

Копьева К. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕЗЕРВА МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВотоКА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Цель	Изучить роль миокардиального кровотока (MBF) и резерва миокардиального кровотока (MFR) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в стратификации риска прогрессирования СНсФВ в течение 12 мес наблюдения.
Материал и методы	В исследование включены 58 пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий и СНсФВ. Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли с помощью иммуноферментного анализа. По данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда оценивали MFR и MBF.
Результаты	Через 12 мес пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (n=11) вошли пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ, во 2-ю группу (n=47) – с благоприятным. При проведении многофакторного анализа уровни NT-proBNP (отношение шансов – ОШ 3,23; 95% доверительный интервал – ДИ 1,76–6,78; p=0,008) и MFR (ОШ 8,09; 95% ДИ 5,12–19,98; p<0,001) оказались независимыми предикторами неблагоприятных исходов. По данным ROC-анализа, уровни MFR $\leq 1,62$ (площадь под кривой AUC=0,827; p<0,001) и NT-proBNP $\geq 760,5$ пг/мл (AUC=0,708; p=0,040) можно рассматривать в качестве маркеров прогрессирования СНсФВ. При этом сочетанное определение концентрации NT-proBNP с MFR обладало большей прогностической значимостью (AUC 0,954; p<0,001).
Заключение	Уровни NT-proBNP и MFR могут использоваться в качестве неинвазивных маркеров неблагоприятного течения СНсФВ, при этом их сочетанное определение увеличивает прогностическую значимость.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; резерв коронарного кровотока; прогноз; натрийуретический пептид
Для цитирования	Kopeva K.V. Prognostic Role of Myocardial Flow Reserve in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):82–86. [Russian: Копьева К.В. Прогностическая роль резерва миокардиального кровотока у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):82–86].
Автор для переписки	Кристина Васильевна Копьева. E-mail: Kristin-kop@inbox.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (СН) остается важной проблемой здравоохранения, при этом распространенность патологии ежегодно увеличивается на 1–2% [1]. В последнее время предложена новая теория развития и прогрессирования СН, в основе которой лежит дисфункция коронарных микрососудов [2]. Согласно результатам метаанализа 56 исследований, доля пациентов с дисфункцией коронарных микрососудов в общей популяции составляет 41%, а у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ее распространенность возрастает до 75–85% [3].

Одним из методов определения абсолютных показателей микроциркуляции является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ДОФЭКТ) миокарда, которая появилась недавно с разработкой нового класса гамма-камер, оснащенных кадмий-цинк-теллуровыми детекторами [4]. Однако роль

параметров миокардиального кровотока (MBF) и резерва миокардиального кровотока (MFR) по данным ДОФЭКТ в стратификации риска прогрессирования СНсФВ до сих пор не оценивалась.

Цель

Изучить роли параметров MBF и MFR у пациентов с СНсФВ и необструктивным поражением коронарных артерий (КА) в стратификации риска прогрессирования СНсФВ в течение 12 мес наблюдения.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №177 от 30.10.2018 г.).

Критерии включения:

- 1) необструктивное (стеноз <50%) поражение КА;
- 2) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$;
- 3) СНсФВ;

- 4) синусовый ритм;
- 5) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

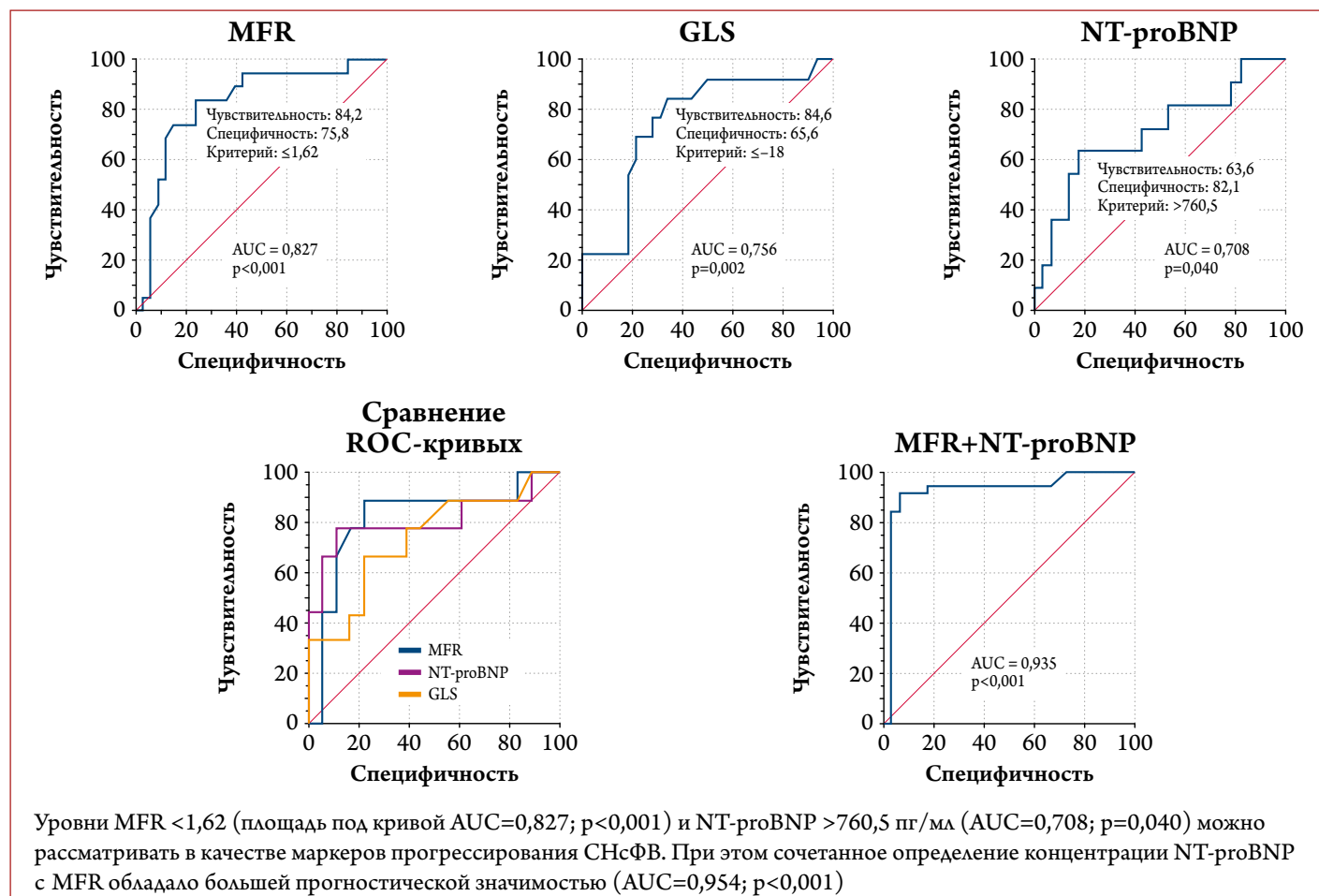
- 1) перенесенный инфаркт миокарда;
- 2) плановая и/или предшествующая реваскуляризация КА;
- 3) атриовентрикулярная блокада II–III степени/синдром слабости синусового узла;
- 4) персистирующая или хроническая фибрилляция/трепетание предсердий;
- 5) недостаточность/стеноз клапанов сердца $\geq$ II степени;
- 6) кардиомиопатии;
- 7) высокая легочная гипертензия ≥ 45 мм рт. ст.;
- 8) тяжелая форма бронхиальной астмы и/или хронической обструктивной болезни легких;
- 9) патология щитовидной железы;
- 10) скорость клубочковой фильтрации (СКД-EP1) < 50 мл/мин/м²;
- 11) печеночная недостаточность класса C по Чайлд-Пью;
- 12) острые/хронические воспалительные заболевания сердца;

- 13) уровень гемоглобина < 100 г/дл;
- 14) инсульт в течение 90 дней до включения в исследование;
- 15) ожирение $\geq$ II степени;
- 16) угрожающие жизни неконтролируемые аритмии.

Динамическую ОФЭКТ выполняли по двухдневному протоколу с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc-МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозе 260–444 МБк (лучевая нагрузка примерно 6,25 мЗв). Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали стресс-агент аденозинтрифосфат (через инфузомат в дозе 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин). По данным ΔОФЭКТ миокарда определяли параметры кровотока: stress-MBF – кровотока при нагрузке, rest-MBF – кровотока в покое, MFR – резерв миокардиального кровотока.

Для выполнения 2D-трансторакальной эхокардиографии использовали ультразвуковой аппарат Philips Affiniti 70. При анализе показателей ЭхоКГ миокарда ЛЖ оценивали ФВ ЛЖ, конечный систолический и диастолический размеры. Оценка диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ основывалась на 4 основных показателях: lateral e',

Центральная иллюстрация. Чувствительность и специфичность уровней MFR, NT-proBNP, GLS и MFR+NT-proBNP в стратификации риска неблагоприятного течения СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением КА



MFR – резерв миокардиального кровотока; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; GLS – глобальная продольная деформация; КА – коронарные артерии.

среднее отношение E/e' , индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. ДД ЛЖ диагностировали при наличии ≥ 3 аномальных значений показателей. Значение индекса $E/e' > 15$ в состоянии покоя служило критерием повышения давления наполнения ЛЖ. Систolicескую глобальную продольную деформацию (GLS) ЛЖ оценивали с помощью метода 2D-speckle tracking.

Концентрацию N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «Biomedica».

Неблагоприятные исходы определяли как появление новых или ухудшение симптомов/признаков СН, госпитализации из-за декомпенсации СНсФВ или смерть. Наблюдение проводили в течение 12 мес.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Результаты представляли в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютных и отно-

сительных частот – n (%). Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни, при анализе качественных признаков применяли таблицы сопряженности. Для выявления факторов, влияющих на прогноз, проводили многофакторный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для выявления уровней предикторов неблагоприятного течения СНсФВ использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Через 12 мес наблюдения пациенты были ретроспективно разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 11 больных с неблагоприятным течением СНсФВ, во 2-ю группу – 47 больных с благоприятным течением. Группы были сопоставимы по основным характеристикам, кроме уровня NT-proBNP ($p < 0,001$), который в 1-й группе был в 3,8 раза выше, чем во 2-й группе (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=47)	p
Возраст, годы	62 [54,0; 67,0]	60,0 [53,0; 68,0]	0,124
Мужчины, n (%)	7 (63,6)	29 (60,4)	0,912
Гипертоническая болезнь, n (%)	8 (72,7)	32 (66,7)	0,257
Сахарный диабет, n (%)	3 (27,3)	14 (29,2)	0,863
Общий холестерин, ммоль/л	4,34 [3,76; 5,23]	4,67 [3,98; 5,54]	0,976
ХС ЛНП, ммоль/л	3,19 [1,78; 3,65]	1,65 [1,99; 3,34]	0,457
ХС ЛВП, ммоль/л	1,07 [0,85; 1,31]	1,06 [0,96; 1,26]	0,896
Триглицериды, ммоль/л	1,69 [1,23; 1,97]	1,67 [1,22; 1,92]	0,235
NT-proBNP, пг/мл	1701,4 [272,4; 2168,1]	284,5 [183,4; 716,7]	<0,001

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2. Эхокардиографические и сцинтиграфические показатели обследованных больных

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=47)	p
ФВ ЛЖ, %	59,5 [56; 62,5]	61 [59; 64]	0,456
КСР ЛЖ, мм	43 [38; 47]	41,5 [36,5; 45,5]	0,544
КДР ЛЖ, мм	56,0 [49,5; 59,0]	54,5 [47,5; 57,5]	0,398
Lateral e' , см/м	5,5 [4,9; 6,7]	7,2 [6,9; 8,01]	0,008
ТР, м/с	2,99 [2,95; 3,21]	2,92 [2,8; 3,11]	0,056
Отношение E/e'	14,5 [13,5; 15,0]	13 [12; 14]	0,041
ЛПИ, мл/м ²	38,3 [35,7; 51,1]	31,48 [29,5; 47,9]	0,021
GLS ЛЖ, %	-14,5 [-12; -18,9]	-19,9 [14; 21,4]	0,003
Stress-MBF, мл/мин/г	1,07 [0,57; 1,22]	1,49 [1,09; 1,71]	0,014
Rest-MBF, мл/мин/г	0,72 [0,52; 1,22]	0,55 [0,47; 0,77]	0,046
MFR	1,19 [0,86; 1,55]	2,18 [1,7; 2,55]	<0,001

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; lateral e' – ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка; ТР – пиковая скорость трикуспидальной регургитации; ЛПИ – индексированный объем левого предсердия; GLS – систолическая глобальная продольная деформация левого желудочка.

У пациентов с неблагоприятным течением СНсФВ абсолютная величина GLS ЛЖ была на 27,1 % ($p=0,003$) ниже, чем у больных с благоприятным течением. В 1-й группе диагностировалась более выраженная ДД, чем во 2-й группе. Значения MFR были в 1-й группе на 45,4 % ($p<0,001$) ниже, чем во 2-й группе. Значение rest-MBF в 1-й группе на 23,6 % превышало такое во 2-й группе ($p=0,046$), тогда как stress-MBF в 1-й группе был на 28,2 % ($p=0,014$) ниже, чем во 2-й группе (табл. 2).

Значения MFR и rest-MBF коррелировали с уровнями NT-proBNP ($r=-0,763$; $p=0,001$ и $r=0,401$; $p=0,023$ соответственно). Значения MFR также коррелировали с GLS ($r=0,721$; $p=0,11$), индексированным объемом ЛП ($r=-0,464$; $p=0,001$) и septal e' ($r=0,375$; $p=0,018$), а значения rest-MFR – с E/e' ($r=0,424$; $p=0,009$).

При проведении многофакторного регрессионного анализа уровни NT-proBNP (ОШ 3,23; 95 % ДИ 1,76–6,78; $p=0,008$), GLS (ОШ 2,27; 95 % ДИ 1,15–4,65; $p=0,012$) и MFR (ОШ 8,09; 95 % ДИ 5,12–19,98; $p<0,001$) оказались независимыми предикторами неблагоприятного течения СНсФВ. По данным ROC-анализа, значения $MFR \leq 1,62$ ($AUC=0,827$; $p<0,001$), $GLS \leq 18$ ($AUC=0,756$; $p=0,002$) и $NT-proBNP \geq 760,5$ пг/мл ($AUC=0,708$; $p=0,040$) можно рассматривать в качестве маркеров прогрессирования СНсФВ. При сравнении ROC-кривых различий в отношении прогностической значимости предикторов не выявлено ($p=0,953$). Сочетанное определение уровня NT-proBNP с MFR обладало большей значимостью ($AUC 0,954$; $p<0,001$; см. Центральная иллюстрация), тогда как добавление показателя GLS ($AUC=0,885$; $p=0,570$) статистически значимо не увеличивало ценность анализа.

Обсуждение

Результаты последних исследований показали, что дисфункция коронарных микрососудов может играть важную роль в патогенезе СНсФВ, возможно потому, что нарушение перфузии приводит к повреждению кардиомиоцитов, снижая функциональный резерв миокарда и способствуя развитию фиброза [4]. Первое международное исследование COVADIS представило новые доказательства того, что дисфункция коронарных микрососудов ассоциирована с развитием неблагоприятных исходов [5]. В другом исследовании, включавшем пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца с сохраненной ФВ ЛЖ, снижение MFR, по данным позитронной эмиссионной томографии, было связано с наличием ДД (ОШ 2,58; 95 % ДИ 1,22–5,48) и высоким риском госпитализаций по причине декомпенсации СНсФВ (ОШ 2,47; 95 % ДИ 1,09–

5,48). У пациентов со сниженными MFR и ДД продемонстрировано более чем 5-кратное увеличение риска ($p<0,001$) госпитализации из-за декомпенсации СНсФВ [6].

В данной работе показано, что пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ отличались более низкими значениями MFR, вероятно, обусловленными более выраженными изменениями микрососудистого русла. Уровни MFR и rest-MBF коррелировали с уровнями NT-proBNP и параметрами ДД. Это свидетельствует, что факторы, склоняющие чашу весов в сторону повреждения кардиомиоцитов у пациентов с дисфункцией коронарных микрососудов, могут ухудшать механику миокарда и повышать риск прогрессирования СНсФВ даже при необструктивном поражении КА [7]. При этом усиление передачи сигналов профибротических цитокинов может инициировать разрежение коронарных микрососудов и фиброз миокарда, наблюдаемых при СНсФВ [8]. Корреляция динамических показателей ОФЭКТ с биомаркером перегрузки объемом – уровнем NT-proBNP и параметрами ДД – указывает на более тесную связь между этими процессами. Подтверждением указанному факту служит и то, что уровни NT-proBNP, GLS и MFR являлись независимыми предикторами неблагоприятного течения СНсФВ. При этом сочетанное определение уровня NT-proBNP с MFR обладало большей значимостью ($AUC 0,935$; $p<0,001$) в стратификации риска по сравнению с мономаркерной моделью, тогда как добавление GLS статистически значимо не увеличивало прогностическую ценность анализа.

Заключение

Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, глобальной продольной деформации и резерва миокардиального кровотока могут использоваться в качестве неинвазивных маркеров неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий. Сочетанное определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона и миокардиального кровотока обладает большей прогностической значимостью в стратификации риска в течение 12 мес наблюдения.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 2021;128(10):1421–34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
2. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vaso-spasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(7):e023207. DOI: 10.1161/JAHA.121.023207
3. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):856–70. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006
4. Liga R, Neglia D, Kusch A, Favilli B, Giorgetti A, Gimelli A. Prognostic Role of Dynamic CZT Imaging in CAD Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(3):540–2. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.09.030
5. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *European Heart Journal*. 2021;42(44):4592–600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab282
6. Schroder J, Michelsen MM, Mygind ND, Suhrs HE, Bove KB, Bechsgaard DF et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *European Heart Journal*. 2021;42(3):228–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa944
7. Kato S, Fukui K, Kodama S, Azuma M, Nakayama N, Iwasawa T et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of coronary flow reserve improves risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1):112. DOI: 10.1186/s12968-021-00807-3
8. Lam JH, Quah JX, Davies T, Boos CJ, Nel K, Anstey CM et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and left ventricular diastolic function in patients with chest pain and unobstructed coronary arteries. *Echocardiography*. 2020;37(8):1199–204. DOI: 10.1111/echo.14794