

На правах рукописи

Старостин Иван Васильевич

**Клинико-лабораторные, генетические и ангиографические факторы,
ассоциированные
с особенностями коллатерального кровотока
у больных ишемической болезнью сердца**

14.01.05 - Кардиология
14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в отделе ангиологии и отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно - производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Карпов Юрий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор

Самко Анатолий Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, в.н.с.
лаборатории клинической кардиологии
ФГБУН «Научно-исследовательский институт
физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства»

Явелов Игорь Семёнович

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
заведующий отделением рентгенохирургических
методов диагностики и лечения
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им.
Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Коков Леонид Сергеевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» октября 2015 года в 13.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, город Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» Минздрава РФ

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
к.м.н.

Полевая Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Атеросклероз – патологический процесс, приводящий к развитию инфаркта миокарда, инсульта и окклюзирующих поражений периферических артерий. Размер инфаркта миокарда (ИМ) и тяжесть осложнений при окклюзии коронарной артерии (КА) зависят, среди прочего, и от состояния коллатерального кровотока. Коллатеральный кровоток – естественный способ компенсаторного кровообращения в ишемизированных участках миокарда, однако его эффективность варьирует от большого к больному [Meier et al, 2007, Pohl et al, 2001]. В последние десятилетия в области лечения ИБС и хронической ишемии нижних конечностей развивается направление терапевтического ангиогенеза, однако результаты этих исследований противоречивы [Kastrup et al, 2011, Henry et al, 2003, Simons et al, 2002). Пока единственным эффективным средством улучшения кровоснабжения ишемизированного участка является реваскуляризация (ангиопластика и шунтирование), однако по ряду причин она возможна не у всех больных [Карпов Ю.А. и др., 2010]. Вот почему по-прежнему актуальным является поиск факторов, ассоциированных с различным состоянием коллатерального кровотока, а также возможных модифицируемых факторов, воздействуя на которые можно было бы повлиять на характеристики коллатерального кровотока, замедлить развитие ИБС или выделить группу больных, которым показана более ранняя коронарная реваскуляризация.

В здоровом сердце существует разветвлённая сеть коллатералей, состоящая из артериол. Важную роль в васкуло-, ангио- и ангиогенезе играют ангиогенные ростовые факторы. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), - один из основных участников ангиогенеза – процесса формирования капиллярной сети [Clayton et al, 2008]. Он участвует в ангиогенезе – процессе превращения артериол в артерии, который и обеспечивает трансформацию изначально существующей коллатеральной сети артериол в коллатеральные артерии во взрослом организме. Существуют данные о повышении его уровня при ангиогенезе и об активации ангиогенеза при введении VEGF и его гена [Ferrara, 2003, Banai et al, 1994, Pearlman et al, 1995, Harada K, 1996]. Таким образом, VEGF может быть один из основных факторов, влияющих на состояние коллатерального кровотока. Полиморфизм гена VEGF влияет на его концентрации [Watson et al, 2000]. Полиморфизм гена VEGF при ИБС практически не изучен. Одним из возможных способов исследовать роль VEGF в формировании коллатерального кровотока является оценка взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена VEGF с выраженностью коллатерального кровотока при наличии стенозирующих поражений коронарных артерий (КА).

Учитывая данные о тесной ассоциации атеросклероза с инсулинорезистентностью, о меньшей эффективности коллатерального кровотока у больных сахарным диабетом (СД), нельзя исключить, что эффективность коллатерального кровотока может быть прямо или косвенно связана с инсулинорезистентностью и влияющими на нее факторами [Islam et al, 2006, Werner et al, 2003]. Негативное влияние СД2 на функцию эндотелия, моноцитов и цитокинов [Terper et al, 2002, Loomans et al, 2004] также предположительно может нарушать ангиогенез.

Данных о взаимодействии клинико-лабораторных, ангиографических и генетических факторов с состоянием коллатерального кровотока у больных с ИБС недостаточно, а их комплексное изучение в сопоставлении с состоянием коллатералей ранее не проводилось.

Цель исследования

Выявление клинических, лабораторных, ангиографических и генетических факторов, ассоциированных с различным состоянием коллатерального кровотока у больных ИБС.

Задачи исследования

1. Изучить состояние коллатерального кровотока при различных вариантах поражения коронарного русла у больных ИБС и дать ему количественную оценку.
2. Идентифицировать демографические, клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с различной выраженностью коллатерального кровотока.
3. Изучить связь между уровнем VEGF в плазме и однонуклеотидными полиморфизмами его гена и состоянием коллатералей у больных ИБС.
4. Исследовать зависимость состояния коллатерального кровотока от наличия нарушений углеводного обмена (НУО).
5. Оценить влияние коллатералей на функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ), оцененное методом эхокардиографии, у больных хронической ИБС.

Научная новизна

Впервые показаны принципиальные различия в состоянии коллатерального кровотока у больных со стенозом КА $\leq 95\%$ и $>95\%$. Впервые проведён многофакторный анализ независимых факторов риска недостаточного развития коллатерального кровотока у больных со стенозами $\leq 95\%$ и $> 95\%$ и идентифицированы различия в факторах, ассоциированных с коллатеральным кровотоком, у больных с индексными стенозами $\leq 95\%$ и $>95\%$.

Впервые показано, что, кроме выраженности стеноза КА, с лучшим развитием коллатеральной сети независимо ассоциированы другие структурные особенности коронарного русла: антеградный кровоток по TIMI в области индексного стеноза, наличие окклюзии в КА, отличных от индексной, наличие стенозов правой и огибающей КА и балл Syntax.

Впервые в многофакторной модели доказано независимое (самостоятельное) протективное значение коллатерального кровотока в отношении сохранности локальной и глобальной сократимости миокарда и величины конечно-систолического размера ЛЖ.

В работе впервые выявлен ряд клинических факторов, ассоциированных с лучшим состоянием коллатерального кровотока: большая длительность ИБС, меньший индекс массы тела (ИМТ) и отсутствие курения на момент исследования. Кроме того, впервые показано, что лабильная артериальная гипертензия (АГ) отрицательно ассоциирована с состоянием коллатерального кровотока при хронической ИБС. Впервые установлено худшее состояние коллатерального кровотока у больных с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым событиям (ССС).

Впервые установлено, что НУО независимо ассоциированы с состоянием коллатерального кровотока у больных с любой выраженностью стенозов, а сам факт наличия НУО сопряжён с тем, что рост выраженности стеноза сопровождается усилением коллатерального кровотока в меньшей степени, чем в отсутствие НУО.

Впервые в российской популяции изучены однонуклеотидные полиморфизмы гена VEGF у больных с разной степенью выраженности коллатерального кровотока и показано лучшее развитие коллатералей в миокарде при наличии определенной комбинации полиморфизмов.

Теоретическая и практическая значимость

Модифицированный индекс Рентропа может использоваться для количественной оценки развития коллатералей в миокарде при любом количестве поражённых коронарных артерий.

Полученные данные могут быть использованы в разработке препаратов, стимулирующих формирование коллатералей: как для отбора пациентов с предположительно большей способностью к формированию коллатералей, так и для воздействия на потенциально более перспективные терапевтические мишени, ассоциированные с некоторыми из выявленных нами независимых модифицируемых факторов, таких, как нарушения углеводного обмена и VEGF

Методология и методы исследования

Дизайн исследования и критерии отбора. Изучение клинико-лабораторных, генетических и ангиографических факторов, ассоциированных с особенностями коллатерального кровотока у больных ИБС, проводили в когортном исследовании «поперечного» типа. Критериями включения были наличие хотя бы одного стеноза одной КА диаметром ≥ 1.5 мм, сужающего просвет КА на $\geq 50\%$; диагноз ИБС при выписке после коронароангиографии (КАГ) и письменное информированное согласие больного. К критериям исключения относились чрескожное коронарное вмешательство давностью до 3 месяцев, аортокоронарное шунтирование в анамнезе, ИМ давностью менее 1 месяца и вазоспастическая стенокардия.

Больные. В исследование были включены 603 больных ИБС, из них 73.5% мужчин, 23.4% курящих; средний возраст составил 61.6 ± 9.8 года, средний ИМТ - 29.2 ± 4.5 кг/м², артериальная гипертония (АГ) имелась у 87.7% больных, отягощенный семейный анамнез по ССС у 31.5%. ИМ в анамнезе имели 60.4% больных, стенокардией напряжения страдали 85.7% (1 ФК: 3.8%, 2 ФК: 37.8%, 3 ФК: 23.1%, 4 ФК: 20.9%), безболевого ишемией 11.0%. НУО имелись у 47.4% больных ИБС, из них нарушение гликемии натощак у 2.8%, нарушение толерантности к глюкозе - у 3.5%, СД1 - у 1.0%, СД2 - у 24.2%, у 15.8% - неуточненное НУО. Таким образом, участники исследования представляли собой максимально широкий по клиническим характеристикам спектр больных с доказанным стенозирующим поражением КА.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Все больные прошли стандартное клинико-anamnestическое и лабораторное обследование, включая общие клинические анализы крови (Cell-Dyn 3700, Abbot, США) и мочи (Hitachi 912, Roche, Швейцария; iQ200 Elite, Iris, США) и биохимический анализ (Architect c8000, Abbott, США). Трансторакальную двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили в М и В-режимах, с импульсным непрерывно-волновым доплеровским сканированием, цветовым доплеровским картированием по стандартным методикам на аппаратах VIVID 7 (GE, США) и HDI 5000 SonoCT (Philips, США).

Уровень VEGF-A в плазме определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «Human VEGF-A Platinum Elisa» (eBioscience, США) на микропланшетном фотометре Sunrise (Tecan, Австрия).

Анализ генетической варибельности гена VEGF-A. Были определены следующие ОНП гена VEGF: -634C/G (rs2010963), -2578C/A (rs699947) и -1154G/A (rs 1570360). Для выделения использовали автоматическую станцию epMoton 5075 (Eppendorf, Германия) и наборы NucleoSpin 96 Blood (Macherey-Nagel, Германия). Для определения ОНП -634C/G (rs2010963) и VEGF -2578C/A (rs699947) использовали готовые наборы фирмы «ДНК-технология» (Россия) и ПЦР с детекцией в режиме реального времени.

Инсулинорезистентность оценивали у больных, не получавших сахароснижающей терапии, с расчетом индекса НОМА по формуле: ИР-НОМА = глюкоза (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл): 22.5. Уровни инсулина в плазме определяли на анализаторе Elecsys 2010 с.

Состояние коллатерального кровотока в миокарде оценивали методом визуальной оценки КАГ. Количественную оценку коронарных коллатералей проводили по методике Рентропа в модификации [Rentrop et al., 1985, 1988] с расчетом максимального модифицированного индекса Рентропа (МИР). Для каждой КА определили число коллатералей с указанием их источника - от пораженной КА в обход стеноза или от двух других КА, со следующей градацией по МИР: 0 – видимых коллатералей нет; 1 - коллатерали видны, контраст заполняет только ветви стенозированной / окклюзированной КА; 2 – коллатерали видны, контраст не полностью заполняет сегмент КА дистальнее стеноза/ окклюзии, ветви КА за счёт коллатералей не контрастируются; 3 – коллатерали видны, контраст туго заполняет сегмент КА дистальнее стеноза/ окклюзии, ветви пораженной КА контрастируются за счёт коллатералей.

При локализации стеноза в ветви КА применяли следующую градацию МИР: 0 – видимых коллатералей нет; 1 - коллатерали видны, контраст заполняет только ветви 2-го порядка, отходящие от стенозированной/окклюзированной ветви 1-го порядка; 2 – коллатерали видны, контраст не полностью заполняет сегмент ветви КА дистальнее стеноза/ окклюзии, ветви 2-го порядка за счёт коллатералей не контрастируются; 3 – коллатерали видны, контраст туго заполняет сегмент ветви КА дистальнее стеноза/окклюзии, ветви 2-го порядка, отходящие от ветви 1-го порядка, контрастируются за счёт коллатералей.

Стенозы $\geq 50\%$ фиксировали в 5 сегментах КА (устье, проксимальный сегмент, средний сегмент, дистальный сегмент, ветвь). Антеградный кровоток оценивали для каждого стеноза по модифицированной классификации TIMI: 0 – антеградного кровотока дистальнее стеноза / окклюзии нет; 1 – антеградный кровоток минимальный и вскоре прекращается, все сосудистое дерево дистальнее стеноза / окклюзии не видно; 2 – замедленный в сравнении с другими артериями антеградный кровоток, с визуализацией всего сосудистого дерева дистальнее стеноза/окклюзии; 3 – полностью сохраненный антеградный кровоток.

На КАГ анализировали следующие отделы коронарного русла: передняя нисходящая артерия (ПНА), огибающая артерия (ОА) и правая КА (ПКА). У каждого больного атеросклерозом могли быть поражены от 1 до 3 КА (+ ствол левой КА), поэтому в анализ брали максимальные значения коллатерального кровотока (от 0 до 3) и соответствующие им значения стеноза (максимальный стеноз для данной коронарной артерии); его обозначали как «индексный стеноз». Если максимальное значение коллатерального кровотока определялось в бассейне двух или трех КА, выбирали ту из них, которой соответствовал наименьший стеноз.

В качестве суррогатного маркера выраженности и комплексности атеросклеротического поражения коронарного русла использован балл Syntax [Sianos et al, 2005].

Статистический анализ. Качественные переменные выражали в абсолютных и относительных частотах, количественные – методами описательной статистики с указанием средних и стандартного отклонения (СО) при нормальном типе и медианы с 1-м и 3-м квартилями - при других типах распределения. При нормальном типе распределения количественные переменные сравнивали по t-критерию для независимых выборок, методом дисперсионного анализа ANOVA и простой линейной регрессии, при иных типах распределения – по критериям Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса. Качественные переменные сравнивали с помощью теста χ^2

и упорядоченной логит-регрессии. Корреляции анализировали по Пирсону или Спирмэну, в зависимости от типа распределения. В *однофакторном анализе* за уровень статистической значимости принята $\alpha=5\%$ ($p<0.05$). *Многофакторный анализ* проводили с использованием упорядоченной логит-регрессии. Допустимым порогом значимости в многофакторных моделях была $\alpha >10\%$ ($p<0.1$). Все факторы проверены на возможную нелинейность связи с зависимой переменной. Результаты представлены в виде отношений шансов (ОШ) на лучшее состояние коллатерального кровотока. Результаты простой и множественной линейной регрессии даны в виде нестандартизованных коэффициентов «В» для качественных переменных и нормированных на СО коэффициентов β для количественных. Независимые переменные всех моделей проверены на линейные и нелинейные взаимодействия. Использован компьютерный статистический пакет «Stata v.12» (Stata Corporation, США).

Положения, выносимые на защиту

1. Для оптимизации ведения больных хронической ИБС и улучшения их прогноза необходимо углублённое понимание роли и вклада различных клинических, лабораторных, ангиографически и генетических факторов, независимо ассоциированных с коллатеральным кровотоком, часть из которых является потенциально модифицируемыми и может служить точками приложения терапевтического воздействия.

2. Определяющим фактором для состояния коллатералей в миокарде является выраженность и характер атеросклеротического поражения коронарных артерий. Ряд показателей, отражающих характер поражения коронарного русла при ИБС (стеноз $>95\%$, сохранность антеградного кровотока в КА, окклюзия неиндексных КА, стенозы ОА и ПКА) независимо ассоциированы с лучшим состоянием коллатерального кровотока. Кроме того, степень стеноза модифицирует влияние клинических и лабораторных факторов на состояние коллатералей.

3. Существует ряд клинических, лабораторных и эхокардиографических характеристик, которые позволяют с определённой степенью вероятности прогнозировать состояние коллатерального кровотока, что может повлиять на решение о проведении КАГ и дальнейшего стентирования больным среднего сердечно-сосудистого риска.

4. Участие VEGF в формировании коллатерального кровотока реализуется как за счёт его концентрации в крови, так и за счёт полиморфизмов кодирующего его гена.

5. НУО сложным образом связаны с состоянием коллатерального кровотока и способны влиять на формирование коллатералей как напрямую, так и за счёт изменения реакции коллатералей на рост выраженности стеноза.

6. Состояние коллатерального кровотока в миокарде связано с лучшим функциональным состоянием миокарда ЛЖ по трём ЭхоКГ показателям: фракции выброса (ФВ) ЛЖ, его конечно-систолического размера и зонам нарушенной локальной сократимости. Это является потенциальным механизмом, опосредующим лучшую выживаемость больных с развитым коллатеральным кровотоком.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена репрезентативностью и большим размером клинической выборки (603 больных, отобранные в результате скрининга 1010

больных), применением полимодальных методов исследования (клинико-anamнестического, лабораторного, включая генетические анализы, рентгено-ангиографического с количественной оценкой коллатерального кровотока и других). Результаты получены и обработаны лично автором современными статистическими методами, включая многофакторный регрессионный анализ. Описанная методология исследования соответствовала поставленной цели и определила валидность и обоснованность результатов и сделанных на их основе выводов.

Материалы работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ (сентябрь 2014), конференции «Новые возможности в диагностике и лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Москва, 2013), школе Европейского общества по гипертонии (ESH, Порту, Португалия, 2013) и X Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2014). Основные результаты исследования внедрены в практику отделов ангиологии и рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ и используются в учебном процессе на ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Внедрение осуществлялось в форме разработки общедоступной модели для прогнозирования состояния коллатерального кровотока, оценки коллатерального кровотока с использованием МИР, дополнительного мотивирования больных на отказ от курения, контроль гликемии и коррекцию веса с помощью информации об их влиянии на коллатеральный кровоток и сократимость миокарда.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Она изложена на 166 страницах текста, иллюстрирована 37 таблицами и 32 рисунками. Указатель литературы включает 207 источников, из них 17 отечественных и 190 зарубежных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Основные клинические, лабораторные и ангиографические факторы, ассоциированные с различным состоянием коллатерального кровотока

Общие данные и выделение подгрупп больных для дальнейшего анализа. Из 603 больных ИБС со стенозом хотя бы одной КА у 41% (n=248) не было коллатералей, у 10.1% (n=61) они были развиты слабо (МИР=1), у 24.1% (n=145) – умеренно (МИР=2) и у 24.7% (n=149) – хорошо (МИР=3). Распределение значений показателя МИР в общей группе представлено на рис. 1 слева, где видно, что МИР имеет отличный от нормального тип распределения, предположительно, – бимодальный, что означает неоднородность выборки по данному показателю. С учетом этого, был проведен поиск фактора, который позволил бы разделить больных на более однородные группы. Таким фактором оказался 95% индексный стеноз КА: эта отрезная точка позволяет разделить общую группу больных на две однородные подгруппы с унимодальным типом распределения данных в каждой (рис. 1 в центре и справа). Больные со стенозом $\leq 95\%$ и $>95\%$ существенно различались между собой по состоянию коллатерального кровотока: у больных со стенозом $\leq 95\%$ МИР равнялся 0 [0; 1], со стенозом $>95\%$ – 2 [2; 3] ($p < 0.00005$). Таким образом, при стенозах $>95\%$ коллатеральный кровоток выражен в разы

сильнее. По этой причине дальнейший анализ факторов, ассоциированных с состоянием коллатерального кровотока, проводили как в общей группе, так и в подгруппах, выделенных в соответствии с выраженностью стеноза ($> 95\%$ или $\leq 95\%$).

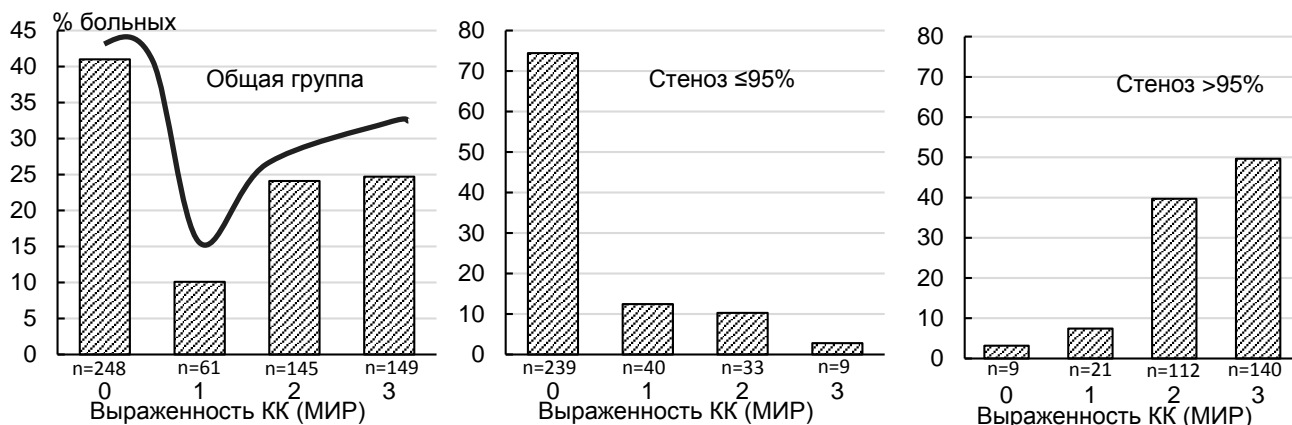


Рисунок 1. Частотное распределение модифицированного индекса Рентропа (МИР): общая группа (слева), подгруппы больных с индексным стенозом $\leq 95\%$ (в центре) и $> 95\%$ (справа).

Факторы риска и характеристики ИБС (однофакторный анализ). Значение МИР у мужчин (2 [0; 3], $n=443$) было выше, чем у женщин (1 [0; 2], $n=160$, $p = 0.01$), что предполагает более выраженное развитие коллатералей у мужчин. Однако деление на подгруппы в соответствии с выраженностью стеноза привело к исчезновению данной зависимости.

Возраст. В общей группе медиана возраста составила 62 [55; 69] года и не различалась у больных со стенозом $\leq 95\%$ и $> 95\%$. В общей группе МИР не коррелировал с возрастом. В подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $> 95\%$ отмечались слабые, но значимые положительные корреляции МИР с возрастом (соответственно, $r=0.11$, $r=0.047$, и $r=0.15$, $r=0.01$), указывающие на несколько лучшее развитие коллатералей у больных старшего возраста.

Курение. Коллатеральный кровоток в общей группе и подгруппе $\leq 95\%$ стеноза у больных, никогда не куривших, куривших ранее, курящих в настоящее время не различался. При стенозах $> 95\%$ состояние коллатералей у курящих и у ранее куривших, но не курящих в момент исследования, оказалось хуже (таблица 1). В общей группе и подгруппе со стенозом $\leq 95\%$ у курящих и не курящих на момент исследования МИР не различался. У больных со стенозом $> 95\%$, не курящих на момент исследования, коллатеральный кровоток развит хуже, чем у курящих с такими же стенозами (МИР = 3 [2; 3] и 2 [2; 3], соответственно, $p=0.01$).

Индекс массы тела. Состояние коллатерального кровотока (МИР) не коррелировало с ИМТ в общей группе и в подгруппах со стенозами $\leq 95\%$ и $> 95\%$. Разница МИР у больных с нормальной, избыточной массой тела и ожирением отсутствовала.

Дислипидемия. Диагноз дислипидемии был поставлен 395 больным (65.5%). Ни в общей группе, ни в зависимости от выраженности стеноза состояние коллатерального кровотока (МИР) не различалось в зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии.

Артериальная гипертензия. Как в общей группе, так и в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $> 95\%$ различий в состоянии коллатерального кровотока в зависимости от наличия АГ не было. Для более детального анализа больных разделили на 4 подгруппы, в зависимости от данных анамнеза о динамике АД в последний месяц до госпитализации: 1) «стойкие нормотоники» без транзиторной вариабельности АД (12.3%); 2) больные без формального диагноза АГ с высоко

Таблица 1. Состояние коллатерального кровотока в миокарде у больных ИБС в зависимости от курения и от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Факторы риска ИБС	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $>95\%$
Курение			
не курящие (n=232)	1 [0; 3]	0 [0; 1]	3 [2; 3]
курящие (n=141)	2 [0; 2]	0 [0; 1]	2 [2; 3]
ранее кутившие (n=156)	1 [0; 2]	0 [0; 1]	2 [2; 3]
неизвестно (n=74)	1 [0; 3]	0 [0; 0]	3 [2; 3]
P между группами (тест Краскела-Уоллиса)	HЗ*	HЗ*	0.03*
Инфаркт миокарда в анамнезе			
Есть (n=364)	2 [0; 3]	0 [0; 1]	2 [2; 3]
Нет (n=239)	0 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
P между группами	p < 0.00005**	p = 0.004**	HЗ**

* тест Краскелла-Уоллиса, ** тест Манна-Уитни

вариабельным АД (АД нормальное без терапии большую часть времени, известные колебания САД ≥ 20 или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.) («вариабельные нормотоники», 41.6%); 3) больные АГ без выраженной вариабельности АД («стойкие гипертоники», 1.8%); 4) больные АГ с выраженной вариабельностью АД («вариабельные гипертоники», 44.8%). Сравнение МИР в этих подгруппах не выявило различий ни в общей группе, ни в подгруппах с разной степенью стеноза. Однако по данным упорядоченной однофакторной логит-регрессии в подгруппе со стенозом $\leq 95\%$ у «вариабельных гипертоников» состояние коллатерального кровотока оказалось лучше, чем у «вариабельных нормотоников» (ОШ = 1.7, p=0.05). Затем больные были перегруппированы так, что каждому пациенту соответствовало 2 показателя: «вариабельность АД» и «стабильное повышение АД». При этом оказалось, что именно стабильное повышение АД ассоциировано с лучшим состоянием коллатерального кровотока у больных с $\leq 95\%$ стенозом (ОШ=1.7, p=0.04).

Семейный анамнез сердечно-сосудистых событий (ССС). Различий в состоянии коллатерального кровотока, которые бы зависели от семейного анамнеза ССС, ни в общей группе, так и в подгруппах, выделенных в зависимости от величины стеноза, не было.

Суммарное число компонентов метаболического синдрома (МС). В анализ брали только те компоненты МС, которые были известны для большого числа больных (n = 535): триглицериды ≥ 1.7 ммоль/л, холестерин ЛПВП < 1.03 ммоль/л у мужчин и < 1.29 у женщин, диагноз АГ, глюкоза плазмы натощак ≥ 5.6 ммоль/л или диагноз любых НУО и ИМТ ≥ 30 кг/м². Показатель «инсулинорезистентность» не вошел в анализ в связи с относительно малым числом наблюдений (n=156). При использовании такого подхода оказалось, что у 3.7% больных ИБС не было ни одного компонента МС, у 19.7% - один, у 27.9% - два, у 25.0% - три, у 17.4% - четыре, и у 6.3% больных было пять компонентов МС. По данным однофакторного анализа, связь между состоянием коллатерального кровотока и суммарным числом компонентов МС, в том числе и в подгруппах больных со стенозами $\leq 95\%$ и $> 95\%$, отсутствовала.

Длительность ИБС. При различной длительности ИБС коллатеральный кровоток (МИР) был разным как в общей группе, так и в подгруппе со стенозом $> 95\%$ (езде p = 0.01). Кроме того, слабая значимая корреляция между МИР и длительностью ИБС была выявлена в общей группе (p = 0.18, p=0.048) и в подгруппе со стенозом $> 95\%$ (p = 0.15, p=0.01). Таким образом, большая длительность ИБС у больных с $> 95\%$ стенозом индексной КА сопровождается несколько лучшим

состоянием коллатерального кровотока по МИР. Возможно, это отражает лучшую выживаемость больных с хорошо развитыми коллатералиями.

Инфаркт миокарда. В общей группе значение МИР у больных, перенесших ИМ, было выше (2 [0; 3]), чем у больных без ИМ анамнезе (0 [0; 2], $p < 0.00005$). Эта разница возникала только за счет связью между МИР и ИМ при стенозах $\leq 95\%$ ($p = 0.004$), но не в подгруппе $> 95\%$ (таблица 1). Таким образом, при стенозе $\leq 95\%$ коллатеральный кровоток развит лучше, если ранее пациент перенес ИМ. У больных с ИМ в анамнезе коллатеральный кровоток не различался в зависимости от манифестации ИБС с инфаркта или со стенокардии напряжения.

Ассоциации ФК стенокардии, безболевого ишемией, коронарной ангиопластикой в анамнезе с развитием коллатерального кровотока не было.

Сопутствующие заболевания и медикаментозная терапия (однофакторный анализ).

Ни одно из сопутствующих экстракардиальных заболеваний не было связано с состоянием коллатерального кровотока ни в общей группе, ни в подгруппах с разной степенью стеноза.

Коллатеральный кровоток в общей группе и в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $> 95\%$ не различался в зависимости от приема следующих препаратов: антитромботических и антикоагулянтов, любых антагонистов кальция, бета-блокаторов, ИАПФ, БРА, тиазидных и петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона, антигипертензивных центрального действия, статинов и других гиполипидемических средств, триметазидина, глюкокортикостероидов, НПВС, ингибиторов протонной помпы. Единственное различие в состоянии коллатералей было выявлено в однофакторном анализе в зависимости от приёма нитратов. В общей группе больных МИР оказался выше у больных, принимавших нитраты короткого действия (с пограничной значимостью, $p = 0.05$), но в подгруппах с разной степенью стеноза этой разницы не было. Прием нитратов длительного действия и особенно двух нитратов (короткого и длительного действия) был ассоциирован с лучшим развитием коллатерального кровотока в общей группе и при стенозе $\leq 95\%$ (но не при стенозе $> 95\%$) (таблица 2).

Таблица 2. Состояние коллатерального кровотока в миокарде в зависимости от приема нитратов

Число больных, получавших нитраты	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $> 95\%$
Нитраты короткого действия			
Да (n = 96)	2 [0; 3]	0 [0; 1]	3 [2; 3]
Нет (n = 488)	1 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Р между группами	0.05**	НЗ**	НЗ**
Нитраты длительного действия			
Да (n = 216)	2 [0; 3]	0 [0; 1]	3 [2; 3]
Нет (n = 369)	1 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Р между группами	$p = 0.002^{**}$	$p = 0.04^{**}$	НЗ**
Комбинация нитратов короткого и длительного действия (n = 43)	2 [1; 3]	1 [0; 1]	2 [2; 3]
Монотерапия любым нитратом (n = 223)			
Без нитратов (n = 317)	1 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Р между группами	0.001*	0.03*	НЗ*

* тест Краскелла-Уоллиса, ** тест Манна-Уитни

Лабораторные показатели и коллатеральный кровоток в миокарде. Коллатеральный кровоток не коррелировал ни с одним из показателей общеклинического анализа крови ни в

общей группе, ни в подгруппах больных со стенозами индексной коронарной артерии $\leq 95\%$ и $>95\%$, кроме процента моноцитов. Не выходя из границ нормы, процент моноцитов различался у больных с разными значениями МИР, ($p = 0.03$), будучи ниже у пациентов с более развитыми коллатеральными (ОШ=0.92, $p=0.03$, однофакторная упорядоченная логит-регрессия). Эта зависимость была обусловлена негативной ассоциацией между коллатеральным кровотоком и процентом моноцитов только в подгруппе со стенозом $\leq 95\%$.

Ни в общей группе, ни в подгруппах с разной степенью стеноза коллатеральный кровоток не был связан ни с одним из параметров общего анализа мочи. Значения МИР также не коррелировали с показателями биохимического анализа крови, включая и дополнительные – электролиты, липидный спектр, высокочувствительный С-реактивный белок, мозговой натрийуретический пептид. Единственным параметром, ассоциированным со степенью развития коллатералей, был уровень общего белка в сыворотке, который различался у больных с разными значениями МИР как в общей группе, так и в подгруппе со стенозом $>95\%$ ($p=0.04$ и $p=0.02$). Это подтверждалось слабой, но статистически значимой прямой корреляцией между уровнем общего белка и МИР в подгруппе стеноза $>95\%$ ($p=0.17$, $p=0.005$). Показатели углеводного обмена будут проанализированы в соответствующем разделе далее.

Ассоциации между коллатеральным кровотоком по МИР и рядом показателей гемостаза (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, протромбиновое время, Д-димер) не было. Лишь в подгруппе с $>95\%$ стенозом была выявлена негативная связь между МНО и состоянием коллатерального кровотока, подтвердившаяся при сравнении МНО в подгруппах больных с различным МИР ($p=0.003$) и при расчете корреляции между МНО и МИР (ОШ=0.3, $p=0.01$).

Протромбиновое время не различалось в зависимости от состояния коллатерального кровотока в общей группе и в подгруппе со стенозом $\leq 95\%$. Однако в подгруппе $>95\%$ стеноза более низким значениям МИР соответствовали более высокие показатели протромбинового времени ($p=0.04$), подтвержденные обратной корреляцией между этими показателями (ОШ = 0.9, $p = 0.02$). Аналогичные результаты были закономерно получены в отношении ассоциации между МИР и процентом протромбина по Квику, при этом направление корреляции было противоположно таковому для МНО. В общей группе и в подгруппе со стенозом $\leq 95\%$ МИР в зависимости от процента протромбина не различался.

Связи между развитием коллатералей в миокарде и другими структурными особенностями коронарного русла. Состояние коллатерального кровотока значимо и сильно коррелировало с выраженностью стеноза: в общей группе - $\rho = 0.79$, $p < 0.00005$ в общей группе; в подгруппе $\leq 95\%$ стеноза - $\rho=0.36$, $p < 0.00005$; в подгруппе $>95\%$ стеноза - $\rho = 0.35$, $p < 0.00005$. На рис. 2 слева представлены доли больных с различным состоянием коллатерального кровотока в зависимости от выраженности стеноза, а справа - график зависимости между выраженностью стеноза и вероятностью наличия хорошо развитых коллатералей (МИР = 3), рассчитанной с помощью однофакторной упорядоченной логит-регрессии (ОШ=1,23, $p < 0.0005$). Таким образом, степень развития коллатералей к конкретной КА значимо коррелирует с выраженностью стеноза этой КА.

Величины МИР значимо различались в зависимости от индексной КА, как в общей группе, так и в подгруппе со стенозом $\leq 95\%$ (таблица 3), а именно - в общей группе коллатерали к ПКА были развиты лучше, чем к ОА и ПНА ($p = 0.02$ и $p < 0.00005$). В подгруппе стеноза $\leq 95\%$ коллатеральный кровоток к ПКА был развит сильнее, чем к ПНА ($p = 0.03$).

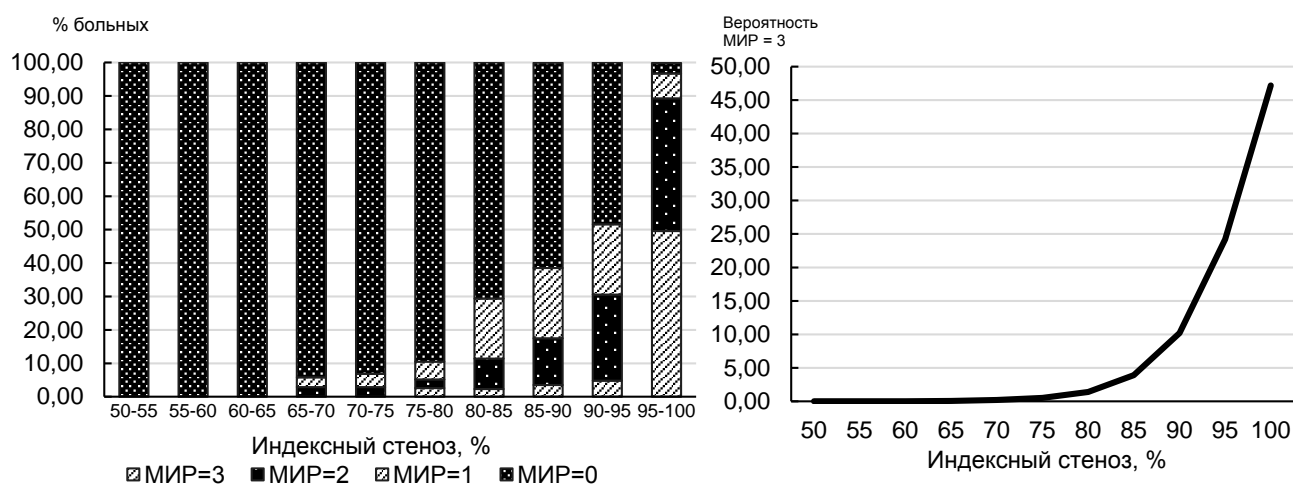


Рисунок 2. Доли больных ИБС с различным состоянием коллатералей (МИР) в зависимости от величины индексного стеноза (слева); предсказанная вероятность наличия хорошо развитых коллатералей (МИР = 3) в зависимости от величины индексного стеноза (справа).

Таблица 3. Состояние коллатерального кровотока к разным индексным коронарным артериям

Индексная коронарная артерия	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $>95\%$
Передняя нисходящая артерия	0 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Огибающая артерия	1 [0; 2]	0 [0; 1]	3 [2; 3]
Правая коронарная артерия	2 [0; 3]	0 [0; 1]	3 [2; 3]
Р между группами	0.0001*	0.04*	НЗ*

*тест Краскелла – Уоллиса

Число коллатералей, которое получала каждая индексная КА, в общей группе составило 1 [0; 2], в подгруппе со стенозом $\leq 95\%$ - 0 [0; 1], в подгруппе со стенозом $>95\%$ - 2 [2; 3]. Эта величина значимо различалась в зависимости от локализации индексного стеноза (ПКА, ПНА или ОА) (таблица 4). В общей группе число коллатералей к ПКА было выше, чем к ПНА и ОА ($p < 0.00005$ и $p < 0.00005$, соответственно). В подгруппе $\leq 95\%$ стеноза число коллатералей к ПКА было выше, чем к ПНА ($p = 0.01$). В подгруппе $>95\%$ стеноза число коллатералей к ПКА было выше, чем к ПНА и ОА ($p = 0.003$ и $p < 0.00005$, соответственно), а число коллатералей к ПНА имело статистически не значимую тенденцию к превышению числа коллатералей к ОА.

Таблица 4. Число получаемых коллатералей в зависимости от индексной коронарной артерии

Индексная коронарная артерия	Число получаемых коллатералей		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $>95\%$
Передняя нисходящая артерия	0 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Огибающая артерия	1 [0; 2]	0 [0; 1]	2 [1; 2]
Правая коронарная артерия	2 [0; 3]	0 [0; 1]	2 [2; 3]
Р между группами	0.0001*	0.02*	0.0001*

*тест Краскелла – Уоллиса

Следовательно, попарное сравнение числа получаемых коллатералей в зависимости от КА, где локализовался индексный стеноз, выявило значимое преимущество ПКА перед ОА и ПНА в общей группе и в подгруппе со стенозом $>95\%$. При стенозах $\leq 95\%$ отмечалось значимое

превосходство ПКА как реципиента коллатералей над ПНА. Иными словами, ПКА - лучший «реципиент» коллатералей, чем ПНА, в то время как ОА занимает «промежуточное» положение.

В 5.3% случаев стеноз, для которого были определён МИР, локализовался в устье КА, в 26.9% - в ее проксимальном сегменте, в 42.0% - в среднем сегменте, в 10.3% случаев - в дистальном сегменте и в 15.6% случаев - в ветви первого порядка. Состояние коллатерального кровотока не зависело от локализации стеноза.

У 49.9% больных сохранный антеградный кровоток по ТИМІ составил 3 балла (наилучший), у 7.0% больных - 2 балла, у 8.1% больных 1 балл и у 35.8% больных - 0 баллов (отсутствовал). Лучше развитые коллатерали (более высокое значение МИР) имелись при меньших значениях ТИМІ (таблица 5). Эта закономерность подтверждалась наличием сильной обратной корреляции между МИР и сохранным антеградным кровотоком по ТИМІ в общей группе ($\rho = -0.84$, $p = 0.0001$) и умеренной корреляции - в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ ($\rho = -0.58$, $p < 0.00005$) и $> 95\%$ ($\rho = -0.36$, $p < 0.00005$).

Таблица 5. Состояние коллатерального кровотока в зависимости от антеградного кровотока по модифицированной ТИМІ

Кровоток по ТИМІ	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $> 95\%$
ТИМІ = 3 (n = 296)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	2 [0; 2]
ТИМІ = 2 (n = 42)	2 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]
ТИМІ = 1 (n = 49)	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]
ТИМІ = 0 (n = 216)	3 [2; 3]	3 [2.5; 3]	3 [2; 3]
Р между группами	$p = 0.0001^*$	$p = 0.0001^*$	$p = 0.0001^*$

*тест Краскелла – Уоллиса

ПНА оказалась поражена у 84.4% больных, ОА у 61.5%, ПКА - у 72.1% больных. В общей группе и в подгруппе $\leq 95\%$ коллатеральный кровоток у больных с поражением ОА и ПКА был значимо лучше, чем у больных без поражения этих артерий (таблица 6).

Таблица 6. Состояние коллатерального кровотока в зависимости от фонового поражения коронарных артерий

Пораженная коронарная артерия	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $> 95\%$
ПНА+	1 [0; 2]	0 [0; 1]	2 [2; 3]
ПНА-	1 [0; 3]	0 [0; 0]	3 [2; 3]
Р между группами	НЗ*	НЗ*	НЗ*
ОА+	2 [0; 3]	0 [0; 1]	3 [2; 3]
ОА-	1 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Р между группами	0.0002*	0.02*	НЗ*
ПКА+	2 [0; 3]	0 [0; 1]	2 [2; 3]
ПКА-	2 [0; 3]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Р между группами	$< 0.00005^*$	0.0001*	НЗ*

*тест Манна – Уитни

Данный анализ был проведен без учета того, в какой КА находился индексный стеноз, что могло повлиять на результаты. Чтобы устранить этот возможный искажающий фактор, мы проанализировали 3 подгруппы больных в зависимости от индексной КА. У больных с

локализацией индексного стеноза в ПНА МИР в общей группе оказался выше при сопутствующем поражении ПКА (ОШ = 2.6, $p < 0.0005$). При стенозе $\leq 95\%$ коллатеральный кровоток также оказался лучше при сопутствующем поражении ПКА (ОШ = 2.6, $p = 0.04$), а при стенозе $> 95\%$ - при сопутствующим поражении ОА (ОШ=2.4, $p = 0.03$). В общей группе больных с локализацией индексного стеноза в ОА коллатеральный кровоток оказался лучше при наличии сопутствующего поражения ПНА (ОШ=3.4, $p = 0.006$) и/или ПКА (ОШ=2.9, $p = 0.06$), в подгруппе стеноза $\leq 95\%$ - также при сопутствующем поражении ПНА и ОА (ОШ=5.7, $p = 0.03$ и 4.1, $p = 0.03$). При локализации индексного стеноза в ПКА выявлена не достигшая значимости тенденция к лучшему развитию коллатерального кровотока в общей группе у больных с поражением ОА (ОШ=1.5, $p = 0.08$); в подгруппах с разной степенью стеноза эта тенденция отсутствовала. Таким образом, у больных со стенозом $\leq 95\%$ коллатеральный кровоток к ПНА и, возможно, к ПКА лучше при сопутствующем поражении других КА, в то время как для ОА такой закономерности не выявлено.

Состояние коллатерального кровотока (МИР) у больных с разными типами коронарного кровоснабжения (правым, левым или сбалансированным) не различалось.

Без учёта поражения ствола ЛКА, у 23.4% больных ($n = 141$) по данным КАГ выявлено однососудистое поражение коронарного русла, у 35.0% больных ($n = 211$) - двухсосудистое, у 41.63% ($n = 251$) - трёхсосудистое. Состояние коллатерального кровотока в общей группе было лучше при большем числе поражённых сосудов ($\rho = 0.27$, $p < 0.00005$). У больных из подгруппы $\leq 95\%$ коллатеральный кровоток также положительно коррелировал с числом поражённых сосудов ($\rho = 0.25$, $p = 0.0001$), в подгруппе $> 95\%$ стеноза такой связи не было. Ни в общей группе, ни в подгруппах в зависимости от выраженности стеноза состояние коллатерального кровотока не зависело от стеноза ствола ЛКА; такой же результат был получен по отдельности в подгруппах больных с одно-, двух- и трёхсосудистым поражением. Таким образом, коллатеральный кровоток сильнее развит при большем числе сосудов, поражённых атеросклерозом, но только у больных с индексным стенозом $\leq 95\%$.

Балл Syntax – комбинированный показатель, позволяющий оценить трудность ангиографического вмешательства на КА. Коллатеральный кровоток, оцениваемый по МИР, положительно коррелировал с баллом Syntax в общей группе и в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $> 95\%$ (соответственно, $\rho = 0.5$, $p < 0.00005$; $\rho = 0.3$, $p < 0.00005$ и $\rho = 0.2$, $p = 0.01$)

У 35.2% больных индексный стеноз составил 100%, то есть являлся окклюзией индексной КА. Окклюзия индексной КА оказалась закономерно ассоциирована с более высоким значением МИР, т.е., лучшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ = 31.3, $p < 0.0005$). У 61.9% больных ни одна КА окклюзирована не была, у 31.2% больных отмечалась окклюзия одной, у 6.6% – двух и у 0.3% – окклюзия трех КА. С увеличением числа окклюзированных КА состояние коллатерального кровотока улучшалось как в общей группе, так и в подгруппах со стенозами $\leq 95\%$ и $> 95\%$ (таблица 7).

Очевидно, что чем больше суммарное число окклюзий КА, тем выше вероятность встретить окклюзию индексной КА. Для устранения влияния этого вмешивающегося фактора был проведен дополнительный анализ с исключением случаев индексного стеноза 100% (таблица 8), то есть, оценка состояния коллатерального кровотока больных без окклюзии индексной КА. Иными словами, у больного мог быть любой индексный стеноз, кроме 100%, в сочетании с окклюзией любой другой КА. В подгруппе с $\leq 95\%$ стенозом наличие окклюзии не-индексной КА

было ассоциировано не с ухудшением коллатерального кровотока, как можно было бы ожидать, а с его улучшением.

Таблица 7. Состояние коллатерального кровотока в зависимости от числа окклюзированных коронарных артерий

Число окклюзированных коронарных артерий	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $>95\%$
Окклюзий нет	0 [0; 1]	0 [0; 0]	2 [1; 2]
Одна окклюзия	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]
Две окклюзии	3 [2; 3]	НД	3 [2; 3]
Три окклюзии	3 [3; 3]	НД	3 [3; 3]
Р между группами	$p = 0.0001^*$	$p = 0.0001^*$	$p = 0.0001^*$

*тест Краскелла – Уоллиса; НД – нет данных

Таблица 8. Состояние коллатерального кровотока в зависимости от числа окклюзий неиндексных коронарных артерий у больных с проходимой индексной коронарной артерией

Число окклюзированных неиндексных коронарных артерий	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $>95\%$
Окклюзий нет	0 [0; 1]	0 [0; 0]	2 [1; 2]
Одна окклюзия	2 [2; 3]	3 [2; 3]	2 [2; 3]
Две окклюзии	2 ^a	НД	2 ^a
Р между группами	$p = 0.0001^*$	$p = 0.0001^*$	НЗ*

*тест Краскелла – Уоллиса; НД – нет данных

^a дано абсолютное число, так как в этой группе был 1 пациент

Множественный регрессионный анализ факторов, независимо ассоциированных с развитием коллатералей в миокарде

А. Модель, включающая клинические, лабораторные и ангиографические факторы

В предыдущих разделах были выявлены многочисленные ассоциации между выраженностью коллатерального кровотока и клиническими, ангиографическими и лабораторными показателями у больных хронической ИБС. Многие из этих факторов, в свою очередь, зависят друг от друга (например, длительность ИБС и наличие АГ – от возраста). В связи с этим возникает необходимость вычленения факторов, которые *значимо и независимо друг от друга* влияют на изучаемый физиологический параметр – состояние коллатерального кровотока. Для этого была использована упорядоченная логит – регрессионная модель. Выбор метода статистического анализа обусловлен тем, что МИР относится к так называемым «упорядоченным переменным» и принимает значения $0 < 1 < 2 < 3$.

В ходе предыдущего (однофакторного) анализа был идентифицирован ряд факторов, ассоциированных с коллатеральным кровотоком в общей группе и в выделенных заранее подгруппах больных с разной степенью стеноза; для наглядности эти факторы обобщены в таблице 9.

Для выявления факторов, независимо ассоциированных с коллатерального кровотока, была построена общая модель для МИР, учитывающая модифицирующее воздействие степени

Таблица 9. Потенциальные предикторы коллатерального кровотока, согласно однофакторному анализу («+» означает наличие статистически значимой связи без учета ее направления)

Группы факторов и отдельные факторы	Все больные	Стеноз ≤95%	Стеноз >95%
Ангиографические			
Индексный стеноз	+	+	+
стеноз >95%	+	неприменимо	неприменимо
окклюзия индексной коронарной артерии	+	неприменимо	+
индексная артерия	+	+	
стеноз передней нисходящей артерии	+	+	
стеноз огибающей артерии	+	+	+
стеноз правой коронарной артерии	+	+	
антеградный кровоток по TIMI	+	+	+
число окклюзированных артерий	+	+	+
число пораженных артерий	+	+	
балл Syntax	+	+	+
Факторы риска ИБС			
пол	+		
возраст		+	+
курение на момент исследования			+
артериальная гипертония (стойкая)		+	
Характеристики ИБС			
длительность ИБС	+		+
длительность стенокардии	+		+
перенесенный инфаркт миокарда	+	+	
Медикаментозная терапия			
нитраты короткого действия	+		
нитраты длительного действия	+	+	
Лабораторные данные			
процент моноцитов	+	+	
общий белок	+		+
МНО			+
протромбин по Квику			+
протромбиновое время			+

стеноза на целую группу факторов, а затем было проведено тестирование на значимость ($p < 0.1$) каждого такого взаимодействия. Факторы, значимо не взаимодействующие со степенью стеноза, были протестированы на самостоятельную роль, не связанную с >95% стенозом, и при отсутствии убедительных данных о значимом взаимодействии с МИР удалялись из модели. Результаты комбинированного моделирования для показателя МИР в общей группе, с учётом возможных различий в характере и/или выраженности связи между факторами и состоянием коллатерального кровотока у больных со стенозом ≤95% и >95%, представлены в таблице 10. Как видно из нее, независимая связь с состоянием коллатерального кровотока по МИР подтверждена лишь для 16 факторов, причем связь с МИР у пяти из них различается в зависимости от степени стеноза, а 11 факторов ассоциированы с коллатеральным кровотоком «напрямую», независимо от степени стеноза. Эта модель имеет псевдокоэффициент детерминации $R^2 = 0.5021$, отношение правдоподобия $\chi^2(31) = 617.6$, $p < 0.00005$. Она позволяет правильно предсказать 76.7% наблюдений с ошибкой = 0 и 98.4% наблюдений с ошибкой = 0 или 1, то есть, при введении в нее

указанных факторов позволяет прогнозировать МИР с ошибкой не более чем в одну единицу МИР. Следует подчеркнуть, что в данном случае модель не включает НУО, локальную и глобальную сократительную способность ЛЖ, концентрацию VEGF и ОНП полиморфизмы его гена, которые будут проанализированы далее отдельно.

Таблица 10. Комбинированная многофакторная упорядоченная логит-регрессионная модель МИР

Факторы, зависящие от 95% стеноза	Отношения шансов и величина p ^a		
	Подгруппа 1: стеноз ≤95%	Подгруппа 2: стеноз >95%	Сравнение подгрупп 2 и 1
Стеноз огибающей артерии	НЗ	5.1, p<0.0005	4.9, p=0.003
Балл Syntax	1.07, p=0.001	НЗ	0.96, p= 0.08
Инфаркт миокарда в анамнезе	2.1, p=0.03	НЗ	0.48, p=0.045
ИМТ	НЗ	0.9, p=0.04	0.9, p=0.02
Общий белок сыворотки	НЗ	1.1, p=0.01	1.1, p=0.07
Факторы, не зависящие от 95% стеноза			
Индексный стеноз, %	1.07, p=0.001		
Антеградный кровоток по TIMI	0.2, p=0.003		
Окклюзия не-индексной коронарной артерии	2.4, p=0.005		
Стеноз правой коронарной артерии	3.4, p=0.002		
Длительность ИБС	1.05, p=0.01		
Семейный анамнез ССС	0.5, p=0.01		
Курение (текущее)	0.5, p=0.02		
Лабильное течение АГ	0.5, p=0.01		
Число лейкоцитов в крови	0.8, p=0.01		
Число моноцитов в крови	0.2, p=0.03		
МНО	0.3, p=0.04		

^a Уровень статистической значимости в множественной регрессионной модели был принят равным p ≤0.1.

Б. Модель для прогнозирования состояния коллатералей, предназначенная к применению до проведения коронароангиографии

В предыдущем разделе обсуждалась многофакторная модель МИР, включающая клинические, лабораторные и ангиографические показатели. Все установленные в ней независимые связи – и положительные, и отрицательные - выявлены с учётом выраженности и характера атеросклеротического поражения КА, при этом именно КАГ-параметры вносили наибольший «вклад» в развитие коллатералей в этой модели. То же самое относится и к расширенным вариантам этой модели, куда были включены НУО, VEGF и его генетические полиморфизмы (см. далее). Однако в клинической практике встречаются ситуации, когда необходимо спрогнозировать состояние коллатерального кровотока у больных хронической ИБС еще до проведения КАГ. В связи с этим была разработана новая многофакторная упорядоченная логит-регрессионная модель, основанная только на известных до проведения КАГ показателях - демографических, клинических, лабораторных, сопутствующих заболеваний, медикаментозной

терапии и НУО. Параметры, независимо ассоциированные с состоянием коллатералей в этой модели, даны в таблице 11.

Таблица 11. Комбинированная многофакторная упорядоченная логит-регрессионная модель для МИР, предназначенная к применению до проведения коронароангиографии

Параметры	Отношение шансов, величина p^a
Клинические	
Возраст	1.04, 0.001
Стабильное течение АГ	1.5, 0.05
НУО	1.4, 0.08
ИМ в анамнезе	1.7, 0.03
Лабораторные	
Скорость клубочковой фильтрации	1.01, 0.1
Уровень триглицеридов в сыворотке	1.3, 0.02
Медикаментозная терапия	
Верапамил	0.3, 0.09
Амлодипин	0.6, 0.07
Нитраты длительного действия	1.6, 0.07
Антигипертензивные препараты центрального действия	0.4, 0.02
Триметазидин	2.2, 0.06
Эхокардиографические	
Толщина межжелудочковой перегородки	0.3, 0.09
Нарушения локальной сократимости ЛЖ	1.7, 0.02

^a Уровень статистической значимости в множественной регрессионной модели: $p \leq 0.1$.

Данная модель подходит для предсказания состояния коллатералей **до** проведения КАГ. Она имеет псевдокоэффициент детерминации $R^2 = 5.53\%$, позволяя правильно «предсказать» состояние коллатерального кровотока в нашей выборке больных ИБС в 47.7% случаев. Модель способна с вероятностью 76.3% «предсказать» состояние коллатерального кровотока с минимальной ошибкой в 1 балл МИР. В то же время, работоспособность модели не проверялась на сторонней выборке, то есть её валидность пока неизвестна. Также следует отметить, что эта модель не предсказывает «промежуточные» состояния коллатералей, когда МИР = 1 или 2.

Модель, позволяющая предсказать состояние коллатералей до проведения КАГ, может стать дополнительным подспорьем при принятии решения о проведении КАГ у больных из группы среднего риска. Кроме того, данные о том, что лучшее состояние коллатерального кровотока независимо ассоциировано с большей частотой рестенозов, также потенциально способны повлиять на решение о проведении КАГ/стентирования или на выбор более агрессивной медикаментозной терапии, следовательно, и здесь разработанная прогностическая модель могла бы оказаться полезной.

2. Коллатеральный кровоток и углеводный обмен

Различные варианты нарушений углеводного обмена и коллатеральный кровоток. В общей группе состояние коллатерального кровотока у больных с НУО было парадоксальным образом лучше, чем у пациентов без НУО (МИР 2 [0; 3] и 1 [0; 2], соответственно $p=0.002$). Однако при делении на подгруппы со стенозом $\leq 95\%$ и $>95\%$ эта разница полностью пропадала,

то есть найденная связь была ложной.

Попарное сравнение МИР в группах с разными вариантами НУО показало, что коллатерали в миокарде у больных с СД2 развиты лучше, чем у больных ИБС с нормальным углеводным обменом (2 [0; 3] и 1 [0; 2], соответственно, $p = 0.004$). Однако при сравнении внутри подгрупп со стенозами $\leq 95\%$ и $>95\%$ эта разница полностью исчезала. Таким образом, на этапе однофакторного анализа связи между коллатеральным кровотоком и НУО, в том числе, их различными вариантами, выявлено не было.

Для более надежного изучения влияния НУО на коллатеральный кровоток, с поправкой на возможные «вмешивающиеся» факторы, в общей группе была использована комбинированная упорядоченная логит-регрессионная модель для МИР. Применение этой модели позволило получить следующие результаты:

- Пол, ИМТ, прием нитратов, иАПФ или БРА, а также ни один из лабораторных показателей не являются независимыми предикторами МИР и не влияют на связь между НУО и коллатеральным кровотоком.
- НУО независимо ассоциированы с худшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ = 0.96, $p = 0.003$) (рисунок 3, слева)
- Ранее в комбинированной многофакторной упорядоченной логит-регрессионной модели было установлено, что при большей выраженности индексного стеноза (но не более 95%) состояние коллатерального кровотока лучше (ОШ=1.07, $p < 0.0005$). Введение в модель фактора НУО показало, что независимая связь между выраженностью индексного стеноза и состоянием коллатерального кровотока меняется по силе в зависимости от наличия НУО. У больных без НУО увеличение выраженности максимального стеноза независимо ассоциировано с лучшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ=1,11, $p < 0,0005$). В то же время, у больных с НУО данная связь ослабевает, хотя остается положительной с «пограничной» статистической значимостью (ОШ=1,03, $p=0,07$) (рисунок 3, справа).

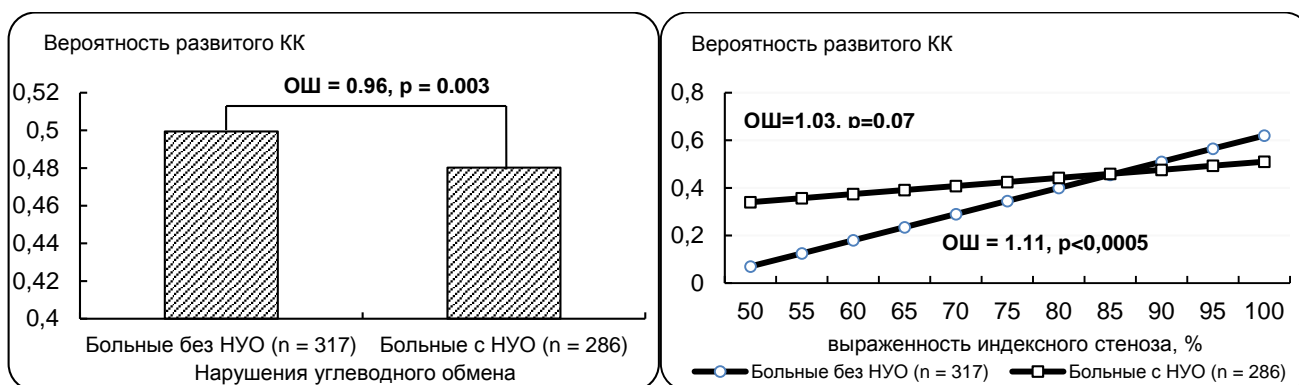


Рисунок 3. Коллатеральный кровоток в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена, с поправкой на другие факторы (слева); коллатеральный кровоток и выраженность индексного стеноза в зависимости от наличия НУО, с учетом действия других факторов (справа).

Указанные закономерности свидетельствуют о том, что увеличение выраженности стеноза от 50% до 100% включительно сопровождается усилением коллатерального кровотока, причем при наличии НУО это усиление выражено в меньшей степени.

Однофакторный анализ показал, что в общей группе больных ИБС нарушенная гликемия натощак была ассоциирована с худшим состоянием коллатералей, чем у больных с нарушением

толерантности к глюкозе (ОШ=3,3, p=0,09), СД 2 типа (ОШ = 3.3, p = 0.09) и без НУО (ОШ = 2.7, p = 0.1). В подгруппах, выделенных в зависимости от выраженности стеноза, различий в состоянии коллатерального кровотока в зависимости от типа НУО выявлено не было, то есть найденные первоначально связи оказались ложными. При использовании для анализа многофакторной упорядоченной логит-регрессионной модели никаких ассоциаций различных категорий НУО с состоянием коллатерального кровотока не выявлено.

Развитие коллатералей (МИР) не было ассоциировано с уровнем гликемии натощак ни в общей группе, ни в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $>95\%$. Проверка данного показателя в многофакторной модели также не выявила независимой ассоциации. Уровень HbA_{1c} был определен у 233 пациентов и составил 6.2 [5.9, 6.8] (диапазон 3.1 - 11.4%). Как и гликемия натощак, HbA_{1c} не был ассоциирован с МИР, т.е. развитием коллатералей, ни в однофакторной, ни в комбинированной многофакторной модели.

Индекс НОМА был определен у 156 больных ИБС, 73 из которых не имели НУО, 9 имели НГН, 9 – НТГ, 20 – СД 2 типа (ни один из них не получал пероральную сахароснижающую терапию, на фоне которой определение НОМА не проводится), 45 – неуточненное НУО. У пациентов с СД 1 типа индекс инсулинорезистентности не определяли, так как на фоне введения экзогенного инсулина измерить его невозможно. Индекс НОМА в общей группе составил 2.9 [2.1; 4.3]. Различий коллатерального кровотока (МИР) в зависимости от выраженности инсулинорезистентности, в том числе в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $>95\%$, не было. При внесении данного параметра в использованные ранее многофакторные регрессионные модели в качестве как самостоятельной переменной, так и вместо переменной «НУО» независимой ассоциации между индексом инсулинорезистентности НОМА и состоянием коллатералей выявлено не было.

Таким образом, не было получено данных, которые бы убедительно свидетельствовали о связи состояния коллатералей с отдельными лабораторными показателями углеводного обмена.

Как в общей группе, так и в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $> 95\%$ коллатеральный кровоток не зависел от вида числа принимаемых пероральных сахароснижающих препаратов. Проверка каждого компонента сахароснижающей терапии в комбинированной многофакторной упорядоченной логит-регрессионной модели подтвердила отсутствие независимых ассоциаций этих параметров с состоянием коллатерального кровотока, ни дополнительной к НУО, ни замещающей НУО, ни изменяющей эффект НУО на коллатеральный кровоток.

3. Коллатеральный кровоток и сосудистый эндотелиальный ростовой фактор.

Концентрация VEGF-A в плазме у различных групп больных ИБС и ее связь с развитием коронарных коллатералей. Содержание в плазме VEGF-A (далее – просто VEGF) было определено у 207 больных и составило 55 [35.2; 102.3] пг/мл.

Непосредственное сравнение концентраций VEGF в группах больных с разным значением МИР не выявило различий, в том числе в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $>95\%$.

Для изучения потенциального независимого влияния концентрации VEGF в плазме на коллатеральный кровоток в общей группе была использована комбинированная упорядоченная логит-регрессионная модель для МИР. Применение этой многофакторной модели позволило

установить, что более высокая концентрация VEGF в плазме независимо ассоциирована с лучшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ = 1.05, $p = 0.01$) (рисунок 4).

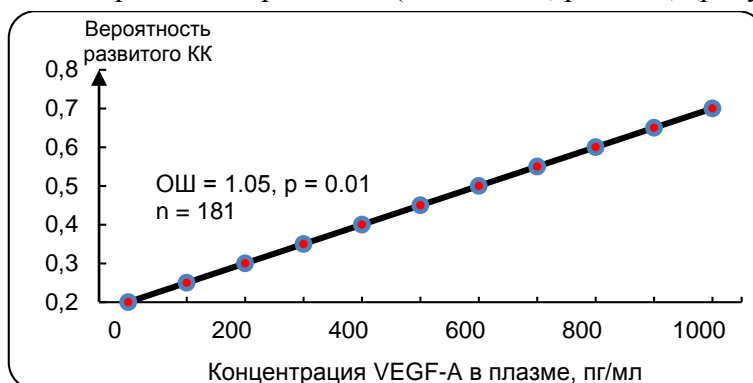


Рисунок 4. Коллатеральный кровоток в зависимости от концентрации VEGF-A в плазме, с поправкой на другие факторы.

Полиморфизм гена VEGF и комбинации однонуклеотидных полиморфизмов: влияние на коронарные коллатерали. 42.5% больных ($n = 225$) оказались носителями генотипа GG, 46.3% ($n = 245$) - носителями генотипа GA, 11.2% ($n = 59$) – носителями генотипа AA. В общей группе больных ИБС и в подгруппе со стенозом индексной артерии $\leq 95\%$ состояние коллатерального кровотока в зависимости от вариантов этого ОНП не различалось. В то же время, в подгруппе $>95\%$ были выявлены различия в развитии коллатералей у больных-носителей трех вариантов генотипа: при генотипе GG оно было значимо лучше, чем при генотипах GA и AA ($p=0.02$) (таблица 12).

Таблица 12. Коллатеральный кровоток и однонуклеотидные полиморфизмы гена VEGF

Полиморфизмы гена VEGF	Модифицированный индекс Рентропа		
	Все больные	Стеноз $\leq 95\%$	Стеноз $>95\%$
rs1570360			
Генотип GG	2 [0; 3]	0 [0; 1]	3 [2; 3]
Генотип GA	1 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2; 3]
Генотип AA	2 [0; 2]	0 [0; 0]	2 [2;3]
Р между группами	НЗ**	НЗ**	$p = 0.02^*$

*тест Краскелла – Уоллиса

Анализ данных полиморфизмов гена VEGF в многофакторном анализе (включение в комбинированную упорядоченную логит-регрессионную модель для МИР) показал отсутствие независимых значимых ассоциаций между указанными ОНП и коллатеральным кровотоком.

Комбинации однонуклеотидных полиморфизмов. Было сформировано 27 групп больных, соответствующих различным комбинациям ОНП, в дальнейший анализ вошли только те, которые встречались более чем у 10 пациентов (таких комбинаций оказалось 10). В простом однофакторном анализе различий по МИР у больных с разными комбинациями ОНП гена VEGF выявлено не было. Для поиска возможного независимого влияния комбинаций генотипов на коллатеральный кровоток (влияния, которое могло быть маскировано другими факторами в процессе однофакторного анализа), была, как и в остальных случаях, использована многофакторная комбинированная упорядоченная логит-регрессионная модель. Она показала независимую ассоциацию одной комбинации (rs1570360 CC + rs2010963 GG + rs699947 CC) с лучшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ = 5.3, $p=0.003$).

4. Влияние коллатерального кровотока на функциональное состояние миокарда при ИБС

Факторы, влияющие на ФВ ЛЖ. В однофакторном анализе была выявлена слабая отрицательная корреляция между состоянием МИР и ФВ ЛЖ ($\rho = -0.11$, $p=0.01$). Внесение состояния коллатерального кровотока в разработанную многофакторную модель подтвердило «протективную» роль коллатерального кровотока в отношении ФВ ($\beta = 0.19$, $p < 0.0005$) (рис. 5).

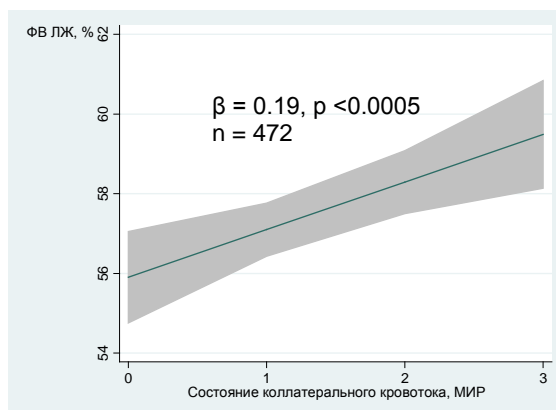


Рисунок 5. Предсказанная фракция выброса левого желудочка в зависимости от МИР, с поправкой на вмешивающиеся факторы. Серым цветом затушевана область 95% доверительного интервала.

Как видно из рисунка 5, по мере усиления коллатерального кровотока от МИР = 0 до МИР = 3 отмечается рост ФВ ЛЖ с 55.9% до 59.5%, то есть на 3.6% (абсолютных процента) или 6.0% (относительных процента). Другими словами, улучшение коллатерального кровотока на каждую 1 единицу МИР (из трёх) сопровождается ростом ФВ ЛЖ на 1.2% (абсолютных), или 2.0% (относительных) процента.

Зоны нарушенной локальной сократимости (НЛС) миокарда и их соответствие окклюзированным КА. Для анализа возможной связи коллатерального кровотока с зонами НЛС миокарда ЛЖ было необходимо определить, в каких сегментах ЛЖ может быть выявлено НЛС при полной окклюзии КА у конкретного больного. Для этого был проведен поиск соответствия между зонами НЛС и пораженными (окклюзированными) КА, отдельно для каждого типа коронарного кровоснабжения. На следующем этапе была введена поправка на различия в числе сегментов при локализации окклюзий в различных коронарных артериях.

Для этого было выполнено нормирование различий: сумма выраженности НЛС в сегментах, относящихся к индексной КА, была разделена на максимально возможную их сумму при поражении этой КА и при данном типе коронарного кровоснабжения. Полученный показатель был назван «индексным НЛС». Индексное НЛС находилось в сильной обратной корреляции с ФВ ЛЖ ($r = -0.63$, $p < 0.00005$).

Далее была построена множественная линейная регрессионная модель с включением в нее пола, возраста, обсуждавшихся выше ангиографических факторов, детерминирующих большую часть изменчивости коллатерального кровотока, а также идентифицированных нами отдельно факторов, независимо ассоциированных с ФВ ЛЖ. Установлена значимая протективная роль коллатерального кровотока по МИР в отношении зон НЛС ($\beta = -0.28$, $p < 0.0005$): чем лучше развиты коллатерали к индексной КА, тем меньше нарушается локальная сократимость миокарда в сегменте, относящемся к этой артерии (рисунок 6).

Более высокие значения МИР сопровождаются меньшими НЛС. Другими словами, лучшее коллатеральное кровоснабжение по МИР ассоциировано с меньшими нарушениями локальной сократимости в тех сегментах, которую кровоснабжает индексная коронарная артерия.

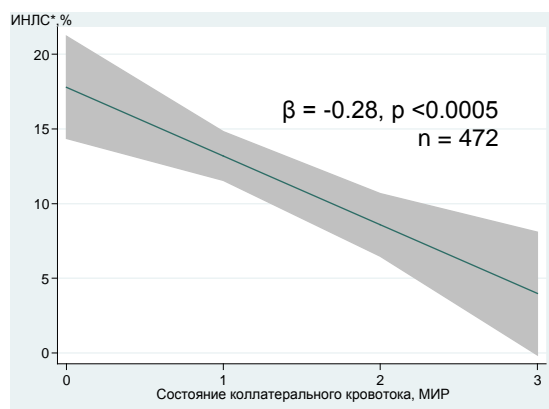


Рисунок 6. Предсказанное «индексное» нарушение локальной сократимости в зависимости от МИР, с поправкой на другие факторы. Серым цветом затушевана область 95% доверительного интервала

Другие ЭхоКГ показатели и коллатерали в миокарде. В однофакторном анализе большинство измерявшихся ЭхоКГ показателей (толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, ширина аорты, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ) были одинаковыми, вне зависимости от степени развития коллатерального кровотока, как в общей группе, так и в подгруппах со стенозом $\leq 95\%$ и $>95\%$. Лишь размер левого предсердия был ассоциирован с развитием коллатералей, но только у больных со стенозом индексной КА $>95\%$ ($p=0.03$). Независимая ассоциация конечно-систолического размера ЛЖ с коллатеральным кровотоком была выявлена в многофакторном анализе (линейная регрессионная модель: $\beta = -0.32$, $p=0.004$). Остальные ЭхоКГ показатели с коллатеральным кровотоком связаны не были.

ВЫВОДЫ

1. Определяемый по модифицированному методу Рентропа коллатеральный кровоток в миокарде у больных ИБС лучше развит при более тяжёлом атеросклеротическом поражении коронарного русла. У больных со стенозом $>95\%$ он развит существенно лучше, чем у больных со стенозом $\leq 95\%$ (ОШ = 55.8). Коллатерализация более выражена у больных с меньшим антеградным кровотоком по модифицированному TIMI (ОШ = 0.2), с большей степенью стеноза (ОШ = 1.07 для линейной связи в модели, учитывающей TIMI, и ОШ = 1.0008 для квадратичной связи в модели), с наличием окклюзии не-индексных коронарных артерий (ОШ = 23.4 при стенозе $\leq 95\%$ и ОШ = 3.5 при стенозе $>95\%$), с более высоким баллом Syntax (ОШ = 1.07 только при стенозе $\leq 95\%$) и при наличии стенозов огибающей (ОШ = 5.1 только при стенозе $>95\%$) и/или правой (ОШ = 3.4 при любом стенозе) коронарных артерий.
2. Среди клинических факторов лучший коллатеральный кровоток оказался независимо ассоциирован с большей длительностью ИБС (ОШ = 1.05), инфарктом миокарда в анамнезе (ОШ = 2,1 только при стенозе $\leq 95\%$) а худший – с семейным анамнезом сердечно-сосудистых событий (ОШ = 0.5), курением (ОШ = 0.5), лабильным вариантом течения артериальной

гипертонии (ОШ = 0.5) и большим индексом массы тела (ОШ = 0.9 при стенозе >95%). Среди лабораторных факторов лучший коллатеральный кровоток оказался независимо ассоциирован с более высоким уровнем общего белка в биохимическом анализе крови (ОШ = 1.1 при стенозе >95%), а худший – с большим числом лейкоцитов (ОШ = 0.9) и числом моноцитов (ОШ = 0.2) в периферической крови, а также с более высокими значениями МНО (ОШ = 0.3).

3. Высокая концентрация VEGF в плазме крови значимо и независимо ассоциирована с лучшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ = 1.01). Кроме того, состояние коллатерального кровотока различается в связи с полиморфизмом гена VEGF (ОШ = 5.3 для комбинации генотипов №21 – rs1570360(CC), rs2010963(GG), rs699947 (CC)).
4. У больных хронической ИБС нарушения углеводного обмена независимо ассоциированы с худшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ=0,96) и ослабляют связь между ростом максимальной выраженности стеноза и состоянием коллатерального кровотока (ОШ=0,93). Ассоциация между состоянием коллатерального кровотока и видом сахароснижающей терапии, уровнем гликированного гемоглобина и числом компонентов метаболического синдрома (индексом массы тела, уровнем триглицеридов, уровнем гликемии натощак, уровнем холестерина ЛПВП и артериальной гипертонией) отсутствует.
5. Хорошо развитый коллатеральный кровоток независимо ассоциирован с лучшей сократимостью миокарда: более высокой фракцией выброса левого желудочка ($\beta = 0.19$), меньшей выраженностью нарушений локальной сократимости левого желудочка ($\beta = -0.28$) и меньшим конечно-систолическим размером левого желудочка ($\beta = -0.32$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модифицированный индекс Рентропа может быть использован для оценки состояния коллатерального кровотока у больных хронической ИБС при любом количестве пораженных коронарных артерий.
2. Полученные данные могут быть использованы в разработке препаратов, стимулирующих формирование коллатералей: как для отбора пациентов с предположительно большей способностью к формированию коллатералей, так и для воздействия на потенциально более перспективные терапевтические мишени, ассоциированные с некоторыми из выявленных нами независимых модифицируемых факторов, таких, как нарушения углеводного обмена и VEGF.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов. Кардиология. 2012. 52(11): 49-55.
2. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде. Сахарный диабет. 2013. 1(58): 19-26.
3. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А. Ангиографические предикторы коллатерального кровотока у больных ишемической болезнью сердца. В кн.: Российский национальный конгресс кардиологов: «Кардиология: от науки – к практике»: Материалы конгресса. Санкт-Петербург, 2013. С. 512.
4. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А. Клинические предикторы коллатерального кровотока у больных ишемической болезнью сердца. В кн.: Юбилейная Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием (54 ежегодная сессия РКНПК) «Достижения современной кардиологии»: Материалы конгресса. Москва, 2014. С. 24.
5. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А. Коллатеральный кровоток и функциональное состояние миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца. Кардиологический вестник. 2015. 10(1): 31-36.
6. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А. Коллатеральный кровоток в миокарде у больных ишемической болезнью сердца и артериальная гипертензия. В кн.: XI Всероссийский конгресс: «Артериальная гипертензия: от теории к практике»: Материалы конгресса. Кемерово, 2015. С. 38.
7. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца. Сахарный диабет. 2015. 18(2): 61-68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия	ПКА	Правая коронарная артерия
АД	Артериальное давление	ПНА	Передняя нисходящая артерия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца	СД	Сахарный диабет
ИМ	Инфаркт миокарда	СО	Стандартное отклонение
ИМТ	Индекс массы тела	ССС	Сердечно-сосудистые события
КА	Коронарная артерия	ФВ	Фракция выброса
КАГ	Коронароангиография	ФК	Функциональный класс
ЛЖ	Левый желудочек	ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЛКА	Левая коронарная артерия	ЭхоКГ	Эхокардиография
МИР	Модифицированный индекс Рентропа	НОМА	Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности
МНО	Международное нормализованное отношение	Syntax (балл)	Балл сложности выполнения ангиографического вмешательства (по результатам исследования Syntax)
МС	Метаболический синдром	ТІМІ	Модифицированный метод оценки сохранности антеградного кровотока в области стеноза (в контексте исследования ТІМІ)
НЗ	Разница статистически не значима	VEGF	Сосудистый эндотелиальный ростовой фактор
НЛС	Нарушение локальной сократимости		
НУО	Нарушение углеводного обмена		
ОА	Огибающая артерия		
ОНП	Однонуклеотидный полиморфизм		
ОШ	Отношение шансов		