

Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца

Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
(генеральный директор – академик РАН Е.И. Чазов)

Цель. Изучение связи между состоянием коллатерального кровотока и нарушениями углеводного обмена (НУО) у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В когортное исследование поперечного (одномоментного) типа были последовательно набраны 603 больных хронической ИБС. По результатам плановой коронароангиографии (КАГ) оценивали состояние коронарного русла и проводили количественную оценку коллатерального кровотока с расчетом модифицированного индекса Рентропа (МИР). Состояние углеводного обмена оценивали по стандартным критериям. Независимый характер связей между НУО и состоянием коллатерального кровотока проверяли в в многофакторных упорядоченных логит-регрессионных моделях, учитывающих ряд ключевых ангиографических и клинических параметров.

Результаты. Из 603 больных ИБС нарушения углеводного обмена выявлены у 47,4% больных, при этом у 24,2% больных был сахарный диабет 2 типа (СД2), у 3,5% – нарушение толерантности к глюкозе, у 2,8% – нарушение гликемии натощак, у 1,0% – сахарный диабет 1 типа (СД1) и 16,1% больных имели неуточненное НУО. В ходе многофакторного анализа установлено, что у больных с НУО состояние коллатерального кровотока хуже (отношение шансов [ОШ]=0,96, $p=0,003$). При наличии НУО связь между максимальной выраженностью стеноза и коллатеральным кровотоком ослабевает (ОШ=0,93, $p=0,005$). Независимых ассоциаций между коллатеральным кровотоком, с одной стороны, и видом сахароснижающей терапии, уровнем HbA_{1c} , инсулинорезистентностью (индекс НОМА) и компонентами метаболического синдрома (индексом массы тела, уровнем триглицеридов, уровнем гликемии натощак, уровнем ХС ЛПВП и артериальной гипертензией), с другой стороны, не выявлено.

Заключение. У больных хронической ИБС нарушения углеводного обмена независимо ассоциированы с худшим состоянием коллатерального кровотока. НУО ослабляют связь между максимальной выраженностью стеноза и коллатеральными кровотоками. Состояние коллатерального кровотока не зависит от ряда компонентов метаболического синдрома, компенсации углеводного обмена и вида сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: коллатеральный кровоток; углеводный обмен; ишемическая болезнь сердца

Carbohydrate metabolism disorders and coronary collateral circulation in patients with chronic coronary artery disease

Starostin I.V., Talitskiy K.A., Bulkina O.S., Samko A.N., Karpov Yu.A.

Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the association between coronary collateral circulation (CCC) and carbohydrate metabolism disorders (CMD) in patients with chronic coronary artery disease (CAD).

Materials and Methods. Six hundred three patients with chronic CAD were included in this cohort cross-sectional study. Coronary angiography images were used to quantify coronary circulation, including CCC evaluation, with a modified technique proposed by Rentrop. CMD were classified according to the WHO criteria. Potential associations between CMD and CCC were evaluated using multiple ordered logit regression models that incorporated major angiographic, clinical and laboratory parameters.

Results. Among the 603 patients with chronic CAD, 47.4 had CMD, including type 2 diabetes mellitus in 24.2% of the patients, impaired glucose tolerance in 2.8%, type 1 diabetes mellitus in 1.0% and unspecified CMD in 16.1%. CMD were independently associated with lower CCC [odds ratio (OR) = 0.96, $p = 0.003$]. CMD were independently associated with a decrease in the association between maximum diameter stenosis and CCC (OR = 0.93, $p = 0.005$). No independent associations were found between CCC and type of anti-diabetic treatment, HbA_{1c} levels, insulin resistance (HOMA index), or metabolic syndrome components (body mass index, triglycerides, fasting glucose levels, LDLP cholesterol and arterial hypertension).

Conclusion. CMD in patients with chronic CAD are independently associated with worse CCC. The presence of CMD weakens the association between maximum diameter stenosis and CCC. Metabolic syndrome components, blood glucose control and anti-diabetic treatment modality were not found to influence CCC.

Key words: collateral circulation; carbohydrate metabolism; coronary artery disease.

DOI: 10.14341/DM2015261-68

Коллатеральный кровоток – естественный компенсаторный механизм кровоснабжения, обеспечивающий природные обходные пути кровотока и ассоциированный со значительно лучшей выживаемостью больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Эффективность коллатерального кровотока в ишемизированных участках миокарда весьма индивидуальна [2, 3, 4], но причины ее вариабельности остаются не до конца изученными.

Предполагается, что нарушения углеводного обмена (НУО) – один из основных факторов, ассоциированных с плохим состоянием коллатерального кровотока у больных ИБС. В исследовании у 596 больных с окклюзией коронарной артерии распространенность сахарного диабета (СД) в подгруппе с хорошо развитыми коллатеральными была значимо меньше, чем в подгруппе с плохо развитыми коллатеральными (27,1% и 44%, $p < 0,001$) [5]. Метаболический синдром (МС), одним из компонентов которого являются НУО, у пациентов с плохим состоянием коллатерального кровотока встречался чаще, чем у лиц с хорошо развитыми коллатеральными (78,4% и 49,2% соответственно; $p < 0,001$) [5]. При проведении регрессионного анализа СД и МС оказались двумя независимыми предикторами недостаточного развития коллатерального кровотока. Развитость коллатерального кровотока при окклюзиях обратно пропорциональна числу компонентов МС [6], причем наибольшее воздействие на состояние коллатерального кровотока оказывает гипергликемия, несколько меньшее – артериальная гипертензия, а наименьшее – инсулинорезистентность [7]. Обратная корреляция между нарушениями углеводного обмена и состоянием коллатерального кровотока подтверждена и в экспериментах на крысах и собаках [8, 9].

В то же время, ограничения проведенных исследований (малое число наблюдений, включение больных только с окклюзиями/стенозами более 95%, отсутствие изучения сопутствующих факторов, таких как тяжесть и характер поражения коронарного русла) не позволяют считать связь коллатералей с НУО полностью доказанной.

Цель

Целью данной работы было изучение коллатерального кровотока в миокарде у больных ИБС с различной выраженностью поражения коронарного русла и различными вариантами НУО, с учетом сопутствующих клинических, ангиографических и лабораторных показателей.

Материалы и методы

В когортное исследование поперечного типа включили 603 больных из стационарных отделений ФГБУ РКНПК МЗ РФ, имеющих диагноз ИБС и, по данным коронароангиографии (КАГ), – хотя бы один стеноз $\geq 50\%$ одной коронарной артерии диаметром $\geq 1,5$ мм. Критериями исключения были коронарное шунтиро-

вание в анамнезе, ангиопластика коронарных артерий в последние 3 мес или острый коронарный синдром за последний месяц. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ РКНПК, все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие.

По коронароангиограммам для каждой коронарной артерии определяли локализацию и выраженность стенозов. Сохранность антеградного кровотока в области каждого стеноза оценивали по модифицированному методу TIMI [10].

Состояние коллатерального кровотока количественно оценивали модифицированным методом Рентропа, единица измерения – МИР (модифицированный индекс Рентропа) [7, 10, 11]: 0 – видимых коллатералей нет; 1 – коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви стенозированной/окклюзированной артерии; 2 – коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, контрастирования ветвей коронарной артерии за счет коллатералей не происходит; 3 – коллатерали визуализируются, контраст туго заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, ветви пораженной коронарной артерии контрастируются за счет коллатералей.

Для каждой коронарной артерии оценивали источники коллатерального кровотока, которыми могли быть как сама эта артерия, так и две другие коронарные артерии. Для каждого больного брали одно – максимальное – значение МИР.

Варианты нарушения углеводного обмена диагностировали по стандартным критериям [12]. В случаях, когда результатов анализов было недостаточно для уточнения типа НУО, диагноз брали из выписного эпикриза/анамнестических сведений. Если результаты лабораторных анализов выходили за пределы нормальных значений, но в истории болезни анамнестических сведений о НУО не было и соответствующий диагноз отсутствовал, таких больных относили в подгруппу «неуточненное нарушение углеводного обмена».

Инсулинорезистентность оценивали по индексу НОМА-IR [13], который рассчитывали только у больных, не получавших сахароснижающей терапии ($n=156$). Уровни инсулина определялись на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария) с помощью коммерческих наборов (Roche, Швейцария). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был определен у 233 больных методом ионообменной хроматографии (норма до 6,2%).

Статистический анализ

Сводная статистика для качественных переменных сформирована с использованием абсолютных и относительных частот (процентов), для количественных переменных – методами описательной статистики с указанием среднего \pm стандартного отклонения при нормальном и близком к нормальному типах распределения

Таблица 1

Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	Число наблюдений (n=603)	Значение (% или среднее \pm CO)
Возраст, лет	603	61,6 \pm 9,8
Мужчины:женщины	443:160	73,5:26,5
ИМТ, кг/м ²	535	29,2 \pm 4,5
Курение на момент исследования	141	23,4
АГ	529	87,7
Фракция выброса левого желудочка	579	57,5 \pm 8,5
Семейный анамнез ССС	523	31,5
Любое НУО	286	47,4
НГН	17	2,8
СД1	6	1,0
НТГ	21	3,5
СД2	146	24,2
неуточненное НУО	95	15,8
Длительность ИБС, годы	590	5,1 \pm 6,0
ИМ в анамнезе	364	60,4
Стенокардия напряжения	517	85,7
ФК стенокардии		
I	23	3,8
II	228	37,8
III	139	23,1
IV	126	20,9
Безболевая ишемия миокарда	66	11,0
Прием препаратов		
Ацетилсалициловая кислота	379	63,2
Клопидогрель	150	24,9
Бета-блокаторы	375	62,2
Нитраты	266	44,1
Статины	323	53,6
иАПФ	280	46,4
Антагонисты кальция	139	23,1
Диуретики	107	17,8
Инсулин	34	5,6
Бигуаниды	55	9,1
Препараты сульфонилмочевины	38	6,3

и медианы, 1-го и 3-го квартиля – при иных типах распределения.

При нормальном типе распределения количественные переменные из двух независимых групп сравнивали по t-критерию для независимых выборок и методами простой линейной регрессии. При ненормальном распределении использовали критерии Манна-Уитни для двух и Краскела–Уоллиса для трех и более групп. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 и упорядоченной логит-регрессии. При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

Статистическую обработку результатов проводили в два этапа: однофакторный анализ и последующий многофакторный анализ. В однофакторном анализе была проанализирована возможная связь между наличием НУО, типом НУО и состоянием коллатерального кровотока, 2 демографическими, 3 антропометрическими, 9 ангиографическими, 30 медикаментозными

(прием разных групп препаратов) факторами и 61 лабораторным показателем (включая параметры общего клинического и биохимического анализов крови, уровень С-реактивного белка, HbA_{1c} и сосудистого эндотелиального ростового фактора – VEGF), а также 22 сопутствующими заболеваниями. Параметры, которые по результатам однофакторного анализа показали значимую ($p < 0,05$) связь с НУО и/или коллатеральным кровотоком, были введены в многофакторные модели. В связи с качественным (категориальным) и упорядоченным характером изучаемых зависимых переменных «тип нарушения углеводного обмена» и «состояние коллатерального кровотока», анализ данных параметров проводился с использованием многофакторной упорядоченной логит-регрессии. Ее результаты представлены в виде отношений шансов (ОШ) на лучшее состояние коллатерального кровотока. Проверка на допущение о параллельности проверялась тестом Бранта.

Таблица 2

Факторы, по которым выявлены значимые различия между больными ИБС с нарушениями углеводного обмена и без них			
Параметры	Больные без НУО, N =317	Больные с НУО, N=286	P между группами
Клинические			
пол	77% мужчин	70% мужчин	0,04*
ИМТ, кг/м ²	28,2±4,3	30,4±4,5	0,00005**
Артериальная гипертензия, %	41,3	51,4	0,01*
Длительность ИБС, лет	2 [0,8; 6]	3,5 [1; 9]	0,01***
Медикаментозные			
Использование любых нитратов, %	38,5	51,4	0,0005*
Использование иАПФ/БРА, %	53,0	60,8	0,03*
Ангиографические			
Максимальная выраженность стеноза, %	91 [78; 100]	97 [84; 100]	0,0002***
Наличие стеноза >95%, %	38,8	55,6	0,0005*
Число окклюзированных артерий, n	0 [0; 1] (0,4±0,6)****	0 [0; 1] (0,5±0,6)****	0,001***
Лабораторные			
Мочевина, ммоль/л	5,7 [4,9; 6,9]	6,3 [5,2; 7,4]	0,0009***
Триглицериды, ммоль/л	1,45 [1,14; 1,95]	1,7 [1,3; 2,43]	0,00005***
Моноциты, %	7,8 [6,5; 9,0]	7,1 [5,91; 8,6]	0,002***

* χ^2 ; ** t-тест; *** тест Манна–Уитни; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину II; **** M±SD

В однофакторном анализе за уровень статистической значимости тестов принято $\alpha=5\%$ ($p<0,05$). В связи с поисковым характером многофакторных моделей значимыми и независимыми считались факторы, имевшие уровень статистической значимости $p<0,1$ [14].

Независимые переменные всех моделей проверены на возможные линейные и нелинейные взаимодействия (явление «эффект-модификации»). Анализ проводился с использованием компьютерного статистического пакета «Stata, версия 12» (Stata Corporation, США) [15].

Результаты

Общая характеристика исследуемой популяции больных

Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

В исследование было включено 603 больных ИБС, средний возраст которых составил 61,6±9,8 года, длительность ИБС – 3 [1; 7] года, с индексом массы тела 29,2±4,5 кг/м². Среди обследованных было 73,5% мужчин; 23,4% курящих (на момент исследования); 31,5% – с семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний; 87,7% – с артериальной гипертензией; 60,4% – с инфарктом миокарда в анамнезе; 85,7% – со стенокардией напряжения; 11,0% – с безболевой ишемией, ЧКВ в анамнезе – у 24,8% больных. Однососудистое поражение имело место у 42,3%, двухсосудистое – у 30,5%, трехсосудистое – у 17,9%.

52,6% больных (n=317) не страдали НУО, 24,2% больных (n=146) – СД2, 3,5% больных (n=21) – нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), 2,8% больных (n=17) – гипергликемию натощак (НГН), 1,0% больных (n=6) – СД1, 16,1% больных (n=97) – неуточненное НУО. Таким

образом, какое-либо НУО отмечалось у 47,4% больных (n=286). Больные с НУО и без них различались по ряду клинико-демографических, ангиографических и лабораторных показателей (табл. 2), которые впоследствии были проверены на роль искажающих факторов и модификаторов влияния НУО на состояние коллатерального кровотока. Различий по другим показателям в зависимости от НУО выявлено не было.

Таким образом, среди больных с НУО было больше женщин, больные с НУО имели большую длительность ИБС, больший ИМТ, чаще страдали артериальной гипертензией, чаще пользовались нитратами, иАПФ и БРА, имели более выраженное поражение коронарных артерий, больший уровень мочевины и триглицеридов в крови и меньший процент моноцитов.

Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток

Вопреки ожиданиям, по результатам однофакторного анализа состояние коллатерального кровотока в среднем оказалось лучше у больных, имеющих НУО: значение МИР 2 [0; 3] в сравнении с 1 [0; 2] ($p=0,002$, тест Манна–Уитни). Однако это различие полностью пропадало при делении на подгруппы больных со стенозами $\leq 95\%$ и более 95% (НЗ, тест Манна–Уитни), что свидетельствует о том, что найденная в общей группе связь была ложной. Парное сравнение МИР в группах с разными вариантами НУО показало, что у больных ИБС и СД2 коллатеральный кровоток развит лучше, чем у больных ИБС без НУО (1,5±1,2, 2 [0; 3] и 1,2±1,2, 1 [0; 2] соответственно, $p=0,004$). Однако при сравнении внутри подгрупп с «умеренным» и «критическим» стенозом эта разница также полностью исчезла. Таким образом, на этапе однофакторного анализа связи между коллате-

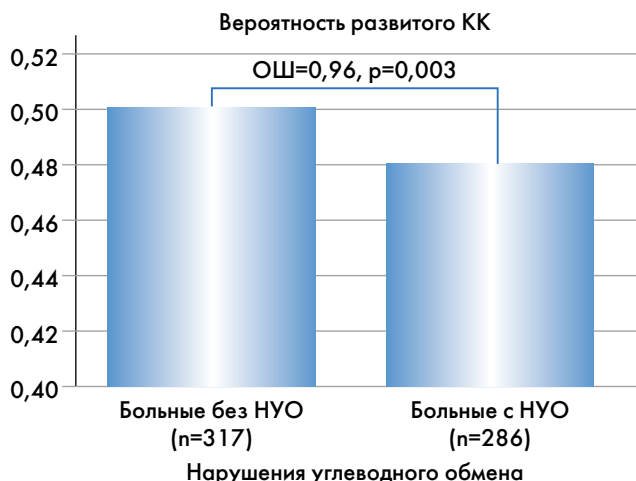


Рис. 1. Коллатеральный кровоток и нарушения углеводного обмена, с учетом действия других факторов.

ральным кровотоком и НУО, в том числе и при анализе различных вариантов НУО, не было выявлено.

Для изучения влияния НУО на коллатеральный кровоток в общей группе была построена многофакторная упорядоченная логит-регрессионная модель. В нее были включены факторы, которые, как было установлено нами ранее (см. табл. 1), различались у больных с НУО и без НУО, а также ключевые ангиографические, анамнестические и лабораторные факторы. Применение этой модели показало, что пол, ИМТ, прием нитратов, иАПФ/БРА, а также ни один из лабораторных анализов, перечисленных в табл. 1, не являются независимыми предикторами состояния коллатерального кровотока и не влияют на связь между НУО и коллатеральным кровотоком. В то же время, остальные факторы (артериальная гипертензия, длительность ИБС, максимальная выраженность стеноза, число окклюзированных артерий) сохранили значимые ассоциации с состоянием коллатерального кровотока и остались в модели.

В ходе многофакторного моделирования установлено, что НУО независимо ассоциированы с худшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ=0,96, $p=0,003$). Хотя эта ассоциация является статистически значимой, коллатеральный кровоток у больных с НУО хуже всего на 2%.

На рис. 1 проиллюстрированы различия в состоянии коллатерального кровотока (КК) в зависимости от наличия НУО.

При проведении как однофакторного, так и многофакторного анализа установлено, что одним из важных факторов, влияющих на состояние коллатерального кровотока, является выраженность максимального стеноза ($p=0,79$, $p<0,00005$ для однофакторного анализа и ОШ=1,07, $p=0,001$ – для многофакторного).

Более углубленный анализ показал, что независимая связь между выраженностью индексного стеноза и состоянием коллатерального кровотока различается по силе в зависимости от наличия НУО. У больных без НУО увеличение выраженности максимального стеноза независимо ассоциировано с лучшим состоя-

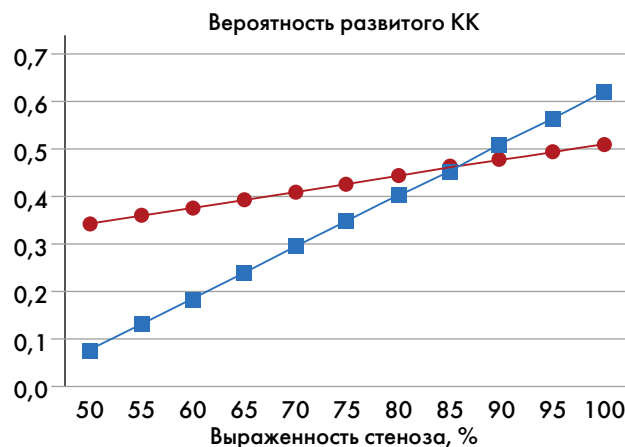


Рис. 2. Коллатеральный кровоток и максимальная выраженность стеноза в зависимости от наличия НУО, с учетом действия других факторов.

нием коллатерального кровотока (ОШ=1,11, $p<0,0005$). В то же время, у больных с НУО данная связь значимо меньше (ОШ=0,93, $p=0,005$), однако остается положительной с «пограничной» статистической значимостью (ОШ=1,03, $p=0,07$).

Данные закономерности представлены на рис. 2.

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.

Варианты нарушения углеводного обмена

В общей группе у больных с СД2 МИР был значимо больше, чем у больных без НУО (ОШ=1,7, $p=0,06$; здесь и далее – с поправкой Бонферрони) и у больных с нарушенной гликемией натощак (ОШ=3,3, $p=0,09$), в то время как нарушенная гликемия натощак оказалась ассоциирована с худшим состоянием коллатерального кровотока, чем у больных с НТГ (ОШ=3,3, $p=0,09$). В подгруппах с «умеренным» и «критическим» стенозом различий в состоянии коллатерального кровотока в зависимости от типа НУО выявлено не было, то есть найденные связи оказались ложными. Также не было выявлено различий в состоянии коллатерального кровотока в зависимости от варианта НУО и в итоговой многофакторной модели.

Коллатеральный кровоток и лабораторные показатели углеводного обмена

Уровень гликемии натощак не различался в подгруппах с различным состоянием коллатерального кровотока ни в общей группе, ни в подгруппах с различной степенью стеноза (НЗ, тест Краскела–Уоллиса). В то же время, построение упорядоченной логит-модели позволило выявить, что более высокая гликемия ассоциирована с лучшим состоянием коллатерального кровотока по МИР в общей группе (ОШ=1,1, $p=0,03$), однако эта ассоциация полностью пропадает при делении на подгруппы в зависимости от выраженности стеноза.

Уровень HbA_{1c} был определен у 233 пациентов

Состояние коллатерального кровотока (МИР) в зависимости от приема пероральных сахароснижающих препаратов

Группы больных ИБС	Больные, принимавшие 2 ПССП	Больные, принимавшие 1 ПССП	Больные, не принимавшие ПССП	P между группами
Общая группа	2 [1; 3]	2 [0; 3]	1 [0; 2]	p=0,05*
Стеноз ≤95%	1 [1; 1,5]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	p=0,01*
Стеноз >95%	2 [2; 3]	3 [2; 3]	2 [2; 3]	НЗ*

*Краскела–Уоллиса; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

и, в среднем, составил $6,5 \pm 1,2$, медиана 6,2 (диапазон 3,1–11,4%). Он не коррелировал с состоянием коллатерального кровотока ни в общей группе, ни в подгруппах с разной выраженностью стенозов, в том числе и в многофакторном анализе.

Индекс инсулинорезистентности НОМА

Определен у 156 больных ИБС (73 – без НУО, 9 – с НГН, 9 – с НТГ, 20 – с СД2, 45 – с неуточненным НУО); у больных СД1 индекс НОМА не определяли. Среднее значение этого показателя составило $3,7 \pm 2,8$, медиана 2,9 [2,1; 4,3] и было закономерно выше у больных с НУО, чем у больных без НУО ($4,4 \pm 3,3$; $3,3$ [2,3; 5,7] и $3,0 \pm 1,8$; 2,4 [1,8; 3,4], соответственно, $p=0,0005$, тест Манна–Уитни), отражая наличие инсулинорезистентности при НУО. Различий в индексе НОМА в зависимости от состояния коллатерального кровотока (МИР), в том числе в подгруппах с «умеренным» и «критическим» стенозом, выявлено не было.

Внесение данного параметра в использованные ранее многофакторные модели в качестве как самостоятельной переменной, так и вместо переменной «НУО» не выявило независимого влияния индекса НОМА на коллатеральный кровоток.

Сахароснижающие препараты

Разницы в состоянии коллатерального кровотока в зависимости от терапии инсулином или метформином, как в общей группе, так и в группах с «умеренным» и «критическим» стенозом выявлено не было.

В общей группе состояние коллатерального кровотока у больных, принимавших препараты сульфонилмочевины (ПСМ, $n=37$), оказалось значимо лучше, чем у больных, не получавших ПСМ (МИР 2 [1; 3] и 1 [0; 2], $p=0,02$, тест Манна–Уитни). Анализ по подгруппам «умеренного» и «критического» стеноза выявил ложный характер данной закономерности. В многофакторном анализе роль ПСМ в состоянии коллатерального кровотока выявлена не была.

Состояние коллатерального кровотока оказалось лучше у больных, принимавших большее число пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) как в общей группе, так и в подгруппе больных ИБС с умеренным стенозом коронарных артерий (табл. 3).

Однако независимый характер данных связей в многофакторной модели не подтвердился.

Некоторые компоненты метаболического синдрома

Для анализа возможной связи между числом компонентов МС и состоянием коллатерального кровотока

использовались критерии, присутствовавшие во всех историях болезни ($n=535$): уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ у женщин, диагноз артериальной гипертонии, глюкоза натощак в плазме $\geq 5,6$ ммоль/л или СД2.

Оказалось, что у 12,3% больных ($n=66$) не было ни одного критерия МС, у 20,9% ($n=112$) – один, у 27,1% ($n=145$) – два, у 21,6% ($n=115$) – три, у 13,5% ($n=72$) – четыре и у 4,7% ($n=25$) больных было пять компонентов МС. Ни однофакторный, ни многофакторный виды анализа не выявили связи между числом компонентов МС и состоянием коллатерального кровотока, в том числе и в подгруппах «умеренного» и «критического» стенозов.

Обсуждение

Известно, что НУО являются фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов [16]. Так, при СД чаще отмечаются повторные инфаркты миокарда, выше постинфарктная смертность, больше зона инфаркта, а после инфаркта чаще отмечается развитие ХСН [17]. В связи с этим до начала исследования предполагалось, что НУО, скорее всего, будут отрицательно влиять на состояние коллатерального кровотока. Однако полученные данные показывают более сложное взаимодействие НУО с коллатеральным кровотоком. Так, однофакторный анализ выявил положительную связь между состоянием коллатерального кровотока (МИР) и НУО, то есть лучшее состояние коллатерального кровотока у больных с НУО. Однако отдельный анализ по подгруппам больных ИБС с «умеренным» ($\leq 95\%$) и «критическим» ($> 95\%$) стенозом коронарных артерий эту связь не подтвердил. Многофакторная логит-регрессионная модель, учитывающая действие сопутствующих факторов, показала, что состояние коллатерального кровотока у больных с НУО значимо хуже.

Данный результат был вполне закономерным, т.к. известно много механизмов нарушения ангиогенеза на фоне НУО, кроме того, исследования на больных с окклюзиями подтверждают эту закономерность [5, 18]. Однако нами впервые показан независимый от сопутствующих факторов характер данной связи. Кроме того, мы впервые распространили данный вывод на больных без окклюзий.

Так как НУО состоит из заболеваний с разной выраженностью патофизиологических нарушений, то мы

предположили, что НУО по-разному влияют на коллатеральный кровоток. Действительно, в целом по группе у больных с нарушенной гликемией натощак МИР оказался хуже, чем у больных с нарушением толерантности к глюкозе (ОШ=3,3, $p=0,09$), СД2 (ОШ=3,3, $p=0,09$) и у больных без НУО (ОШ=2.72, $p=140$). Однако при проведении многофакторного анализа данные связи не подтвердились, что может быть связано с малым числом наблюдений в некоторых подгруппах.

По данным однофакторного анализа прием препаратов сульфонилмочевины оказался ассоциирован с лучшим состоянием коллатерального кровотока в подгруппе >95% стенозов и, как следствие, по группе в целом. Эти результаты особенно интересны в свете имеющихся данных о возможном негативном влиянии препаратов сульфонилмочевины на NO-опосредованную вазодилатацию [19]. И хотя в многофакторной модели не установлено ни положительной, ни отрицательной связи между состоянием коллатерального кровотока и приемом ПСМ ни по группе в целом, ни в подгруппах с «умеренным» и «критическим» стенозом, несомненно, патофизиологическая роль ПСМ в состоянии кровотока в миокарде требует дальнейшего изучения.

По результатам однофакторного анализа данных о значимом влиянии уровня HbA_{1c} на состояние коллатерального кровотока получено не было. HbA_{1c} не показал независимого влияния на состояние коллатерального кровотока в многофакторных моделях. Такие результаты могут показаться противоречащими тому, что, как обсуждалось выше, коллатеральный кровоток различается в зависимости от наличия НУО, однако тому есть объяснения. Во-первых, число больных, у которых определили HbA_{1c} , более чем в 2 раза меньше числа пациентов в общей группе. Кроме того, уровни HbA_{1c} отражают состояние углеводного обмена за три последних месяца перед измерением, в то время как процесс формирования коллатерального кровотока может занимать более длительное время и, следовательно, может не коррелировать с HbA_{1c} .

Предположения о возможной связи индекса инсулинорезистентности (НОМА) с состоянием коллатерального кровотока не нашли своего подтверждения в модели, построенной для изучения связи НУО и коллатерального кровотока.

В данном исследовании обнаружено потенциальное воздействие НУО на то, как коллатеральный кровоток связан с выраженностью стеноза коронарной артерии. Как оказалось, наличие НУО сопряжено с менее выраженным физиологическим ответом (формированием коллатерального кровотока) на рост максимальной выраженности стеноза. Кроме того, как видно из рис. 2, вероятность хорошего коллатерального кровотока у больных со стенозами, менее или равными 95%, ниже, чем у больных без НУО. Наиболее вероятным объяснением данного явления служит неучтенная в исследовании протяженность стенозов. К иным ограничениям данной работы следует отнести стандартные ограничения исследования «поперечного» типа, а также недостаточное количество больных с некоторыми вариантами НУО.

Роль компонентов МС, выявленная в предыдущих исследованиях, не подтвердилась. Это может быть объяснено различиями в выборках и различиями в методах статистического моделирования.

Выводы

1. НУО у больных хронической ИБС независимо ассоциированы с худшим состоянием коллатерального кровотока (ОШ=0,96, $p=0,003$).
2. НУО у больных хронической ИБС ослабляют связь между ростом максимальной выраженности стеноза и состоянием коллатерального кровотока (ОШ=0,93, $p=0,005$).
3. Не было выявлено ассоциации между состоянием коллатерального кровотока и видом сахароснижающей терапии, уровнем гликированного гемоглобина и компонентами МС (инсулинорезистентностью, индексом массы тела, уровнем триглицеридов, уровнем гликемии натощак, уровнем ХС ЛПВП и артериальной гипертонией).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование финансировалось ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *European heart journal*. 2012;33(5):614-621. doi: 10.1093/eurheartj/ehr308
2. Meier P, Gloekler S, Zbinden R, et al. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. *Circulation*. 2007;116(9):975-983. doi: 10.1161/circulationaha.107.703959
3. Helfant RH, Vokonas P, S., Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(23):1277-1281. doi: 10.1056/NEJM197106102842301
4. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development: Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):1872-1878. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01675-8
5. Yilmaz MB, Caldir V, Guray Y, et al. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. *American Journal of Cardiology*. 97(5):636-639. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.103
6. Sasmaz H, Yilmaz MB. Coronary collaterals in obese patients: impact of metabolic syndrome. *Angiology*. 2009;60(2):164-168. doi: 10.1177/0003319708316007
7. Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *European heart journal*. 2009;30(7):840-849. doi: 10.1093/eurheartj/ehn569

8. Reed R, Kolz C, Potter B, et al. The mechanistic basis for the disparate effects of angiotensin ii on coronary collateral growth. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(1):61-67. doi: 10.1161/atvbaha.107.154294
9. Wehrauch D, Lohr NL, Mraovic B, et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiostatin. *Circulation*. 2004;109(19):2343-2348. doi: 10.1161/01.cir.0000129225.67353.1f
10. Lin TH, Wang CL, Su HM, et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: Effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21-22):1688-1693. doi: 10.1016/j.cca.2010.07.002
11. Hsu PC, Su HM, Lin TH. Association between coronary collaterals and serum uric acid level in chinese population with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2013;64(4):323-324. doi: 10.1177/0003319712463263
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. // Сахарный диабет. – 2011. – №3 (приложение 1). – С.4-72. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes mellitus*. 2011;14(3s):2-72.] doi: 10.14341/2072-0351-5612
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
14. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, et al. *Regression Methods in Biostatistics*, 2nd ed.; Springer: USA; 2012. p.418-420.
15. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 9*. StataCorp LP, College Station, TX (2011).
16. Schmidt M, Johannesdottir SA, Lemeshow S, et al. Obesity in young men, and individual and combined risks of type 2 diabetes, cardiovascular morbidity and death before 55 years of age: a Danish 33-year follow-up study. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002698. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002698
17. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2003;91(9):1041-1045. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00145-0
18. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., и др. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде. // Сахарный диабет. – 2013. – №1 – С. 19-26. [Starostin IV, Talitskiy KA, Bulkina OS, et al. Glycemic disorders and coronary collateral circulation. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):19-26.] doi: 10.14341/2072-0351-3592
19. Davis CA, Sherman AJ, Yaroshenko Y, et al. Coronary vascular responsiveness to adenosine is impaired additively by blockade of nitric oxide synthesis and a sulfonylurea. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(4):816-822. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00561-5

Старостин Иван Васильевич

м.н.с. отдела новых медицинских информационных технологий; Москва, Российская Федерация
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
E-mail: ivs_01@bk.ru

Талицкий Константин Александрович

к.м.н., н.с. отдела ангиологии ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Булкина Ольга Самуиловна

к.м.н., ст.н.с. отдела ангиологии ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Самко Анатолий Николаевич

д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Карпов Юрий Александрович

д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель отдела ангиологии ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Российская Федерация