

Козлова Екатерина Владимировна

**Влияние состояния коллатерального коронарного кровообращения на
долгосрочный прогноз у больных с ишемической болезнью сердца.**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2020

Работа выполнена в отделе ангиологии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Карпов Юрий Александрович**

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Самко Анатолий Николаевич**

Официальные оппоненты:

Лебедева Анастасия Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Привалова Елена Витальевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. (Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

<http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре смертности в мире и в нашей стране в частности. Несмотря на непрерывное совершенствование методов лечения и повсеместное их внедрение, смертность больных ИБС остается высокой. Оценка прогноза – чрезвычайно важный момент в лечении больных ИБС, позволяющий лечащему врачу правильно выбрать тактику ведения больного. Поэтому вопрос поиска факторов, ассоциированных с прогнозом больных со стабильной ИБС, и способов воздействия на данные факторы остается актуальным. Более того существует ряд больных, которым невозможно выполнить реваскуляризацию миокарда, а медикаментозная терапия недостаточно эффективна, в связи с этим важным вопросом является разработка дополнительных методов лечения.

В последние годы многие исследования нацелены на изучение коллатерального кровообращения. Коллатеральный кровоток – естественный способ компенсации кровоснабжения тканей при ишемии. Стимуляция развития коллатералей при хронической ишемии нижних конечностей (в том числе применение генно-инженерных препаратов для стимуляции ангиогенеза) имела положительные результаты, [Талицкий К.А. и др. 2011, Гавриленко А. В. И др. 2015] в связи с чем возрос интерес к изучению коллатерального кровообращения миокарда.

В настоящее время многие ученые исследуют факторы, ассоциированные с выраженностью коронарного коллатерального кровотока (ККК), все больше работ направлено на поиск молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с развитием ККК. Также продолжается поиск эффективного и безопасного метода улучшения ККК, который можно было бы внедрить в клиническую практику.

Принято считать, что чем лучше развиты коронарные коллатерали – тем лучше функциональное состояние миокарда [Старостин И.В. и др. 2015] и, соответственно, прогноз больных [Akin S. et al. 2013]. В то же время данные исследований о влиянии ККК на прогноз больных с ИБС во многом противоречивы. Также мало изучен вопрос о состоянии коллатералей у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда.

В свете вышеизложенного актуальным представляется изучение влияния ККК на прогноз больных с хронической ИБС.

Цель исследования: изучить влияние исходного состояния коронарного коллатерального кровотока на особенности клинического течения и долгосрочный прогноз у больных с хронической ИБС.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние выраженности коронарного коллатерального кровотока на частоту сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов больных с хронической ИБС по данным 5-летнего наблюдения.
2. Оценить клиническое течение ИБС и долгосрочный прогноз у больных с хронической ИБС и разной выраженностью коронарного коллатерального кровотока, находящихся на консервативной терапии.
3. Оценить клиническое течение ИБС и долгосрочный прогноз у больных с хронической ИБС и разной выраженностью коронарного коллатерального кровотока, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).
4. Оценить клиническое течение ИБС и долгосрочный прогноз у больных с хронической ИБС и разной выраженностью коронарного коллатерального кровотока, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ).
5. Изучить связь полиморфизмов генов PLAУ, PLAUR, HGF с разной выраженностью коронарного коллатерального кровотока, а также особенностями течения заболевания и долгосрочным прогнозом у больных с хронической ИБС.

Научная новизна. В работе впервые в нашей стране исследована связь исходного состояния коронарного коллатерального кровотока у больных стабильной ИБС с летальностью и частотой сердечно-сосудистых событий в рамках пятилетнего наблюдения. Впервые на российской популяции изучены однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов PLAУ, PLAUR, HGF больных ИБС с разной степенью выраженности коллатерального кровотока.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы могут быть использованы в качестве дополнительного фактора при оценке прогноза и выборе оптимального метода лечения больных со стабильной ИБС. Полученные результаты позволяют выявить группу пациентов с более высоким риском неблагоприятных исходов. Генетические полиморфизмы могут быть полезны как предикторы развития коллатералей у больных ИБС. Также полученные данные могут быть использованы для разработки препаратов, стимулирующих формирование коллатералей.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов со стабильной ИБС коронарный коллатеральный кровоток 2 и 3 балла по шкале Rentrop ассоциирован с лучшей выживаемостью (по данным 5-летнего наблюдения).
2. У больных со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ в индексную госпитализацию, коронарный коллатеральный кровоток 0 баллов по шкале Rentrop ассоциирован с большей частотой возобновления или усугубления исходного функционального класса стенокардии в отдаленном периоде.
3. Генотип rs 4065 TT гена PLA2 ассоциируется с большей частотой смертельных исходов у больных со стабильной ИБС.
4. Полиморфизм rs 745752 гена HGF ассоциирован с состоянием коронарного коллатерального русла у больных со стабильной ИБС.

Внедрение в практику. Основные результаты исследования внедрены в практику отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ).

Апробация работы состоялась 29 марта 2019 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ (протокол № 58). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме работы опубликовано 4 печатных работы, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Материалы диссертации были представлены на: 58 сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ «Новые вызовы и новые решения в кардиологии», Москва, 2018 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 2018 г..

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 18 рисунками. Указатель литературы включает 124 источника, из них 18 отечественных и 106 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Данное исследование проводилось на базе отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. В исследование было включено 579 больных со стабильной ИБС, которым в период с 04.2010 г. по 07.2012 (индексная госпитализация) проводилась плановая коронароангиография (индексная КАГ). Критерии включения: при плановой КАГ выявлен стеноз хотя бы в одной коронарной артерии (диаметром не менее 1,5 мм), сужающий ее просвет на 50% и более. Критерии исключения из исследования: инфаркт миокарда (ИМ) менее 1 месяца до КАГ; осложнения после ЧКВ или КШ (в индексную госпитализацию); нестабильная стенокардия; вазоспастическая стенокардия; тяжелая хроническая сердечная недостаточность (NYHA IV); тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз; отказ больного от участия в исследовании. После индексной КАГ консилиумом в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и сердечно-сосудистого хирурга принималось решение о дальнейшей тактике лечения в соответствии с клиническими показаниями (с учетом мнения пациента) - 362 (62,5%) больным выполнено ЧКВ, 73 (12,6%) больным проведено КШ, у 144 (24,9%) больных продолжена консервативная терапия. При дальнейшем анализе пациенты были разделены на группы в соответствии с выбранным методом лечения при индексной госпитализации (ЧКВ, КШ, консервативная терапия), далее в каждой группе выделены подгруппы в зависимости от исходного состояния ККК. Через 5 лет после индексной госпитализации посредством опроса были выявлены конечные точки (усугубление функционального класса (ФК)¹ или возобновление стенокардии, нестабильная стенокардия, нефатальный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), операция КШ, ЧКВ, смерть от кардиальных и от всех причин). Также у всех пациентов было проведено определение ОНП генов урокиназного активатора плазминогена (PLAU) rs4065 и его рецептора (PLAUR) rs344781, а также гена фактора роста гепатоцитов (HGF) rs5745752. (см. рисунок 1) Ранее у данных больных определялись ОНП гена сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) rs2010963, rs699947 и rs 1570360.

Все пациенты, включённые в исследование, прошли обследование, включающее сбор жалоб, данных анамнеза, физикальный осмотр, общий клинический анализ крови,

¹ по классификации стабильной стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества.

биохимический анализ крови, общий клинический анализ мочи, электрокардиографию, эхокардиографию и КАГ. В анализе также учитывались препараты, которые больные принимали не менее 1 месяца до поступления в стационар. Эта информация и данные о наличии сопутствующих заболеваниях получены при анализе историй болезни. Атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА) учитывался в анализе при наличии атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий со стенозом $\geq 50\%$, по данным дуплексного сканирования, или реваскуляризации брахиоцефальных артерий в анамнезе. Атеросклероз артерий нижних конечностей (АНК) учитывался в анализе при наличии симптомов перемежающейся хромоты, подтвержденного низким ЛПИ $< 0,9$ и/или наличием стеноза $\geq 50\%$, по данным дуплексного сканирования, или реваскуляризации артерий нижних конечностей в анамнезе.

Рисунок 1. Дизайн исследования.



Примечание: АД - артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КАГ– коронароангиография, ККК-коронарный коллатеральный кровоток; КШ–коронарное шунтирование, ОМТ–оптимальная медикаментозная терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС–частота сердечных сокращений.

Анализ коронароангиограмм. Коронароангиограммы просматривали с помощью специализированного программного обеспечения Microdicom Viewer². В анализ включались следующие артерии: ствол левой коронарной артерии (ЛКА), передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, правая коронарная артерия.

² www.microdicom.com.

Поражение интермедиарной артерии отдельно не включалось в анализ ввиду малой частоты встречаемости поражения данной артерии. Таким образом, у больных имелось поражение от 1 до 3 артерий, не считая ствола ЛКА, поражение которого оценивалось отдельно. Учитывались стенозы 50% и более. Для каждого стеноза определённой локализации указывалось значение выраженности антеградного кровотока в соответствии с модифицированной классификацией Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

Методика расчета Syntax. Для оценки выраженности и комплексности атеросклеротического поражения коронарного русла коронароангиограммы каждого пациента были проанализированы в соответствии с алгоритмом калькулятора Syntax score.³

Оценка выраженности ККК. Состояние ККК оценивалось методом КАГ. Оценку коронарных коллатералей проводили по модифицированной методике Rentrop, согласно которой отсутствие видимых коллатералей - 0 баллов, 1 балл - коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви стенозированной или окклюзированной артерии; 2 балла - коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза или окклюзии, контрастирования ветвей коронарной артерии за счёт коллатералей не происходит, 3 балла - коллатерали визуализируются, контраст туго заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза или окклюзии, ветви пораженной коронарной артерии контрастируются за счёт коллатералей. [Rentrop K.P. et al. 1985] При наличии коллатералей более чем к 1 коронарной артерии в статистический анализ включалось максимальное значение ККК, при наличии в артерии более 1 стеноза за «индексный» принимался наибольший стеноз.

Определение генетических полиморфизмов генов PLAУ rs4065, PLAUR rs344781, HGF rs5745752. Для выделения ДНК использовалась автоматическая станция QIAcube (Qiagen, Германия) и наборы (QIAamp DNA Blood Mini Kit). Исследование ОНП гена HGF rs 5745752 (С/Т) выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на детектирующем амплификаторе Applied Biosystems 7500 FAST (США, Калифорния) по программе, рекомендованной производителем наборов. Определение

³ www.syntaxscore.com

полиморфизмов C/T 3'-UTR (rs4065) гена PLAУ и T(-516)C (rs344781) гена PLAUR проводили при помощи ПЦР с детекцией в реальном времени, применялись аллельспецифичные гидролизуемые зонды. Амплификацию проводили в детектирующем термоциклере RotorGene Q («Qiagen», Германия).

Оценка клинического течения ИБС и частоты сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. Через 5 лет после индексной КАГ оценивалось клиническое течение ИБС, конечные точки (возобновление или усугубление ФК стенокардии, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, ЧКВ, КШ, ОНМК, смерть от кардиальных и от всех причин). Информация была получена путем опроса больных и их родственников, в том числе по телефону, а также анализа данных медицинской документации. В случае смерти больного и отсутствия точных данных о причинах смерти, эта группа была классифицирована как «причина смерти не установлена». Опрос проводился согласно опроснику, созданному на основе Сиэтловского опросника по стенокардии (SAQ) и опросника по общему состоянию здоровья (SF-36). Для оценки приверженности к лечению применялась шкала Мориски-Грин.

Методы статистического анализа. Анализ проводился с использованием компьютерного статистического пакета "Stata, версия 15" (Stata Corporation, США) с дополнительными модулями, SPSS, Statistica, MedCalc. При ненормальном распределении (визуальная оценка + тест Шапиро - Уилка) данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, сравнение непрерывных переменных проведено с помощью непараметрических методов (тесты Манна - Уитни), а категориальных данных – χ^2 , и при $n \leq 5$ точный тест Фишера. Однофакторный анализ выживаемости проведён с помощью логарифмического рангового критерия для категориальных переменных и однофакторной регрессии Кокса для непрерывных переменных. По результатам однофакторного анализа разработана модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Результаты представлены в виде отношений рисков (ОР). Визуализация модели проведена с использованием кривых выживаемости. По результатам моделирования проведена проверка соблюдения допущения о пропорциональности функций риска. Для анализа частоты сердечно-сосудистых событий использована логистическая регрессия. Результаты представлены в виде ОШ (отношения шансов). За уровень статистической значимости для всех видов анализа $\alpha = 0,05$ ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Клиническая характеристика больных. Всего в исследование было включено 579 больных со стабильной ИБС, через 5 лет с 39 больными связь утрачена, таким образом в анализ включено 540 больных. Анализ проводился как во всей когорте больных, так и в группах с разной тактикой лечения при индексной госпитализации (консервативной терапии, ЧКВ и КШ). Исходная характеристика больных с разной тактикой лечения при индексной госпитализации представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных с разной тактикой лечения при индексной госпитализации.

	МТ (n=132)	ЧКВ (n=341)	КШ (n=67)
Мужской пол	72,0% (95)	73,0% (249)	65,7% (44)
Возраст, лет^а	62 [57-72]	62[54-69]	63[55-70]
АГ^а	84,1% (111)	88,6% (302)	89,6% (60)
Курение до госпитализации^а	25,8% (34)	20,5% (70)	29,9% (20)
Ожирение^а	31,1% (41)	32,6% (111)	38,8% (26)
Нарушение углеводного обмена^{а*}	50% (66)	41,9% (143)	56,7% (38)
ИМ в анамнезе^а	60,6% (80)	53,7% (183)	68,7% (46)
ЧКВ в анамнезе^а	35,6% (47)	23,5% (80)	1,5% (1)
ФК стенокардии напряжения^а	2[1-3]	2[2-3]	3[2-3]
Длительность ИБС, лет^а	4,5[1,8-9,0]	2,5[0, 7-7,0]	2,8[1-7]
ФВ ЛЖ (%)^а	60 [52,6-65]	60 [56-65]	60[56-60]
Ангиографическая характеристика^а			
Syntax, баллы	15,8 [9,0-25,3]	14[8-21]	27,5[22-37,5]
Число ХОКА	0 [0-1]	0[0-1]	1[0-1]
Поражение ствола ЛКА	19,7% (26)	4,1% (14)	32,8% (22)
Число пораженных артерий, помимо ствола ЛКА			
1	28,8% (38)	25,8% (88)	1,5% (1)
2	28,8% (38)	41,3% (141)	9,0% (6)
3	41,7% (55)	32,6% (111)	89,5% (60)
Атеросклероз артерий НК	13,6% (18)	7,0% (24)	9,0% (6)
Атеросклероз БЦА	19,7% (26)	13,5% (46)	29,9% (20)
Перенесенное НМК	6,1% (8)	5,9% (20)	9,0%(6)
ХОБЛ	12,1% (16)	6,7% (23)	11,9% (8)

^а в индексную госпитализацию. Примечание: АГ–артериальная гипертония; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ–инфаркт миокарда; КШ–коронарное шунтирование; ЛКА-левая коронарная артерия; МТ-медикаментозная терапия; НМК–нарушение мозгового кровообращения; НК–нижние конечности; ФВ ЛЖ–фракция выброса левого желудочка; ФК-функциональный класс; ХОБЛ–хроническая обструктивная болезнь легких; ХОКА-хроническая окклюзия коронарных артерий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Всем больным назначалась оптимальная медикаментозная терапия, включающая антиагреганты, статины и антиангинальные препараты, а также гипотензивные, сахароснижающие и другие препараты в зависимости от клинических показаний.

Исходное состояние ККК. При оценке исходного состояния ККК получены следующие данные: отсутствие видимых при ангиографии коллатералей (0 баллов по Rentrop) выявлено у 41% (n=223) больных, слабо выраженный ККК (1 балл по Rentrop) выявлен у 10% (n=57) больных, умеренно выраженный (2 балла по Rentrop) у 24% (n=126) и хорошо развитая коллатеральная сеть (3 балла по Rentrop) выявлена у 25% (n=134) больных. Так как распределение выраженности ККК имело неравномерный характер, мы объединили больных в группы, используя два принципа классификации коллатералей, которые в настоящее время наиболее часто применяются. В зависимости от наличия видимых при КАГ коллатералей разделили на группу с отсутствием видимых при КАГ коллатералей (0 баллов по Rentrop) и группу с наличием видимых при КАГ коллатералей (1,2,3 балла по Rentrop). Также мы применяли классификацию «плохой» (0 или 1 балл по Rentrop) и «хороший» ККК (2 или 3 балла по Rentrop). (см. рисунок 2)

Рисунок 2. Распределение выраженности ККК среди больных.



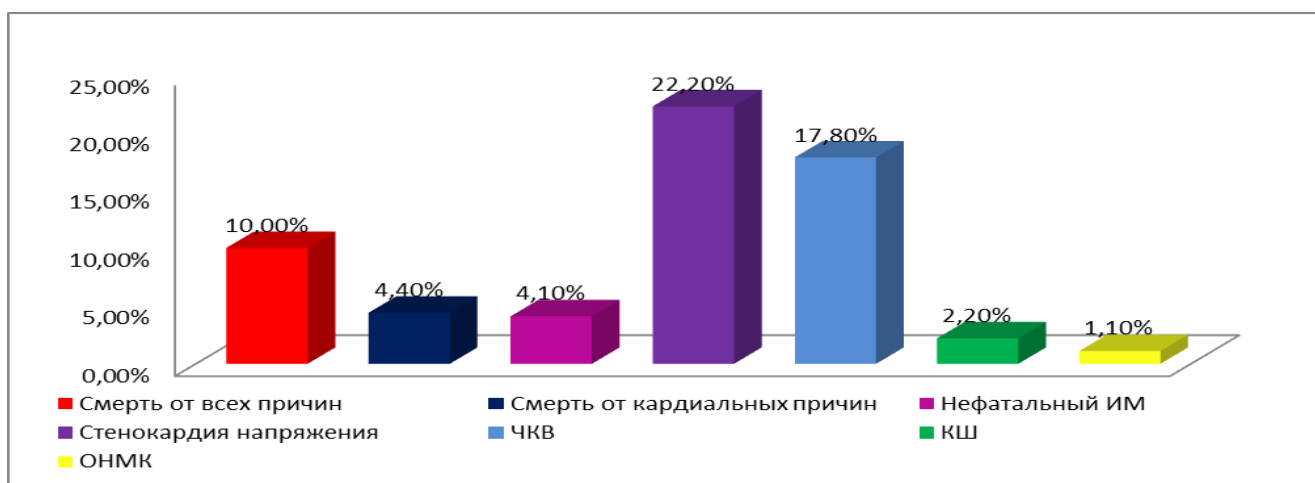
Примечание: ККК – коронарный коллатеральный кровоток.

Пациенты с разной выраженностью ККК были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности традиционных факторов риска ИБС, частоте сопутствующих заболеваний. Однако больные с более развитыми коллатеральями характеризовались более тяжелым течением ИБС и более распространенным атеросклеротическим поражением коронарного русла. При выписке больным с «хорошим» ККК чаще назначались бета-блокаторы и нитраты пролонгированного действия. По другим параметрам среди пациентов с разной выраженностью ККК значимых различий не было.

Во многом данные исследований влияния ККК на прогноз больных с ИБС противоречивы ввиду того, что группа с более выраженным ККК чаще представлена больными с более тяжелым течением заболевания, поэтому анализ влияния ККК на прогноз больных ИБС возможен только с учетом тяжести заболевания.

Частота смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. За 5 лет наблюдения из 540 больных 54 (10%) умерли, из них 24 (44,4% от общего числа умерших) от кардиальных причин (ИМ, сердечная недостаточность, фатальные нарушения ритма), 108 (20%) больным проведена реваскуляризация миокарда (12 (2,2%) больным проведена операция КШ, 96 (17,8%) – ЧКВ), у 22 (4,1%) пациентов развился нефатальный ИМ, у 3 (0,6%) нестабильная стенокардия, у 120 (22,2%) больных отмечалось возобновление или усугубление ФК стенокардии, у 6 (1,1%) произошло ОНМК. (см. рисунок 3)

Рисунок 3. Частота сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде



Примечание: ИМ - инфаркт миокарда, КШ – коронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

При однофакторном анализе выявлено, что наиболее часто ЧКВ в отдаленном периоде проводилось в группе с отсутствием видимых при КАГ коллатералей (0 баллов по Rentrop) ($p=0,005$), в остальном различий в частоте сердечно-сосудистых событий при однофакторном анализе не выявлено. (см. таблицу 2).

Таблица 2. Частота сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде в зависимости от исходного состояния ККК.

	ККК нет (n=223)	ККК есть (n=317)	Р	«плохие» (n=280)	«хорошие» (n=260)	Р
Смерть от всех причин	8% (17)	12% (37)	0,153*	8% (23)	12% (31)	0,152*
Кардиальная смерть	4% (8)	5% (16)	0,418*	4% (11)	5% (13)	0,546*

Нефатальный ИМ	5% (10)	4% (12)	0,686*	4% (10)	5% (12)	0,540*
Стенокардия	24% (53)	21% (67)	0,469*	23% (63)	36% (57)	0,872*
ЧКВ	23% (52)	14% (44)	0,005*	20%(57)	22% (39)	0,104*
КШ	2% (5)	4% (13)	0,331**	1% (6)	2% (6)	1,000**
ОНМК	2% (4)	1% (2)	0,236**	1% (4)	1% (2)	0,687**

* метод Х2; ** точный тест Фишера. Примечание: «плохой» ККК – 0 или 1 балл по Rentrop, «хороший» ККК – 2 или 3 балла по Rentrop, «есть» ККК – наличие видимых при КАГ коллатералей – 1,2,3 балла по шкале Rentrop, «нет» ККК – отсутствие видимых при КАГ коллатералей – 0 баллов по шкале Rentrop, ИМ-инфаркт миокарда, КШ – коронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Анализ летальности от всех причин. Из 54 умерших в 44% (n=24) случаев имела место кардиальная смерть (ИМ, сердечная недостаточность, фатальные нарушения ритма), в 6% (n=3) причиной смерти было ОНМК, в 6% (n=3) тромбоэмболия легочной артерии, в 11% (n=6) онкологические заболевания, в 33% (n=18) случаях причина смерти не была установлена.

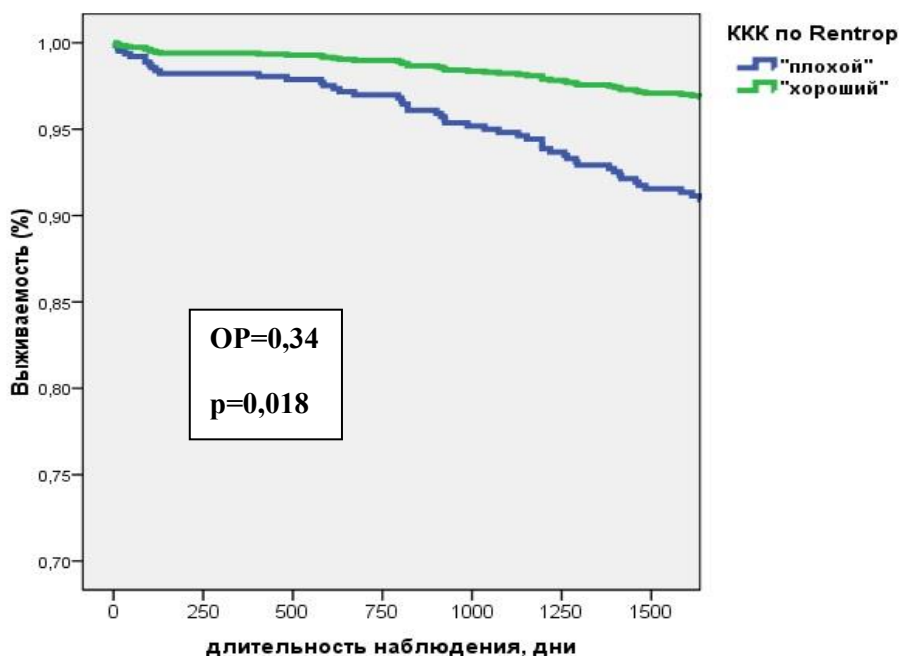
При многофакторном анализе летальности от всех причин построена регрессия пропорциональных рисков Кокса, статистика модели $\chi^2(8)=60,70$ и $p < 0,0001$. Выявлена ассоциация ККК 2 и 3 балла по Rentrop с более низкой летальностью от всех причин у больных с ИБС (OR=0,34; 95-ный% ДИ:0,14-0,83, $p=0,018$). (см. рисунок 4) Факторами, независимо ассоциированными с более высокой летальностью от всех причин, являлись мужской пол (OR=3,17; 95%-ный ДИ:1,44-6,98, $p=0,004$), возраст >67 лет (OR=3,64; 95%-ный ДИ: 2,04-6,48, $p < 0,001$), ФВ ЛЖ <55% (OR=2,22; 95%-ный ДИ:1,28-3,86, $p=0,005$), кровотоков в области индексного стеноза по TIMI 0 баллов (OR=4,05; 95%-ный ДИ:1,67-9,80, $p=0,002$), количество баллов по шкале Syntax >19 (OR=2,09; 95%-ный ДИ:1,12-3,88, $p=0,020$), ОНП гена PLAУ rs4065 (ТТ) (OR=5,44; 95%-ный ДИ:1,63-18,12, $p=0,006$).

Таким образом, можно сделать вывод, что развитый ККК ассоциирован с меньшей летальностью от всех причин у пациентов со стабильной ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию миокарда.

Отдельно влияние ККК на прогноз оценивалось в группе больных с нереваскуляризованными хроническими окклюзиями коронарных артерий (ХОКА). «Хороший» ККК выявлен у 93% выживших больных и у 83% умерших больных, при однофакторном анализе различий в выраженности ККК среди выживших и умерших от всех причин выявлено не было ($p=0,127$). Для оценки летальности от всех причин построена модель пропорциональных рисков Кокса, статистика модели $\chi^2(2) = 13,35$ и $p=0,004$. Выявлена связь «хорошего» ККК (OR=0,29, 95%-ный ДИ:0,09-0,92, $p=0,036$),

ФВ ЛЖ>50% (ОР=0,31, 95%-ный ДИ:0,13-0,72, p=0,007) и возраста менее 67 лет (ОР=0,37, 95%-ный ДИ:0,15-0,92, p=0,032) с меньшей летальностью от всех причин у пациентов с нереваскуляризированными ХОКА.

Рисунок 4. ККК и летальность от всех причин.



Примечание: «плохой» ККК – 0 или 1 балл по Rentrop, «хороший» ККК – 2 или 3 балла по Rentrop. ОР- относительный риск, p- уровень статистической значимости.

Анализ летальности от кардиальных причин. Для анализа летальности от кардиальных причин проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, статистика модели – $\chi^2(4)=46,0$ и $p<0,0001$. При многофакторном анализе выявлена связь «хорошего» ККК (2 или 3 балла по шкале Rentrop) с лучшей выживаемостью (ОР=0,20; 95%-ный ДИ: 0,06–0,68, p=0,010). (см.рисунок 5) К факторам, ассоциированным с более высокой летальностью от кардиальных причин, относились ФВ ЛЖ \leq 45% (ОР=8,74; 95%-ный ДИ:3,86-19,78, p<0,0001), количество баллов по шкале Syntax>19,5 (ОР=5,06; 95%-ный ДИ:1,80-14,24, p=0,002), индексный стеноз коронарной артерии более 99% (ОР =3,92; 95%-ный ДИ:1,16-13,27, p=0,028).

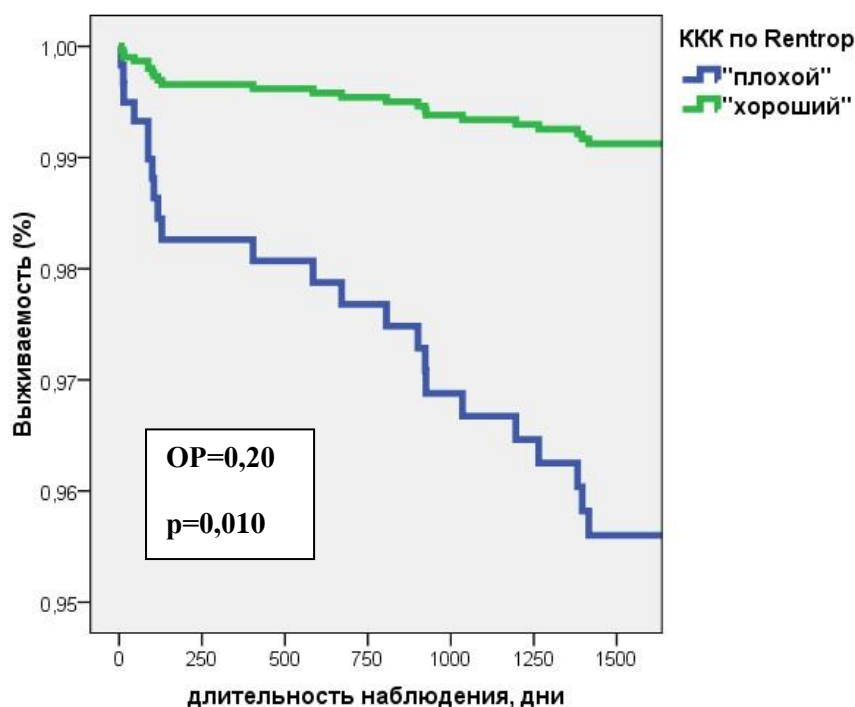
Таким образом, можно сделать вывод, что развитый ККК ассоциирован с меньшей летальностью от кардиальных причин у пациентов со стабильной ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию миокарда.

Связь хорошо развитого ККК с лучшим прогнозом у больных со стабильной ИБС ранее уже была продемонстрирована Р. Meier и соавт. в 10-летнем наблюдении за 739 пациентами со стабильной ИБС и разной степенью выраженности коллатерального кровотока. [Meier et al. 2007]

Положительное влияние хорошо выраженного коллатерального кровотока на

летальность и частоту повторных ИМ у больных ИБС также было продемонстрировано S. Akin и соавт. в мета-анализе, в который вошло 10 исследований и суммарно 6791 пациент. Однако исследования, вошедшие в мета-анализ, в отличие от нашей работы, включали как больных со стабильной ИБС, так и с острым ИМ. Более того, всем больным проводилось ЧКВ, а в наше исследование также включались пациенты, перенесшие КШ, и больные, которым реваскуляризация миокарда не проводилась. [Akin S. et al. 2013]

Рисунок 5. ККК и летальность от кардиальных причин.



Примечание: «плохой» ККК – 0 или 1 балл по Rentrop, «хороший» ККК – 2 или 3 балла по Rentrop. ОР - относительный риск, р-уровень статистической значимости.

Кроме того, результаты нашей работы сопоставимы с данными работы Mc Murtry M. S и соавт., согласно результатам которой, наличие ангиографически видимых коронарных коллатералей ассоциируется с лучшей выживаемостью у большинства пациентов с ИБС. [McMurtry M. S. et al. 2011]

Несмотря на то, что Billinger M. и соавт. в исследовании, включавшем 403 пациента со стабильной ИБС, не выявили достоверных различий в частоте комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистые события и возобновление стенокардии) у пациентов с разной степенью выраженности ККК, частота сердечно-сосудистых событий у больных с хорошо выраженным ККК была достоверно ниже. [Billinger M. et al. 2002]

Влияние выраженности ККК на частоту ЧКВ в отдаленном периоде в нашей работе выявлено не было. Схожие данные получены Meier P. с соавт., в работах

Billinger M. с соавт. и Akin S. с соавт. частота ЧКВ отдельно в отдаленном периоде не анализировалась. Согласно полученным нами результатам, с частотой ЧКВ в отдаленном периоде ассоциировалось наличие ЧКВ в анамнезе (до включения в исследование или ЧКВ при индексной госпитализации). Вероятно, это связано с более выраженным прогрессированием атеросклероза коронарных артерий у данной категории больных, и факт ЧКВ, возможно, является лишь маркером прогрессирования заболевания. Camargo G. и соавт. получены схожие данные, используя МСКТ-коронароангиографию, они изучали факторы, ассоциированные с прогрессированием поражения коронарного русла, согласно результатам их исследования, наличие ЧКВ в анамнезе в 3,7 раза увеличивает риск прогрессирования ИБС, исключая случаи рестенозов стентов. [Camargo G. et al. 2017]

В исследовании J. Regieli, в отличие от нашей работы, оценивалась частота развития комбинированной конечной точки (ИМ, кардиальная смерть, внеплановое ЧКВ или КШ), тем не менее можно считать, что в целом наши результаты сопоставимы. [Regieli J. et al. 2009]

Известно, что наличие выраженного коллатерального кровотока у пациентов с ХОКА, ассоциируется с лучшей сократимостью миокарда, что в свою очередь положительно влияет на прогноз больных с ИБС. [Ajayi N.O. et al. 2017, Meier P. et al. 2007, Werner G.S. 2014] В настоящем исследовании также выявлена связь «хорошего» ККК с меньшей летальностью от всех причин в группе больных с ХОКА, которым в индексную госпитализацию не проводилась реканализация окклюзий. Таким образом, можно полагать, что выявление при КАГ «хорошего» ККК у пациентов с ХОКА ассоциируется с более благоприятным прогнозом.

По данным нашей работы, с летальностью (от кардиальных и от всех причин) больных со стабильной ИБС, помимо состояния ККК и таких ранее известных факторов риска неблагоприятного прогноза, как больший возраст, мужской пол, сниженная ФВ ЛЖ, ранее перенесенный ИМ, выраженность и распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий (наличие стеноза ствола ЛКА, большее количество баллов по шкале Syntax, меньшая степень антеградного кровотока в области индексного стеноза по TIMI), атеросклероз брахиоцефальных артерий, также ассоциировалось наличие генотипа ТТ ОНП гена PLAУ rs4065, что будет подробнее описано ниже.

Также нами проведен анализ влияния ККК на летальность и частоту сердечно-сосудистых событий в группах больных в зависимости от тактики лечения при индексной госпитализации.

ГРУППА КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ.

Учитывая разнородность данной группы (в нее вошли как пациенты, которым реваскуляризация миокарда не требовалась, так и тяжелые больные с многососудистым поражением, в том числе с вовлечением ствола ЛКА, которым по тем или иным причинам не удалось выполнить реваскуляризацию миокарда), для отдельного анализа нами была выделена подгруппа больных с количеством баллов по шкале Syntax 25 и более (n=35).

Анализ летальности от кардиальных причин в группе больных с Syntax>25 баллов. При многофакторном анализе летальности от кардиальных причин построена регрессия пропорциональных рисков Кокса, статистика модели $\chi^2(2)=32,02$ и $p<0,0001$. С большей кардиальной летальностью ассоциировались «плохой» ККК (0 или 1 балл по Rentrop) – ОР= 15,63 (95% ДИ:1,98-123,90; $p=0,009$) и ФВ ЛЖ < 45% - ОР= 11,67 (95% ДИ 1,98-68,84; $p=0,007$). Эти данные соответствуют результатам, полученным в исследовании J. Regieli и соавт.. [Regieli J. et al. 2009] Связь ККК с другими конечными точками не выявлена.

При анализе связи ККК с прогнозом во всей группе больных, находящихся на консервативной терапии, выявлено не было. Возможно, это связано с разнородностью группы.

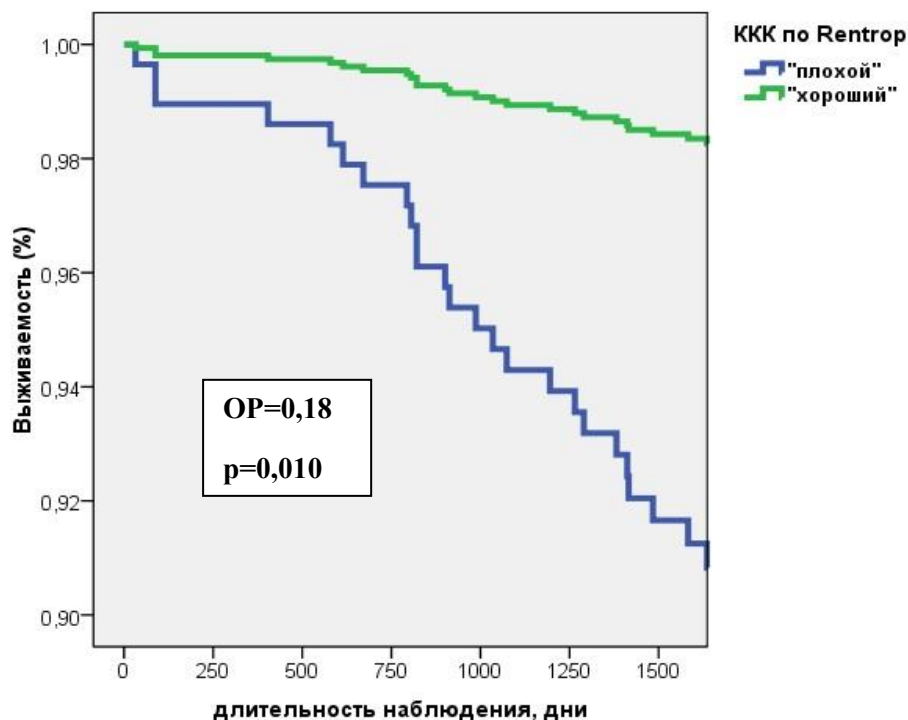
ГРУППА ЧКВ.

Анализ летальности от всех причин в группе ЧКВ. При многофакторном анализе летальности от всех причин построена регрессия пропорциональных рисков Кокса, статистика модели $\chi^2(4)=28,31$ и $p <0,001$. Выявлена ассоциация возраста старше 67 лет - ОР=4,83 (95%-ный ДИ:2,04-11,40, $p<0,001$) и степени антеградного кровотока по TIMI в области индексного стеноза ≤ 1 - ОР=7,71 (95%-ный ДИ:2,11-28,20, $p=0,002$) с большей летальностью от всех причин. С лучшей выживаемостью ассоциировались «хороший» ККК - ОР=0,18 (95%-ный ДИ:0,05-0,67, $p=0,010$) (см. рисунок 6) и ФВ ЛЖ $\geq 55\%$ - ОР=0,37 (95%-ный ДИ:0,17-0,82, $p=0,014$).

В данной группе также подтвердилось положительное влияние ККК на выживаемость больных со стабильной ИБС. Этот факт косвенно подтверждает

результаты исследований D. Perera с соавт. и J. H. Lee с соавт., в которых они пришли к выводу, что после ЧКВ функция коллатералей снижается, но полностью не регрессирует. [Perera D. et al. 2007, Lee J. H. et al. 2017] Учитывая всё увеличивающееся число ЧКВ у больных со стабильной ИБС, актуальность этого вопроса лишь увеличивается, поэтому необходимо дальнейшее изучение функции ККК после ЧКВ.

Рисунок 6. ККК и летальность от всех причин в группе ЧКВ.



Примечание: «плохой» ККК – 0 или 1 балла по Rentrop, «хороший» ККК – 2 или 3 балла по Rentrop, ОР – относительный риск, р – уровень статистической значимости.

Анализ частоты возобновления или усугубления ФК стенокардии в отдаленном периоде в группе ЧКВ. При многофакторном анализе построена логистическая регрессия, статистика модели $\chi^2(3)=26,58$ и $p<0,0001$. Выявлена ассоциация отсутствия видимых при КАГ коллатералей (ККК 0 баллов по Rentrop) – ОШ=2,48 (95%ДИ:1,32-4,69, $p=0,005$), количества баллов по шкале Syntax больше 25 – ОШ=3,80 (95%ДИ:1,68-8,55, $p=0,001$) и отсутствия контроля АД – ОШ=2,90 (95%ДИ:1,51-5,58, $p=0,001$) с большей частотой усугубления ФК или возобновления стенокардии в отдаленном периоде.

Полученные нами данные о положительном влиянии ККК на предупреждение возобновления или усугубления ФК стенокардии в отдаленном периоде не находят своего подтверждения в исследовании Billinger и соавт., включавшем 403 пациента со стабильной ИБС, которым проводилось ЧКВ. [Billinger M. et al. 2002] Ученые получили противоположные результаты: в группе пациентов с развитыми коллатеральями частота стенокардии в отдаленном периоде была выше, нежели в группе пациентов со слабо

выраженной коллатеральной сетью. Однако период наблюдения в этом исследовании составил в среднем всего 94 недели и значимо различался в группах. Стоит также отметить, что информация о возобновлении или усугублении ФК стенокардии была получена преимущественно со слов больных, нами оценивался не факт наличия стенокардии напряжения, а именно усугубление – либо увеличение ФК, либо возобновление стенокардии - в то время как Billinger и соавт. учитывали лишь факт наличия стенокардии. В мета-анализе Akin S. и соавт. частота возобновления или усугубления ФК стенокардии в отдаленном периоде не оценивалась. [Akin S. et al. 2013]

ГРУППА КШ.

Анализ летальности от всех причин в группе КШ. При проведении однофакторного анализа в группе больных, перенесших КШ в индексную госпитализацию, связи исследуемых факторов с летальностью от всех причин выявлено не было. При построении регрессии пропорциональных рисков Кокса, статистика модели $\chi^2(1)=4,8$ и $p<0,029$. С большей летальностью ассоциировалось большее число окклюзий коронарных артерий - $OR=3,07$ (95%ДИ:1,15-8,20; $p=0,025$). В исследовании Pereg D. и соавт. также получены данные о более неблагоприятном прогнозе больных с хотя бы одной ХОКА до операции КШ – суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений в этой группе больных была почти вдвое выше по сравнению с больными без окклюзий коронарных артерий. [Pereg D. et al. 2016]

Влияние состояния коллатерального кровотока на прогноз больных с ИБС в данной группе выявлено не было, что соответствует результатам исследования Regieli J. и соавт. и Mc Murtry M.S. и соавт. [Regieli J. et al. 2009, Mc Murtry M. S et al. 2011]. В то же время анализ в данной группе был во многом ограничен ввиду малого числа наблюдений и конечных точек в данной группе больных, также в группе КШ было слишком мало больных без видимых при КАГ коллатералей (0 баллов по Rentrop), что в свою очередь могло повлиять на результаты.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ.

В настоящее время - время персонификации медицины – всё актуальнее становится поиск новых факторов, ассоциированных с прогнозом, поэтому генетические полиморфизмы становятся всё более частым предметом исследований. В данной работе мы продемонстрировали влияние на прогноз со коллатерального кровотока, однако его

эффективность индивидуальна и определяется множеством факторов, в том числе генетическими, многие из которых еще не изучены. В рамках работы по изучению полиморфизмов генов, связанных с ангиогенезом, отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» нами проводился поиск генетических факторов, ассоциированных с выраженностью ККК и прогнозом больных со стабильной ИБС

Однонуклеотидные полиморфизмы гена VEGF-A rs1570360, rs2010963, rs699947. VEGF-A – важный участник ангиогенеза. [Старостин И.В. 2015] Есть предположения о связи уровня VEGF-A с прогнозом при ИБС и остром ИМ. [Heeschen C. et al. 2003, Petrovic D. et al. 2010] Однако в настоящем исследовании связь ОНП гена VEGF-A rs1570360, rs2010963, rs699947с выраженностью ККК, другими исследуемыми факторами и конечными точками не выявлена.

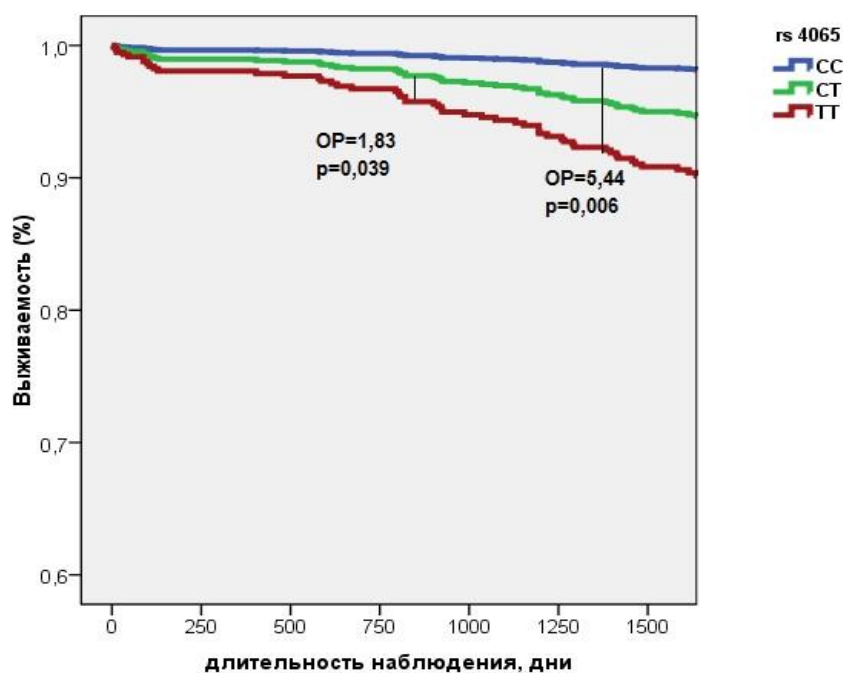
Однонуклеотидные полиморфизмы гена PLAУ rs4065 и гена PLAUR rs344781. Урокиназный активатор плазминогена - сериновая протеаза человека, кодируемая геном PLAУ, которая участвует в превращении плазминогена в плазмин, активирует факторы роста, осуществляет модуляцию цитокинов, фенотипическую трансформацию клеток, экспрессию протеинов и активацию протеолитических каскадов. [Ткачук В.А. и соавт. 2013] Посредством этих механизмов под действием урокиназы происходит стимуляция миграции и пролиферации клеток, которые являются основными моментами ремоделирования артерий, прогрессирования атеросклероза, развития рестеноза после ЧКВ. [Парфенова Е.В. и соавт. 2009, Ткачук В.А. и соавт. 2013] Есть данные о связи повышенной концентрации урокиназы в крови и тканях с атеросклерозом и развитием ИМ. [Fuhrman B. 2012]

Нами изучалась связь ОНП гена PLAУ rs4065 и гена PLAUR rs344781 с состоянием коллатерального русла и прогнозом больных с ИБС. Данные полиморфизмы располагаются в промоторных областях генов и могут приводить к уменьшению или увеличению уровня экспрессии, не приводя к изменениям в первичной структуре белков. [Балацкий А.В. 2014] Согласно полученным нами результатам, ОНП генов PLAУ rs4065 и PLAUR rs344781 не ассоциировались с состоянием коронарного коллатерального русла. Однако выявлена связь ОНП PLAУ rs4065 (ТТ) с большей летальностью от всех причин. При однофакторном анализе выявлено, что у умерших пациентов чаще встречался ОНП гена PLAУ rs4065 (ТТ) ($p=0,013$). (см. таблицу 3) При

многофакторном анализе (регрессия Кокса) данная связь подтвердилась – ОР=5,44 (95%-ный ДИ:1,63-18,12; p=0,006). (см. рисунок 7)

Ранее J.XU исследовал связь ОНП гена PLAУ rs4065 с риском развития ИМ у ханьцев (народность Китая). Согласно данным работы J.XU, ОНП гена PLAУ rs4065 (ТТ) - независимый фактор риска ИМ.[Xu J. 2010] В то же время в нескольких полногеномных исследованиях связь ОНП rs 4065 с ИМ не была выявлена. [Helgadottir A. et al. 2007, Kathiresan S. et al. 2009, Samani N. J. et al. 2009]

Рисунок 7. Связь ОНП гена PLAУ rs4065 с летальностью от всех причин (Т>С).



Примечание:
ОР - относительный риск, р-
уровень статистической
значимости.

Таблица 3. Частота генотипов СС, СТ и ТТ ОНП rs 4065 (С>Т) у выживших и умерших пациентов.

Генотип	Умершие (n=54)	Выжившие (n=483)	р для критерия χ^2	ОШ (95% ДИ)
ТТ	48,1% (n=26)	32,5% (n=157)	0,013	1,48 (1,09-2,01)
ТС	46,3% (n=25)	48,2% (n=233)		0,96 (0,71-1,30)
СС	5,6 % (n=3)	19,3% (n=93)		0,27 (0,09-0,85)

Примечание: ОШ-отношение шансов, р- уровень статистической значимости.

Однонуклеотидный полиморфизм гена HGF rs5745752. Фактор роста гепатоцитов (HGF) является важным компонентом как васкулогенеза, так и ангиогенеза в условиях гипоксии. Проведено немало исследований, направленных на изучение связи уровня HGF плазмы с течением сердечно-сосудистых заболеваний. В данной работе мы изучали связь ОНП гена HGF rs 5745752 с выраженностью ККК и течением заболевания у больных с ИБС. При анализе обнаружено, что у пациентов с генотипом rs 5745752

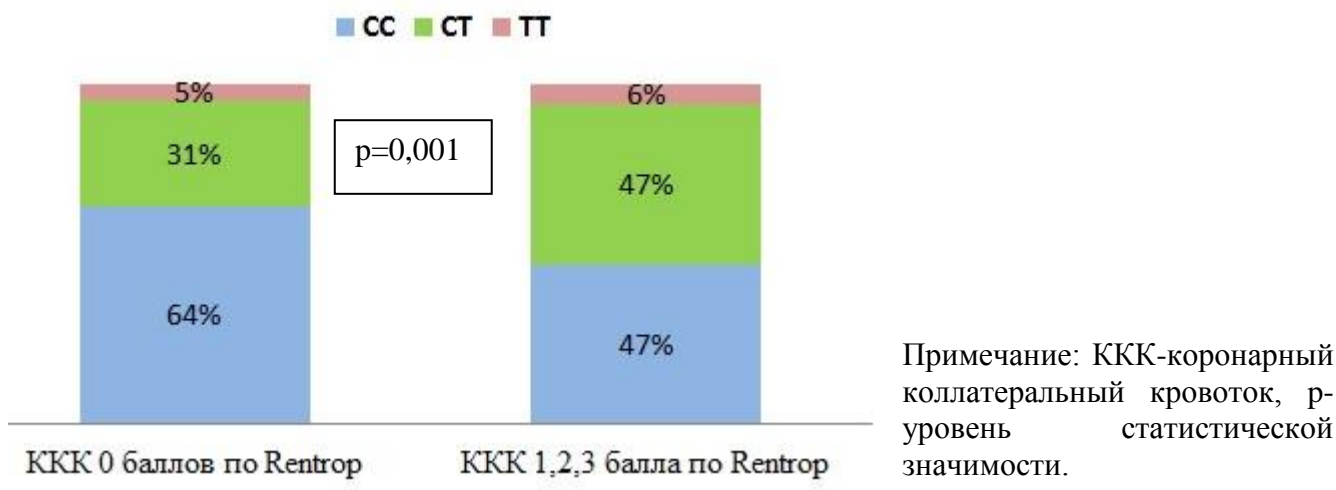
(СС) чаще выявлялось отсутствие видимых при КАГ коллатералей (0 баллов по Rentrop), чем у пациентов с генотипами СТ и ТТ ($p=0,001$, см. таблицу 4, рисунок 8). При однофакторном анализе (однофакторная логистическая регрессия) выявлена связь полиморфизма rs 5745752 (СС) с ККК – ОШ=1,94 (95%-ный ДИ:1,38-2,76, $p<0,05$).

Таблица 4. Частота генотипов СС, СТ и ТТ ОНП rs 5745752 (C>T) у пациентов с разной выраженностью ККК.

Генотип	Нет коллатералей* (n=236)	Есть коллатерали** (n=337)	р для критерия χ^2	ОШ (95% ДИ)
ТТ	5% (12)	6% (21)	0,001	0,81 (0,39-1,67)
ТС	32% (75)	47% (158)		0,53 (0,37-0,75)
СС	63% (149)	47% (158)		1,94 (1,38-2,76)

*отсутствие видимых при КАГ коллатералей (ККК 0 баллов по Rentrop); **наличие видимых при КАГ коллатералей (ККК 1,2 или 3 балла по Rentrop. Примечание: ОШ-отношение шансов, р- уровень статистической значимости.

Рисунок 8. Частота генотипов СС, СТ и ТТ ОНП rs 5745752 (C>T) у пациентов с разной выраженностью ККК.



Ранее Chiea C. Khor и соавт. изучали связь ОНП rs5745752 с диаметром сосудов сетчатки. Согласно данным этой работы, ОНП гена HGF rs5745752 (ТТ) ассоциирован с большим диаметром артериол сетчатки – ОШ 1,61 (ДИ:1,21-2,14; $p=0,001$). [Chiea C. Khor et al. 2010] Механизм, посредством которого данный ОНП оказывает влияние на диаметр сосудов, в настоящее время не ясен. Возможно, данный ОНП связан с экспрессией HGF. [Ishihara M. et al. 2006] Есть данные, что HGF стимулирует выработку NO путем активации эндотелиальной NO-синтазы в эндотелии сосудов. [Uruno A. et al. 2004] Возможно, при варианте ОНП rs5745752 (СС) не происходит адекватной выработки эндотелиальной NO-синтазы, что в свою очередь связано с меньшим диаметром коронарных коллатералей, что не позволяет визуализировать их при КАГ.

Связь ОНП гена HGF rs 5745752 с прогнозом у больных с ИБС в нашем исследовании обнаружить не удалось.

ВЫВОДЫ.

1. Коронарный коллатеральный кровоток 2 и 3 балла по шкале Rentrop ассоциирован с меньшей летальностью от кардиальных (ОР=0,20; 95%-ный ДИ: 0,06–0,68, $p=0,010$) и от всех причин (ОР=0,34; 95%-ный ДИ:0,14-0,83, $p=0,018$) у пациентов со стабильной ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию (по данным 5-летнего наблюдения).
2. У больных со стабильной ИБС с количеством баллов по шкале Syntax более 25, находящихся на консервативной терапии, коронарный коллатеральный кровоток 0 и 1 балл по шкале Rentrop ассоциирован с большей летальностью от кардиальных причин (ОР=15,63; 95%-ный ДИ:1,98-123,90, $p=0,009$).
3. У больных со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ в индексную госпитализацию, коронарный коллатеральный кровоток 2 и 3 балла по шкале Rentrop ассоциирован с меньшей летальностью от всех причин (ОР=0,18; 95%-ный ДИ: 0,05-0,67, $p=0,010$); коронарный коллатеральный кровоток 0 баллов по шкале Rentrop ассоциирован с большей частотой возобновления или усугубления функционального класса стенокардии в отдаленном периоде (ОШ=2,48; 95%-ный ДИ:1,32-4,69, $p=0,005$).
4. У больных, перенесших коронарное шунтирование в индексную госпитализацию, различий в течении ИБС у пациентов с разной выраженностью коронарного коллатерального кровотока не выявлено.
5. Выявлена связь однонуклеотидного полиморфизма гена PLA2 rs 4065 (ТТ) с большей частотой смертельных исходов у больных со стабильной ИБС (ОР=5,44; 95%-ный ДИ:1,63-18,12, $p=0,006$).
6. Выявлена связь однонуклеотидного полиморфизма гена HGF rs 5745752 (СС) с отсутствием видимых при коронароангиографии коллатералей (0 баллов по шкале Rentrop) у больных со стабильной ИБС (ОШ=1,94; 95%-ный ДИ:1,38-2,76, $p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

У пациентов со стабильной ИБС, подвергнутых плановой коронароангиографии, при оценке прогноза и выборе тактики лечения рекомендуется учитывать состояние коронарного коллатерального кровотока, определенного по модифицированному методу Rentrop.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.

1. **Козлова Е.В.**, Старостин И.В., Булкина О.С., Лопухова В.В., Карпов Ю.А. Оценка частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного состояния коронарного коллатерального кровотока (5-летнее наблюдение). Российский кардиологический журнал. 2018. - № 3.-С.11-16.
2. **Е.В. Козлова**, И.В. Старостин, О.С. Булкина, В.В. Лопухова, Ю.А. Карпов Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. Доктор.ру/Кардиология Терапия.- 2016.- № 11- С.17-22.
3. **Козлова Е.В.**, Старостин И.В., Балацкий А.В., Джайн М, Булкина О.С., Лопухова В.В., Карпов Ю.А. Изучение влияния коронарного коллатерального кровотока на смертность у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Доктор.Ру / Кардиология. Терапия - №10.-С.8-14.
4. **Козлова Е.В.**, Старостин И.В., Булкина О.С., Лопухова В.В., Карпов Ю.А. Влияние коронарного коллатерального кровотока на клиническое течение хронической ишемической болезни сердца. Российский национальный конгресс кардиологов 2018 Материалы конгресса, с 611.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HGF – фактор роста гепатоцитов
NYHA - New York Heart Association
SAQ - Сизтловский опросник по стенокардии
SF-36 -опросник по общему состоянию здоровья
SYNTAX- Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction
АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АНК – артерии нижних конечностей
БЦА – брахиоцефальные артерии
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронароангиография
ККК – коронарный коллатеральный кровоток
КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
НОУ – нарушение углеводного обмена
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОМП - однонуклеотидный полиморфизм
ОР – относительный риск
ОШ - отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений