

УДК 616.12-008.46:612.172
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-88-97>

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: роль микроваскулярной дисфункции

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить взаимосвязь между коронарной микроваскулярной дисфункцией (КМД), биомаркерами фиброза и миокардиального ремоделирования (растворимый ST2 (sST2) и фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), NT-proBNP), параметрами диастолической дисфункции (ДД) и наличием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией (СНсФВ) у симптоматичных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий (КА) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 62 (56; 67)%. Необструктивное поражение КА было подтверждено компьютерной коронарной ангиографией. С помощью динамической CZT-SPECT оценивали параметры миокардиального кровотока в состоянии покоя (rest-MBF) и стресса (stress-MFR) и резерва коронарного кровотока (CFR). Сывороточные уровни сердечных биомаркеров измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Всем пациентам проводилась двухмерная трансторакальная эхокардиография для оценки параметров ДД.

Результаты. Сниженный CFR определяли как $CFR \leq 2$. Таким образом, КМД диагностировали на основании сниженного CFR при отсутствии окклюзирующего поражения КА. Распределение пациентов проводилось по значениям CFR: группа 1 включала больных с сохраненным CFR (>2 , $n = 35$), группа 2 – со сниженным CFR (≤ 2 , $n = 24$). В 87,5% случаев у больных с КМД была диагностирована СНсФВ, тогда как у больных без КМД – только в 51,4% ($p < 0,0001$). Значения CFR коррелировали с объемом левого предсердия ($r = -0,527$; $p = 0,001$), отношением E/A ($r = -0,321$; $p = 0,012$) и E/e' ($r = -0,307$; $p = 0,021$). На основании ROC-анализа уровни $sST2 \geq 31,304$ нг/мл (AUC = 0,730; $p = 0,004$) и $NT-proBNP \geq 0,034$ пг/мл (AUC = 0,815; $p = 0,034$) были определены как пороговые значения для диагностики КМД у пациентов с необструктивным поражением КА.

Заключение. КМД может играть важную роль в патогенезе развития СНсФВ. Значения CFR коррелировали с параметрами ДД, а снижение CFR было связано с гиперэкспрессией сердечных биомаркеров фиброза и ремоделирования. Уровни sST2 и NT-proBNP могут использоваться в качестве маркеров неинвазивной диагностики КМД.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция, коронарный резерв, миокардиальный кровоток, микрососудистая дисфункция

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

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом президента Российской Федерации (МК-4257.2022.3).

Соответствие принципам этики. Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до их включения в данное исследование. Исследование одобрено локальным комитетом по этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 204 от 18.11.2020).

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

Для цитирования: Копьева К.В., Мочула А.В., Мальцева А.Н., Гракова Е.В., Шипулин В.В., Гусакова А.М., Завадовский К.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: роль микроваскулярной дисфункции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):88–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-88-97>.

Heart failure with preserved ejection fraction: the role of microvascular dysfunction

Kopeva K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., Grakova E.V., Shipulin V.V., Gusakova A.M., Zavadovsky K.V.

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

ABSTRACT

Aim. To evaluate the relationship between coronary microvascular dysfunction (CMD), biomarkers of cardiac fibrosis and cardiac remodeling (soluble ST2 (sST2), fibroblast growth factor-23 (FGF-23), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and NT-proBNP), parameters of diastolic dysfunction (DD), and the presence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in symptomatic patients.

Materials and methods. Study participants were 59 patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD) and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) of 62 (56; 67) %. Non-obstructive CAD was verified by coronary computed tomography angiography. Stress- and rest-myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR) parameters were evaluated by CZT SPECT. Serum levels of cardiac biomarkers were measured by the enzyme immunoassay. Two-dimensional transthoracic echocardiography was used to assess DD parameters.

Results. Decreased CFR was defined as $CFR \leq 2$. Therefore, CMD was defined as the presence of decreased CFR in the absence of flow-limiting CAD. Distribution of patients was performed by CFR values: group 1 included patients with preserved CFR (>2 , $n = 35$), and group 2 encompassed patients with decreased CFR (≤ 2 , $n = 24$). In 87.5% of cases, patients with CMD were diagnosed with HFpEF, whereas in patients with preserved CFR, heart failure was diagnosed only in 51.4% of cases ($p < 0.0001$). CFR values were correlated with the left atrial volume ($r = -0.527$; $p = 0.001$), E / A ratio ($r = -0.321$, $p = 0.012$), and E / e' ($r = -0.307$; $p = 0.021$). Following the ROC analysis, the levels of $sST2 \geq 31.304$ ng / ml (AUC = 0.730; $p = 0.004$) and $NT-proBNP \geq 0.034$ pg / ml (AUC = 0.815; $p = 0.034$) were identified as cut-off values for the presence of CMD in patients with non-obstructive CAD.

Conclusion. The obtained data suggest that CMD may play an essential role in HFpEF. The values of CFR were correlated with DD parameters, and decreased CFR was associated with overexpression of biomarkers of cardiac fibrosis and cardiac remodeling. Serum levels of sST2 and NT-proBNP were identified as cut-off values for the presence of CMD in patients with non-obstructive CAD.

Keywords: heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, diastolic dysfunction, coronary flow reserve, myocardial blood flow, microvascular dysfunction

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 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 of Tomsk NRMC (Protocol No. 204 of 18.11.2020).

For citation: Kopeva K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., Grakova E.V., Shipulin V.V., Gusakova A.M., Zavadovsky K.V. Heart failure with preserved ejection fraction: the role of microvascular dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):88–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-88-97>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) остается малоизученным клиническим синдромом, несмотря на ее растущую распространенность во всем мире [1, 2]. При этом недостаточное понимание патофизиологии данного состояния отражает отсутствие эффективной таргетной терапии [3, 4]. Недавние исследования показали, что коронарная микроваскулярная дисфункция (КМД) может являться одной из возможных причин развития и прогрессирования СНсФВ [5, 6].

Резерв коронарного кровотока (CFR), определяемый как количественное отношение кровотока гиперемизированного миокарда к кровотоку в покое, отражает функциональную ишемию крупных и мелких сосудов, а при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (КА) является маркером КМД [7]. С недавним появлением нового класса гамма-камер, оснащенных кадмий-цинк-теллурид (cadmium-zinc-telluride, CZT) полупроводниковыми детекторами, стали доступны измерения CFR с помощью неинвазивной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [8, 9]. Этот метод измерения кровотока достаточно протестирован и валидизирован, и может быть более доступным способом визуализации коронарных микроциркуляторных изменений [10] помимо комплексной клинической оценки и традиционных тестов для оценки стресс-индуцированной ишемии [11].

Потенциальные механизмы КМД являются гетерогенными и включают нарушение функции эндотелия, системное воспаление, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и т.д. [12–16]. Более того, все эти процессы вызывают адгезию и инфильтрацию моноцитов и стимуляцию интегрированных макрофагов, которые способствуют дифференцировке миофибробластов и в конечном итоге секреции коллагена, что приводит к внеклеточному фиброзу и ремоделированию сердца [10, 11, 13–15]. Таким образом, КМД может играть важную роль в повышенном давлении наполнения левого желудочка (ЛЖ), развитии диастолической дисфункции и патофизиологии СНсФВ в целом [7, 16].

Целью исследования являлась оценка взаимосвязи КМД с биомаркерами фиброза и миокардиального ремоделирования (растворимый ST2 (sST2) и фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), NT-proBNP), параметрами диастолической дисфункции (ДД) и наличием СНсФВ у симптоматических пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 204 от 18.11.2020). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до их включения в данное исследование.

Исследуемая популяция. С декабря 2020 г. по январь 2022 г. в исследование были включены 59 пациентов (39 мужчин, средний возраст 65,0 [58,0; 69,0] лет). Все пациенты до включения в исследование не получали оптимального медикаментозного лечения. Критерии включения: 1) не obstructивное (<50%) поражение КА; 2) фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$, измеренная с помощью эхокардиографии; 3) ДД ЛЖ/повышенное давление наполнения левого желудочка по данным эхокардиографии; 4) синусовый ритм; 5) 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 АД > 160 мм рт. ст.; 4) симптоматическая гипотензия со средним систолическим АД менее 90 мм рт. ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла; 6) персистирующая или хроническая фибрилляция и (или) трепетание предсердий; 7) недостаточность или стеноз клапанов сердца 2-й и более степени; 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия; 9) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией 45 мм рт. ст. и более; 10) тяжелая форма бронхиальной астмы и (или) хроническая обструктивная болезнь легких; 11) патология щитовидной железы; 12) скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) менее 30 мл/мин/м²; 13) печеночная недостаточность класса C по Чайлду – Пью; 14) острые и хронические воспалительные заболевания сердца; 15) уровень гемоглобина менее 100 г/дл; 16) инсульт или транзиторная ишемическая церебральная атака в течение 90 сут до включения в исследование; 17) ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²); 18) жизнеугрожающие неконтролируемые аритмии.

Эхокардиография. Для выполнения двухмерной трансторакальной эхокардиографии использовался ультразвуковой аппарат Philips Affiniti 70. Все исследования проводились одним высококвалифицированным специалистом. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка основывалась на показателях: волна E, отношение E/A, septal e', среднее отношение E/e', индексированный объем левого

предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации [17].

Компьютерная коронарная ангиография и динамическая ОФЭКТ. Динамическая CZT-ОФЭКТ и компьютерная коронарная томографическая ангиография (ККА) проводились с использованием гибридной системы (GE Discovery NM/CT 570C; GE Healthcare, США), оснащенной специальной кардиальной CZT гамма-камерой и 64-срезовым компьютерным томографом.

Динамическая ОФЭКТ. Подготовка пациентов, протокол исследования, запись и обработка статических и динамических скинтиграфических данных изложены в предыдущих работах [9, 10]. Важно отметить, что 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 «99mTc-метокси-изобутил-изотонитрил» (99mTc-МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозировке 260–444 МБк [18]. Перед первым динамическим исследованием была проведена низкодозовая компьютерная томография (напряжение трубки 100 кВ, ток трубки 20 мА, время вращения 0,8 с, шаг спирали 0,969 : 1, толщина среза 5 мм) для оценки расположения сердца.

Фармакологический стресс-тест проводили по стандартному 4-минутному протоколу [18]. 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. Во время исследования после 2-минутного внутривенного введения аденозина вводили дозу 99mTc-Sestamibi (3 МБк × кг⁻¹) и начинали сбор динамических данных в режиме сканирования за 610 с непосредственно перед введением радиофармпрепарата. Инфузию аденозина продолжали еще в течение 2 мин.

Для коррекции аттенуации выполняли низкодозную компьютерную томографию органов грудной клетки. Все исследования были выполнены на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США), оснащенный гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами. Общая эффективная лучевая нагрузка исследования (покой и фармакологический стресс-тест) составила ~6,25 мЗв.

Полученные скинтиграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Naifa, 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 применяли модель Net Retention с использованием коррекции аттенуации [19].

По данным ОФЭКТ 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, Coronary Flow Reserve (CFR) – резерв коронарного кровотока.

Компьютерная коронарная ангиография. Подготовка к ККА проводилась по стандартному протоколу и включала прием бета-адреноблокаторов и преднизолона, отказ от напитков и пищи с кофеином, исключался прием глюкофажа (метформин), виагры, обезболивающих и других препаратов (адвил или мотрин). Кроме того, пациенты были проинструктированы о противопоказаниях процедуры, связанных с аллергическими реакциями, беременностью и заболеванием почек. Перед каждым сканированием оценивали частоту сердечных сокращений и артериальное давление. 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% NaCl.

У пациентов с частотой сердечных сокращений 55 ударов в минуту и более использовалось спиральное сканирование с протоколом ретроспективной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), а у пациентов с частотой сердечных сокращений менее 55 – проспективный протокол регистрации ЭКГ. Параметры регистрации были следующими: напряжение трубки 120 кВ, ток трубки 300–600 мА с использованием модуляции ЭКГ с максимальным током трубки между фазами 40–80% и минимальным током трубки в остальных фазах.

Для анализа набора данных использовались осевые изображения, криволинейные многоплоскостные и поперечные преобразования, а также проекции максимальной интенсивности тонких плит. Все исследования анализировались на гибридном компью-

терном томографе (Advantage Workstation 4.6, GE Healthcare, США).

В случае ретроспективных сканов ККТА изображения были реконструированы на 75% сердечного цикла с толщиной среза 0,625 мм. В случаях артефактов сердечного ритма использовали другие окна реконструкции (10–90% цикла R-R). Согласно модифицированной классификации Ассоциации кардиологов, коронарные артерии подразделяются на 16 сегментов [20, 21].

Забор крови и биохимический анализ. Образцы были получены путем венопункции, адекватные образцы центрифугировались, отделялась сыворотка, которая хранилась при температуре -24°C с одним циклом замораживания-оттаивания. Сывороточные уровни sST2, NT-proBNP, FGF-23, MMP-9, TIMP-1 анализировали из того же образца крови с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, FGF-23 и TIMP-1, Biomedica, Австрия; Presage® Анализ ST2, Critical Diagnostics, Сан-Диего, Калифорния, США; MMP-9; eBioscience, США).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 пакета R, версия 2. Данные представляли в виде медианы и 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 ана-

лизе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. ROC-анализ использовали для определения значений cut off для диагностики КМД. Критический уровень значимости p -value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сниженный CFR определяли как $\text{CFR} \leq 2$. Таким образом, КМД диагностировали на основании сниженного CFR при отсутствии окклюзирующего поражения КА. Распределение пациентов проводилось по значениям CFR: группа 1 включала больных с сохраненным CFR (>2 , $n = 35$), группа 2 – со сниженным CFR ($\text{CFR} \leq 2$, $n = 24$). СНсФВ диагностировали в соответствии с рекомендациями ESC (2021) по диагностике и лечению острой и хронической СН [22]. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов не различались (табл. 1). Однако в 87,5% случаев у больных с КМД была диагностирована СНсФВ, тогда как у больных без КМД – только в 51,4% ($p < 0,0001$). Эхокардиографические параметры значимо не различались между группами (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, $Me (Q_{25}; Q_{75})$			
Показатель	Пациенты с КМД, $n = 24$	Пациенты без КМД, $n = 35$	p
Возраст, годы	60 (52; 66)	62 (59; 67,5)	0,451
Пол/мужчины, n (%)	14 (58,3)	23 (65,7)	0,767
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	29,55 (27,1; 30,7)	31,2 (28,0; 33,41)	0,180
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (83,3)	32 (91,4)	0,812
Сахарный диабет, n (%)	6 (25,0)	10 (28,6)	0,761
ХОБЛ, n (%)	3 (12,5)	5 (14,3)	0,824
Курение, n (%)	6 (25,0)	9 (25,8)	0,998
ХСН, n (%)	21 (87,5)	18 (51,5)	$<0,0001$
СКФ, $\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$	73,5 (59; 81)	69 (65; 79)	0,775
Общий холестерин, $\text{ммоль}/\text{л}$	4,15 (3,2; 5,98)	4,4 (3,6; 5,4)	0,874
ЛПНП, $\text{ммоль}/\text{л}$	1,79 (1,3; 3,34)	2,6 (1,8; 3,42)	0,606
ЛПВП, $\text{ммоль}/\text{л}$	1,36 (1,29; 1,78)	1,23 (1,06; 1,3)	0,239
Триглицериды, $\text{ммоль}/\text{л}$	1,5 (1,14; 2,23)	1,6 (1,25; 2,2)	0,815
Гемоглобин, $\text{г}/\text{дл}$	152 (144; 159)	143 (137; 153,5)	0,121
Калий, $\text{ммоль}/\text{л}$	4,3 (4,0; 5,2)	4,2 (3,9; 5,1)	0,981
НbA1c, %	5,8 (5,5; 7,6)	5,6 (5,3; 7,5)	0,091
СРБ, $\text{г}/\text{л}$	4,1 (3,6; 4,7)	5,2 (2,7; 10,1)	0,998
Фибриноген, $\text{г}/\text{л}$	3,3 (2,9; 3,4)	3,2 (2,7; 3,4)	0,934
Растворимый ST2, $\text{нг}/\text{мл}$	31,03 (27,03; 35,5)	25,0 (21,45; 31,15)	$<0,001$
NT-proBNP, $\text{пг}/\text{мл}$	318,0 (169,7; 2106,2)	196,8 (68,1; 510,4)	0,045
ММР-9, $\text{нг}/\text{мл}$	1538 (945,4; 1982)	1183 (720,9; 1725)	0,023
TIMP-1, $\text{нг}/\text{мл}$	230,2 (107,38; 285,8)	160,78 (58,66; 213,2)	0,012
FGF-23, $\text{нг}/\text{мл}$	0,683 (0,383; 0,999)	0,649 (0,5; 0,965)	0,565

Примечание. НbA1c – гликированный гемоглобин; FGF-23 – фактор роста фибробластов-23; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ); TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь.

Таблица 2

Эхокардиографические параметры, $Me (Q_{25}; Q_{75})$			
Показатель	Пациенты с КМД, $n = 24$	Пациенты без КМД, $n = 35$	p -value
Фракция выброса левого желудочка, %	65 (63; 66)	65 (64; 67)	0,531
Конечный диастолический размер, мм	32 (30; 33)	32 (31; 33)	0,886
Конечный систолический размер, мм	50,5 (48; 51)	50,5 (49; 51)	0,752
ИММ ЛЖ, г/м ²	91 (88; 95)	84 (79; 90)	0,159
Межжелудочковая перегородка, мм	10,2 (10; 11)	10,5 (10,5; 11)	0,371
Задняя стенка левого желудочка, мм	10 (10; 11)	10 (9,5; 10)	0,154
Е/А отношение	0,98 (0,73; 1,38)	1,02 (0,86; 1,29)	0,829
Septal e'	5,89 (4,8; 6,45)	5,66 (5,35; 6,25)	0,949
СТР, м/с	2,89 (2,8; 3,11)	2,91 (2,87; 2,99)	0,852
Е/ e'	14,75 (13,5; 15,1)	14 (13,3; 14)	0,181
ЛПОИ	33 (29; 37)	32 (29; 33)	0,284
ДД 1-й тип, n (%)	19 (79,2)	26 (74,3)	0,761
ДД 2-й тип, n (%)	5 (20,8)	25,7	0,817

Примечание. ДД – диастолическая дисфункция; ЛПОИ – индексированный объем левого предсердия; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; СТР – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

У больных с КМД значения CFR были ниже на 47,8% ($p < 0,0001$), чем у больных без КМД (1,41 [1,23; 1,55] против 2,6 [2,49; 3,38], соответственно). В группе 1 rest-MBF составлял 0,74 (0,56; 0,93) мл/мин/г, а группе 2 – 0,48 (0,37; 0,67) мл/мин/г ($p = 0,045$), при этом в группе 1 stress-MBF был 1,06 (0,91; 1,24) мл/мин/г, а группе 2 – 1,59 (1,19;

1,74) мл/мин/г ($p = 0,012$). Остальные показатели статистически значимо не различались (табл. 3).

Значения CFR коррелировали с объемом левого предсердия ($r = -0,527$; $p = 0,001$), отношением Е/А ($r = -0,321$, $p = 0,012$) и Е/ e' ($r = -0,307$; $p = 0,021$), а также с уровнем NT-proBNP ($r = -0,290$; $p = 0,04$) и sST2 ($r = -0,330$; $p = 0,012$).

Таблица 3

Параметры динамической ОФЭКТ и стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии, $Me (Q_{25}; Q_{75})$			
Показатель	Пациенты с КМД, $n = 24$	Пациенты без КМД, $n = 35$	p -value
<i>Параметры динамической ОФЭКТ</i>			
Stress-MBF, мл/мин/г	1,06 (0,91; 1,24)	1,59 (1,19; 1,74)	0,012
Rest-MBF, мл/мин/г	0,74 (0,56; 0,93)	0,48 (0,37; 0,67)	0,045
CFR	1,41 (1,23; 1,55)	2,6 (2,49; 3,38)	<0,0001
<i>Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии</i>			
SSS	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (0; 4,0)	0,566
SRS	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,926
SDS	0,5 (0; 3,0)	2 (0; 3,0)	0,364
<i>Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной функции</i>			
Stress-КСО, мл	37,0 (30,0; 46,0)	33,5 (25,5; 40,0)	0,158
Stress-КДО, мл	115,5 (97,0; 123,0)	106,5 (99,0; 122,5)	0,404
Stress-ФВ, %	68,0 (61,0; 74,0)	70,0 (66,0; 73,5)	0,244
Rest-КСО, мл	32,0 (28,0; 41,0)	32,5 (24,5; 36,0)	0,364
Rest-КДО, мл	108,5 (100; 117)	102,5 (89,5; 121,5)	0,250
Rest-ФВ, %	70,5 (62,0; 72,0)	69,5 (65,5; 72,5)	0,698

Примечание. CFR – резерв коронарного кровотока; stress-MBF – миокардиальный кровоток при нагрузке; rest-MBF – миокардиальный кровоток в покое; SSS – сумма баллов при нагрузке; SRS – сумма баллов в покое; SDS – разница между нагрузкой и покоем; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса.

Уровень NT-proBNP был выше в группе 1 на 36,4% ($p = 0,045$), чем в группе 2 (318,0 [169,7; 2106,2] и 196,8 [68,1; 510,4] пг/мл соответственно). Уровень sST2 был выше у больных со сниженным CFR на 19,4% ($p > 0,001$), чем у больных с сохраненным CFR (31,03 [27,03; 35,5] и 25,0 [21,45;

31,15] нг/мл соответственно). Уровень ММП-9 в сыворотке крови в группе 1 составил 1538 (945,4; 1982) пг/мл, в группе 2 – 1183 (720,9; 1725) нг/мл ($p = 0,023$). Уровень ТИМП-1 был выше на 30,1% ($p = 0,012$) в группе 1, чем в группе 2 (230,2 [107,38; 285,8] и 160,78 [58,66; 213,2] нг/мл соответственно).

Концентрация FGF-23 в сыворотке не различалась между группами.

По данным ROC-анализа, показатели $sST2 \geq 31,304$ нг/мл (чувствительность 55,0%, специфичность 90,3%; $AUC = 0,730$; $p = 0,004$) (рис. 1) и $NT-proBNP \geq 977,2$ пг/мл (чувствительность 64,9%, специфичность 84,6%; $AUC = 0,815$; $p = 0,034$) были определены как пороговые значения для диагностики КМД у пациентов с необструктивным поражением КА (рис. 2). При сравнении ROC-кривых $sST2$ и $NT-proBNP$ в диагностике КМД достоверных различий ($p = 0,761$) не выявлено (рис. 3).

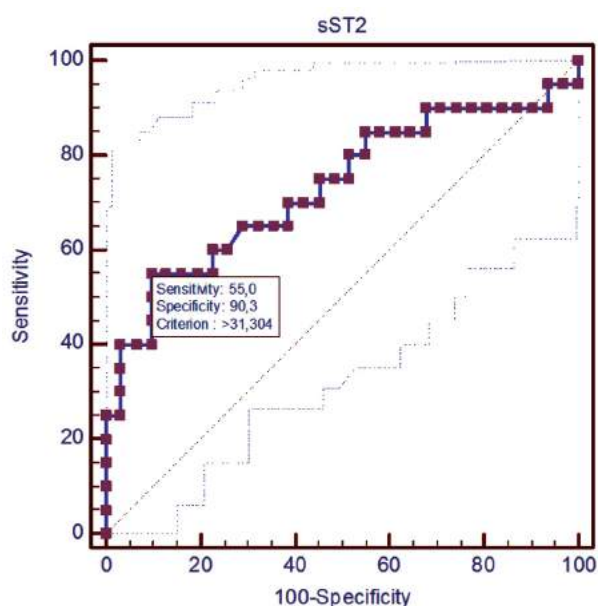


Рис. 1. Чувствительность и специфичность уровня растворимого ST2 в диагностике КМД (ROC-анализ)

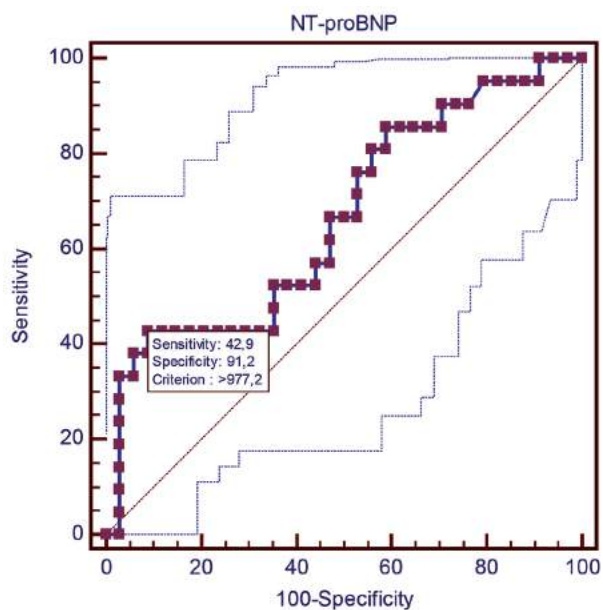


Рис. 2. Чувствительность и специфичность уровня NT-proBNP в диагностике КМД (ROC-анализ)

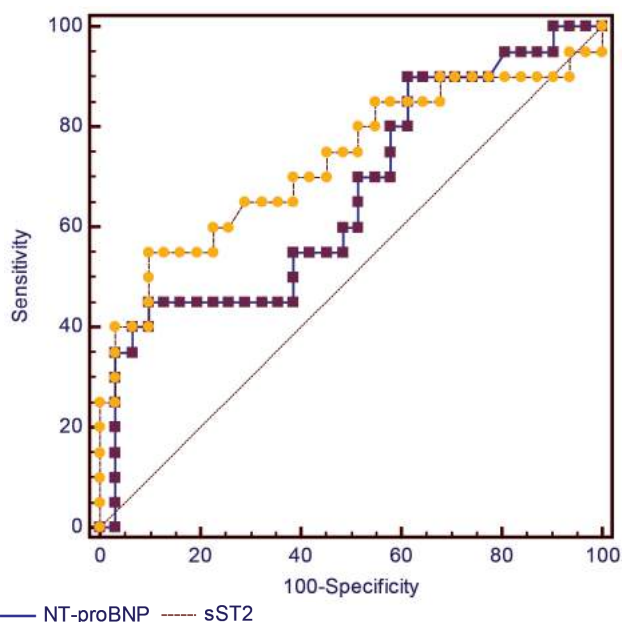


Рис. 3. Сравнение чувствительности и специфичности уровня NT-proBNP и растворимого ST2 в диагностике КМД (ROC-анализ)

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было показано, что у пациентов с необструктивным поражением КА и КМД частота СНсФВ была выше, чем у пациентов без КМД. Значения CFR коррелировали с параметрами ДД, концентрациями $NT-proBNP$ и $sST2$. Показатели $sST2 \geq 31,304$ нг/мл и $NT-proBNP \geq 977,2$ пг/мл были идентифицированы как пороговые значения для диагностики КМД у пациентов с необструктивным поражением КА.

СНсФВ является одной из самых больших проблем современной кардиологии. В США примерно из 5 млн пациентов с СН 50% имеют сохраненную ФВЛЖ [22], а в Европе этот показатель варьирует от 22 до 73% [1]. Растет понимание того, что СНсФВ представляет собой гетерогенный синдром с различными фенотипами и сопутствующими заболеваниями [23]. Результаты ряда международных исследований с использованием инвазивных или неинвазивных методов диагностики подтверждают предположение о том, что КМД встречается значительно чаще, чем было установлено ранее, в том числе у пациентов с СНсФВ. V.L. Murthy и соавт. установили, что у 53% пациентов с необструктивной ишемической болезнью сердца (ИБС) и болевым синдромом были диагностированы признаки индуцируемой ишемии миокарда [11]. Согласно последним данным метаанализа 56 исследований с участием 14 427 пациентов, доля пациентов с КМД составила 41% в общей популяции [15]. Более того, при анализе распространенности КМД у пациентов с СНсФВ пропорция возрастала до 75–85%

[13, 14]. Поэтому недавно была предложена инновационная теория, в которой КМД выступает в качестве «общей почвы» для возникновения как микрососудистой стенокардии, так и СНсФВ [4, 14, 24]. Важно, что пациенты с необструктивной ИБС, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ, не менее часто подвержены госпитализации в связи с декомпенсацией СН [11].

КМД является типом необструктивной ИБС, при которой мелкие кровеносные сосуды, питающие сердечную мышцу, не справляются с нагрузкой [14]. Однако потенциальные механизмы развития КМД до сих пор не изучены и включают нарушения клеточного метаболизма, системное воспаление, образование активных форм кислорода, усиление коронарной вазоконстрикторной реактивности на микроциркуляторном уровне, нарушение эндотелийзависимой и независимой вазодилатирующей способности, гормональный и электролитный дисбаланс и т.д., что приводит к развитию фиброза и повышению жесткости миокарда и коронарного микрососудистого сопротивления [12, 14–16, 25]. Наиболее вероятно, что первые структурные аномалии КМД связаны с повреждением эндотелиальных митохондрий и включают их гиперплазию, уменьшение размера или фрагментацию органелл, а также структурные повреждения: потерю электронно-плотного матрикса и нарушение целостности внутренней и внешней мембран [16, 23, 24]. Сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипертония, ожирение и др.) не только активируют гиперэкспрессию супероксида с помощью митохондриальной электрон-транспортной цепи и НАДФН-оксидазы, которые частично способствуют нарушению функции эндотелиальных клеток, но и контролируют параллельные пути, вызывая развитие эндотелиальной дисфункции [22]. Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования КМД при СНсФВ [18].

Эндотелий играет ключевую роль в предотвращении агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, регулировании пролиферации клеток и модулировании сосудистого тонуса путем синтеза и высвобождения эндотелиальных вазодилатирующих факторов, включая простагландины, оксид азота и факторы эндотелий-зависимой гиперполяризации (ЭЗГ) в различных формах в зависимости от размера сосуда. Оксид азота преимущественно опосредует вазодилатацию относительно крупных коронарных сосудов, в то время как факторы ЭЗГ влияют на резистентность микроциркуляторного русла. Таким образом, нарушения как в миоцитарном, так и немиеоцитарном компартментах могут приводить к развитию фиброза миокарда и ремоделированию

экстрацеллюлярного матрикса и увеличивать диастолическую жесткость, которая способствует прогрессированию СНсФВ [25, 26].

В условиях повышенной потребности в кислороде снижение CFR, даже при отсутствии обструктивной ИБС, отражает ишемию миокарда на микроциркуляторном уровне из-за нарушения соотношения потребности и доставки кислорода к миокарду, что может приводить к повреждению и ухудшению общей механики и дисфункции сердца [7]. Наши данные показывают, что КМД была независимо связана с параметрами диастолической дисфункции и наличием СНсФВ. Это свидетельствует о том, что факторы, склоняющие «чашу весов» в сторону ишемии кардиомиоцитов у пациентов с имеющейся КМД, могут ухудшать функцию ЛЖ и повышать риск развития СНсФВ даже при отсутствии явных структурных аномалий или обструктивной ИБС. Так, в исследовании с участием 385 пациентов с необструктивной ИБС КМД также была достоверно связана с эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции [27]. У пациентов с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 35%) и необструктивной ИБС параметры CFR коррелировали со значениями E/e' [28]. В частности, микрососудистая эндотелиальная дисфункция, снижение биодоступности оксида азота и повышенная передача сигналов профиброзных цитокинов могут способствовать снижению коронарной плотности или разрежению микрососудистого русла и усилению миокардиального фиброза, наблюдаемому при СНсФВ [7, 13, 14]. Корреляция CFR с биохимическими маркерами объемной перегрузки ЛЖ NT-proBNP ($r = -0,290$; $p = 0,04$) и фиброзом sST2 ($r = -0,331$; $p = 0,012$) демонстрирует тесную связь между этими процессами в патогенезе СНсФВ у больных без окклюзирующей ИБС.

В нашем исследовании в качестве пороговых значений для диагностики КМД у пациентов с необструктивной ИБС значимыми оказались только уровни sST2 и NT-proBNP, но не MMP-9 и TIMP-1. Возможно, в этой популяции с необструктивной ИБС уровни sST2 отражают периартериолярный фиброз, который может возникать при микрососудистой эндотелиальной дисфункции [29]. В частности, КМД, связанная с хроническим системным воспалением, может способствовать развитию периартериолярного фиброза и микроваскулярному разрежению, приводя к снижению CFR и гиперэкспрессии sST2, а также к развитию симптомов СН и(или) стенокардии при «нормальных» КА [30]. В исследовании на мышцах выявлено снижение передачи сигналов ST2 с прогрессированием микрососудистых изменений при перегрузке давлением, что было ассоциировано

с усилением и поддержанием ремоделирования артериол и периартериолярного фиброза миокарда [29]. Кроме того, G. Aslan и соавт. установили, что уровни sST2 в сыворотке были значительно выше у пациентов с микрососудистой стенокардией по сравнению с контрольной группой [31]. В дальнейшем хроническое системное воспаление вызывает адгезию и инфильтрацию моноцитов и стимуляцию интегрированных макрофагов, что способствует дифференцировке миофибробластов и, в конечном итоге, секреции коллагена. Это приводит к внеклеточному фиброзу и ремоделированию сердца [10, 11, 32]. Таким образом, коронарная микроваскулярная ишемия может играть важную роль в повышении давления наполнения ЛЖ, развитии диастолической дисфункции и патофизиологии СНсФВ [8]. В подтверждение этого факта было обнаружено, что у пациентов с КМД были более высокие уровни ММП-9 и ТИМП-1, чем у пациентов без нее. Но, скорее всего, этот процесс вторичен по отношению к КМД и является следствием прогрессирования непосредственно СНсФВ, а не КМД; следовательно, эти биомаркеры не показали значимости в диагностике КМД, в отличие от sST2 и NT-proBNP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что КМД может играть важную роль в патогенезе развития СНсФВ. Значения CFR коррелировали с параметрами ДД, а снижение CFR было связано с гиперэкспрессией сердечных биомаркеров фиброза и ремоделирования. Уровни sST2 и NT-proBNP могут использоваться в качестве маркеров неинвазивной диагностики КМД.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592.
- Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. 2020;22(8):1342–1356. DOI: 10.1002/ehf.1858.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S. et al. 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.
- Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary microvascular dysfunction. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.
- Crea F., Bairey Merz C.N., Beltrame J.F., Kaski J.C. et al. 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.
- Taqeti V.R., Solomon S.D., Shah A.M., Desai A.S. 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.
- Rahman H., Scannell C.M., Demir O.M., Ryan M. et al. High-resolution cardiac magnetic resonance imaging techniques for the identification of coronary microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021 14(5):978–986. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.10.015.
- Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A. 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. et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *J. Nucl. Cardiol.* 2022; 29(3):1051–1063. DOI: 10.1007/s12350-020-02395-8.
- Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., Hainer J. et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011;124(20):2215–2224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.
- Agostini D., Roule V., Nganoa C. et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;45(7):1079–1090. DOI: 10.1007/s00259-018-3958-7.
- 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.
- Godo S., Suda A., Takahashi J., Yasuda S., Shimokawa H. Coronary microvascular dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2021;41(5):1625–1637. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316025.
- Mileva N., Nagumo S., Mizukami T., Sonck J. et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Amer. Heart Ass.* 2022;11(7):e023207. DOI: 10.1161/JAHA.121.023207.
- Zhou H., Toan S. Pathological roles of mitochondrial oxidative stress and mitochondrial dynamics in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury. *Biomolecules.* 2020;10(1):85. DOI: 10.3390/biom10010085.

17. 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.
18. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J. Nucl. Cardiol*. 2016;23 (3):606–639. DOI: 10.1007/s12350-015-0387-x.
19. Leppo J.A., Meerdink D.J. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. *Circ. Res.* 1989;65(3):632–639. DOI: 10.1161/01.res.65.3.632.
20. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for health-care professionals from the cardiac imaging. *Circulation*. 2002;105(4):539–542. DOI: 10.1161/hc0402.102975.
21. Austen W.G., Edwards J.E., Frye R.L., Gensini G.G. 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.
22. 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.
23. Triposkiadis F., Butler J., Abboud F.M., Armstrong P.W., Adamopoulos S., Atherton J.J. et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur. Heart J*. 2019;40(26):2155–2163. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz158.
24. Graziani F., Varone F., Crea F., Richeldi L. Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis. *Eur. J. Heart Fail*. 2018;20(10):1385–1391. DOI: 10.1002/ejhf.1286.
25. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S., Stroud R.E., Nietert P.J. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247–1259. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
26. Rahman H., Ryan M., Lumley M., Modi B. et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with myocardial ischemia and abnormal coronary perfusion during exercise. *Circulation*. 2019;140:1805–1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041595.
27. Kim I.C., Hwang J., Lee C.H., Cho Y.K. et al. Correlation of coronary microvascular function and diastolic dysfunction. *Eur. Heart J*. 2020;41(2):ehaa946.0903. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.0903.
28. Snoer M., Monk-Hansen T., Olsen R.H., Pedersen L.R., Nielsen O.W. 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.
29. Garbern J.C., Williams J., Kristl A.C., Malick A., Rachmin I. et al. Dysregulation of IL-33/ST2 signaling and myocardial periarteriol fibrosis. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2019;128:179–186. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.018.
30. Lewis G.A., Schelbert E.B., Williams S.G., Cunnington C., Ahmed F., McDonagh T.A. et al. Biological phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70(17):2186–2200. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.006.
31. Aslan G., Polat V., Bozcali E., Opan S., Çetin N., Ural D. Evaluation of serum sST2 and sCD40L values in patients with microvascular angina. *Microvasc. Res*. 2019;122:85–93. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.11.009.
32. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Огуркова О.Н., Солдатенко М.В., Гарганеева А.А. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):12–18. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-12-18.

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>

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

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

Шипулин Владимир Владимирович – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9887-8214>

Гусакова Анна Михайловна – канд. биол. наук, науч. сотрудник клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, <http://orcid.org/0000-0003-0883-466X>

Завадовский Константин Валерьевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

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

Поступила в редакцию 17.03.2022;
одобрена после рецензирования 30.06.2022;
принята к публикации 08.09.2022