

Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса

К.В. Копьева*, Е.Н. Мальцева, А.В. Мочула,
Е.В. Гракова, К.В. Завадовский

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

Реферат

Актуальность. Результаты растущего количества международных исследований подтверждают предположение о том, что распространённость коронарной микроваскулярной дисфункции гораздо выше, чем считали ранее, в том числе у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса. **Цель.** Изучить роль коронарной микроваскулярной дисфункции в патогенезе развития сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса у пациентов с необструктивным поражением венечных (коронарных) артерий.

Материал и методы исследования. В исследование включены 73 пациента с необструктивным поражением венечных артерий. С помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии оценивали показатели резерва коронарного кровотока. Коронарную микроваскулярную дисфункцию определяли как наличие сниженного резерва коронарного кровотока ≤ 2 . Распределение пациентов осуществлено в зависимости от резерва коронарного кровотока: первая группа ($n=35$) включала пациентов со сниженным резервом ≤ 2 , вторая группа — с сохранённым > 2 ($n=38$). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью непараметрических методов: при анализе количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни, при анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряжённости с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчётом коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты. В 82,9% случаев больные в первой группе имели сердечную недостаточность, тогда как у больных во второй группе она была диагностирована только в 44,7% случаев ($p=0,014$). Значения резерва коронарного кровотока коррелировали с размером левого предсердия ($r=-0,527$; $p=0,001$), соотношением E/A ($r=-0,321$, $p=0,012$) и E/e' ($r=-0,307$; $p=0,021$). У больных с сердечной недостаточностью уровни резерва коронарного кровотока коррелировали с функциональным классом: у больных с I функциональным классом ($n=21$) значения этого показателя составляли 2,87 (2,52; 2,94), со II классом ($n=8$) — 1,98 (1,65; 2,16), с III функциональным классом ($n=17$) — 1,51 (1,23; 1,69).

Вывод. Наличие коронарной микроваскулярной дисфункции взаимосвязано с более высокой частотой сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса; значения резерва коронарного кровотока коррелируют с параметрами диастолической дисфункции.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса, натрийуретический пептид, необструктивное поражение коронарных артерий, коронарная микроваскулярная дисфункция.

Для цитирования: Копьева К.В., Мальцева Е.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. *Казанский мед. ж.* 2022;103(6):918–927. DOI: 10.17816/KMJ109034.

*Для переписки: Kristin-kop@inbox.ru
Поступила 12.07.2022; принята в печать 09.09.2022;
опубликована 09.12.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: Kristin-kop@inbox.ru
Submitted 12.07.2022; accepted 09.09.2022;
published 09.12.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ109034

The role of microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved efficiency fraction

K.V. Kopeva*, A.N. Maltseva, A.V. Mochula, E.V. Grakova, K.V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract

Background. The results of a growing number of international studies support the assumption that the prevalence of coronary microvascular dysfunction is much higher than previously thought, including in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Aim. To study the role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive lesions of the coronary arteries.

Material and methods. The study included 73 patients with non-obstructive lesions of the coronary arteries. Dynamic single-photon emission computed tomography was used to evaluate the parameters of coronary blood flow reserve. Coronary microvascular dysfunction was defined as the presence of reduced coronary blood flow reserve ≤ 2 . The distribution of patients was carried out depending on the reserve of coronary blood flow: the first group (n=35) included patients with a reduced reserve ≤ 2 , the second group — with preserved reserve > 2 (n=38). Statistical processing of the study results was carried out using nonparametric methods: in the analysis of quantitative indicators, the Mann–Whitney test was used; in the analysis of qualitative features, the analysis of contingency tables using the Pearson χ^2 test was performed. To search for relationships between variables, correlation analysis with the calculation of Spearman's correlation coefficients was used.

Results. In 82.9% of cases, patients in the first group had heart failure, while in patients in the second group, it was diagnosed only in 44.7% of cases (p=0.014). The values of the coronary blood flow reserve correlated with the size of the left atrium (r=-0.527; p=0.001), the E/A (r=-0.321, p=0.012) and E/e' ratio (r=-0.307; p=0.021). In patients with heart failure, the levels of coronary blood flow reserve correlated with the functional class: in patients with functional class I (n=21), the values of this indicator were 2.87 (2.52; 2.94), with class II (n=8) — 1.98 (1.65; 2.16), with functional class III (n=17) — 1.51 (1.23; 1.69).

Conclusion. The presence of coronary microvascular dysfunction is associated with a higher incidence of heart failure with preserved ejection fraction; values of coronary blood flow reserve correlate with parameters of diastolic dysfunction.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, natriuretic peptide, non-obstructive coronary artery disease, coronary microvascular dysfunction.

For citation: Kopeva KV, Maltseva AN, Mochula AV, Grakova EV, Zavadovsky KV. The role of microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved efficiency fraction. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(6):918–927. DOI: 10.17816/KMJ109034.

Актуальность

Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) составляет приблизительно половину случаев сердечной недостаточности во всём мире [1]. Однако патофизиология СНсФВ остаётся недостаточно изученной, а эффективная стратегия лечения не разработана [1].

Последние исследования показали, что коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) может играть важную роль в патофизиологии СНсФВ [2], так как нарушение перфузии миокарда вызывает ишемию и повреждение кардиомиоцитов, что приводит к снижению сердечного функционального резерва и развитию миокардиального фиброза [3]. По этой причине механизмы и пути развития КМД становятся объектом изучения

конкретных фармакологических мишеней, таких как оксид азота, саркомерный титин, трансформирующий фактор роста β , цитокины или аденозиновые рецепторы, воздействие на которые могло бы предотвратить развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе развития данного состояния [4–7]. Тем не менее, остаются открытыми многие вопросы, а полученные новые данные по-прежнему не могут быть использованы для оптимизации терапевтических стратегий лечения, и необходимо дальнейшее изучение этой непростой, с экспоненциально растущим интересом к ней, проблемы [8].

В отсутствие окклюзирующего поражения венечных (коронарных) артерий КМД в основном определяется недостаточной вазодилататорной реакцией посредством эндотелий-

зависимых и/или независимых процессов [4]. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что КМД связана с повышенным риском серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая СНсФВ, не зависит от традиционных факторов риска и наличия ишемической болезни сердца и опосредуется через повреждение миокарда и диастолическую дисфункцию [1].

Сочетание КМД и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) независимо ассоциировалось более чем с 5-кратным увеличением риска будущей госпитализации по поводу СНсФВ [2, 3]. Результаты международных исследований с использованием инвазивных методов или неинвазивных функциональных тестов подтверждают предположение о том, что КМД встречается гораздо чаще, чем предполагали ранее, в том числе у пациентов с СНсФВ [3, 4].

Цель

Цель данного исследования — изучение роли КМД в патогенезе развития СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий.

Материал и методы исследования

Набор пациентов осуществляли с 2019 по 2021 г. на базе Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Исследование одобрено локальным этическим комитетом данного научно-исследовательского института (протокол №177 от 30.10.2018).

В исследование были включены 73 пациента в среднем возрасте $56 \pm 7,3$ года с сохранённой фракцией выброса ЛЖ $59 \pm 8\%$. Пациенты не получали оптимальную медикаментозную терапию на момент включения в исследование.

Критерии включения:

1) необструктивное ($<50\%$) поражение венечных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографической коронарографии;

2) диастолическая дисфункция ЛЖ/повышенное давление наполнения ЛЖ по данным эхокардиографии;

3) сохранённая фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии;

4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1) перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе;

2) планируемая коронарная реваскуляризация и/или реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе;

3) высокая артериальная гипертензия (артериальное давление $>180/110$ мм рт.ст.);

4) систолическая артериальная гипотензия <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, трёхстворчатого или аортального клапана ≥ 2 -й степени);

8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии;

9) тромбоз лёгочной артерии в анамнезе с высокой лёгочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.);

10) тяжёлое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и/или наличие обструктивных или рестриктивных изменений более 1-й степени по данным спирометрии;

11) патология щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI¹ <30 мл/мин/м²) и печёночная недостаточность;

12) отказ от участия в исследовании;

13) воспалительные заболевания миокарда и перикарда;

14) уровень гемоглобина <100 г/л.

Всем включённым в исследование пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы, спирометрию для исключения патологии лёгочной системы, вызывающей одышку. Эхокардиографию с оценкой параметров диастолической дисфункции выполняли на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США).

Всем пациентам определяли содержание глюкозы, гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, С-реактивного белка, фибриногена и N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Забор крови проводили из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему BD Vacutainer® с активатором свёртывания. Полученные образцы инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин, после чего

¹СКД-EPI (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) — Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек.

в течение 15 мин центрифугировали при скорости 3000 об./мин при комнатной температуре. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки и подвергали заморозке и хранению при температуре -40°C .

Концентрацию NT-proBNP и С-реактивного белка определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Biomedica (Австрия). Количественное определение уровня глюкозы проводили с помощью гексокиназного метода на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i Thermo Scientific с использованием негемолизированной сыворотки. Определение содержания общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови выполняли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы Диакон ДС на биохимическом полуавтоматическом анализаторе Clima MC-15 (Испания). Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности определяли в супернатанте, полученном после предварительного осаждения липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и хиломикроннов с использованием преципитирующего реагента Fluitest® HDL-CHOL (Analyticon Biotechnologies AG, Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле W. Friedwald [5]:

$$\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{TГ} / 2,18),$$

где ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Качество проводимых исследований оценивали по контрольным сывороткам нормального и патологического уровней TruLab фирмы DiaSys (Германия). Определение гемоглобина проводили с помощью гемиглобинцианидного метода, а фибриногена — на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i Thermo Scientific.

Динамическую однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда проводили утром натощак на фоне синусового ритма по двухдневному протоколу «покой-нагрузка» с использованием радиотрейсера $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изотнитрил ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозе 260–444 МБк. Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали аденозинтрифосфат, который вводили внутривенно при помощи инфузомата в дозе 160 мкг/кг в минуту в течение 4 мин.

По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score — сумма баллов при нагрузке, Summed Rest Score — сумма баллов в покое, Summed Difference Score — разница между нагрузкой и покоем. Также оценивали количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow — миокардиальный кровоток при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow — миокардиальный кровоток в покое, Coronary Flow Reserve (CFR) — резерв коронарного кровотока. КМД определяли как наличие сниженного CFR (≤ 2) в отсутствие окклюзирующего поражения венечных артерий.

Всем пациентам была выполнена коронарная компьютерная томографическая ангиография для оценки стеноза коронарных артерий. Для сканирования с контрастным усилением 70–90 мл неионогенного контрастного вещества (йопамидол 370 мг, Bracco Diagnostics, Италия) вводили внутривенно через кубитальный катетер 18G со скоростью потока 5–5,5 мл/с.

Статистическую обработку результатов исследования проводили 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 выверяли 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 были ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йейтса (для таблиц 2×2). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчётом коэффициентов корреляции Спирмена. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q_{25} – Q_{75} — 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение пациентов проводили в зависимости от величины CFR: первая группа (n=35) включала пациентов со сниженным CFR ≤ 2 , вторая группа (n=38) — с сохранённым CFR > 2 .

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Первая группа, CFR ≤ 2 (n=35)	Вторая группа, CFR > 2 (n=38)	p
Возраст, годы	57,0 (53,0; 64,0)	61,0 (57,0; 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. (%)	25 (71,4)/10 (28,6)	22 (57,9)/16 (42,1)	0,227
ХСН, ФК I–III	29 (82,9)	17 (44,7)	0,014
ТШХ, м	380 (290; 480)	600 (450; 680)	<0,001
ГБ, абс. (%)	23 (65,7)	29 (76,3)	0,724
НТГ, абс. (%)	7 (20,0)	3 (7,9)	0,041
СД 2-го типа, абс. (%)	8 (22,8)	4 (10,5)	0,012
COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	5 (14,3)	6 (15,8)	0,998
Курение, абс. (%)	17 (48,6)	11 (28,9)	0,047
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,5; 5,8)	5,64 (5,2; 5,9)	0,532
Гемоглобин, г/л	138,5 (132; 147)	140,0 (134; 151)	0,321
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 (3,9; 5,1)	4,5(3,8; 5,8)	0,319
Триглицериды, ммоль/л	1,9 (0,9; 1,82)	1,58 (1,14; 1,54)	0,081
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 (0,96; 3,14)	1,84 (1,52; 3,54)	0,054
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,33; 1,5)	1,27 (1,01; 1,42)	0,456
СРБ, г/л	5,6 (3,6; 10,1)	2,9 (1,8; 3,4)	<0,001
Фибриноген, г/л	3,32 (3,24; 3,4)	3,12 (2,86; 3,43)	0,896
СКФ, мл/мин/м ²	70,5 (69,0; 85,0)	78,0 (65,0; 81,0)	0,476
NT-proBNP, пг/мл	272,4 (249,8; 1533,4)	57,1 (70,7; 755,67)	<0,001

Примечание: CFR — резерв коронарного кровотока; ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; ГБ — гипертоническая болезнь; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет; COVID-19 — новая коронавирусная инфекция; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI); NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

В 82,9% случаев больные со сниженным CFR имели СНсФВ (диагностированную согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества [6]), тогда как у больных с сохранённым CFR СНсФВ была выявлена только в 44,7% случаев ($p=0,014$). Пациенты с КМД чаще в анамнезе имели нарушение толерантности к глюкозе ($p=0,041$), сахарный диабет 2-го типа ($p=0,012$) и курили ($p=0,047$). Уровни NT-proBNP были выше в первой группе в 4,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению со второй группой, так же как и концентрации С-реактивного белка в 1,93 раза ($p < 0,001$) превышали таковые в первой группе по сравнению со второй группой (табл. 1).

По основным эхокардиографическим параметрам и показателям диастолической дисфункции группы были сопоставимы (табл. 2).

Полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ достоверно не различались в исследуемых группах. У пациентов с КМД величина глобального CFR была ниже на 42,1% по

сравнению с пациентами без КМД. Значение миокардиального кровотока в условиях функционального покоя у больных с КМД на 23,8% превышало таковое значение в группе без КМД ($p=0,037$), тогда как по величине стресс-индуцированного миокардиального кровотока в исследуемых группах различий выявлено не было (табл. 3).

Значения CFR (рис. 1) коррелировали с уровнями NT-proBNP ($r=-0,621$, $p=0,001$), размером левого предсердия ($r=-0,527$; $p=0,001$), соотношением E/A ($r=-0,321$, $p=0,012$) и E/e' ($r=-0,307$; $p=0,021$).

У больных с СНсФВ уровни CFR (рис. 2) были обратно взаимосвязаны ($p < 0,001$) с функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association): у больных с ФК I ($n=21$) значения данного показателя составляли 2,87 (2,52; 2,94), тогда как у пациентов с ФК II ($n=8$) значения CFR были 1,98 (1,65; 2,16), у пациентов с ФК III

Таблица 2. Эхокардиографические параметры пациентов

Параметр	Первая группа, CFR ≤ 2 (n=35)	Вторая группа, CFR > 2 (n=38)	p
ФВ ЛЖ, %	63 (62; 66)	65 (61; 65,5)	0,866
ЛП, см	4,0 (3,7; 4,2)	3,9 (3,7; 4,7)	0,421
КДР ЛЖ, см	5,1 (4,8; 5,4)	5,0 (4,8; 5,1)	0,745
КСР ЛЖ, см	3,2 (3,0; 3,4)	3,1 (3,1; 3,3)	0,629
КДО ЛЖ, мл	112,5 (107,4; 122)	108,5 (104,5; 115,5)	0,532
КСО ЛЖ, мл	38,5 (34,0; 43,0)	37 (33; 40)	0,547
МЖП, см	1,05 (1,0; 1,1)	1,05 (1,0; 1,1)	0,836
ЗС ЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,15)	1,0 (1,0; 1,1)	0,945
СД ПЖ, мм рт.ст.	31 (30; 33)	32 (30; 34)	0,876
Пик E, см/с	71,5 (64,0; 91,5)	70 (55,5; 83,0)	0,447
Пик A, см/с	73,5 (63,0; 88,0)	65,5 (63,0; 69,0)	0,213
E/A, у.е.	0,98 (0,76; 1,29)	1,04 (0,98; 1,3)	0,623
ВИР, мс	120 (114; 132)	120 (115; 130)	0,533
E/e'	13 (13; 15)	14 (13; 15)	0,986
LAVI	38,3 (35,7; 51,1)	38,9 (34,1; 49,9)	0,762
ИММ ЛЖ, г/м ²	87,5 (83; 95)	81 (79; 91)	0,816
ДД 1-го типа, n (%)	26 (74,3)	28 (73,7)	0,921
ДД 2-го типа, n (%)	9 (25,7)	10 (26,3)	0,875

Примечание: ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; СД ПЖ — систолическое давление в правом желудочке; пик E — максимальная скорость раннего диастолического потока; пик A — максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий; ВИР — время изоволюмического расслабления; E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока к ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца; LAVI — индексированный объём левого предсердия; ИММ — индекс массы миокарда; ДД — диастолическая дисфункция.

Таблица 3. Параметры резерва коронарного кровотока и миокардиального кровотока

Название	Первая группа, CFR ≤ 2 (n=35)	Вторая группа, CFR > 2 (n=38)	p
stress-MBF, мл/мин/г	1,37 (1,01; 1,57)	1,41 (1,04; 1,78)	0,467
rest-MBF, мл/мин/г	0,68 (0,49; 0,80)	0,43 (0,31; 0,56)	0,037
CFR	1,58 (1,33; 1,89)	2,73 (2,27; 3,61)	0,002
SSS	2 (0; 3)	2 (1; 4)	0,877
SRS	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,618
SDS	2,0 (0; 3)	2 (0; 3)	0,796

Примечание: MBF — миокардиальный кровоток; CFR — резерв коронарного кровотока; стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: SSS — сумма баллов при нагрузке; SRS — сумма баллов в покое; SDS — разница между нагрузкой и покоем.

(n=17) — 1,51 (1,23; 1,69), что свидетельствует о более выраженных микроваскулярных изменениях у пациентов с более тяжёлым ФК хронической сердечной недостаточности.

Обсуждение

Сдвиг парадигмы от традиционной «модели перегрузки объёмом» к формирующейся новой «микрососудистой» гипотезе в патогенезе

СНсФВ впервые произошёл после проведения исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [9]. Выявлено, что у пациентов с повышенным индексом массы тела чаще диагностировали СНсФВ в отличие от пациентов с гипертонической болезнью. Это позволило выдвинуть предположение, что сопутствующие заболевания могут каким-то (более сложным,

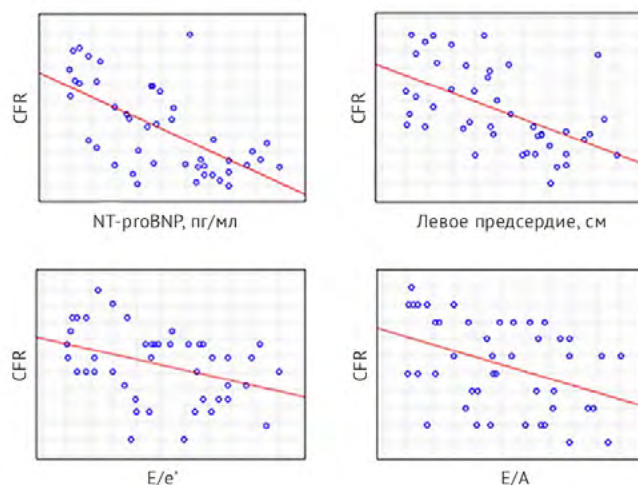


Рис. 1. Диаграмма взаимосвязи коронарного кровотока с уровнями NT-proBNP и эхокардиографическими параметрами; CFR — резерв коронарного кровотока; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрий-уретического пептида; E/e' — соотношение ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца; E/A — отношение пиковой скорости кровотока от расслабления левого желудочка в ранней диастоле (волна E) к пиковой скорости кровотока в поздней диастоле, вызванной сокращением предсердий (волна A)

чем считали ранее) образом ухудшить работу сердца [9].

В настоящее время наиболее признанная гипотеза о патогенезе КМД даёт основание считать, что сопутствующие заболевания запускают системное провоспалительное состояние. Это, с одной стороны, ухудшает физиологию эндотелия и периваскулярной среды, запуская сложные молекулярные пути, которые в конечном итоге приводят к развитию периваскулярного фиброза, повышенной миокардиальной жёсткости и снижению CFR [7]. С другой стороны, данные патофизиологические механизмы опосредуют прогрессирование гипоксии в тканях, что локально инициирует высвобождение воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют формированию интерстициального фиброза, тем самым запуская патологический круг микроциркуляторных изменений в миокарде [8, 9].

Впоследствии эти процессы инициируют адгезию и инфильтрацию моноцитов и стимуляцию интегрированных макрофагов, которые активируют дифференцировку миофибробластов и секрецию коллагена, что приводит к ремоделированию сердца и ухудшению диастолической функции [10, 11].

В последнее время появляется всё больше данных, указывающих на КМД как на основную детерминанту патологического каскада развития и прогрессирования сердечной недостаточности, а её наличие признано предиктором серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по

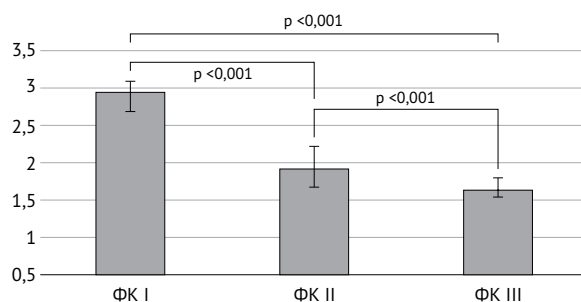


Рис. 2. Гистограмма значений резерва коронарного кровотока у групп пациентов в зависимости от функционального класса (ФК) нарушений кровообращения. По оси X представлены показания резерва коронарного кровотока, по оси Y — тяжесть ФК хронической сердечной недостаточности.

причине декомпенсации сердечной недостаточности [2, 3].

В нашем исследовании у больных с необструктивным атеросклерозом и сниженным CFR по сравнению с пациентами с сохранённым CFR установлено значимое повышение уровня С-реактивного белка в 1,93 раза, которое мы также трактуем как одно из проявлений эндотелиальной дисфункции и провоспалительного состояния ($p=0,0001$). При этом содержание NT-proBNP у больных в первой группе в 4,8 раза ($p=0,00001$) было выше по сравнению со второй группой, так же как и наличие КМД ассоциировалось с более высокой частотой СНсФВ ($p=0,014$).

Как показано на экспериментальных моделях, метаболические изменения, лежащие в основе развития сахарного диабета и ожирения,

запускают каскад изменений, которые приводят к системному воспалению [9]. В свою очередь, системное воспаление влияет на локальную функцию эндотелия сердца, нарушая путь выработки оксида азота, включающего циклический гуанозинмонофосфат и активированную протеинкиназу G [9].

Модель развития диабетической кардиомиопатии можно использовать в качестве парадигмы, чтобы обрисовать эту сложную картину, в соответствии с которой КМД возникает в результате экспрессии конечных продуктов гликирования, которые изменяют состав внеклеточного матрикса путём активации профибротической трансформации через путь активации фактора роста β . В то же время, митохондриальная дисфункция и повышенный окислительный стресс, вторичный по отношению к образованию активных форм кислорода и липотоксичности, нарушают метаболизм оксида азота, тогда как молекула титина изменяет фенотип своей изоформы, что в конечном итоге приводит к повышению жёсткости миокарда [10].

В нашем исследовании было установлено, что пациенты с микрососудистой дисфункцией чаще в анамнезе имели нарушение толерантности к глюкозе ($p=0,041$), сахарный диабет 2-го типа ($p=0,012$) и курили ($p=0,047$), что подтверждает вклад коморбидной патологии в развитие данного состояния.

В настоящее время термин «КМД» является более широким понятием, чем считали ранее. КМД выходит за рамки ишемической болезни сердца и затрагивает пациентов с СНсФВ [11]. Отталкиваясь от этой гипотезы, различные исследования показали, что диастолическая дисфункция — основная функциональная аномалия при СНсФВ, связанная с коронарной эндотелиальной дисфункцией независимо от наличия ишемической болезни сердца [12].

Установлена связь между сниженным глобальным сердечно-сосудистым резервом, измеренным с помощью индекса реактивной гиперемии, и симптомами при физической нагрузке у больных с СНсФВ [3]. Эти наблюдения были недавно подтверждены в исследовании, результаты которого показали значительное снижение периферической экстракции кислорода во время физической нагрузки у пациентов с СНсФВ, что подтверждает участие микрососудистой дисрегуляции в появлении симптомов данного заболевания [13].

V.R. Taqueti и соавт. (2018) подтвердили, что снижение CFR тесно связано с диагнозом СНсФВ и было предиктором серьёзных

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности [14].

Интересно, что значительное снижение CFR при СНсФВ было подтверждено неинвазивными методами визуализации, такими как контрастная магнитно-резонансная томография, а совсем недавно в исследовании PROMIS-HFrEF выявили корреляцию между эхо-CFR и индексом реактивной гиперемии, что свидетельствует о высокой распространённости КМД у пациентов с СНсФВ [15]. Действительно, исследование, проведённое S.F. Mohammed и соавт. (2015), показало значительное снижение CFR у пациентов с СНсФВ, независимо от наличия поражения эпикардальных артерий. Кроме того, более низкий CFR коррелировал с более выраженным фиброзом миокарда [3].

В нашем исследовании в 82,9% случаев больные со сниженным CFR имели СНсФВ, тогда как у больных с сохранённым CFR СНсФВ была диагностирована только в 44,7% случаев ($p=0,014$). У больных с СНсФВ уровни CFR обратно пропорционально были взаимосвязаны ($p < 0,001$) с ФК хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association): у больных с ФК I значения данного показателя составляли 2,87 (2,52; 2,94), у пациентов с ФК II — 1,98 (1,65; 2,16), у пациентов с ФК III ($n=17$) — 1,51 (1,23; 1,69).

При этом значение миокардиального кровотока в условиях функционального покоя у больных с КМД на 23,8% превышало такое значение в группе без КМД ($p=0,037$), тогда как по величине стресс-индуцированного миокардиального кровотока в исследуемых группах различий выявлено не было. У пациентов с КМД эти изменения могут быть обусловлены прогрессированием эндотелиальной дисфункции и, как следствие, развитием периваскулярного фиброза. Данные процессы, в свою очередь, приводят к снижению доступности оксида азота и увеличению диастолической жёсткости миокарда за счёт последующего воздействия на титин [7].

Таким образом, физиология увеличения миокардиального кровотока в покое и снижения CFR, вероятно, связаны как с разрежением капиллярной концентрации, так и с периваскулярным фиброзом и снижением биодоступности NO [6]. Ещё одним подтверждением того, что КМД приводит к развитию диастолической дисфункции, служит то обстоятельство, что значения CFR имели корреляции средней силы с уровнями NT-proBNP ($r=-0,621$)

и слабой силы — с параметрами диастолической дисфункции: размером левого предсердия ($r=-0,527$), соотношением E/A ($r=-0,321$) и E/e' ($r=-0,307$).

Вывод

На основании проведенного исследования можно предположить, что коронарная микровазкулярная дисфункция лежит в основе патофизиологии развития и прогрессирования сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза и фактически базируется на прогрессирующем нарушении эндотелиальной функции, влияющей на снижение коронарного резерва и миокардиального кровотока, диастолическую функцию, что инициирует периваскулярный фиброз и апоптоз кардиомиоцитов.

Участие авторов. К.В.К. — разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи; А.Н.М. — ведение пациентов, получение и интерпретация данных, составление базы данных, статистическая обработка, написание текста статьи; А.В.М. — проведение скинтиграфических исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных; Е.В.Г. — координация выполнения исследования, статистическая обработка данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; К.В.З. — координация выполнения исследования, написание текста статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт средства гранта МК-4257.2022.3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang JH, Obokata M, Reddy YN, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:432–441. DOI: 10.1002/ejhf.1671.
2. Bilak JM, Alam U, Miller CA, McCann GP, Arnold JR, Kanagala P. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, assessment, prevalence and prognosis. *Card Fail Rev.* 2022;8:e24. DOI: 10.15420/cfr.2022.12.
3. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131:550–559. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
4. Ahmad A, Corban MT, Toya T, Verbrugge FH, Sara JD, Lerman LO, Borlaug BA, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection

fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):765–772. DOI: 10.1002/ejhf.20105.

5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499–502. DOI: 10.1093/clinchem/18.6.499.

6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

7. Sinha A, Rahman H, Webb A, Shah AM, Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(43):4431–4441. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab653.

8. Weerts J, Mourmans SGJ, Barandiarán Aizpurua A, Schroen BLM, Knackstedt C, Eringa E, Houben AJHM, van Empel VPM. The role of systemic microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Biomolecules.* 2022;12(2):278. DOI: 10.3390/biom12020278.

9. Taqueti VR. Coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction — common, unrecognized, and prevalent in patients with or without epicardial CAD. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1118–1120. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1832.

10. Ohanian V, Sisakian H, Peketi P, Parikh A, Chilian W. A chicken and egg conundrum: Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314:1262–1263. DOI: 10.1152/ajpheart.00154.2018.

11. Arnold JR, Kanagala P, Budgeon CA, Jerosch-Herold M, Gulsin GS, Singh A, Khan JN, Chan DCS, Squire IB, Ng LL, McCann GP. Prevalence and prognostic significance of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(6):1001–1011. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.11.022.

12. Dryer K, Gajjar M, Narang N, Lee M, Paul J, Shah AP, Nathan S, Butler J, Davidson CJ, Fearon WF, Shah SJ, Blair JEA. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(5):H1033–H1042. DOI: 10.1152/ajpheart.00680.2017.

13. Lyle MA, Brozovich FV. HFpEF, a disease of the vasculature: a closer look at the other half. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:1305–1314. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.001.

14. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, Hainer J, Bibbo CF, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39(10):840–849. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721.

15. 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 сохранённой фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(2):4743. [Mochula AV, Kopeva KV, Maltseva AN, Grakova EV, Gulya MO, Gusakova AM, Zavadovsky KV. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(2):4743. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4743.

Сведения об авторах

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отд. патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; kristin-kop@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Мальцева Алина Николаевна, аспирант, лаб. радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; maltseva.alina.93@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1311-0378>

Мочула Андрей Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаб. радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; mochula.andrew@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0883-466X>

Гракова Елена Викторовна, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отд. патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; gev@cardio-tomsk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Завадовский Константин Валерьевич, докт. мед. наук, зав. лаб. радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; konstzav@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

Author details

Kristina V. Kopeva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Depart. of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; kristin-kop@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Alina N. Maltseva, PhD Stud., Laboratory of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; maltseva.alina.93@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1311-0378>

Andrew V. Mochula, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; mochula.andrew@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0883-466X>

Elena V. Grakova, M.D., D. Sci. (Med.), Leading Researcher, Depart. of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; gev@cardio-tomsk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Konstantin V. Zavadovsky, M.D., D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; konstzav@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>