

Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне необструктивного поражения коронарных артерий

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

Цель. Изучить взаимосвязь коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД) с уровнями про- и противовоспалительных биомаркеров у пациентов с сохраненной фракцией выброса и необструктивным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование включено 118 пациентов (70 мужчин, средний возраст 62,0 [58,0; 69,0] лет) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (62 [59; 64]%) и необструктивным поражением КА. Оценку сывороточных уровней N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка (всCRP), интерлейкина (ИЛ)-1 β , -6 и -10 выполняли исходно с помощью иммуноферментного анализа. Резерв коронарного кровотока (CFR) оценивали по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. CFR ≤ 2 являлся маркером КМД.

Результаты. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия КМД: группа 1 включала больных с КМД (n=45), а группа 2 составила группу контроля и включала больных без КМД (n=73). Концентрации всCRP были выше в 1,8 раз (p=0,011) в группе 1 по сравнению с группой 2. Уровни ИЛ-6 значимо не различались между группами (p=0,842), тогда как концентрации ИЛ-10 были ниже на 21,7% (p=0,048), а ИЛ-1 β выше в 2,7 раз (p=0,046) в группе 1 по сравнению с группой 2. По данным ROC-анализа концентрации всCRP $\geq 4,8$ г/л (AUC=0,655; p=0,012) и NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (AUC=0,792; p<0,001) идентифицированы как маркеры, связанные с наличием КМД у больных с необструктивным поражением КА, тогда как уровни ИЛ-1 β , 6 и 10 не показали диагностической значимости. Многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие диастолической дисфункции (отношение шансов 3,27; 95% доверительный интервал 2,26-5,64; p<0,001) и гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (отношение шансов 2,07; 95% доверительный интервал 1,56-4,12; p=0,023) являлись независимыми факторами, связанными с КМД.

Заключение. Установлено, что у пациентов с необструктивным поражением КА наличие КМД связано с более высокой экспрессией провоспалительных маркеров и снижением экспрессии противовоспалительного маркера, что может подтверждать тот факт, что хроническое воспаление является одним из звеньев патогенеза развития КМД.

Ключевые слова: коронарная микроваскулярная дисфункция, воспаление, биомаркеры, сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса.

Отношения и деятельность. Грант Президента Российской Федерации № МК-4257.2022.3.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Копьева К. В.* — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Мальцева А. Н. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Сморгон А. В. — м.н.с. отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Гусакова А. М. — к.фарм.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kristin-kop@inbox.ru

всCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарные артерии, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СНСФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — площадь под кривой, CFR — резерв коронарного кровотока, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 12.03.2023

Рецензия получена 29.04.2023

Принята к публикации 18.05.2023



Для цитирования: Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Сморгон А. В., Гусакова А. М., Завадовский К. В. Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне необструктивного поражения коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5399. doi:10.15829/1560-4071-2023-5399. EDN MWBXA

Significance of inflammation markers in patients with coronary microvascular dysfunction and non-obstructive coronary artery disease

Kop'eva K. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Smorgon A. V., Gusakova A. M., Zavadovsky K. V.

Aim. To study the relationship of coronary microvascular dysfunction (CMD) with the levels of pro- and anti-inflammatory biomarkers in patients with preserved ejection fraction (LVEF) and non-obstructive coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 118 patients (70 men, mean age, 62,0 [58,0; 69,0] years) with preserved LVEF (62 [59; 64] %) and non-obstructive CAD. Serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-1 β , 6, and 10 were assessed initially by enzyme immunoassay. Coronary flow reserve (CFR) was assessed by dynamic single photon emission computed tomography. CFR ≤ 2 was a CMD marker.

Results. Patients were divided into groups depending on CMD presence: group 1 included patients with CMD (n=45), and group 2 was the control group and

included patients without CMD (n=73). HsCRP concentrations were 1,8 times higher (p=0,011) in group 1 compared to group 2. Interleukin-6 levels did not differ significantly between groups (p=0,842), while interleukin-10 concentrations were lower by 21,7 % (p=0,048), and interleukin-1 β was 2,7 times higher (p=0,046) in group 1 compared to group 2. According to ROC analysis, hsCRP concentration $\geq 4,8$ g/l (AUC=0,655; p=0,012), and NT-proBNP $\geq 950,6$ pg/ml (AUC=0,792; p<0,001) were identified as markers associated with CMD in patients with non-obstructive CAD, while levels of interleukin-1 β , 6 and 10 showed no diagnostic significance. Multivariate regression analysis showed that diastolic dysfunction (odds ratio, 3,27; 95% confidence interval, 2,26-5,64; p<0,001) and NT-proBNP $\geq 950,6$ pg/ml (odds ratio, 2,07; 95% confidence interval, 1,56-4,12; p=0,023) were independent factors associated with CMD.

Conclusion. We established that in patients with non-obstructive CAD, the presence of CMD is associated with a higher expression of pro-inflammatory markers and a decrease in the expression of an anti-inflammatory marker, which may confirm the fact that chronic inflammation is one of CMD pathogenesis links.

Keywords: coronary microvascular dysfunction, inflammation, biomarkers, heart failure, preserved ejection fraction.

Relationships and Activities. Grant of the President of the Russian Federation № MK-4257.2022.3.

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

Kop'eva K.V.* ORCID: 0000-0002-2285-6438, Maltseva A.N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A.V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Grakova E.V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Smorgon A.V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Gusakova A.M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Zavadovsky K.V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: kristin-kop@inbox.ru

Received: 12.03.2023 **Revision Received:** 29.04.2023 **Accepted:** 18.05.2023

For citation: Kop'eva K.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Grakova E.V., Smorgon A.V., Gusakova A.M., Zavadovsky K.V. Significance of inflammation markers in patients with coronary microvascular dysfunction and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5399. doi:10.15829/1560-4071-2023-5399. EDN MWBXA

Ключевые моменты

- У пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий наличие микроваскулярной дисфункции связано с более высокой экспрессией провоспалительных маркеров и снижением экспрессии противовоспалительного маркера.
- По данным ROC-анализа концентрации высокочувствительного С-реактивного белка $\geq 4,8$ г/л (AUC=0,655; $p=0,012$) и N-концевого промозгового натрийуретического пептида $\geq 950,6$ пг/мл (AUC=0,792; $p<0,001$) были идентифицированы как маркеры, связанные с наличием микроваскулярной дисфункции.
- Уровни провоспалительных маркеров положительно коррелировали с резервом коронарного кровотока и параметрами диастолической дисфункции, а противовоспалительный биомаркер — интерлейкин-1 β — имел отрицательную взаимосвязь с резервом кровотока.

Key messages

- In patients with non-obstructive CAD, microvascular dysfunction is associated with higher expression of pro-inflammatory markers and decreased expression of an anti-inflammatory marker.
- According to ROC analysis of high-sensitivity C-reactive protein $\geq 4,8$ g/l (AUC=0,655; $p=0,012$), and N-terminal brain natriuretic peptide $\geq 950,6$ pg/ml (AUC=0,792; $p<0,001$) were identified as markers associated with microvascular dysfunction.
- Levels of pro-inflammatory markers were positively correlated with coronary flow reserve and diastolic dysfunction parameters, while the anti-inflammatory biomarker, interleukin-1 β , was negatively correlated with blood flow reserve.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в настоящее время составляет примерно половину всех случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Установлено, что развитие СНсФВ тесно связано с наличием коморбидной патологии, такой как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна, фибрилляция предсердий (ФП) и др. [2-4]. При этом клинические исходы при СНсФВ остаются зачастую неблагоприятными: частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН составляет 12-24% в течение 1 года, а летальность после госпитализации — 7-12% [4, 5].

В настоящее время СНсФВ все чаще признают системным синдромом, а не просто заболеванием, связанным с нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ремоделированием сердца. Ученые отходят от традиционно описываемой модели чрезмерной постнагрузки, приводящей к диа-

столической дисфункции, к предложенной новой провоспалительной гипотезе, в основе патофизиологии которой лежит коронарная микроваскулярная дисфункция (КМД) [3]. Считается, что хронические сопутствующие заболевания вызывают системное провоспалительное состояние, приводящее к сердечной и экстракардиальной дисфункции эндотелия, связанной с нарушением вазодилатационной способности и КМД, что, в свою очередь, способствует последующему развитию и прогрессированию гипертрофии, фиброза и ригидности миокарда, а также дилатации левого предсердия (ЛП) и нарушению релаксации ЛЖ [4].

В экспериментальных моделях с перегрузкой давлением в гипертрофированном миокарде на фоне фиброза всегда обнаруживаются и признаки воспаления, при этом области фиброза и воспаления обычно совпадают и чем более выражено воспаление, тем более выражен и фиброз. Воспаление всегда предшествует формированию фиброза миокарда, и если удастся подавить воспаление, то это позволяет предотвратить и фиброз [6]. Показано, что циркулирующие уровни маркеров воспаления, включая вы-

сокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), фактор некроза опухоли- α , интерлейкины (ИЛ)-6 и 1, выше при СНсФВ, чем при ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. По данным обсервационных исследований показано, что биомаркеры воспаления являются лучшими предикторами тяжести и прогноза при СНсФВ [7]. Однако роль маркеров воспаления остается мало изученной проблемой при КМД, в частности, у больных с необструктивным поражением коронарных артерий (КА).

Целью данного исследования являлось изучение взаимосвязи КМД с уровнями про- и противовоспалительных биомаркеров у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и необструктивным поражением КА.

Материал и методы

Этические аспекты исследования. Набор пациентов осуществлялся на базе Научно-исследовательского института кардиологии — Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом данного научно-исследовательского института (протокол № 204 от 18 ноября 2020г). Информированное письменное согласие получено от всех пациентов до начала процедуры исследования.

Исследуемая популяция. В исследование включено 118 пациентов (70 мужчин, средний возраст 62,0 [58,0; 69,0] лет) с сохраненной ФВ ЛЖ (62 [59; 64]%) и необструктивным поражением КА, соответствующих критериям включения/исключения.

Критерии включения: 1) необструктивное (<50%) поражение КА по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии; 2) документированная по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; 3) синусовый ритм; 4) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) перенесенный ранее инфаркт миокарда; 2) планируемая коронарная реваскуляризация и/или предшествующая реваскуляризация КА; 3) систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.; 4) симптоматическая гипотензия со средним систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдром слабости синусового узла; 6) персистирующая или хроническая форма ФП и/или трепетания предсердий; 7) недостаточность или стеноз клапанов сердца ≥ 2 степени; 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 9) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.); 10) тяжелая форма бронхиальной астмы и/или хроничес-

кая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); 11) патология щитовидной железы; 12) скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) <50 мл/мин/ m^2 ; 13) печеночная недостаточность класса С по Чайлд-Пью; 14) острые и хронические воспалительные заболевания сердца; 15) уровень гемоглобина <100 г/дл; 16) инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до включения в исследование; 17) индекс массы тела >35 кг/ m^2 ; 18) желудочковая экстрасистолия III-V градации (по Lown).

ЭхоКГ. Для выполнения двухмерной (2D, B-real time) трансторакальной ЭхоКГ использовали ультразвуковой сканер с улучшенной визуализацией Philips Affiniti 70. Все исследования были выполнены одним специалистом. Выявление диастолической дисфункции ЛЖ основывалось на оценке шести показателей: пик E, отношение E/A, lateral e', среднее отношение E/e', индексированный объем ЛП и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась при наличии ≥ 3 аномальных значений показателей [8].

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография. 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-изотонитрил, который вводили внутривенно болюсно в дозировке 260-444 МБк. Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали стресс-агент аденозинтрифосфат, который вводили внутривенно при помощи инфузомата в дозировке 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин.

Для коррекции аттенюации выполняли низкодозовую 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 CZT-детекторами. Общая эффективная лучевая нагрузка исследования составила $\sim 6,25$ мЗв.

Полученные сцинтиграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Израиль). 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, а также количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow (stress-MBF) — миокардиальный кровоток при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow (rest-MBF) — мио-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия КМД

Параметр	Группа 1 (КМД+), n=45	Группа 2 (КМД-), n=73	p-value
Возраст, годы	61 (56; 68,5)	61,5 (59; 67,5)	0,123
Мужчины, n (%)	26 (57,8)	44 (60,3)	0,901
ИМТ, кг/м ²	29,9 (27,8; 31,9)	30,2 (27,9; 32,1)	0,276
АГ, n (%)	37 (82,2)	46 (63,0)	0,069
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (24,4)	6 (8,2)	0,007
COVID-19 в анамнезе, n (%)	7 (15,6)	12 (16,4)	0,318
ХОБЛ, n (%)	7 (15,6)	13 (17,8)	0,723
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	7 (15,6)	11 (15,1)	0,769
ХСНсФВ, n (%)	34 (75,6)	24 (32,9)	<0,001
Курение, n (%)	11 (24,4)	5 (6,8)	0,009
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	77,2 (63,2; 81,2)	77,0 (64,0; 85,0)	0,543
Общий холестерин, ммоль/л	4,635 (3,67; 5,25)	4,33 (3,54; 4,98)	0,898
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,12 (2,15; 3,51)	2,87 (2,25; 3,87)	0,456
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,05 (0,83; 1,32)	1,05 (0,96; 1,26)	0,887
Триглицериды, ммоль/л	1,67 (1,23; 1,89)	1,59 (1,22; 1,86)	0,835
Гемоглобин, г/дл	134 (121; 143)	137 (128; 142)	0,464
Калий, ммоль/л	4,64 (4,12; 5,01)	4,81 (4,43; 5,21)	0,517
Фибриноген, г/л	3,27 (3,14; 3,14)	3,10 (2,86; 3,43)	0,767
HbA _{1c} , %	5,9 (5,1; 6,9)	5,8 (5,1; 6,4)	0,098
NT-proBNP, пг/мл	404,2 (249,5; 1533,4)	156,3 (135,26; 274,7)	0,004
Интерлейкин-10, пг/мл (<10 пг/мл)	2,87 (2,58; 3,57)	3,67 (3,32; 4,04)	0,048
Интерлейкин-1β, пг/мл (<11 пг/мл)	3,19 (1,64; 5,47)	1,2 (0,74; 1,48)	0,046
Интерлейкин-6, пг/мл (<31 пг/мл)	2,65 (1,98; 3,98)	2,48 (1,87; 3,76)	0,842
вЧСРБ, г/л (1-12 г/л)	4,1 (3,0; 11,4)	2,3 (1,1; 8,7)	0,011
Медикаментозная терапия, абс. (%)			
— β-блокаторы	8 (17,8)	10 (13,7)	0,876
— иАПФ/БРА	5 (11,1)	9 (12,0)	0,879
— диуретики	3 (6,7)	8 (10,9)	0,546
— статины	8 (17,8)	15 (20,5)	0,547
— амиодарон	2 (4,4)	5 (6,8)	0,358
— АМКР	2 (4,4)	4 (5,5)	0,269

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФП — фибрилляция предсердий, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

кардиальный кровоток в покое, coronary flow reserve (CFR) — резерв коронарного кровотока. При отсутствии окклюзирующего поражения субэпикардальных КА CFR ≤2 являлся маркером КМД.

Коронарная компьютерная томографическая ангиография. Подготовка к исследованию проводилась по стандартному протоколу, перед каждым сканированием оценивали частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Все пациенты получали 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. Для контрастного усиления использовали 70–90 мл неионогенного контрастного вещества (йопамидол 370 мг, Bracco Diagnostics, Италия), который вводили внутривенно через кубитальный катетер. Согласно модифициро-

ванной классификации Ассоциации кардиологов КА подразделялись на 16 сегментов [9].

Биохимический анализ. Забор крови осуществлялся путем венопункции, а образцы сыворотки, полученные после центрифугирования, хранились при температуре -24° С с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ИЛ-1β, 6 и 10, вЧСРБ в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИЛ 1β, 6 и 10 — Вектор-бест, Россия; NT-proBNP и вЧСРБ — Biomedica, Австрия).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью

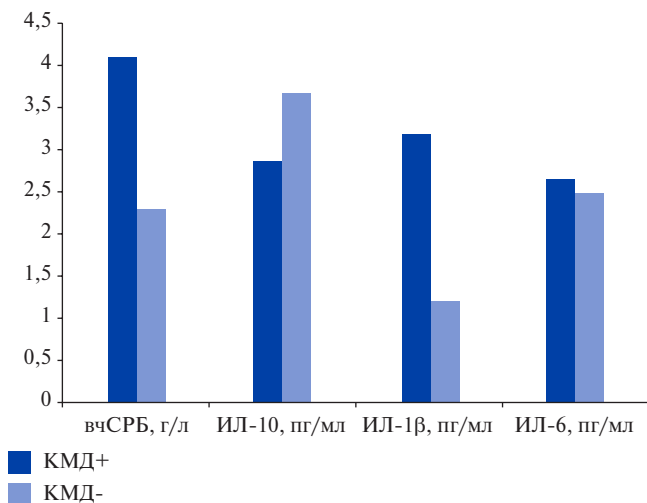


Рис. 1. Уровни провоспалительных и противовоспалительных биомаркеров в зависимости от наличия КМД.

Сокращения: всСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция.

программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q — 25-й и 75-й процентиля). Для выявления уровней биомаркеров для диагностики СНсФВ использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Однофакторный и многофакторный регрессионные анализы с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) использовали для оценки влияния параметров на риск развития КМД. В многофакторный регрессионный анализ были включены исходные параметры, которые являлись клинически значимыми или имели унивариантную взаимосвязь с КМД и не обладали высокой степенью коллинеарности ($r \geq 0,7$); пол,

Таблица 2

Эхокардиографические параметры в зависимости от наличия КМД

Параметр	Группа 1 (КМД+), n=45	Группа 2 (КМД-), n=73	p-value
Фракция выброса левого желудочка, %	62 (58,5; 65,0)	63 (61; 66)	0,183
Конечно-систолический размер, мм	40 (38; 43)	38,5 (36,5; 41,5)	0,524
Конечно-диастолический размер, мм	51,0 (48,7; 53,0)	50,5 (47,5; 52,5)	0,307
ИММЛЖ, г/м ²	98,0 (88,5; 114,5)	92 (85,5; 106,5)	0,276
Отношение E/A	1,04 (0,79; 1,3)	0,97 (0,74; 1,2)	0,516
Lateral e', см/с	5,56 (4,78; 6,45)	8,56 (8,01; 9,14)	0,009
ПСТР, м/с	2,99 (2,95; 3,01)	2,63 (2,3; 2,76)	0,011
Отношение E/e'	14 (13,5; 15,0)	11 (10; 12)	0,041
ЛПОИ, мл/м ²	38,3 (35,7; 51,1)	29,7 (27,5; 47,9)	0,038
Диастолическая дисфункция, n (%)	37 (88,1)	26 (37,1)	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ЛПОИ — индексированный объем левого предсердия, ПСТР — пиковая скорость трикуспидальной регургитации, E/A — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий, E/e' — отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e', Lateral e' — ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка.

Таблица 3

Параметры резерва коронарного кровотока и миокардиального кровотока в зависимости от наличия КМД

Параметр	Группа 1 (КМД+), n=45	Группа 2 (КМД-), n=73	p-value
Показатели динамической ОФЭКТ			
Stress-MBF, мл/мин/г	1,14 (0,67; 1,49)	1,63 (1,19; 1,83)	<0,001
Rest-MBF, мл/мин/г	0,75 (0,54; 0,99)	0,52 (0,40; 0,69)	<0,001
CFR	1,39 (1,11; 1,96)	2,69 (2,15; 3,78)	<0,001
Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии			
SSS	3 (0,5; 4)	2,5 (0; 5)	0,753
SRS	2 (0; 3)	1 (0; 2)	0,537
SDS	2 (0; 3)	2 (0; 4)	0,975

Сокращения: КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, CFR — резерв коронарного кровотока, MBF — миокардиальный кровоток, SDS — разница между нагрузкой и покоем, SSS — сумма баллов при нагрузке, SRS — сумма баллов в покое.

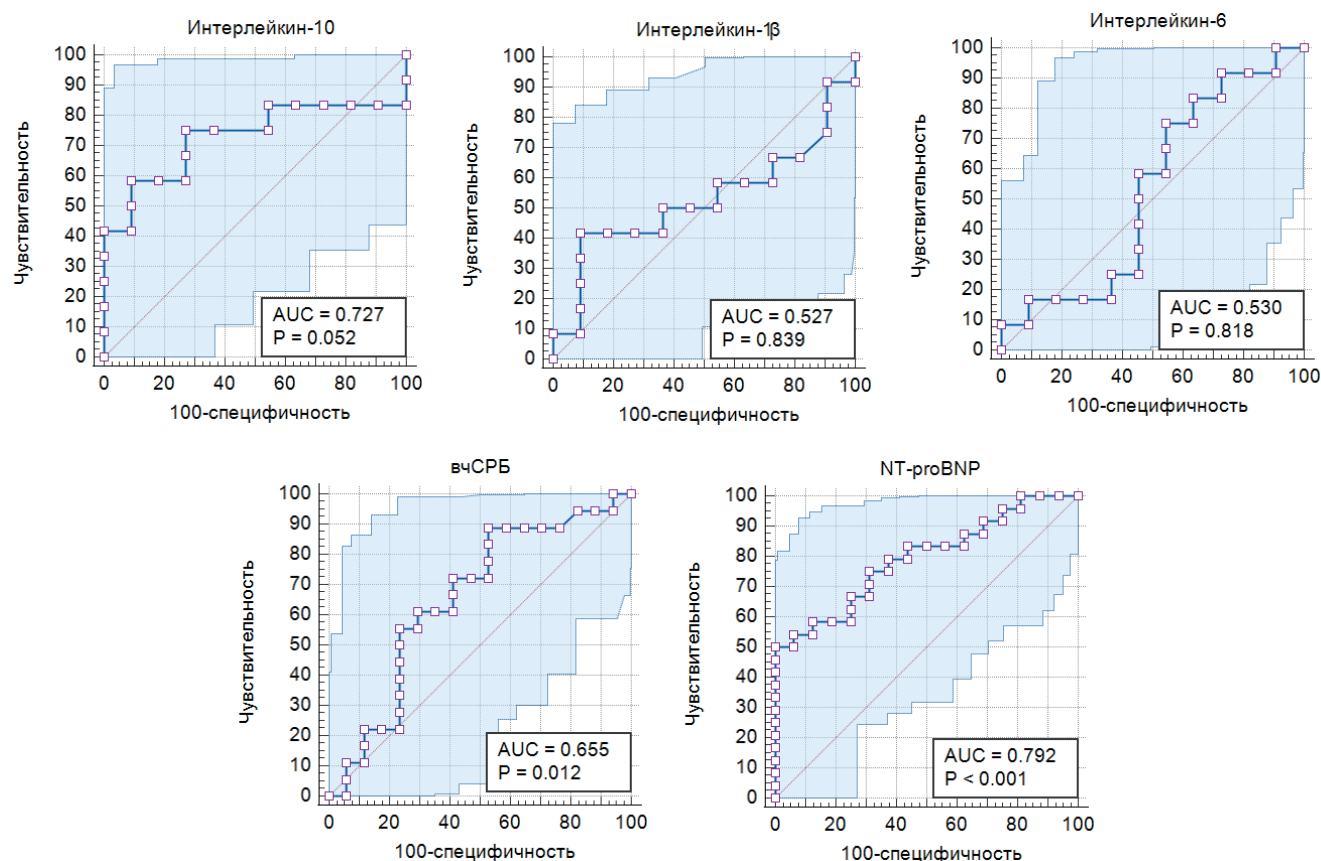


Рис. 2. Чувствительность и специфичность уровней биомаркеров в диагностике СНсФВ у больных с необструктивным поражением КА.

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

возраст, индекс массы тела, наличие СД, ХОБЛ, ФП, ХСН, значения скорости клубочковой фильтрации, NT-proBNP, С-реактивного белка, ИЛ, фибриногена, гликированного гемоглобина, калия, параметров липидного спектра, ФВ ЛЖ, конечные систолический и диастолический объемы, индексированный объем ЛП, пиковая скорость трикуспидальной регургитации, отношение Е/е'. Критический уровень значимости p -value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия КМД: группа 1 включала больных с КМД ($\text{CFR} \leq 2$; $n=45$), а группа 2 составила группу контроля и включала больных без КМД ($\text{CFR} > 2$; $n=73$). Исходно СНсФВ I–III функциональных классов (по NYHA) была диагностирована у 58 пациентов (49,2%) в соответствии с рекомендациями ESC 2021г по диагностике и лечению острой и ХСН [10]. У пациентов с КМД чаще диагностировалась ХСН ($p<0,001$), в анамнезе они имели СД 2 типа ($p=0,007$) и являлись курильщиками ($p=0,009$) чаще, чем пациенты без КМД. Остальные исходные клиничес-

кографические характеристики пациентов не различались между группами. Поскольку диагноз ХСН был установлен впервые, то на момент включения в исследование пациенты не получали оптимальной медикаментозной терапии: частота назначения β -блокаторов составляла 15,3%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов к ангиотензину II — 11,9%, статинов — 19,5%, диуретиков — 14,4% и антиаритмических препаратов — 5,6%. По частоте распределения назначаемых препаратов группы значимо не различались (табл. 1). В дальнейшем проводилась коррекция лечения и назначалась оптимальная медикаментозная терапия согласно клиническим рекомендациям.

Несмотря на то, что значения вчСРБ и ИЛ не превышали референсных интервалов, были выявлены различия в их уровнях в зависимости от значений CFR . Так, концентрации вчСРБ были выше в 1,8 раз ($p=0,011$) в группе 1 по сравнению с группой 2 (4,1 [3,0; 11,4] vs 2,3 [1,1; 8,7] г/л, соответственно). Уровни ИЛ-6 значимо не различались между группами ($p=0,842$), тогда как концентрации ИЛ-10 были ниже на 21,7% ($p=0,048$) у пациентов с КМД по сравнению с пациентами без нее (2,87 [2,58; 3,57] vs 3,67 [3,32;

4,04] пг/мл, соответственно), а ИЛ-1 β выше в 2,7 раз ($p=0,046$) в группе 1 по сравнению с группой 2 (1,2 [0,74; 1,48] vs 3,19 [1,64; 5,47] пг/мл, соответственно) (табл. 1, рис. 1).

У пациентов с КМД частота и выраженность диастолической дисфункции была выше, чем у пациентов без нее. Значения lateral e' были ниже в группе 1 ($p=0,008$) на 35%, чем в группе 2. Пиковая скорость трикуспидальной регургитации была больше на 12% ($p=0,011$), отношение E/e' на 21,4% ($p=0,041$) и индексированный объем ЛП на 51,2% ($p=0,038$) в группе 1, чем группа 2. Другие эхокардиографические параметры значимо не различались между группами (табл. 2).

Были проанализированы параметры CFR и MBF в зависимости от наличия КМД (табл. 3). У больных с КМД значения CFR были ниже на 48,3% ($p<0,001$), чем у больных без нее. В группе 1 rest-MBF был выше на 30,1% ($p<0,001$), а stress-MBF был ниже на 30,1% ($p<0,001$) по сравнению с группой 2. Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии не отличались между группами.

По данным ROC-анализа концентрации вчСРБ $\geq 4,8$ г/л (чувствительность 56,5%, специфичность 77,5%; AUC=0,655; $p=0,012$) и NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (чувствительность 69%, специфичность 78%; AUC=0,792; $p<0,001$) были идентифицированы как маркеры, связанные с наличием КМД у больных с необструктивным поражением КА, тогда как уровни ИЛ-1 β , 6 и 10 не показали диагностической значимости (рис. 2).

Уровни ИЛ-10 коррелировали со значениями CFR ($r=0,511$, $p=0,005$), rest-MBF ($r=-0,432$, $p=0,045$) и stress-MBF ($r=0,317$; $p=0,012$), тогда как уровни ИЛ-1 β значимо коррелировали со значениями CFR ($r=-0,371$; $p=0,046$) и E/e' ($r=0,278$; $p=0,019$), а концентрации вчСРБ — со значениями CFR ($r=-0,412$; $p=0,019$).

По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что наличие СД 2 типа (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,17-3,57; $p=0,012$), диастолической дисфункции (ОШ 3,18; 95% ДИ: 1,16-4,12; $p<0,001$), курения (ОШ 2,01; 95% ДИ: 0,99-2,43; $p=0,043$), гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (ОШ 1,98; 95% ДИ: 1,78-6,23; $p=0,003$) и вчСРБ $\geq 4,8$ г/л (ОШ 1,87; 95% ДИ: 0,98-2,12; $p=0,018$) были связаны с КМД. Тогда как многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие диастолической дисфункции (ОШ 3,27; 95% ДИ: 2,26-5,64; $p<0,001$) и гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (ОШ 2,07; 95% ДИ: 1,56-4,12; $p=0,023$) являлись независимыми факторами, связанными с КМД.

Обсуждение

Подобно СНсФВ, КМД сама по себе является генерогенным заболеванием со сложными лежащими

в ее основе патофизиологическими механизмами, которые остаются не до конца изученными [10]. При этом наличие КМД может способствовать развитию и прогрессированию СНсФВ, в т.ч. у бессимптомных пациентов (например, у больных с СД 2 типа, артериальной гипертензией и т.д.) [11]. В крупном перекрестном исследовании, включавшем пациентов с СД 2 типа и факторами риска ХСН ($n=336$), распространенность КМД (CFR $<2,5$ по данным доплер-ЭхоКГ) составляла 59% [12]. Еще 76 пациентам было проведено дополнительное фенотипирование с рядом маркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления и диастолической дисфункции. 17 воспалительных биомаркеров отрицательно коррелировали с CFR, а 15 — положительно с E/e'. И CFR, и E/e' коррелировали только в подгруппе пациентов с КМД и признаками повышенного давления наполнения (E/e' >10 ; $p=0,012$), что указывает на возможную связь между воспалением и КМД при СНсФВ, ассоциированной с СД 2 типа [12]. При этом средние значения ИЛ-1 β составляли 7,53 пг/мл, а ИЛ-6 — 13,49 пг/мл, что было выше медианы уровней данных биомаркеров, полученных в нашем исследовании. Вероятнее всего, это связано с наличием СД 2 типа у всех включенных пациентов, в отличие от данного наблюдения, где доля больных с СД 2 типа составляла 14,4%. Однако, несмотря на то, что значения биомаркеров не превышали референсных интервалов, выявлены различия в концентрациях вчСРБ, ИЛ-10 и 1 β в зависимости от наличия КМД. Так, концентрации вчСРБ были выше в 1,8 раз ($p=0,011$), ИЛ-10 ниже на 21,7% ($p=0,048$), а ИЛ-1 β выше в 2,7 раз ($p=0,046$) у пациентов с КМД по сравнению с пациентами без нее, а уровни ИЛ-1 β и 10, и вчСРБ коррелировали с резервом коронарного кровотока ($p<0,05$). Эти данные, вероятно, свидетельствуют о наличии хронического неактивного воспалительного процесса как одного из патогенетических паттернов КМД.

В другом ретроспективном исследовании, включавшем 201 пациента с необструктивным поражением КА без ХСН, но с такими факторами риска, как СД 2 типа, ожирение и гипертония, развитие СНсФВ было зарегистрировано у 36 пациентов в течение 4 лет наблюдения, при этом КМД, выявленная по данным позитронной эмиссионной томографии (CFR <2), диагностировалась у 54% пациентов [13]. Данные результаты о нарушении резерва коронарного кровотока при сопутствующих состояниях, тесно связанных с СНсФВ еще до ее развития, согласуются с КМД, лежащей в основе различных фенотипов СНсФВ. В нашем исследовании также подтверждается вклад коморбидной патологии в патогенез КМД, так пациенты с КМД в анамнезе чаще имели СД 2 типа ($p=0,007$) и являлись курильщиками ($p=0,009$), чем пациенты без КМД. При этом частота встречае-

мости СНсФВ среди больных с КМД была значимо выше ($p < 0,001$), чем у больных без нее.

С одной стороны, развитие СНсФВ на фоне КМД возникает в результате сочетания микрососудистых структурных изменений, эндотелиальной дисфункции и/или дисфункции гладкой мускулатуры сосудов [14]. Установлено, что оксид азота играет ключевую роль для поддержания функции эндотелия и гладкой мускулатуры, тогда как нарушение функции эндотелия приводит к повышенному микрососудистому кровотоку в покое и реактивности NO-синтазы, и, как следствие, к почти максимальному вазодилаторному состоянию в покое и ослаблению реакций на стресс [15]. С другой стороны, хроническое системное воспаление запускает процессы фиброобразования, на фоне которых кровотоки в покое может повышаться из-за диффузного фиброза миокарда и компенсаторного эндотелий-зависимого увеличения периферического сосудистого сопротивления, а реакция на стресс снижаться за счет периваскулярного фиброза [10]. Данные нашего исследования не расходятся с ранее полученными результатами. Так, у пациентов с КМД значения CFR были ниже на 48,3% ($p < 0,001$), rest-MBF был выше на 30,1% ($p < 0,001$), а stress-MBF был ниже на 30,1% ($p < 0,001$), чем у больных без КМД.

Системное воспалительное состояние, вызванное такими сопутствующими заболеваниями, как СД 2, ожирение и ХОБЛ, может привести к увеличению продукции эндотелиальных активных форм кислорода. Реакция между кофакторами активных форм кислорода и eNOS снижает продукцию и биодоступность оксида азота. В результате снижение доступности оксида азота снижает уровень протеинкиназы G, которая необходима для фосфорилирования титина, цитоскелетного белка, ответственного за диастолическую функцию и растяжимость миокарда [14]. Следовательно, нарушение фосфорилирования титина из-за нарушения регуляции по оси "оксид азота — протеинкиназа G" может способствовать снижению диастолического резерва. Показано, что пациенты с СНсФВ имели большее микрососудистое разрежение и более выраженный фиброз миокарда, а также более низкую плотность микрососудов по сравнению с контрольной группой сопоставимого возраста, при этом авторы предположили, что именно микроваскулярное эндотелиальное воспаление может являться триггером развития КМД и фиброза миокарда. В нашем исследовании, несмотря на полученные различия в уровнях ИЛ-1 β и 10, вчСРБ и NT-proBNP, только уровни двух последних обладали диагностической значимостью в отношении выявления КМД у больных с необструктивным поражением

КА. В то же время, многофакторный регрессионный анализ показал, что только наличие диастолической дисфункции (ОШ 3,27; 95% ДИ: 2,26-5,64; $p < 0,001$) и гиперэкспрессии NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (ОШ 2,07; 95% ДИ: 1,56-4,12; $p = 0,023$) являлись независимыми факторами, ассоциированными с КМД. Вероятно, это связано с тем, что почти у половины пациентов (49,2%) на момент включения в исследование сформировалась ХСН, а значит, процессы периваскулярного фиброза и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса вышли на первый план, поэтому хроническая воспалительная реакция уже не являлась настолько выраженной. К сожалению, мы не оценивали стаж СД 2 типа, гипертонической болезни и других сопутствующих патологий, которые могли повлиять на уровни воспалительных и провоспалительных маркеров, а в проанализированной литературе нами не была обнаружена данная информация. Однако наличие открытых в данной области вопросов подчёркивает ее актуальность и необходимость проведения дальнейших исследований с включением большего количества больных и анализом дополнительных факторов в отношении развития КМД. Изучение патогенетических механизмов формирования СНсФВ позволит открыть двери для новых методов профилактики и терапии, а значит снизить затраты на лечение данного социально значимого заболевания.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являлись: 1) относительно небольшая и неоднородная выборка больных; 2) отсутствие данных в отношении стажа СД 2 типа, гипертонической болезни и других сопутствующих патологий, которые также могли повлиять на уровни воспалительных и провоспалительных маркеров.

Заключение

Таким образом, установлено, что у пациентов с необструктивным поражением КА наличие КМД связано с более высокой экспрессией ИЛ-1 β ($p = 0,046$) и вчСРБ ($p = 0,011$), а также снижением экспрессии ИЛ-10 ($p = 0,048$), что может подтверждать тот факт, что хроническое воспаление является одним из звеньев патогенеза развития КМД. По данным ROC-анализа концентрации вчСРБ $\geq 4,8$ г/л (AUC=0,655; $p = 0,012$) и NT-proBNP $\geq 950,6$ пг/мл (AUC=0,792; $p < 0,001$) были идентифицированы как маркеры, связанные с наличием КМД у больных с необструктивным поражением КА, тогда как уровни ИЛ не показали диагностической значимости.

Отношения и деятельность. Грант Президента Российской Федерации № МК-4257.2022.3.

Литература/References

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 2021;128:1421-34. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:559-73. doi:10.1038/s41569-020-0363-2.
3. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Bilak JM, Alam U, Miller CA, et al. 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.
5. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014;168:721-30. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.008.
6. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, et al. Molecular and cellular mechanisms associated with microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40-51. (In Russ.) Овчинников А.Г., Арефьева Т.И., Потехина А.В. и др. Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40-51. doi:10.32607/actanaturae.10990.
7. Mochula AV, Kopeva KV, Maltseva AN, et al. The myocardial flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. 2023;38(3):348-60. doi:10.1007/s00380-022-02161-5.
8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-60. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
9. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40. doi:10.1161/01.cir.51.4.5.
10. Sinha A, Rahman H, Webb A, et al. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(43):4431-41. doi:10.1093/eurheartj/ehab653.
11. Gulsin GS, Swarbrick DJ, Athithan L, et al. Effects of low-energy diet or exercise on cardiovascular function in working-age adults with type 2 diabetes: a prospective, randomized, open-label, blinded end point trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1300-10. doi:10.2337/dc20-0129.
12. Suhrs HE, Schroder J, Bove KB, et al. Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function — are they linked? *PLoS One*. 2020;15:e0236035. doi:10.1371/journal.pone.0236035.
13. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:840-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx721.
14. Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:312-24. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007.
15. Rahman H, Demir OM, Khan F, et al. Physiological stratification of patients With angina due to coronary microvascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2538-49. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.051.