

УДК 616.132.2-008.64-092:616-018.74
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-49-58>

Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе коронарной микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий

Копьева К.В.¹, Мальцева А.Н.¹, Мочула А.В.¹, Сморгон А.В.¹, Гракова Е.В.¹,
Гусакова А.М.¹, Калюжин В.В.², Завадовский К.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение потенциала неинвазивной биомаркерной диагностики коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД) и прогнозирования течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарного русла.

Материалы и методы. В 12-месячное наблюдательное исследование последовательно было включено 118 пациентов (шесть пациентов выбыло из исследования по причине утери контакта) с необструктивным поражением коронарных артерий (КА) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) (62 [59; 64]%). В начале исследования с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови оценивали уровень некоторых биомаркеров: N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP), VEGF- васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и эндотелина-1. Резерв коронарного кровотока (CFR) исследовали в ходе динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В отсутствие обструктивного поражения КА, КМД определяли как глобальное снижение $CFR \leq 2$. С помощью эхокардиографии определяли параметры гемодинамики, диастолической дисфункции ЛЖ и миокардиального стресса. Глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) оценивалась с помощью 2D-speckle tracking.

Результаты. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия КМД: в группу 1 вошли пациенты с КМД ($n = 43$), в группу 2 – больные без нее ($n = 75$). У больных в группе 1 сывороточные концентрации эндотелина-1 были выше в 1,9 раза ($p = 0,012$), VEGF – в 2,16 ($p = 0,008$), а NT-proBNP – выше в 2,6 раза ($p = 0,004$) по сравнению с больными в группе 2. По данным ROC-анализа, концентрации эндотелина-1 $\geq 6,9$ пг/мл ($AUC = 0,711$; $p = 0,040$) и VEGF $\geq 346,7$ пг/мл ($AUC = 0,756$; $p = 0,002$) были идентифицированы как маркеры, связанные с наличием КМД у больных с необструктивным поражением КА. Многофакторный регрессионный анализ показал, что только наличие КМД (отношение шансов (ОШ) 2,42; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,26–5,85; $p < 0,001$) и повышение уровня NT-proBNP $\geq 760,5$ пг/мл (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,08–3,19; $p = 0,023$) являлись факторами, связанными с неблагоприятными событиями, а их сочетание увеличивало риск прогрессирования СНсФВ более чем в 3 раза (ОШ 3,18; 95% ДИ 2,76–7,98; $p < 0,001$), тогда как маркеры эндотелиальной дисфункции не являлись независимыми предикторами.

Заключение. Уровни эндотелина-1 $\geq 6,9$ пг/мл) и VEGF $\geq 346,7$ пг/мл могут быть использованы как неинвазивные маркеры для диагностики КМД. Однако маркеры эндотелиальной дисфункции не являлись независимыми предикторами прогрессирования СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением КА в течение 12 мес наблюдения.

✉ Копьева Кристина Васильевна, kristin-kop@inbox.ru

Ключевые слова: коронарная микроваскулярная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, необструктивное поражение коронарных артерий

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования «Изучение механизмов структурного и функционального ремоделирования миокарда при разных фенотипах хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии» № 122020300045-5.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 204 от 18.11.2020).

Для цитирования: Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Сморгон А.В., Гракова Е.В., Гусакова А.М., Калужин В.В., Завадовский К.В. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе коронарной микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(3):49–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-49-58>.

The role of markers of endothelial dysfunction in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease

Kopeva K.V.¹, Maltseva A.N.¹, Mochula A.V.¹, Smorgon A.V.¹, Grakova E.V.¹, Gusakova A.M.¹, Kalyuzhin V.V.², Zavadovsky K.V.¹

¹ *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the potential of non-invasive biomarkers in the diagnosis of coronary microvascular dysfunction (CMD) and prediction of the course of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in non-obstructive coronary artery disease.

Materials and methods. The 12-month observational study included 118 consecutive patients (6 patients dropped out of the study due to contact loss) with non-obstructive coronary artery disease (CAD) and HFpEF (62 [59; 64]%). At the beginning of the study, serum levels of several biomarkers were assessed using the enzyme immunoassay: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), vascular endothelial growth factor (VEGF), and endothelin-1. Coronary flow reserve (CFR) was examined using dynamic single photon emission computed tomography. In the absence of obstructive CAD, CMD was defined as a global decrease in CFR ≤ 2 . Echocardiography was used to determine parameters of hemodynamics, LV diastolic dysfunction, and myocardial stress. LV global longitudinal strain (GLS) was assessed using 2D speckle tracking.

Results. The patients were divided into groups depending on the presence of CMD: group 1 included patients with CMD ($n = 43$), group 2 included those without it ($n = 75$). In patients in group 1, serum levels of endothelin-1 were 1.9 times higher ($p = 0.012$), levels of VEGF were 2.16 times higher ($p = 0.008$), and the concentration of NT-proBNP was 2.6 times higher ($p = 0.004$) than in patients in group 2. According to the ROC analysis, the concentrations of endothelin-1 ≥ 6.9 pg / ml (AUC = 0.711; $p = 0.040$) and VEGF ≥ 346.7 pg / ml (AUC = 0.756; $p = 0.002$) were considered as markers associated with the presence of CMD in patients with non-obstructive CAD. The multivariate regression analysis showed that only the presence of CMD (odds ratio (OR) 2.42; 95% confidence interval (95% CI) 1.26–5.85; $p < 0.001$) and an increase in NT-proBNP ≥ 760.5 pg / ml (OR 1.33; 95% CI 1.08–3.19; $p = 0.023$) were factors associated with adverse events, and their combination increased the risk of HFpEF progression by more than 3 times (OR 3.18; 95% CI 2.76–7.98; $p < 0.001$), whereas markers of endothelial dysfunction were not independent predictors.

Conclusion. Endothelin-1 ≥ 6.9 pg / ml and VEGF ≥ 346.7 pg / ml can be used as non-invasive markers for the diagnosis of CMD. However, markers of endothelial dysfunction were not independent predictors of HFpEF progression in patients with non-obstructive CAD during 12-month follow-up.

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

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the basic research “Studying the mechanisms of structural and functional myocardial remodeling in different phenotypes of chronic heart failure of ischemic and non-ischemic etiology” No. 122020300045-5.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Committee at Cardiology Research Institute of Tomsk NRC (Protocol No. 204 of 18.11.2020).

For citation: Kopeva K.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Smorgon A.V., Grakova E.V., Gusakova A.M., Kalyuzhin V.V., Zavadovsky K.V. The role of markers of endothelial dysfunction in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):49–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-49-58>.

ВВЕДЕНИЕ

Коронарная микроваскулярная дисфункция (КМД) играет важную роль в механизмах обструктивных и необструктивных коронарных синдромов, а также их осложнений, в том числе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [1–8]. Наличие КМД, как известно из работ последних нескольких лет, является ранним маркером сердечно-сосудистых заболеваний и тесно ассоциировано с более высокой частотой развития неблагоприятных клинических исходов по сравнению с лицами без данных нарушений микроциркуляции [2, 3]. При этом результаты исследований ряда авторов свидетельствуют о том, что важность наличия дисфункции микроциркуляторного русла в миокарде в клинической практике часто недооценивается. Несмотря на неопровержимые доказательства, подтверждающие взаимосвязь между коронарной эндотелиальной дисфункцией, недостаточной вазодилатационной функцией коронарного и системного микроциркуляторного русла и СНсФВ, патогенез нарушений микроваскулярного кровотока и его роль в инициации и прогрессировании СНсФВ, и в особенности на фоне необструктивного атеросклероза коронарных артерий, является предметом активного обсуждения [4, 5].

Интактный эндотелий артерий вырабатывает большое число биологически активных веществ, поддерживающих нормальную вазомоторную активность [6]. Нарушение баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами приводит к неоптимальному контролю тонуса и

структуры сосудов, характеризующееся нарушением или утратой гомеостатических механизмов, что приводит к повышенной экспрессии молекул адгезии, усилению окислительного стресса, гиперпродукции протромботических и провоспалительных факторов, увеличению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и повышению тонуса гладких мышц сосудов [6, 7]. Накопленные за несколько последних десятилетий данные продемонстрировали, что эндотелиальная дисфункция и нарушения коронарной вазомоторной функции играют решающую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Однако роль маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий (КА) в патогенезе КМД остается малоизученной проблемой, так же, как и их значимость в стратификации риска прогрессирования СНсФВ в данной когорте пациентов.

Цель – изучение потенциала неинвазивной биомаркерной диагностики коронарной микроваскулярной дисфункции и прогнозирования течения СНсФВ при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарного русла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 204 от 18.11.2020) и проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики.

В 12-месячное наблюдательное исследование включены 118 пациентов с сохраненной фракцией

выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (62 [59; 64]%) без предшествующего анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС), предъявляющие жалобы боль в груди, одышку или их сочетание, которые прошли обследование в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2019 по 2022 г. Подробная характеристика критериев включения и исключения представлена в одной из наших предыдущих работ [8].

Оценка степени поражения коронарного русла проводилась посредством выполнения мультиспиральной компьютерной томографии. Полученные скантографические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции XelerisII (GEHealthcare, Израиль), оценивали миокардиальный кровоток в покое (rest-MBF, мл/мин/г) и при нагрузке на фоне введения стресс-агента аденозинтрифосфата (stress-MBF, мл/мин/г), рассчитывали резерв коронарного кровотока (MFR) по формуле $MFR = \text{stress-MBF}/\text{rest-MBF}$ [9], а наличие КМД диагностировали при значении резерва миокардиального кровотока (CFR) ≤ 2 [10, 11].

Трансторакальную эхокардиографию (2D, B-realtime, 2D-speckletracking) выполняли с использованием цифровой универсальной ультразвуковой системы Philips Affiniti 70. Оценивали наличие диастолической дисфункции ЛЖ (пик E, отношение E/A, lateral e', среднее отношение E/e', индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации) и систолической глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) [12].

Параметры миокардиального стресса, такие как конечная систолическая эластичность ЛЖ (Es), сердечно-сосудистое сопротивление (Ea), миокардиальный стресс ЛЖ в систолу (МСс) и диастолу (МСд), рассчитывались по формулам, отражающим особенности ремоделирования ЛЖ, и представленным в работе Т.А. Нечесовой и соавт. [13]. Содержание сывороточных биомаркеров (NT-proBNP, VEGF и эндотелина-1) определяли при выполнении иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов Biomedica (Австрия), «Вектор-Бест» (Россия) и RayBio (США) соответственно (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования: NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа, VEGF – васкуло-эндотелиальный фактор роста, MCKT-KAG – мультиспиральная компьютерная томографическая коронарная ангиография, ПСМ – перфузионная скантография миокарда

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью статистических программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$, качественные – в виде абсолютных значений (абс.) и процентного соотношения (%). При сопоставлении количественных показателей в двух независимых группах использовали

критерий Манна – Уитни. При анализе качественных признаков анализировали таблицы сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Однофакторный регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) применяли для оценки влияния факторов на течение патологии. Многофакторный регрессионный анализ проводился с целью выявления независимых пре-

дикторов развития неблагоприятных исходов. Для выявления cut-off уровней биомаркеров применяли ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Критические значения p для всех применяемых тестов принимали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от наличия или отсутствия КМД пациенты были включены в две группы: в группу 1 – пациенты с $CFR \leq 2$ (КМД+, $n = 42$), в группу 2 – больные с показателем $CFR > 2$ (КМД–, $n = 70$). Параметры миокардиального кровотока значимо различались между группами (рис. 2).

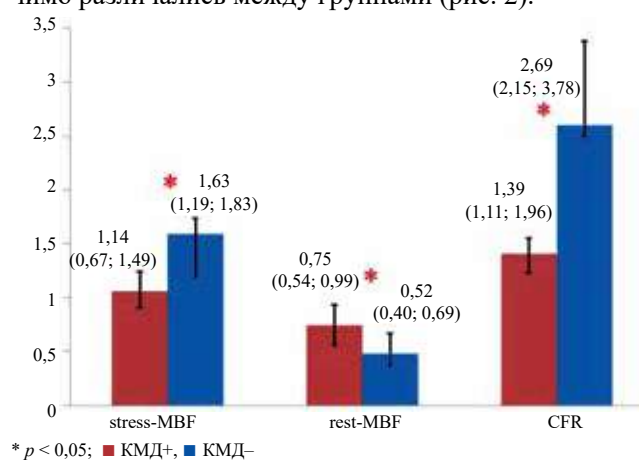


Рис. 2. Показатели миокардиального кровотока и резерв коронарного кровотока в зависимости от наличия коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД): stress-MBF – миокардиальный кровоток при нагрузке, rest-MBF – миокардиальный кровоток в покое, CFR – резерв миокардиального кровотока.

Здесь и на рис. 3, 4: p – уровень статистической значимости различий

Анамнез сахарного диабета 2-го типа ($p = 0,003$), как и статус курильщика ($p = 0,012$), значительно чаще регистрировали среди пациентов с КМД. В данной группе у 80,9% обследованных диагностирована СНсФВ, тогда как в группе 2 пациентов с данным фенотипом сердечной недостаточности было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше – 34,3%. В отношении остальных клинико-демографических параметров группы были сопоставимы (табл. 1).

Группа пациентов с КМД+ характеризовалась наличием структурных и функциональных изменений, соответствующих нарушению диастолической функции на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза: снижением показателей латерального e' (на 35%; $p = 0,009$), депрессией GLS (на 25,1%; $p < 0,001$) и повышением пиковой скорости трикуспидальной регургитации (на 12%; $p = 0,011$), отношения E/e' (на 21,4%; $p = 0,041$), а также индексированного объема левого предсердия (на 51,2%; $p = 0,038$) соответственно по сравнению с пациентами с отсутствием нарушений коронарной микроциркуляции. Сходные изменения отмечались и в отношении параметров систолического и диастолического миокардиального стресса, превышавших в группе КМД+ на 6,3 ($p = 0,032$) и 6,8% ($p = 0,021$) соответствующие показатели пациентов группы КМД–. У пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, значительно чаще ($p = 0,011$) отмечалось повышение уровня и другого независимого фактора кардиоваскулярного риска – сердечно-сосудистого сопряжения (Ea/Es) на 25,9% ($p = 0,032$), что характеризует снижение механической эффективности сердечно-сосудистой системы у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне не-обструктивного коронарного атеросклероза (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов на момент включения в исследование			
Показатель	Группа 1 (КМД+; $n = 42$)	Группа 2 (КМД-; $n = 70$)	p
Возраст, годы, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	61,5 (55,0; 66,0)	62,0 (60,0; 67,0)	0,124
Мужчины, n (%)	26 (61,9)	44 (62,8)	0,919
ИМТ, $кг/м^2$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	29,7 (27,6; 32,0)	30,1 (27,7; 34,1)	0,254
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	11 (26,2)	5 (7,1)	0,003
ХОБЛ, n (%)	6 (14,3)	13 (18,6)	0,718
СНсФВ, n (%)	34 (80,9)	24 (34,3)	<0,001
Курение, n (%)	11 (26,2)	4 (5,7)	0,012
СКФ (мл/мин/1,73 $м^2$), $Me (Q_{25}; Q_{75})$	76,8 (63,0; 81,0)	78,0 (64,0; 87,0)	0,476
Общий холестерол, ммоль/л, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	4,65 (3,67; 5,25)	4,34 (3,54; 4,98)	0,932
ФВ ЛЖ, %, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	62 (58,5; 65,0)	63 (61; 66)	0,183
КСР, мм, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	40 (38; 43)	38,5 (36,5; 41,5)	0,524
КДР, мм, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	51,0 (48,7; 53,0)	50,5 (47,5; 52,5)	0,307
Lateral e' , см/с, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	5,56 (4,78; 6,45)	8,56 (8,01; 9,14)	0,008
ПСТР, м/с, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	2,98 (2,95; 3,01)	2,61 (2,3; 2,76)	0,009
E/e' , $Me (Q_{25}; Q_{75})$	14 (13,5; 15,0)	11 (10; 12)	0,041

Окончание табл. 1

Показатель	Группа 1 (КМД+; n = 42)	Группа 2 (КМД-; n = 70)	p
ЛПОИ, мл/м ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	38,3 (35,7; 51,1)	29,7 (27,5; 47,9)	0,038
GLS, %, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	-14,9 (-13,1; -21,9)	-21,3 (-16,3; -22,8)	0,004
МСд, дин/см ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	154,23 (140,11; 159,65)	140,13 (129,23; 151,54)	0,027
МСс, дин/см ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	172,18 (149,23; 192,34)	156,14 (134,23; 176,4)	0,022
Ea, мм рт. ст./мл, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	0,61 (0,54; 0,89)	0,55 (0,52; 0,64)	0,028
Es, мм рт. ст./мл, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	2,29 (1,67; 3,16)	2,78 (2,48; 3,09)	0,019
Ea/Es, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	0,27 (0,23; 0,56)	0,20 (0,18; 0,45)	0,032

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КСР – конечный систолический размер левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, Lateral e’ – ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка, ПСТР – пиковая скорость трикуспидальной регургитации, E/e’ – отношение пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального потока к пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца, ЛПОИ – индексированный объем левого предсердия, GLS – систолическая глобальная продольная деформация левого желудочка, МСд – миокардиальный стресс в диастолу, МСс – миокардиальный стресс в систолу, Ea – сердечно-сосудистое сопротивление, Es – конечная систолическая эластичность. p – уровень статистической значимости различий.

У больных в группе 1 концентрации эндотелина-1 были выше в 1,9 раза (p = 0,012), VEGF – в 2,16 (p = 0,008), а NT-proBNP – выше в 2,6 раза (p = 0,004) по сравнению с больными в группе 2 (рис. 3).

Выполнение ROC-анализа позволило установить, что диагностической ценностью в отношении

выявления коронарной микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным поражением КА обладала гиперэкспрессия VEGF ≥ 346,7 пг/мл (чувствительность 89,8%, специфичность 72,4%; AUC = 0,756; p = 0,002) и эндотелина-1 ≥ 6,9 пг/мл (чувствительность 84,6%, специфичность 65,6%; AUC = 0,711; p = 0,040) (рис. 4).

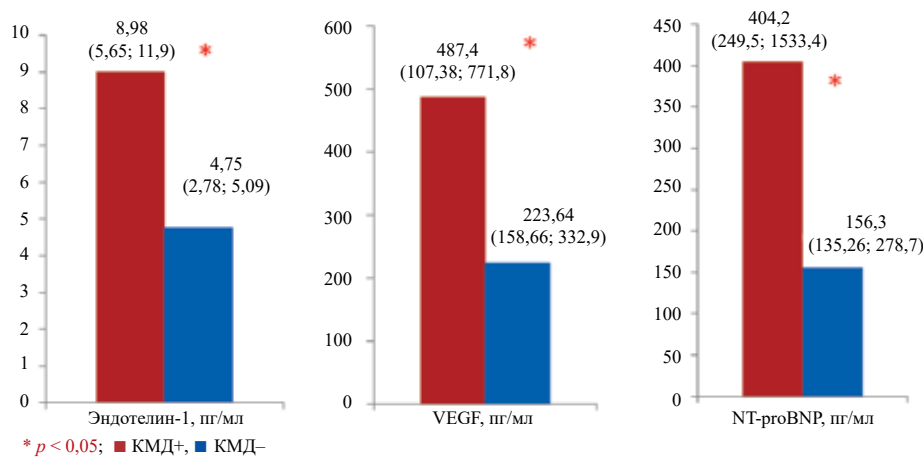


Рис. 3. Содержание исследуемых сывороточных биомаркеров у пациентов с наличием (КМД+) и отсутствием (КМД-) коронарной микроваскулярной дисфункции

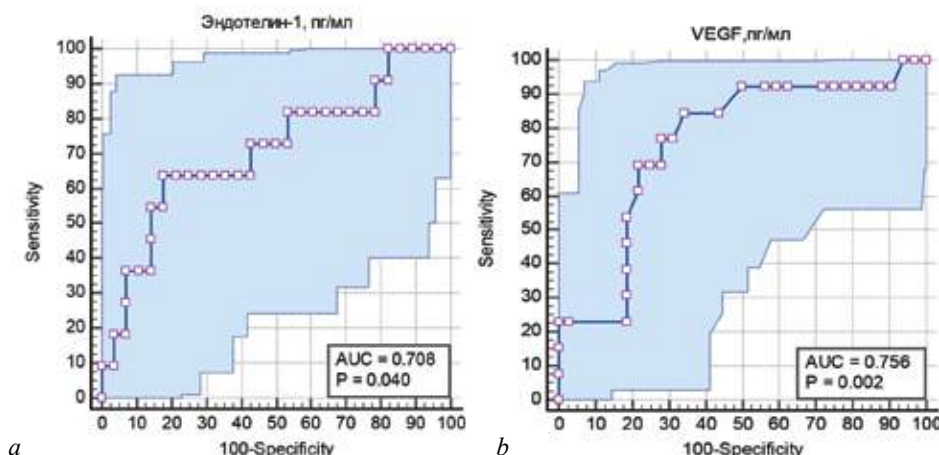


Рис. 4. Диагностическая значимость концентраций эндотелина-1 (a) и VEGF (b) при наличии коронарной микроваскулярной дисфункции (ROC-анализ), AUC – площадь под кривой

В течение 12 мес наблюдения у 25 (22,3%) пациентов зарегистрированы неблагоприятные события (рис. 5). В структуре неблагоприятных сердечно-сосудистых событий преобладал комплексный

показатель «прогрессирование СНсФВ или интенсификация диуретической терапии», в одном случае зарегистрирована внезапная сердечная смерть.



Рис. 5. Структура неблагоприятных событий, зарегистрированных в течение 12 мес наблюдения: СН – сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 2. Каждый из перечисленных факторов: сахарный диабет 2-го типа, КМД, факт курения, гиперэкспрессия NT-proBNP $\geq 760,5$ пг/мл и повышение уровня эндотелина-1 $\geq 4,9$ пг/мл, увеличивал риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом в 1,9; 2,7; 2,3, 2 и 1,9 раза соответственно.

Вместе с тем при оценке степени одновременного влияния включенных в анализ предикторов установлено, что факторами, ассоциированными с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, остаются КМД и гиперэкспрессия NT-proBNP $\geq 760,5$ пг/мл, а их сочетание увеличивало риск прогрессирования СНсФВ более чем в 3 раза (ОШ 3,18; 95% ДИ 2,76–7,98; $p < 0,001$); маркеры эндотелиальной дисфункции в то же время не являлись независимыми предикторами.

Таблица 2

Анализ влияния факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на исходы у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом			
Однофакторный регрессионный анализ			
Фактор	Отношение шансов	95% ДИ	p
Сахарный диабет 2-го типа	1,87	1,12–3,95	0,018
NT-proBNP ($< 760,5 / \geq 760,5$ пг/мл)	1,98	1,09–3,98	0,028
GLS ($> 18 \leq -18\%$)	1,98	0,99–5,98	0,002
Курение	2,13	1,23–2,97	0,039
Коронарная микроваскулярная дисфункция	2,72	1,65–6,03	$< 0,001$
Эндотелин-1 ($< 4,9 / \geq 4,9$ пг/мл)	1,95	0,98–5,87	0,002
VEGF ($< 464,7 / \geq 464,7$ пг/мл)	2,65	1,76–9,12	0,001
Многофакторный регрессионный анализ			
Коронарная микроваскулярная дисфункция	2,42	1,26–5,85	$< 0,001$
NT-proBNP ($< 760,5 / \geq 760,5$ пг/мл)	1,33	1,08–3,19	0,025
КМД+NT-proBNP	3,18	2,76–7,98	$< 0,001$

Примечание. NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа, GLS – систолическая глобальная продольная деформация левого желудочка, VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста, КМД – коронарная микроваскулярная дисфункция, p – уровень статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании установлено, что нарушение функции коронарной микроваскулярной сети тесно взаимосвязано с повышением в сыворотке крови уровня ряда молекулярных биомаркеров активации и повреждения эндотелия [14, 15]: уровни эндотелина-1 $\geq 6,9$ пг/мл и VEGF $\geq 346,7$ пг/мл могут быть использованы как неинвазивные маркеры для диагностики КМД. Однако маркеры эндотелиальной дисфункции, по нашим данным, не являлись независимыми предикторами прогрессирования СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением КА в течение 12 мес, что, вероятно, может быть связано с более значимым влиянием на стадии неокклюзирующего коронарного атеросклероза факторов неспецифического воспаления – окислительного стресса, профибротических цитокинов и ремоделирования матрикса ЛЖ вследствие специфических изменений структуры саркомерного белка титина [16, 17].

Согласно ранее полученным данным, развитие КМД происходит за счет нарушения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, а также периваскулярного фиброза. При этом КМД является одним из ведущих механизмов развития СНсЛЖ у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий на фоне повышения сосудисто-желудочковой ригидности [16]. Данные процессы приводят к недостаточности миокардиальной перфузии, направляя цепь стартовавших дезадаптивных реакций организма по пути развития сердечно-сосудистого континуума [3–7]. Наши данные не противоречат вышеизложенной концепции, в частности, мы показали, что у пациентов с КМД диагностируются более тяжелые нарушения диастолической функции, а также депрессия механической эффективности сердечно-сосудистой системы, проявившееся повышением сердечно-сосудистого сопряжения (Ea/Es) и миокардиального стресса, связанных с ростом жесткости миокарда и повышенной пред- и постнагрузкой на ЛЖ.

Недавнее исследование S. Ohura-Kajitani и соавт. (2020) показало, что как NO–, так и эндотелий-опосредованная вазодилатация была заметно нарушена у пациентов с микрососудистой стенокардией [14]. В другом исследовании обнаружено, что коронарная микрососудистая эндотелиальная дисфункция может предшествовать эпикардиальной дисфункции, вызванной окислительным стрессом и воспалением на ранней стадии ИБС [18]. В исследовании, проведенном В. Lavin Plaza и соавт. (2020), показано, что локальное воспаление в сосудистой стенке приводит к дисфункции эндотелия и ускоряет раз-

витие и прогрессирование атеросклероза в периферических артериях [19], поэтому при выявлении системной эндотелиальной дисфункции пациентам необходима инициация раннего агрессивного медикаментозного лечения, направленного на восстановление эндотелиальной функции и коррекцию основных факторов риска.

В нашем исследовании также было установлено, что пациенты с КМД имели повышенный уровень сывороточных биомаркеров активации и повреждения эндотелия, что, вероятно, опосредовано влиянием целого ряда факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и т.д.) на развития функциональных и структурных изменений эндотелия на уровне сердца, так и сердечно-сосудистой системы в целом. В частности, мы обнаружили, что повышение содержания в сыворотке крови пациентов с необструктивным поражением коронарного русла, VEGF $\geq 346,7$ пг/мл и эндотелина-1 $\geq 6,9$ пг/мл, можно рассматривать в качестве показателя наличия коронарной микроваскулярной дисфункции.

Среди биомаркеров эндотелиальной дисфункции, только симметричный диметиларгинин (ADMA) и эндотелин-1 изучены больше всего у больных с КМД [20, 21]. Несколько исследователей сообщили о значительно более высоких уровнях ADMA и эндотелина-1 в плазме у пациентов с КМД по сравнению с контрольной группой, а также их ассоциации с неблагоприятными клиническими исходами [20, 22]. В нашем исследовании также установлена связь VEGF и эндотелина-1 с неблагоприятными исходами, связанными с прогрессированием СНсФВ, однако при проведении многофакторного анализа данные биомаркеры не являлись независимыми предикторами стратификации риска. Вероятно, это связано с относительно небольшой выборкой больных и малым количеством «жестких» конечных точек, таких как повторные госпитализации и смертельные исходы.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными ограничениями данного исследования являлись относительно небольшая и неоднородная выборка больных и краткосрочный период наблюдения – 12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящей работы, которые стимулируют дальнейшие исследования в данном направлении, могут лечь в основу создания медицинских технологий стратификации риска КМД и ее ранней/доклинической диагностики, что определит выбор

персонализированного лечения социально значимой патологии и позволит снизить экономическое бремя, связанное с затратами на ее лечение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F., Ricci F., Di Nicola M., Jespersen L. et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2018;39(23):135–2146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy185.
- Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., Carbone S., Narula J., Lavie C.J. et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(13):1352–1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.042
- Taqueti V.R., Solomon S.D., Shah A.M., Desai A.S., Groarke J.D., Osborne M.T. et al. 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.
- Camicì P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(8):830–840. DOI: 10.1056/NEJMr061889.
- Paulus W.J., Tschöpe 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(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Vanhoufte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2017;219(1):22–96. DOI: 10.1111/apha.12646.
- Schroder J., Michelsen M.M., Mygind N.D., Suhrs H.E., Bove K.B., Bechsgaard D.F. et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur. Heart J.* 2021;42(3):228–239. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa944.
- Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Сморгон А.В., Гусакова А.М. и др. 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.
- Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L. et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(1):249–259. DOI: 10.1007/s12350-019-01678-z.
- Godo S., Suda A., Takahashi J., Yasuda S., Shimokawa H. Coronary microvascular dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(5):1625–1637. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316025.
- Мочула А.В., Мочула О.В., Мальцева А.Н., Сулейманова А.С., Капилевич Н.А., Рябов В.В. и др. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;39(3):66–74. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-66-74.
- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(1):1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
- Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование ЛЖ: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости*. 2008;(11):7–13.
- Ohura-Kajitani S., Shiroto T., Godo S., Ikumi Y., Ito A., Tanaka S. et al. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina: evidence for systemic small artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1400–1412. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313704.
- Захарьян Е.А., Агеева Е.С., Шрамко Ю.И., Малый К.Д., Гуртовая А.К., Ибрагимова Р.Э. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4S):194–207. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207.
- Tah S., Valderrama M., Afzal M., Iqbal J., Farooq A., Lak M.A. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: an evolving understanding. *Cureus*. 2023;15(9):e46152. DOI: 10.7759/cureus.46152.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н. и др. Роль белков эндосаркомерного скелета в механизмах диастолической дисфункции левого желудочка: фокус на титин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):98–109. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-98-109.
- Dou H., Feher A., Davila A.C., Romero M.J., Patel V.S., Kamath V.M. et al. Role of Adipose tissue endothelial ADAM17 in age-related coronary microvascular dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(6):1180–1193. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309430.
- Lavin Plaza B., Phinikaridou A., Andia M.E., Potter M., Lorio S., Rashid I. et al. Sustained focal vascular inflammation accelerates atherosclerosis in remote arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(9):2159–2170. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314387.
- Theuerle J., Farouque O., Vasanthakumar S., Patel S.K., Burrell L.M., Clark D.J. et al. Plasma endothelin-1 and adrenomedullin are associated with coronary artery function and cardiovascular outcomes in humans. *Int. J. Cardiol.* 2019;291:168–172. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.04.008.
- Kaski J.C., Cox I.D., Crook J.R., Salomone O.A., Fredericks S., Hann C. et al. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. Coronary Artery Disease Research Group.

Am. Heart J. 1998;136(3):412–417. DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70214-5.
22. Lu T.M., Lee T.S., Lin S.J., Chan W.L., Hsu C.P. The prog-

nostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with cardiac syndrome X. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188995. DOI: 10.1371/journal.pone.0188995.

Вклад авторов

Копьева К.В. – получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, статистическая обработка данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Мальцева А.Н. – проведение скintiграфических исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Мочула А.В. – проведение скintiграфических исследований и оценка параметров кровотока, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Сморгон А.В. – проведение эхокардиографических исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Гракова Е.В. – интерпретация клинических данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Гусакова А.М. – определение уровней биомаркеров в сыворотке крови, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Калюжин В.В. – анализ литературы, интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Завадовский К.В. – координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Информация об авторах

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Мальцева Алина Николаевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, maltseva.alina.93@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1311-0378>

Мочула Андрей Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, mochula.andrew@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0883-466X>

Сморгон Андрей Владимирович – мл. науч. сотрудник, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, sav@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6531-7223>

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Гусакова Анна Михайловна – канд. фармацевт. наук, науч. сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, anna@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Завадовский Константин Валерьевич – д-р мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, konstzav@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

(✉) Копьева Кристина Васильевна, kristin-kop@inbox.ru

Поступила в редакцию 07.05.2024;
одобрена после рецензирования 20.00.2024;
принята к публикации 30.05.2024