

УДК 616.12-008.46:616.127-037  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-41-50>

## Прогностическая роль резерва миокардиального кровотока у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракции выброса

Копьева К.В.<sup>1</sup>, Мальцева А.Н.<sup>1</sup>, Гракова Е.В.<sup>1</sup>, Мочула А.В.<sup>1</sup>, Солдатенко М.В.<sup>1</sup>,  
Калюжин В.В.<sup>2</sup>, Завадовский К.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучение роли параметров миокардиального кровотока (MBF) и резерва миокардиального кровотока (MFR) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и необструктивным поражением коронарных артерий (КА) в стратификации риска прогрессирования СНсФВ в течение 12 мес наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 58 пациентов с необструктивным поражением КА и СНсФВ (ФВЛЖ 62 [58; 66]%). С помощью динамической CZT-SPECT оценивали показатели MFR, MBF в покое (rest-MBF) и при нагрузке (на фоне введения стресс-агента аденозинтрифосфата, stress-MBF). Уровни NT-proBNP определяли с помощью иммуноферментного анализа. Параметры диастолической дисфункции измеряли с помощью двумерной транссторакальной эхокардиографии. Систолическая глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) оценивалась с помощью 2D-speckle tracking.

**Результаты.** Через 12 мес наблюдения больные ретроспективно были разделены на две группы: в группу 1 ( $n = 11$ ) вошли больные с неблагоприятным течением СНсФВ, в группу 2 ( $n = 47$ ) – с благоприятным. В группе 1 уровень NT-proBNP был выше в 3,8 раза, чем в группе 2 (284,5 [183,42; 716,73] и 1071,4 [272,4; 2168,1] пг/мл соответственно). Значения MFR были ниже в группе 1 на 45,4% ( $p < 0,001$ ), чем в группе 2 (1,19 [0,86; 1,55] vs 2,18 [1,7; 2,55] соответственно). Уровни rest-MBF были выше на 23,6% ( $p = 0,046$ ), а stress-MBF ниже на 28,2% ( $p = 0,046$ ) в группе 1, чем в группе 2. При проведении многофакторного регрессионного анализа уровни NT-proBNP (отношение шансов (ОШ) 3,23;  $p = 0,008$ ), GLS (ОШ 2,27;  $p = 0,012$ ) и MFR (ОШ 8,09;  $p < 0,001$ ) оказались независимыми предикторами неблагоприятного течения СНсФВ. По данным ROC-анализа, уровни 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 неблагоприятных исходов. Однако комбинированное определение 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 не увеличивало значимость анализа.

**Заключение.** Уровни NT-proBNP, GLS и MFR могут использоваться в качестве неинвазивных маркеров неблагоприятного течения СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением КА, при этом комбинированное определение NT-proBNP и MBF увеличивает прогностическую значимость анализа.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, резерв миокардиального кровотока, прогноз, натрийуретический пептид

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

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации № МК-4257.2022.3.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018).

**Для цитирования:** Копьева К.В., Мальцева А.Н., Гракова Е.В., Мочула А.В., Солдатенко М.В., Калюжин В.В., Завадовский К.В. Прогностическая роль резерва миокардиального кровотока у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):41–50. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-41-50>.

## Prognostic value of myocardial flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Kopeva K.V.<sup>1</sup>, Maltseva A.N.<sup>1</sup>, Grakova E.V.<sup>1</sup>, Mochula A.V.<sup>1</sup>, Soldatenko M.V.<sup>1</sup>, Kalyuzhin V. V.<sup>2</sup>, Zavadovsky K.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences (RAS)*

*111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University*

*2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To study the prognostic value of myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR) parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and non-obstructive coronary artery disease (CAD) in risk stratification of HFpEF progression during a 12-month follow-up.

**Materials and methods.** The study included 58 patients with non-obstructive CAD and HFpEF (LVEF 62 [58; 66]%). Dynamic CZT-SPECT was used to evaluate MFR and MBF at rest (rest-MBF) and stress (stress-MBF). NT-proBNP levels were determined by the enzyme immunoassay. Diastolic dysfunction parameters were measured using 2D transthoracic echocardiography. Left ventricular systolic global longitudinal strain (GLS) was assessed using 2D speckle tracking.

**Results.** After a 12-month follow-up, the patients were retrospectively divided into 2 groups: group 1 ( $n = 11$ ) included patients with an unfavorable course of HFpEF, group 2 ( $n = 47$ ) encompassed patients with a favorable course of the disease. In group 1, the level of NT-proBNP was 3.8 times higher than in group 2 (284.5 [183.42; 716.73] and 1,071.4 [272.4; 2,168.1] pg / ml, respectively). MFR values in group 1 were lower by 45.4% ( $p < 0.001$ ) than in group 2 (1.19 [0.86; 1.55] vs. 2.18 [1.7; 2.55], respectively). In group 1, rest-MBF levels were higher by 23.6% ( $p = 0.046$ ) and stress-MBF was lower by 28.2% ( $p = 0.046$ ) than in group 2. The multivariate regression analysis revealed that NT-proBNP levels (odds ratio (OR) 3.23;  $p = 0.008$ ), GLS (OR 2.27;  $p = 0.012$ ), and MFR (OR 8.09;  $p < 0.001$ ) were independent predictors of adverse outcomes in HFpEF. Based on the ROC analysis, MFR levels  $\leq 1.62$  (AUC = 0.827;  $p < 0.001$ ), GLS  $\leq -18$  (AUC = 0.756;  $p = 0.002$ ), and NT-proBNP  $\geq 760.5$  pg / ml (AUC = 0.708;  $p = 0.040$ ) may be considered as markers of adverse outcomes. However, the combined determination of NT-proBNP and MFR had a greater significance (AUC 0.935;  $p < 0.001$ ) in risk stratification compared with the monomarker model, while the addition of GLS did not increase the significance of the analysis.

**Conclusion.** Levels of NT-proBNP, GLS, and MFR may be used as non-invasive markers of an adverse course of HFpEF in patients with non-obstructive CAD, while the combined determination of NT-proBNP and MBF increases the prognostic value of the analysis.

**Keywords:** heart failure, preserved ejection fraction, myocardial flow reserve, prognosis, natriuretic peptide

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

**Source of financing.** The study was supported by the grant awarded by the President of the Russian Federation No. MK-4257.2022.3.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (Protocol No. 177 of 30.10.2018).

**Для цитирования:** Kopeva K.V., Maltseva A.N., Grakova E.V., Mochula A.V., Soldatenko M.V., Kalyuzhin V.V., Zavadovsky K.V. Prognostic value of myocardial flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):41–50. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-41-50>.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН), получившая статус новой эпидемии в 1997 г., остается актуальной серьезной клинической проблемой и проблемой общественного здравоохранения [1]. Примерно у 50% пациентов с СН диагностируется сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2], и распространенность СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ежегодно увеличивается примерно на 1% по сравнению с данным показателем для СН со сниженной ФВ ЛЖ [3]. При этом уровень 5-летней выживаемости больных с СНсФВ сопоставим с некоторыми видами негематологического рака [4], а стоимость лечения сопряжена с высокими экономическими затратами, составляющими 1–2% от общего бюджета здравоохранения. Согласно прогнозам, к 2030 г. ежегодные расходы на лечение данной когорты пациентов будут составлять около 69,8 млрд долл. [5].

До настоящего времени механизм развития и прогрессирования СНсФВ остается не до конца изученным [6]. При этом отсутствие точного понимания ее патофизиологии отражает отсутствие адекватной терапии согласно современным рекомендациям [7]. В последнее время была предложена новая инновационная теория развития и прогрессирования СНсФВ, в основе которой лежит коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) [8]. Результаты ряда международных исследований с использованием инвазивных или неинвазивных методов диагностики подтверждают предположение о том, что КМД встречается значительно чаще, чем это было установлено ранее, в том числе у пациентов с СНсФВ [9]. V.L. Murthy и соавт. установили, что у 53% пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий (КА) и ангинозными болями выявляются признаки стресс-индуцируемой ишемии миокарда [10]. Согласно данным метаанализа 56 исследований

с участием 14 427 пациентов, доля пациентов с КМД в общей популяции составляла 41% [9], а у пациентов с СНсФВ распространенность КМД возрастала до 75–85% [11, 12].

Резерв миокардиального кровотока (myocardial flow reserve, MFR), количественно определяемый как отношение гиперемизированного миокардиального кровотока к кровотоку в покое, является функциональной мерой ишемии крупных и мелких сосудов, а при отсутствии окклюзирующего поражения субэпикардиальных КА – маркером КМД [13]. В настоящее время магнитно-резонансная томография сердца и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) являются одними из основных методов для диагностики КМД, но их использование для оценки параметров перфузии миокарда не нашло широкого применения в клинической практике из-за сложности методов и высокой стоимости [14, 15]. Другим методом определения абсолютных показателей перфузии является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда [16]. Эта методика связана с появлением нового класса гамма-камер, оснащенных полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT). При этом метод, наравне с ПЭТ, в достаточной степени апробирован и валидизирован, а также является более доступным для визуализации микроциркуляторных изменений коронарного русла [17]. Однако прогностическая роль MFR и MBF параметров, полученных с помощью CZT-детекторов, на стратификацию риска прогрессирования СНсФВ до сих пор не оценивалась.

Целью исследования являлось изучение роли параметров миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока у пациентов с СНсФВ и необструктивным поражением КА в стратификации риска прогрессирования СНсФВ в течение 12 месяцев наблюдения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: 1) необструктивное (<50%) поражение КА; 2) фракция выброса ЛЖ  $\geq 50\%$ , измеренная с помощью эхокардиографии; 3) диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ/повышенное давление наполнения левого желудочка по данным эхокардиографии; 4) синусовый ритм; 5) NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл; 6) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) перенесенный ранее инфаркт миокарда; 2) плановая коронарная реваскуляризация и (или) предшествующая реваскуляризация КА; 3) систолическое артериальное давление  $> 160$  мм рт. ст.; 4) симптоматическая гипотензия со средним систолическим АД  $< 90$  мм рт. ст.; 5) атрио-вентрикулярная блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла; 6) персистирующая или хроническая фибрилляция и (или) трепетание предсердий; 7) недостаточность или стеноз клапанов сердца  $\geq$  II степени; 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 9) перенесенная ранее тромбоземболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией  $\geq 45$  мм рт. ст.; 10) тяжелая форма бронхиальной астмы и (или) хронической обструктивной болезни легких; 11) патология щитовидной железы; 12) скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI  $< 30$  мл/мин/м<sup>2</sup>; 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 сут до включения в исследование; 17) ожирение (индекс массы тела  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>); 18) жизнеугрожающие неконтролируемые аритмии.

Подготовка к коронарной компьютерной томографической ангиографии проводилась по стандартному протоколу и включала прием бета-адреноблокаторов и преднизолона, отказ от напитков и пищи с кофеином, исключался прием глюкофажа (метформина), виагры, обезболивающих (адвила или мотрина) и других лекарственных препаратов. Кроме того, пациенты были проинструктированы о противопоказаниях процедуры, связанными с аллергическими реакциями, беременностью и заболеванием почек. Перед каждым сканированием оценивали частоту сердечных сокращений и артериальное давле-

ние. Все пациенты получали 0,5 мг нитроглицерина сублингвально.

Для сканирования с контрастным усилением 70–90 мл неионогенного контрастного вещества (йопамидол 370 мг, Bracco Diagnostics, Италия) вводили внутривенно через кубитальный катетер 18G со скоростью 5–5,5 мл/с с последующим введением 60 мл 0,9%-го NaCl. Для анализа набора данных использовались осевые изображения, криволинейные многоплоскостные и поперечные преобразования, а также проекции максимальной интенсивности тонких плит. Все исследования анализировались на гибридном компьютерном томографе (Advantage Workstation 4.6, GE Healthcare, США). Согласно модифицированной классификации Ассоциации кардиологов, коронарные артерии подразделяли на 16 сегментов [18].

Подготовка пациентов к динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда, протокол исследования, запись и обработка статических и динамических скинтиграфических данных изложены в предыдущих работах [16]. 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 <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изотонитрил (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозировке 260–444 МБк. Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали стресс-агент аденозинтрифосфат, который вводили внутривенно при помощи 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, Milwaukee, WI, США), оснащенном гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридами детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT). Общая эффективная лучевая нагрузка исследования (покой и фармакологический стресс-тест) составила  $\sim 6,25$  мЗв.

Полученные скинтиграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Израиль). Оценку миокардиальной перфузии, кровотока и резерва осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения Corridor 4DM SPECT и 4DM Reserve v.2015 (INVIA, Ann Arbor, MI, США). Для обработки количественных характеристик ис-



пользовали модель Net Retention с применением коррекции аттенюации.

По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score (SSS) – сумма баллов при нагрузке, Summed Rest Score (SRS) – сумма баллов в покое, Summed Difference Score (SDS) – разница между нагрузкой и покоем, а также количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow (stress-MBF) – миокардиальный кровоток при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow (rest-MBF) – миокардиальный кровоток в покое, Myocardial Flow Reserve (MFR) – резерв миокардиального кровотока.

Для выполнения двухмерной трансторакальной эхокардиографии использовался ультразвуковой аппарат Philips Affiniti 70. Все исследования проводились одним высококвалифицированным специалистом. Оценка ДД ЛЖ основывалась на четырех основных показателях: ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка (lateral  $e'$ ), среднее отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца ( $E/e'$ ), индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации [19]. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась при наличии  $\geq 3$  аномальных значений показателей. Систолическая глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) оценивалась с помощью 2D-speckle tracking.

Образцы крови получены путем венопункции. Адекватные образцы центрифугировались, отделялась сыворотка, которая хранилась при температуре  $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$  с одним циклом замораживания–оттаивания. Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора Biomedica (Австрия). Неблагоприятные исходы течения СНсФВ определяли как время до появления новых или ухудшения симптомов/признаков СН, госпитализации в связи с декомпенсацией СНсФВ или смерти.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Данные представляли в виде медианы интерквартильного размаха  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ . Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний

точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц  $2 \times 2$ ). Для выявления предикторов неблагоприятного течения СНсФВ использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился многофакторный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 12 мес наблюдения пациенты ретроспективно были разделены на две группы: в группу 1 ( $n = 11$ ) вошли больные с неблагоприятным течением СНсФВ, в группу 2 ( $n = 47$ ) – с благоприятным (табл. 1). Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, зарегистрированные в течение периода наблюдения, представлены на рис. 1.

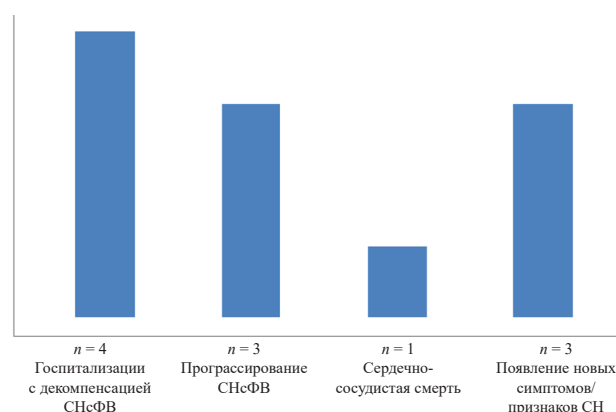


Рис. 1. Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес наблюдения

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы, кроме значений натрийуретического пептида ( $p < 0,001$ ). В группе 1 уровень NT-proBNP был выше в 3,8 раза, чем в группе 2 (284,5 [183,42; 716,73] и 1071,4 [272,4; 2168,1] пг/мл соответственно).

У пациентов с неблагоприятным течением СНсФВ абсолютная величина GLS была ниже на 27,1% ( $p = 0,003$ ), чем у больных с благоприятным ( $-14,5$  [12; 18,9]% и  $-19,9$  [14; 21,4]% соответственно;  $p = 0,003$ ). Septal  $e'$  было ниже на 23,6% ( $p = 0,008$ ) в группе 1, чем в группе 2 (5,5 [4,9; 6,7] против 7,2 (6,9; 8,01) см соответственно). Значения  $E/e'$  на 14,7% ( $p = 0,041$ ) и LAVI на 17,8 ( $p = 0,021$ ) были выше у пациентов с неблагоприятными исходами СНсФВ, чем у больных с благоприятным течением патологии (табл. 2).

Таблица 1

| Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от характера течения СНсФВ |                         |                         |          |
|---|-------------------------|-------------------------|----------|
| Параметр  | Группа 1, <i>n</i> = 11 | Группа 2, <i>n</i> = 48 | <i>p</i> |
| Возраст, годы, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )  | 62 (54,0; 67,0)         | 60,0 (53,0; 68,0)       | 0,124    |
| Мужчины, <i>n</i> (%)   | 7 (63,6)                | 29 (60,4)               | 0,912    |
| Индекса массы тела, кг/м <sup>2</sup> , <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                 | 32,4 (29,9; 34,8)       | 30,19 (27,8; 33,3)      | 0,174    |
| Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)   | 8 (72,7)                | 32 (66,7)               | 0,257    |
| Сахарный диабет, <i>n</i> (%)   | 3 (27,3)                | 14 (29,2)               | 0,863    |
| ХОБЛ, <i>n</i> (%)  | 2 (18,2)                | 11 (22,9)               | 0,315    |
| Курение, <i>n</i> (%)   | 3 (27,3)                | 10 (20,8)               | 0,311    |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                       | 69,8 (57,0; 78,5)       | 71,0 (59,0; 81,0)       | 0,745    |
| Общий холестерин, ммоль/л, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                              | 4,34 (3,76; 5,23)       | 4,67 (3,98; 5,54)       | 0,976    |
| HbA1c, %, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )   | 5,7 (5,2; 6,8)          | 5,4 (5,3; 6,9)          | 0,721    |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                                       | 3,19 (1,78; 3,65)       | 1,65 (1,99; 3,34)       | 0,457    |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                                       | 1,07 (0,85; 1,31)       | 1,06 (0,96; 1,26)       | 0,896    |
| Триглицериды, ммоль/л, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                                  | 1,69 (1,23; 1,97)       | 1,67 (1,22; 1,92)       | 0,235    |
| Гемоглобин, г/дл, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                                       | 133 (127; 143)          | 135 (128; 142)          | 0,675    |
| Калий, ммоль/л, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )   | 4,56 (4,01; 5,12)       | 4,87 (4,43; 5,21)       | 0,346    |
| Фибриноген, г/л, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )  | 3,27 (3,14; 3,14)       | 3,17 (2,86; 3,43)       | 0,844    |
| NT-proBNP, пг/мл, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )                                       | 1701,4 (272,4; 2168,1)  | 284,5 (183,4; 716,7)    | <0,001   |

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

| Эхокардиографические параметры в зависимости от характера течения СНсФВ, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ) |                         |                         |          |
|--|-------------------------|-------------------------|----------|
| Параметр   | Группа 1, <i>n</i> = 11 | Группа 2, <i>n</i> = 48 | <i>p</i> |
| Фракция выброса левого желудочка, %  | 59,5 (56; 62,5)         | 61 (59; 64)             | 0,456    |
| Конечный систолический размер, мм  | 43 (38; 47)             | 41,5 (36,5; 45,5)       | 0,544    |
| Конечный диастолический размер, мм   | 56,0 (49,5; 59,0)       | 54,5 (47,5; 57,5)       | 0,398    |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>   | 99,0 (88,5; 112,5)      | 97 (85,5; 109,5)        | 0,276    |
| Отношение E/A  | 1,04 (0,79; 1,34)       | 0,99 (0,74; 1,2)        | 0,516    |
| Lateral e', см/м   | 5,5 (4,9; 6,7)          | 7,2 (6,9; 8,01)         | 0,008    |
| TR, 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 <sup>2</sup>   | 38,3 (35,7; 51,1)       | 31,48 (29,5; 47,9)      | 0,021    |
| Глобальная продольная деформация ЛЖ, %   | –14,5 (–12; –18,9)      | –19,9 (14; 21,4)        | 0,003    |

Примечание. 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'; ИММ – индекс массы миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ЛПИ – индексированный объем левого предсердия; TR – пиковая скорость трикуспидальной регургитации; lateral e' – ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка.

Полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ достоверно не различались в исследуемых группах. Значения MFR были ниже в группе 1 на 45,4% ( $p < 0,001$ ), чем в группе 2 (1,19 [0,86; 1,55] vs 2,18 [1,7; 2,55] соответственно). Значение миокардиального кровотока в условиях функционального покоя у больных с неблагоприятным течением СНсФВ на 23,6% превышало таковое значение в группе с благоприятным течением патологии ( $p = 0,046$ ), тогда как величина стресс-индуцированного миокардиального кровотока в группе 1 была ниже на 28,2% ( $p = 0,014$ ), чем в группе 2 (табл. 3).

Уровни MFR и rest-MBF коррелировали с уровнем NT-proBNP ( $r = -0,368$ ;  $p = 0,007$  и  $r = 0,354$ ;  $p = 0,042$  соответственно). Значения MFR также коррелировали с индексированным объемом левого предсердия ( $r = -0,464$ ;  $p = 0,001$ ) и ранней диастолической скоростью движения боковой стенки левого желудочка e' ( $r = 0,314$ ;  $p = 0,012$ ) и GLS ( $r = 0,504$ ;  $p = 0,009$ ), а rest-MBF в покое коррелировало с E/e' ( $r = 0,512$ ;  $p = 0,002$ ).

При проведении многофакторного регрессионного анализа уровни NT-proBNP (ОШ 3,23; 95%-й ДИ 1,76–6,78;  $p = 0,008$ ), GLS (ОШ 2,27; 95%-й ДИ 1,15–

4,65;  $p = 0,012$ ) и MFR (ОШ 8,09; 95%-й ДИ 5,12–19,98;  $p < 0,001$ ) оказались независимыми предикторами неблагоприятного течения СНсФВ. По данным ROC-анализа, уровни 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 неблагоприятных исходов (рис. 2, а). При сравнении ROC-кривых

не было выявлено различий в отношении прогностической значимости предикторов ( $p = 0,953$ ) (рис. 2). Однако комбинированное определение NT-proBNP с MFR обладало большей значимостью (AUC 0,935;  $p < 0,001$ ) в стратификации риска по сравнению с мономаркерной моделью (рис. 3), тогда как добавление GLS (AUC = 0,885;  $p = 0,570$ ) значительно не увеличивало прогностическую ценность анализа.

Таблицы 3

| Параметры резерва коронарного кровотока и миокардиального кровотока в зависимости от характера течения СНсФВ, Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ) |                   |                   |        |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| Параметр   | Группа 1, n = 11  | Группа 2, n = 48  | p      |
| 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 |
| SSS  | 3 (0; 4)          | 2 (0; 4)          | 0,563  |
| SRS  | 0 (0; 1)          | 0 (0; 2)          | 0,423  |
| SDS  | 2 (2; 3)          | 1 (0; 3)          | 0,221  |

Примечание. MFR – глобальный резерв миокардиального кровотока; стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: SSS – сумма баллов при нагрузке, SRS – сумма баллов в покое, SDS – разница между нагрузкой и покоем.

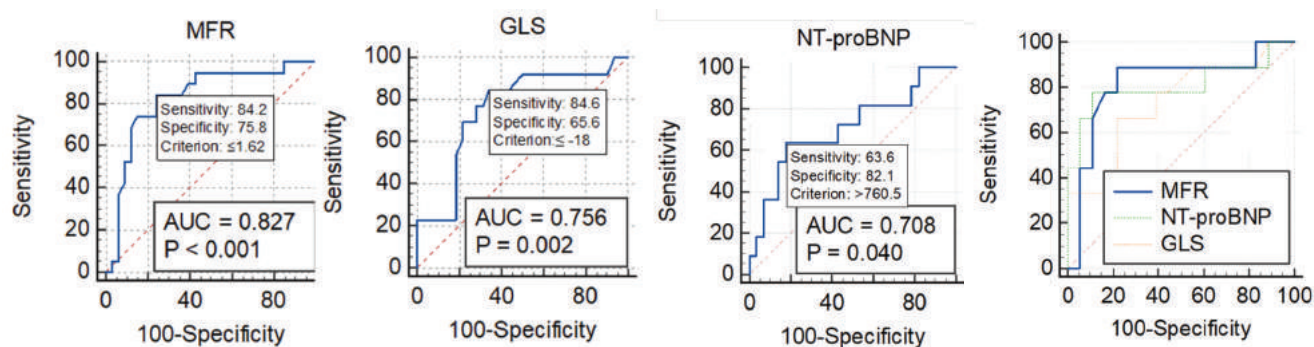


Рис. 2. Чувствительность и специфичность значений MFR, NT-proBNP и GLS в стратификации риска неблагоприятного течения СНсФВ пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий (ROC-анализ)

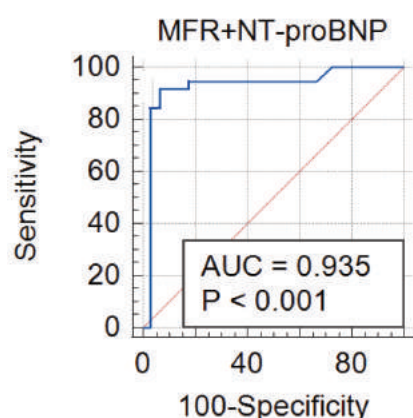


Рис. 3. Комбинированное определение MFR и NT-proBNP в стратификации риска неблагоприятного течения СНсФВ пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий (ROC-анализ)

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты последних исследований показали, что КМД может играть важную роль в патогенезе СНсФВ [12, 20], возможно потому, что нарушение перфузии вызывает повреждение кардиомиоцитов. Это приводит к снижению функционального резерва сердца [21–24] и развитию фиброза миокарда [16]. Несмотря на убедительные доказательства в поддержку КМД, только в нескольких исследованиях оценивалась ее роль в качестве предиктора неблагоприятного течения СНсФВ [15–19, 25, 26], и только в одном исследовании было установлено, что снижение MFR, по данным динамической ОФЭКТ, было независимым предиктором высокого риска серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE) [27].

Результаты исследований COURAGE и ISCHEMIA показали, что реваскуляризация коро-

нарных артерий не была связана со значительным снижением частоты MACE [28, 29]. Первое международное исследование COVADIS представило новые доказательства того, что наличие КМД является важной проблемой и предвещает высокий риск MACE [30]. Позже было установлено, что нарушение MFR связано с повышенным риском смертности от всех причин и развитием MACE [31]. J. Schroder и соавт. показали, что КМД, оцененная с помощью доплер-эхокардиографии как резерв скорости коронарного кровотока в передней нисходящей артерии, также была связана с повышенным риском повторной госпитализации по поводу стенокардии и смертности от всех причин [32]. S. Kato и соавт. получили и проанализировали данные MFR, оцененные с помощью магнитно-резонансной томографии, у 163 пациентов с СНсФВ (73 ± 9 лет; 86 [53%] женщин). Значения MFR были значительно ниже у больных с СНсФВ и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, чем у пациентов без них (1,93 ± 0,38 против 2,67 ± 0,52;  $p < 0,001$ ) и являлись предиктором сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН [33]. При этом были обнаружены значимые отрицательные корреляции между MFR и глобальной окружной деформацией ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ), глобальной продольной деформацией ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,001$ ), продольной деформацией правого желудочка ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,001$ ) и уровнями BNP в сыворотке ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,001$ ) [34].

A. Ahmad и соавт. показали, что выраженность микроциркуляторных нарушений обратно пропорциональна давлению наполнения ЛЖ, в особенности при физической нагрузке [22]. В другом исследовании, включавшем пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца с сохраненной ФВ ЛЖ, которым была проведена ПЭТ, снижение MFR было связано с наличием диастолической дисфункцией (ОШ 2,58; 95%-й ДИ 1,22–5,48) и высоким риском госпитализации по причине декомпенсации СНсФВ (ОШ 2,47; 95%-й ДИ 1,09–5,48) [17]. Пациенты со сниженными уровнями MFR, по данным ПЭТ, и диастолической дисфункцией продемонстрировали более чем пятикратное увеличение риска госпитализации по причине декомпенсации СНсФВ ( $p < 0,001$ ). Однако J.H. Lam и соавт. не обнаружили связи между эхокардиографическими показателями диастолической функции левого желудочка и КМД, оцененной с помощью контрастной эхокардиографии миокарда в покое [34]. Еще в одном исследовании, включавшем пациентов с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <35%) и необструктивной ишемической болезнью сердца, параметры MFR были связаны со значениями E/e' [35].

Мы впервые продемонстрировали, что пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ имели более низкие значения MFR по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, вероятно, обусловленные более выраженными изменениями микрососудистого русла. Уровни MFR и rest-MBF коррелировали с уровнем NT-proBNP ( $r = -0,368$ ;  $p = 0,007$  и  $r = 0,354$ ;  $p = 0,042$  соответственно). Значения MFR также коррелировали с индексированным объемом левого предсердия ( $r = -0,464$ ;  $p = 0,001$ ) и ранней диастолической скоростью движения боковой стенки левого желудочка e' ( $r = 0,314$ ;  $p = 0,012$ ) и GLS ( $r = 0,504$ ;  $p = 0,009$ ), а rest-MBF в покое коррелировало с E/e' ( $r = 0,512$ ;  $p = 0,002$ ).

Это говорит о том, что факторы, склоняющие чашу весов в сторону повреждения кардиомиоцитов у пациентов с имеющейся КМД, могут ухудшать миокардиальную механику и повышать риск прогрессирования СНсФВ даже при необструктивном поражении КА. В частности, КМД приводит к снижению биодоступности оксида азота, а усиление передачи сигналов профибротических цитокинов может способствовать уменьшению коронарного микрососудистого разрежения и усилению миокардиального фиброза, наблюдаемому при СНсФВ [17]. Такое взаимодействие нарушений может синергизировать ригидность сосудов и желудочков при КМД [36].

С одной стороны, у больных с КМД диффузный фиброз миокарда приводит к эндотелий-зависимому повышению периферического сосудистого сопротивления и увеличению кровотока в покое. С другой стороны, КМД, связанная с хроническим системным воспалением, может способствовать периартериальному фиброзу и микрососудистому разрежению, приводя к снижению stress-MBF [37]. Корреляция динамических показателей ОФЭКТ с биомаркером объемной перегрузки – NT-proBNP и показателями диастолической функции свидетельствует о более тесной связи между этими процессами, в частности, о патогенезе СНсФВ [8]. К тому же нами установлено, что уровни NT-proBNP (ОШ 3,23;  $p = 0,008$ ), GLS (ОШ 2,27;  $p = 0,012$ ) и MFR (ОШ 8,09;  $p < 0,001$ ) являлись независимыми предикторами неблагоприятного течения СНсФВ. По данным ROC-анализа, уровни 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 неблагоприятных исходов. Однако комбинированное определение 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



(AUC = 0,885;  $p = 0,570$ ) значимо не увеличивало прогностическую ценность анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровни NT-proBNP, GLS и MFR могут использоваться в качестве неинвазивных маркеров неблагоприятного течения СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением КА, при этом комбинированное определение NT-proBNP и MBF обладает большей прогностической значимостью в стратификации риска неблагоприятного течения данной патологии в течение 12 мес наблюдения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Roger V.L. Epidemiology of heart failure. a contemporary perspective. *Circulation Research*. 2021;128(10):1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
- Clark K.A.A., Velazquez E.J. Heart failure with preserved ejection fraction: Time for a reset. *JAMA*. 2020;324(15):1506–1508. DOI: 10.1001/jama.2020.15566.
- Chan D.Z.L., Kerr A.J., Rob N. Doughty. Temporal trends in the burden of heart failure. *Intern. Med. J*. 2021;51(8):1212–1218. DOI: 10.1111/imj.15253.
- Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C., Coutts A., Wilde K., Burton C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19(9):1095–1004. DOI: 10.1002/ejhf.822.
- Lesyuk W., Kriza C., Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2018;18(1):74. DOI: 10.1186/s12872-018-0815-3.
- Wintrich J., Kindermann I., Ukena C., Selejan S., Werner C., Maack C. et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. *Clin. Res. Cardiol*. 2021;109(9):1079–1098. DOI: 10.1007/s00392-020-01633-w.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Tona F., Montisci R., Iop L., Civieri G. Role of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021;22(1):97–104. DOI: 10.31083/j.rcm.2021.01.277.
- Mileva N., Nagumo S., Mizukami T., Sonck J., Berry C., Gallinoro E. et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm 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.
- Murthy V.L., Naya M., Taqueti V.R., Foster C.R., Gaber M., Hainer J. et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- Rush C.J., Berry C., Oldroyd K.G. et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1130–1143. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1825.
- Shah S.J., Lam C.S.P., Svedlund S., Saraste A., Hage C., Tan R.S. et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *European Heart Journal*. 2018;39(37):3439–3450. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531.
- Taqueti V.R., Di Carli M.F. Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease. *Curr. Opin. Cardiol*. 2016;31(6):662–669. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000339.
- Ong P., Safdar B., Seitz A., Hubert A., Beltrame J.F., Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc. Res*. 2020;116(4):841–855. DOI: 10.1093/cvr/cvz339.
- Driessen R.S., Raijmakers P.G., Stuijzand W.J., Knaapen P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2017;33(7):1021–1031. DOI: 10.1007/s10554-017-1084-4.
- 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.
- Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., Boshchenko A.A., Baev A.E., Andreev S.L. et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *J. Nucl. Cardiol*. 2022June;29(3):1051–1063. DOI: 10.1007/s12350-020-02395-8
- Austen W.G., Edwards J.E., Frye R.L., Gensini G.G., Gott V.L., Griffith L.S. 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(4):5–40. DOI: 10.1161/01.cir.51.4.5
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. 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(12):1321–1360. DOI: 10.1093/ehjci/jew082.
- Yang J.H., Obokata M., Reddy Y.N., Redfield M.M., Lerman A., Borlaug B.A. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2020;22(3):432–441. DOI: 10.1002/ejhf.1671.
- Obokata M., Reddy Y.N., Melenovsky V., Kane G.C., Olson T.P., Jarolim P. et al. Myocardial injury and cardiac reserve in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;72(1):29–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.039.
- Ahmad A., Corban M.T., Toya T., Verbrugge F.H., Sara J.D., Lerman L.O. et al. Coronary microvascular dysfunction is as-

- sociated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(5):765–772. DOI: 10.1002/ejhf.2010.
23. Sinha A., Rahman H., Webb A., Shah A.M., Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal.* 2021;42(43):4431–4441. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab653.
  24. Mohammed S.F., Hussain S., Mirzoyev S.A., Edwards W.D., Maleszewski J.J., Redfield M.M. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(6):550–559. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
  25. Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Shimokawa H., Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc. Research.* 2022;116(4):856–870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006.
  26. Zhou W., Lee J.C.Y., Leung S.T., Lai A., Lee T.F., Chiang J.B. et al. Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021;14(3):602–611. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.09.034.
  27. Liga R., Neglia D., Kusch A., Favilli B., Giorgetti A., Gimelli A. Prognostic role of dynamic CZT imaging in CAD patients: interaction between absolute flow and CAD burden. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15(3):540–542. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.09.030.
  28. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(15):1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
  29. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Boden W.E. et al. ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(15):1395–1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922.
  30. Shimokawa H., Suda A., Takahashi J., Berry C., Camici P.G., 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. *Eur. Heart J.* 2021;42(44):4592–4600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab282.
  31. 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.
  32. 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. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2021;23(1):112. DOI: 10.1186/s12968-021-00807-3.
  33. Lam J.H., Quah J.X., Davies T., Boos C.J., Nel K., Anstey C.M. 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):1199–1204. DOI: 10.1111/echo.14794.
  34. Snoer M., Monk-Hansen T., Olsen R.H., Pedersen L.R., Nielsen O.W., Rasmussen H. et al. Coronary flow reserve as a link between diastolic and systolic function and exercise capacity in heart failure. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2013;14(7):677–683. DOI: 10.1093/ehjci/jes269.
  35. Crea F., Bairey Merz C.N., Beltrame J.F., Kaski J.C., Ogasawa H., Ong P., Sechtem U., Shimokawa H., Camici P.G. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur. Heart J.* 2017;38(7):473–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw461.
  36. Filali Y., Kesäniemi A., Ukkola O. Soluble ST2, a biomarker of fibrosis, is associated with multiple risk factors, chronic diseases and total mortality in the OPERA study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2021;81(4):324–331. DOI: 10.1080/00365513.2021.1904518.

## Информация об авторах

**Копьева Кристина Васильевна** – канд. мед. наук, 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** – аспирант, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, maltseva.alina.93@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1311-0378>

**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>

**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>

**Солдатенко Михаил Владимирович** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, able99@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9886-0695>

**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 РАН, г. Томск, konstzav@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

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

Поступила в редакцию 08.09.2022;  
одобрена после рецензирования 10.10.2022;  
принята к публикации 11.10.2022