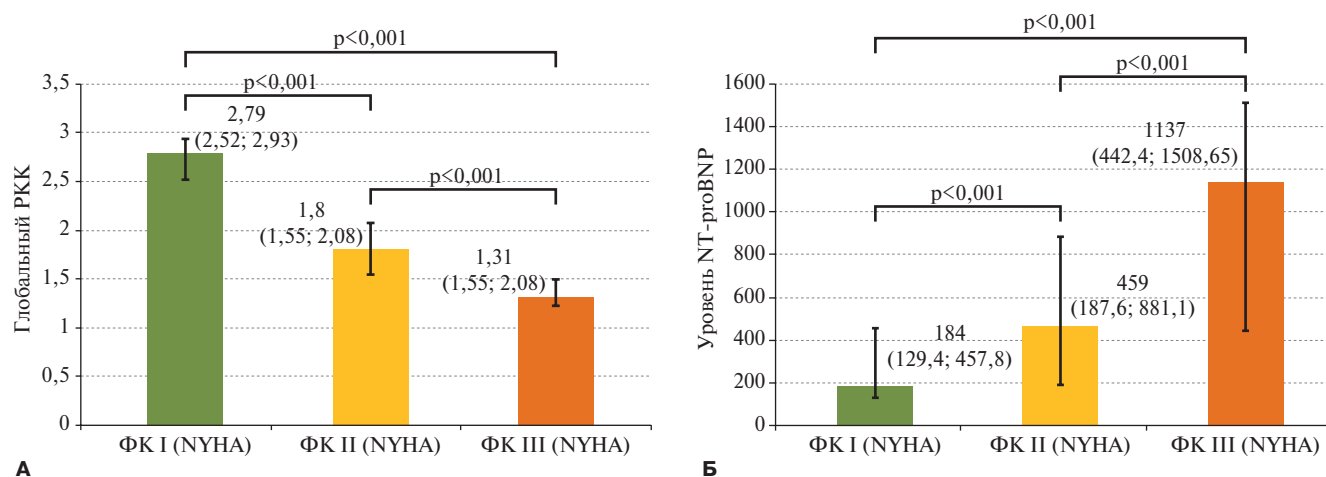


Рис. 1. Значения уровней NT-proBNP (А) и величины глобального РКК (Б) у больных с неструктурным поражением КА и ХСНсФВ в зависимости от ФК по NYHA. **Сокращения:** РКК — резерв коронарного кровотока, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

чения глобального РКК были 1,8 (1,55; 2,08) и NT-proBNP — 459 (187,6; 881,1) пг/мл, а у пациентов с ФК III (n=12) — 1,31 (1,23; 1,49) и 1137 (442,4; 1508,65) пг/мл, соответственно (рис. 1-3).

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования больные ХСНсФВ характеризуются более высокими значениями МК в условиях функционального покоя и, соответственно, сниженным РКК по сравнению с группой пациентов только с диастолической дисфункцией и физиологическими уровнями маркера СН — NT-proBNP.

Показатель РКК отражает функциональную способность микроциркуляторного русла к адекватному ответу на возрастание метаболической потребности миокарда путем расширения преартериол и артериол и тем самым уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления [10]. Это, в свою очередь, отражает возможность коронарного русла к поддержанию гомеостаза перфузии миокарда. Оценка подобного рода нарушений в первую очередь важна для

больных ИБС, с целью определения функциональной значимости выявленных стенозов КА. Роль данного показателя была доказана и продемонстрирована в большом количестве исследований. В ряде работ, посвященных скинтиграфической оценке РКК с помощью динамической ОФЭКТ, было показано не только снижение этого показателя при гемодинамически значимом поражении коронарных сосудов, но и определено пограничное значение, позволяющее идентифицировать пациентов, нуждающихся в проведении реваскуляризации [7, 8].

Известно, что развитие ИБС в первую очередь связано с атеросклеротическим поражением КА. Однако тактика лечения, которая направлена на нивелирование влияния атеросклеротического изменения стенки сосуда на коронарную гемодинамику, не во всех случаях является успешной. В данном случае необходимо отметить наличие несколько другого патологического процесса, который может сопутствовать ИБС, а именно развитие ХСН. Так, было установлено, что окклюзирующий коронарный атеросклероз играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ХСН [11].

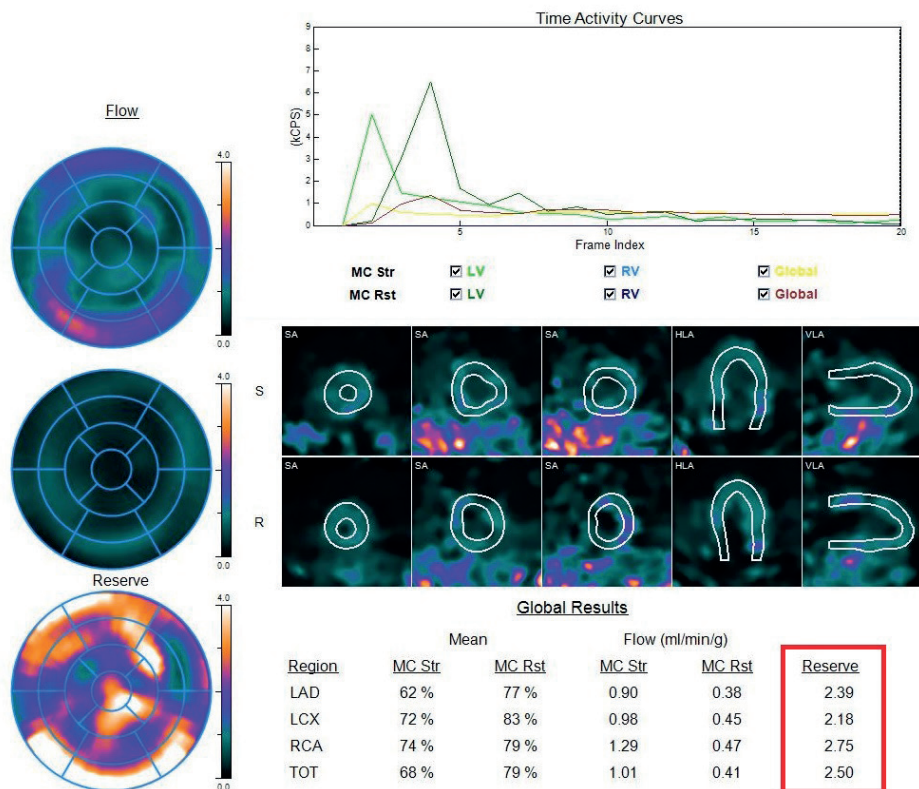


Рис. 2. Клинический пример пациента без гиперэкспрессии NT-proBNP (<125 пг/мл).

Примечание: пациент У. 1978 года рождения (42 года), М., ИБС ФК II, дислипидемия, ТШХ III, по данным мультиспиральной компьютерной томографии-коронароангиографии: сбалансированный тип, ствол левой КА — 30%; проксимальный сегмент ПНА — 40%; средний сегмент ПНА — 20%; огибающей артерии — 20%, ветвь тупого края — 25%; проксимальный сегмент правой КА — 30%; средний сегмент — 25%. ЭхоКГ: ФВ — 66%; КДО — 119 мл; КСО — 40 мл; Полости не увеличены, гипертрофии камер нет. Общая сократимость в норме, нарушение локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция 1 типа. Клапаны без изменений. ЭКГ: ритм синусовый, изменений не выявлено. NT-proBNP — 117,2 пг/мл (N <125 пг/мл), по данными динамической ОФЭКТ: резерв коронарного кровотока в бассейне ПНА — 2,39; огибающей артерии — 2,18; правой КА — 2,75; глобальный 2,50.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

В последнее время предметом дискуссий является клиническое значение необструктивной ИБС в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и течения ХСНсФВ [3]. При этом данная когорта больных отличается более высокой частотой госпитализации по причине декомпенсации СН [4], а механизмы, ответственные за прогрессирование ХСНсФВ ЛЖ на фоне необструктивного коронарного атеросклероза, не до конца изучены.

Учитывая, что ХСНсФВ является или скоро станет доминирующей формой ХСН во многих странах, изучение фундаментальных механизмов ее развития является одной из самых важных проблем в кардиологии. Механизмы возникновения ХСНсФВ гетерогенны и не до конца изучены [3]. При этом в зависимости от вида СН может наблюдаться различная степень поражения сердца и его отделов. И в отличие от СН со сниженной ФВ, в настоящее время не существует четкого понимания механизмов развития и доказательной терапии этой патологии.

Одним из таких механизмов может являться микроваскулярная дисфункция, обусловленная, вероятнее всего, изменениями периферического кровообращения на фоне сопутствующей коморбидности (ишемия, гипертония, сахарный диабет и др.), которая может выступать триггером в изменении метаболизма сердца и активации нейрогуморальной системы. Увеличение цитокинов и снижение кровотока потенцируют развитие эндотелиальной дисфункции [1], что в конечном итоге приводит к повышению периферического вазомоторного тонуса во время физической нагрузки. Микроваскулярная дисфункция выявляется у большинства больных ХСНсФВ и наличием в анамнезе курения и фибрилляции предсердий [12]. Одним из основных критериев, свидетельствующим о наличии дисфункции микроциркуляторного русла, является снижение РКК [13]. Важно отметить, что в большинстве исследований, связанных с оценкой РКК у пациентов без обструктивного поражения КА, этот показатель определяли на основе данных ЭхоКГ

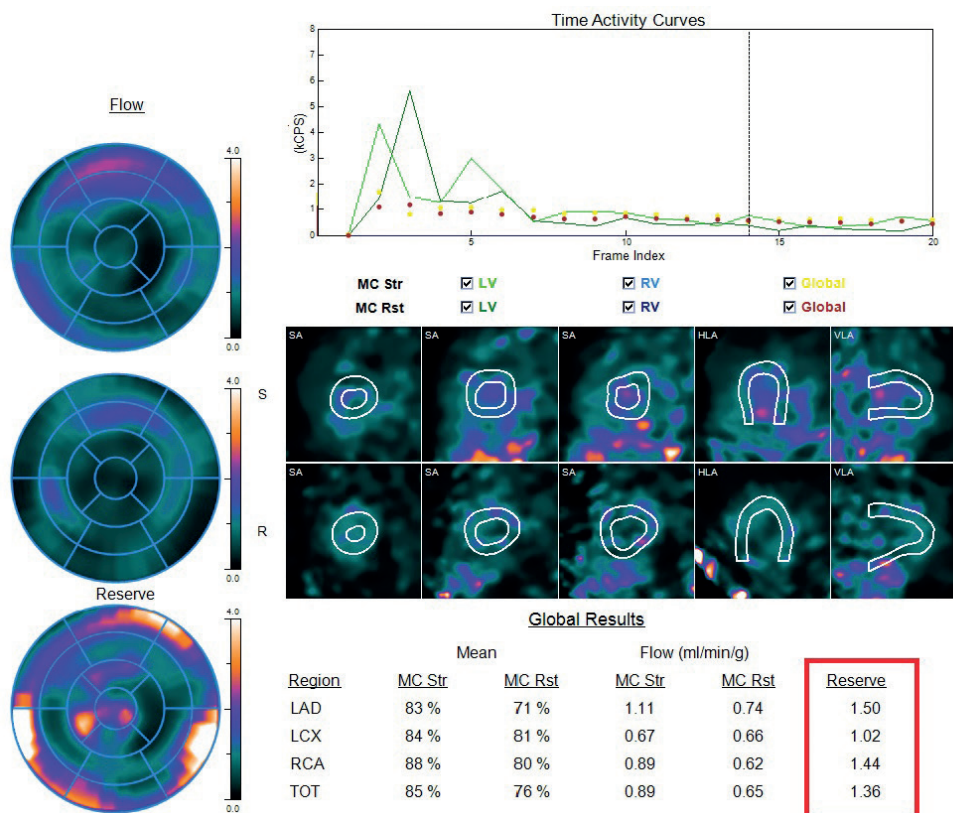


Рис. 3. Клинический пример пациента с гиперэкспрессии NT-proBNP (<125 пг/мл).

Примечание: пациент Ж. 1970 года рождения (51 год), Ж., ИБС ФК II, ГБ II, достигнуто целевое артериальное давление, дислипидемия, по данным мультиспиральной компьютерной томографии-коронароангиографии: правый тип, ствол левой КА — 20%; мышечный мостик в среднем сегменте передней нисходящей артерии; проксимальный сегмент правой КА — 15%. ЭхоКГ: ФВ — 64%; КДО — 107 мл; КСО — 38 мл; Полости не увеличены, гипертрофии камер, ремоделирования нет. Общая сократимость в норме, нарушение локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция 1 типа. Клапаны без изменений. ЭКГ: ритм синусовый, брадикардия (58 уд./мин). NT-proBNP — 169,7 пг/мл (N <125 пг/мл), по данными динамической ОФЭКТ: резерв коронарного кровотока в бассейне ПНА — 1,50; огибающей артерии — 1,02; правой КА — 1,44; глобальный 1,36.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

[12] или магнитно-резонансной томографии [14], а в качестве группы сравнения выступали пациенты без сердечно-сосудистой патологии. Однако ЭхоКГ-показатель РКК лишь опосредованно отражает состояние коронарной микроциркуляции в связи с возможностью визуализации кровотока только по эпикардиальным коронарным сосудам, а методика оценки РКК с помощью магнитно-резонансной томографии достаточно сложна, дорогостояща.

С другой стороны, динамическая ОФЭКТ является более простым и доступным методом, способным оценить величины МК и РКК. Количественный анализ результатов ОФЭКТ, полученных в данном исследовании, демонстрирует снижение РКК у пациентов с повышенным значением NT-proBNP, что, в свою очередь, может свидетельствовать о начинающихся патологических изменениях в гомеостазе коронарного кровоснабжения. В настоящем исследовании в группе больных с ХСНсФВ на фоне необструк-

тивного поражения КА величина глобального РКК была на 14,7% ($p=0,001$) меньше, чем в группе без СН. МК в покое в группе ХСНсФВ превышал таковой на 33,8% ($p=0,0001$) по отношению к пациентам с нормальным уровнем NT-proBNP. При этом было выявлено прогрессивное снижение величины РКК в зависимости от возрастания ФК СН.

Примечательным является тот факт, что снижение значений глобального РКК обусловлено не уменьшением стресс-индуцированного МК, как это характерно для больных ИБС с наличием гемодинамически значимого поражения КА [7, 8], а происходит за счет повышения МК в условиях функционального покоя — что может являться компенсаторным механизмом поддержания адекватного венечного кровоснабжения, и описано, в частности, у пациентов с эндотелиальной дисфункцией [15].

Вероятно, что у пациентов с ХСНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза эти

изменения могут быть обусловлены прогрессирующим эндотелиальной дисфункцией и, как следствие, ухудшением коронарной микрососудистой функции, а также повышением жесткости миокарда ЛЖ и сосудов. Данные процессы, в свою очередь, приводят к снижению доступности оксида азота и увеличению диастолической жесткости за счет последующего воздействия на титин. Параллельный процесс воспаления, стимулирующий превращение фибробластов в миофибробласты, образование коллагена и снижение металлопротеиназ матрикса, также увеличивает диастолическую жесткость при ХСНсФВ [16]. В свою очередь, это приводит к увеличению сердечного объема и перегрузке давлением, и, как следствие, гиперэкспрессии натрийуретического пептида и дальнейшему прогрессирующему микроваскулярной дисфункции, запуская “патологический круг” изменений в метаболизме сердца и сосудов, приводящий к снижению РКК и неблагоприятному течению СН.

Выявление дисфункции на уровне микроциркуляции у пациентов с необструктивным поражением КА и подозрением на ХСНсФВ может послужить основанием для назначения специфической терапии, например, антагонистов рецепторов минералокортикоидов, и/или других медикаментов, находящихся на данный момент в стадии клинической апробации.

Ограничения исследования. К ограничениям проведенного исследования можно отнести малый объ-

ем выборки пациентов, а также отсутствие анализа влияния провоспалительных факторов (интерлейкин-1, 6, 10) на состояние микроциркуляции. В данной работе в качестве биохимического маркера ХСНсФВ использовался NT-proBNP. Уровень этого гормона является решающим в постановке диагноза ХСН согласно рекомендациям Европейского общества по СН, однако существуют работы, свидетельствующие о большей чувствительности биохимического показателя ST2. К недостаткам проведенной работы также можно отнести отсутствие дополнительной верификации наличия у пациентов эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Снижение РКК у пациентов с ХСНсФВ свидетельствует о нарушении кровоснабжения миокарда, которое в данной группе больных связано с изменениями, происходящими на микроциркуляторном уровне. При этом степень выраженности изменений МК в условиях покоя и РКК тесно взаимосвязаны с тяжестью течения ХСН.

Отношения и деятельность. Исследование уровня NT-proBNP было выполнено за счет средств гранта МК-1347.2020.7; инструментальные методы исследования (ЭхоКГ, радиоизотопные исследования) — за счет темы ФНИ № АААА-А20-120091890022-8.

Литература/References

- Coma-Canellaa I, García-Vellosob M-J, Maciasa A, et al. Impaired Coronary Flow Reserve in Patients With Non-Ischemic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(4):354-60. doi:10.1016/s0300-8932(03)76878-x.
- Kop'eva KV, Teplyakov AT, Grakova EV, et al. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologija.* 2018;58(S10):33-43. (In Russ.) Копьева К. В., Теляков А. Т., Гракова Е. В. и др. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2018;58(S10):33-43. doi:10.18087/cardio.2498.
- Rodríguez-Capitán J, Sánchez-Pérez A, Ballesteros-Pradas S, et al. Prognostic Implication of Non-Obstructive Coronary Lesions: A New Classification in Different Settings. *J. Clin. Med.* 2021;25(10(9)):1863. doi:10.3390/jcm10091863.
- Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129:2518-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijzand WJ, et al. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:1021-31. doi:10.1007/s10554-017-1084-4.
- Mochula A, Zavadovsky K, Andreev S, et al. Dynamic single-photon emission computed tomography data analysis: capabilities for determining functional significance of coronary artery atherosclerosis. *MATEC Web of Conferences.* 2016;79:01080. doi:10.1051/mateconf/20167901080.
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):249-59. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 150-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1079-90. doi:10.1007/s00259-018-3958.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Mochula AV, Maltseva AN, Shipulin VV, et al. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3649. (In Russ.) Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В. и др. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3649. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
- Grakova EV, Kopieva KV, Teplyakov AT, et al. Association between the severity of coronary artery disease and ST expression in patients with heart failure. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(7):399-405. (In Russ.) Гракова Е. В., Копьева К. В., Теляков А. и др. Взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий и экспрессии ST2 у больных с сердечной недостаточностью. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2020;4(7):399-405. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-7-399-405.
- Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 2018;39(37):3439-50. doi:10.1093/eurheartj/ehy531.
- Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):741-55. doi:10.1093/cvr/cvaa003.
- Kato S, Saito N, Kirigaya H, et al. Impairment of Coronary Flow Reserve Evaluated by Phase Contrast Cine-Magnetic Resonance Imaging in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002649. doi:10.1161/JAHA.115.002649.
- Camm JA, Luscher TF, Serruys PW. *The ESC textbook of cardiovascular medicine.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2009:1398. ISBN 9780199566990.
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.