

# Особенности коронарного кровотока у больных легочным туберкулезом

А.Ф. Боков, А.В. Войнов, О.Г. Зверев, О.П. Соколова, П.К. Яблонский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Coronary slow flow phenomenon (syndrome Y) in pulmonary tuberculosis

A. Bokov, A. Voinov, O. Zverev, O. Sokolova, P. Yablonskiy

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Введение.** Замедление коронарного кровотока, известное как синдром Y, определяется как удлинение времени заполнения дистального сегмента коронарной артерии рентгеноконтрастным веществом при коронарной ангиографии при «нормальных» коронарных артериях. Постулируется несколько гипотез возникновения этого феномена, в том числе воспалительная и (или) эндотелиальная дисфункция. Мы исследовали частоту феномена медленного потока у больных легочным туберкулезом, при котором патогенетический фактор хронического воспаления не вызывает сомнения. **Материалы и методы.** В ходе ретроспективного исследования проанализированы результаты коронарной ангиографии у 83 пациентов с легочным туберкулезом и у 560 пациентов дифференциального диагностического отделения без признаков туберкулеза. **Результаты.** Обнаружено кратное увеличение выявления синдрома медленного потока у больных туберкулезом (23%) по отношению к контрольной группе (6%). Выявлено, что в обеих группах у части пациентов это замедление коронарного потока носит фиксированный характер, у других — функциональный, купирующийся введением нитратов.

**Ключевые слова:** феномен медленного коронарного потока, туберкулез, стенокардия, ангиография

### Summary

**Introduction.** Coronary slow flow (CSF) phenomenon, also known as cardiac syndrome Y, is defined as the delayed coronary opacification. Different hypotheses have been postulated about its mechanism, such as inflammation and endothelial dysfunction. Several studies have confirmed that the inflammatory response is also important in the pathogenesis of tuberculosis. **Materials and methods.** Retrospective study. We investigated the effect of tuberculosis inflammation on the frequency of the CSF in 83 patients with tuberculosis (investigation group) and 560 patients without tuberculosis (control group). **Results.** We found that CSF has an incidence of 6% in control group, and 23% in patients with tuberculosis. In both groups, it was functional for some patients (corrected by nitrates), and fixed for others. Further studies are still necessary.

**Keywords:** coronary slow flow, tuberculosis, angina, angiography

## Введение

Микрососудистая дисфункция при «нормальных» коронарных артериях может сочетаться с неблагоприятным прогнозом [1] и может быть причиной аномальных нагрузочных тестов и симптомов стенокардии у пациентов с коронарным синдромом Х. Среди пациентов с синдромом Х преобладают женщины в постменопаузальном периоде. Приблизительно у 25% удается подтвердить ишемию миокарда [2]. У части пациентов с ангинозным синдромом и нормальными коронарными артериями выявляется синдром медленного коронарного потока [3], который, возможно, является независимым клиническим состоянием [4–7]. Ряд авторов ангиографический феномен замедления коронарного потока предлагают называть коронарным синдромом Y [10, 14]. Пациентами с феноменом медленного коронарного потока чаще являются молодые курильщики мужского пола [8], у которых выявляются стенокардия покоя с ишемией на электрокардиограмме покоя и нормальный стресс-тест, в отличие от женщин в постменопаузе со стенокардией напряжения и ишемией при стресс-тестировании, которые обычно наблюдаются при синдроме Х [4, 9]. Эти пациенты часто подвержены нарушениям ритма сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти [10, 11]. Частота выявления синдрома медленного потока составляет до 5% от выполненных ангиографий коронарных артерий [8]. Многие аспекты долгосрочного прогноза этих синдромов остаются неизученными [12].

Патогенез этих феноменов до конца не изучен, что затрудняет лечение таких пациентов [13]. Предполагаются патогенетическая роль дефицита эстрогенов, повышенный уровень мощного сосудосуживающего фактора эндотелина-1, вовлеченность воспалительных механизмов, эндотелиальная дисфункция на микрососудистом уровне. В последнее время появляется все больше доказательств того, что воспаление играет важную роль в инициации этих синдромов [14]. Так, у этих пациентов было обнаружено повышенное количество лейкоцитов и моноцитов по сравнению с контролем, значительно более высокие уровни С-реактивного белка и провоспалительного цитокина интерлейкина-6 в плазме крови [15]. Предположения основаны в том числе и на лечебных эффектах препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами, статинов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которые улучшали как клинические проявления, так и электрокардиографические признаки ишемии миокарда [2]. Есть данные о положительном эффекте дипиридамола, дилтиазема, небиволола, телмисартана и/или аторвастатина [16]. Сообщается об улучшении коронарного кровотока при интракоронарном введении никардипина [17]. Однако консенсус по оптималь-

ному ведению пациентов с синдромом замедленного коронарного потока до сих пор не достигнут.

## Цель исследования

Ретроспективный анализ результатов ангиографического исследования коронарных артерий больных в клинике СПб НИИФ МЗ РФ для оценки частоты феномена медленного коронарного потока у пациентов с неизменными коронарными артериями и (или) отсутствием гемодинамически значимых стенотических изменений.

## Материалы и методы исследования

Проанализировано 643 истории болезни с выполненными ангиографическими исследованиями коронарных артерий.

Критериями феномена медленного коронарного потока являлись:

- клинический статус (наличие ангинозного синдрома в покое или при нагрузке);
- изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ;
- снижение скорости движения рентгеноконтрастного вещества при выполнении коронарной ангиографии менее TIMI 3 по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в одной или обеих коронарных артериях;
- неизменные коронарные артерии или гемодинамически незначимые стенотические изменения.

Критериями исключения являлись:

- локальная или диффузная эктазия коронарных артерий;
- выраженная систолическая дисфункция после перенесенного миокардита ( $EF < 40\%$ );
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- тяжелый аортальный стеноз ( $\Delta P > 40$  мм рт.ст.,  $S < 1$  см<sup>2</sup>,  $V > 4$  м/с);
- стентирование целевого сосуда.

Все пациенты были разбиты на две основные группы: пациенты с верифицированным туберкулезным поражением и пациенты, у которых диагноз туберкулеза легких не был подтвержден. Показанием для выполнения коронарной ангиографии являлось наличие ангинозного синдрома, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, верификация выявленных изменений, в том числе полученных при нагрузочном тестировании, тяжелые нарушения ритма и проводимости.

Коронарная ангиография выполнялась на аппарате Philips Allura Xper (Philips Healthcare). Использовались трансрадиальный и трансфеморальный доступы. Для визуализации применялись рутинно

5 проекций для левой коронарной артерии и 2–3 проекции для правой. Объем рентгеноконтрастного вещества (РКВ) составил в среднем 50–60 мл РКВ для левой коронарной артерии и 20–30 мл для правой. Исследования выполнялись при частоте кадрирования 15 кадров в секунду. Для оценки скорости движения РКВ использовалась модифицированная шкала TIMI [6]. Учитывалась скорость антеградного поступления РКВ от проксимального сегмента до дистального и полного заполнения периферии целевой коронарной артерии. Замедлением антеградного коронарного потока признавалось превышение времени заполнения периферического русла более 3 сердечных циклов. У всех пациентов с замедлением антеградного коронарного потока оценивался эффект введения 100 мкг нитроглицерина.

## Результаты и их обсуждение

Проанализированы результаты 83 ангиографических исследований пациентов с верифицированным туберкулезом легких и 560 ангиографических исследований пациентов дифференциально-диагностическо-

го отделения, у которых диагноз туберкулеза легких не был подтвержден. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Среди пациентов с туберкулезным поражением легких феномен медленного потока выявлен у 19 больных из 83 пациентов (22,9%), а в группе больных, у которых диагноз туберкулеза легких не был подтвержден, — у 36 из 560 (6,4%). В группе пациентов с туберкулезом легких и синдромом медленного коронарного потока (СМКП) преобладали мужчины, в то время как в контрольной группе пациентов с синдромом медленного потока, не имеющих туберкулезного поражения, преобладания мужчин не выявлено. Достоверных возрастных различий в исследуемых группах выявлено не было, хотя пациенты с СМКП и туберкулезом легких были несколько моложе пациентов контрольной группы. У всех пациентов с СМКП и туберкулезом легких были изменения конечной части желудочкового комплекса, патологическая эктопическая активность по ЭКГ-данным и (или) ангинозный синдром, возникающий как при нагрузке, так и покое. Нагрузочное тестирование в группе пациентов с СМКП и туберкулезом легких не выполнялось.

Таблица 1

### Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Больные туберкулезом	Контрольная группа
Пол, муж./жен, абс. ч.	16/3	16/20
Возраст, лет, М±SD	55±2,4	63,7±1,6
Дислипидемия, абс. ч.	14	36
Артериальная гипертензия, абс. ч.	15	32
Курение, абс. ч.	19	31
Диабет инсулинозависимый, абс. ч.	0	0
Ангинозный синдром в покое, абс. ч.	5	9
Ангинозный синдром только при нагрузке, абс. ч.	7	14
Изменения ЭКГ в покое, абс. ч.	7	11
Положительный нагрузочный тест, абс. ч.	Не проводился	9
Ранее выполнявшееся стентирование, абс. ч. / %	0	0
Систолическая функция левого желудочка (EF%, М±SD)	62±9	59±9

\* $p < 0,05$ .

Таблица 2

### Фиксированные и динамические изменения скорости кровотока в исследованных группах (после введения 100 мкг нитроглицерина)

Показатель	Больные туберкулезом		Контрольная группа	
	Положительный эффект нитроглицерина	Отрицательный эффект нитроглицерина	Положительный эффект нитроглицерина	Отрицательный эффект нитроглицерина
Оценка функционального характера нарушений				
Количество больных	1	18	11	25

\* $p < 0,05$  — достоверность улучшения кровотока на фоне нитроглицерина в исследованных группах (G-критерий).

Полученные нами данные впервые демонстрируют высокую частоту феномена медленного потока у пациентов с туберкулезом. Выявленные изменения оказались кратно выше, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с СМКП и туберкулезом легких у подавляющего числа пациентов замедление коронарного кровотока носило фиксированный характер и не изменялось после введения нитроглицерина, в то время как у пациентов с СМКП без туберкулезного поражения у трети больных удалось достичь улучшения коронарного кровотока (табл. 2).

С учетом полученных данных о наличии функционального и фиксированного характера этих нарушений механизм их развития может быть различным. Причиной микроваскулярной дисфункции у пациентов этой группы может являться как хронический воспалительный фактор туберкулезного инфицирования, так и известное токсическое воздействие длительной терапии противотуберкулезными препаратами. Фиксированный характер нарушений коронарного кровотока у большинства пациентов с туберкулезом легких представляется логичным, если учитывать гипотезу о воспалении как наиболее вероятном факторе развития феномена медленного потока. Исследования [15] показали наличие тесной связи факторов воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6) в генезе микроваскулярной дисфункции. Эти факторы имеют существенное значение в патогенезе туберкулезной инфекции. Известно, что С-реактивный белок (CRP) является остро-

фазовым показателем, уровень которого повышается в ответ на пиогенные инфекции, опосредованные интерлейкином-6, в том числе при активном туберкулезе. Предлагается даже использовать С-реактивный белок для облегчения систематического скрининга групп высокого риска туберкулезного инфицирования [18].

## Выводы

Феномен замедления коронарного кровотока является важной клинической особенностью пациентов с туберкулезом, поскольку он может быть не только фактором, значительно ухудшающим качество жизни, но и являться причиной фатальных кардиальных осложнений. Требуется дополнительные исследования, направленные на оценку причин фиксированной и функциональной микроваскулярной дисфункции у больных туберкулезом.

Ограничения исследования: настоящее исследование носит ретроспективный характер и направлено только на оценку частоты выявления синдрома Y в клинике СПб НИИФ в период с 2015 по 2023 г. По нашим данным, это первое описание данного синдрома у больных легочным туберкулезом. Известная редкость синдрома Y и трудность выделения групп сравнения делают возможным преимущественно описательный анализ феномена. По мере дальнейшего накопления данных возможен углубленный анализ с оценкой факторов, определяющих феноменологию коронарной микроваскулярной дисфункции у больных туберкулезом.

## Список литературы

- Zhu Q., Wang S., Huang X., Zhao C., Wang Y., Li X., Jia D., Ma C. Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: Recent advances. *Trends Cardiovasc. Med.* 2024 Apr; 34 (3): 137–144. doi: 10.1016/j.tcm.2022.12.001. Epub 2022 Dec 11. PMID: 36516963.
- Gil-Ortega I., Marzoa Rivas R., Ríos Vázquez R., Kaski J.C. Role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiac syndrome X. *Future Cardiol.* 2006 Jan; 2 (1): 63–73. doi: 10.2217/14796678.2.1.63. PMID: 19804133.
- Goel P.K., Gupta S.K., Agarwal A., Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001 Aug; 52 (8): 507–514. doi: 10.1177/000331970105200801. PMID: 11512688.
- Beltrame J.F., Limaye S.B., Horowitz J.D. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97 (4): 197–202. doi: 10.1159/000063121. PMID: 12145474.
- Chalikias G., Tziakas D. Slow Coronary Flow: Pathophysiology, Clinical Implications, and Therapeutic Management. *Angiology* 2021 Oct; 72 (9): 808–818. doi: 10.1177/00033197211004390. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33779300.
- Leone M.C., Gori T., Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac “Y” syndrome? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008; 39 (1-4): 185–190. PMID: 18503124.
- Gori T., Fineschi M. Two coronary “orphan” diseases in search of clinical consideration: coronary syndromes X and Y. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: e58–e65.
- Aparicio A., Cuevas J., Moris C., Martín M. Slow Coronary Blood Flow: Pathogenesis and Clinical Implications. *Eur Cardiol.* 2022 Mar 14; 17: e08. doi: 10.15420/ecr.2021.46. PMID: 35356630; PMID: PMC8941644.
- Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317–2325.
- Amasyali B., Turhan H., Kose S. et al. Aborted sudden cardiac death in a 20-year-old man with slow coronary flow. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109: 427–429.
- Karahan M.Z., Aktan A., Güzel T., Günlü S., Kılıç R. The effect of coronary slow flow on ventricular repolarization parameters. *J. Electrocardiol.* 2023 May-Jun; 78: 39–43. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.01.008. Epub 2023 Jan 21. PMID: 36753857.
- Mikaeilvand A., Hajizadeh R., Bateni A., Yahyapour Z. Long-Term Prognosis in Patients with Coronary Slow Flow. *J. Tehran Heart*

- Cent. 2022 Oct; 17 (4): 202–206. doi: 10.18502/jthc.v17i4.11608. PMID: 37143748; PMCID: PMC10154108.
13. Agrawal S., Mehta P.K., Bairey Merz C.N. Cardiac Syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin.* 2014 Aug; 32 (3): 463–78. doi: 10.1016/j.ccl.2014.04.006. Epub 2014 Jun 2. PMID: 25091971; PMCID: PMC4122947).
  14. Li J.J., Li Y.S., Zhang Y., Gao Z., Li Z., Qian H.Y. Inflammation: a possible pathogenic link to cardiac syndrome X. *Med Hypotheses* 2006; 66 (1): 87–91. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.005. Epub 2005 Sep 21. PMID: 16182462.
  15. Li J.J., Zhu C.G., Nan J.L., Li J., Li Z.C., Zeng H.S., Gao Z., Qin X.W., Zhang C.Y. Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X. *Cytokine.* 2007 Dec; 40 (3): 172–186. doi: 10.1016/j.cyto.2007.09.005. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17945505.
  16. Yu J., Ran Y., Yi D., Yang C., Zhou X., Wang S., Li H., Yu W., Sun Z., Zhang Z., Yan M. Establishment and verification of a nomogram that predicts the risk for coronary slow flow. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 4; 15: 1337284. doi: 10.3389/fendo.2024.1337284. PMID: 38501108; PMCID: PMC10944880.
  17. Mehta H.H., Morris M., Fischman D.L., Finley J.J. 4<sup>th</sup>, Ruggiero N., Walinsky P., McCarey M., Savage M.P. The Spontaneous Coronary Slow-Flow Phenomenon: Reversal by Intracoronary Nicardipine. *J. Invasive Cardiol.* 2019 Mar; 31 (3): 42–45. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30555052.
  18. Yoon C., Chaisson L.H., Patel S.M., Allen I.E., Drain P.K., Wilson D., Cattamanchi A. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017 Sep 1; 21 (9): 1013–1019. doi: 10.5588/ijtld.17.0078. PMID: 28826451; PMCID: PMC5633000.

Поступила в редакцию: 12.05.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Боков Алексей Фанильевич* — стажер-исследователь ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0009-0004-3150-3652;

*Войнов Алексей Валерьевич* — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0009-0000-8002-2813;

*Зверев Олег Георгиевич* — доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: 93411@mail.ru; ORCID 0000-0003-0680-7051;

*Соколова Ольга Павловна* — кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог, главный врач ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: op.sokolova@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-0608-4826;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.