



# Изучение влияния коронарного коллатерального кровотока на смертность пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Е. В. Козлова<sup>1</sup>, И. В. Старостин<sup>1</sup>, А. В. Балацкий<sup>2</sup>, М. Джайн<sup>2</sup>, О. С. Булкина<sup>1</sup>, В. В. Лопухова<sup>1</sup>, Ю. А. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, г. Москва

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

**Цель исследования:** изучить влияние коронарного коллатерального кровотока (ККК) на выживаемость в рамках 5-летнего наблюдения за пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием ККК и выживаемостью у больных хронической ИБС.

**Дизайн:** проспективное обсервационное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 597 пациентов со стабильной ИБС, у которых при плановой коронарной ангиографии (КАГ) был выявлен стеноз хотя бы в одной коронарной артерии (диаметром не менее 1,5 мм), сужающий ее просвет на 50% и более. ККК оценивали по модифицированной методике Rentrop. В исследование вошли 157 женщин и 440 мужчин в возрасте от 34 до 87 лет (61,6 [55–70]). В процессе наблюдения с 43 (7,2%) участниками была утеряна связь. Статистический анализ проводился на основании данных о 554 больных.

У пациентов исследовали однонуклеотидные полиморфизмы гена урокиназного активатора плазминогена *PLAU* rs2227564 и гена фактора роста гепатоцитов *HGF* rs5745572. Через 5 лет после индексной КАГ оценивали клиническое течение заболевания и смертность. В рамках данной работы представлен только анализ смертности.

**Результаты.** При многофакторном анализе (методом регрессии Кокса) выявлена ассоциация хорошо развитого ККК с меньшей смертностью от кардиальных (ОР = 0,5; 95%-ный ДИ: 0,29–0,88;  $p = 0,02$ ) и от всех причин (ОР = 0,5; 95%-ный ДИ: 0,4–0,9;  $p = 0,005$ ). К факторам, независимо ассоциированным с более высокой смертностью от кардиальных причин, относились мужской пол (ОР = 6,46; 95%-ный ДИ: 1,24–33,59;  $p = 0,027$ ), сниженная фракция выброса левого желудочка (ОР = 0,9; 95%-ный ДИ: 0,871–0,932;  $p < 0,00005$ ), более высокий балл по шкале Syntax (ОР = 1,05; 95%-ный ДИ: 1,022–1,088;  $p = 0,001$ ). Обнаружена также взаимосвязь между большей степенью антеградного кровотока в области стеноза по Thrombolysis in Myocardial Infarction и выживаемостью: ОР = 0,6 (95%-ный ДИ: 0,4–0,8;  $p = 0,002$ ).

При однофакторном и многофакторном анализе взаимосвязь полиморфизмов *PLAU* rs2227564 и *HGF* rs5745572 с развитием ККК не обнаружена. При однофакторном анализе (логарифмический ранговый критерий) полиморфизм *PLAU* rs2227564 ассоциировался с общей смертностью ( $p = 0,01$ ), что нашло подтверждение при многофакторном анализе (ОР = 4,8;  $p = 0,01$ ).

**Заключение.** По данным 5-летнего наблюдения, хорошо развитый ККК ассоциирован с меньшей смертностью от кардиальных и от всех причин у больных хронической ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию миокарда, независимо от тяжести ИБС, поражения коронарного русла и других факторов, ассоциированных со смертностью.

**Ключевые слова:** коронарный коллатеральный кровоток, ишемическая болезнь сердца, смертность.



## The Influence of the Coronary Collateral Circulation on Mortality in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease

E. V. Kozlova<sup>1</sup>, I. V. Starostin<sup>1</sup>, A. V. Balatskiy<sup>2</sup>, M. Jain<sup>2</sup>, O. S. Bulkina<sup>1</sup>, V. V. Lopukhova<sup>1</sup>, Yu. A. Karpov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Cardiology, Moscow

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

**Study Objective:** To study the influence of the coronary collateral circulation (CCC) on the survival of patients with stable ischemic heart disease (IHD), based on five years of observation; and to identify genetic polymorphisms associated with the development of CCC and the survival of patients with chronic IHD.

**Study Design:** This was a prospective observational cohort study.

**Materials and Methods:** The study included 597 patients with stable IHD whose routine coronary angiography (CA) had shown  $\geq 50\%$  stenosis in at least one coronary artery measuring  $\geq 1.5$  mm in diameter. The grade of CCC was assessed by a modified Rentrop method. The study subjects were 157 women and 440 men, aged 34 to 87 (61.6 [55–70]). Forty-three patients (7.2%) were lost to follow-up. The statistical analysis was done using data collected from 554 patients.

Patients were examined for the rs2227564 single-nucleotide polymorphism (SNP) in the urokinase-type plasminogen activator gene (*PLAU*) and the rs5745572 SNP in the hepatocyte growth factor (*HGF*) gene. Clinical disease course and mortality were assessed five years after the index CA. This paper analyzes only mortality.

**Study Results:** Univariate analysis (log rank) showed that the *PLAU* rs2227564 was associated with all-cause mortality ( $p = 0.01$ ), which was confirmed by multivariate analysis (HR 4.8;  $p = 0.01$ ). The following parameters were independent predictors of higher cardiac mortality: male gender (HR 6.46; 95% CI: 1.24–33.59;  $p = 0.027$ ), reduced left ventricular ejection fraction (HR 0.9; 95% CI: 0.871–0.932;  $p < 0.00005$ ), and elevated Syntax score (HR 1.05; 95% CI: 1.022–1.088;  $p = 0.001$ ). A relationship was also found between a higher Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) score for antegrade coronary flow through a stenosis, and survival (HR 0.6; 95% CI: 0.4–0.8;  $p = 0.002$ ).

Балацкий Александр Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова». 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1. E-mail: a.balatskiy@gmail.com  
Булкина Ольга Самуиловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: olgabulkina@mail.ru  
(Окончание на с. 9.)

Univariate and multivariate analysis found no relationship between the *PLAU* rs2227564 or *HGF* rs5745572 polymorphisms and the development of CCC. Univariate analysis (log rank) showed that the *PLAU* rs2227564 was associated with both all-cause ( $p = 0.01$ ) and cardiac mortality ( $p = 0.09$ ), while multivariate analysis confirmed its association only with all-cause mortality (HR 4.8;  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** This five-year observational study showed that in patients with chronic IHD, including those who had undergone myocardial revascularization, good CCC was associated with lower cardiac and all-cause mortality. This association was independent of the severity of IHD or coronary bed disease and other mortality predictors.

**Keywords:** coronary collateral circulation, ischemic heart disease, mortality.

**К**оронарный коллатеральный кровоток (ККК) — альтернативный источник кровоснабжения миокарда, который предотвращает ишемию при наличии гемодинамически значимых стенозов или окклюзий коронарных артерий [1–8]. ККК способен компенсировать кровоснабжение миокарда при стенозировании коронарной артерии уже на 75–80% [5, 9, 10]. Эффективность ККК весьма индивидуальна [2, 4, 5, 9], поэтому многие исследования направлены на поиск факторов, ассоциированных с развитием ККК, включая генетические. Согласно данным некоторых авторов, урокиназный активатор плазминогена [2, 9] и фактор роста гепатоцитов [11] играют важную роль в развитии коллатеральных артерий, в связи с чем представляет интерес исследование полиморфизмов генов *PLAU*, кодирующего урокиназный активатор плазминогена, и *HGF*, кодирующего фактор роста гепатоцитов, у пациентов с ИБС.

Долгое время вопрос о роли ККК в кровоснабжении миокарда у больных ИБС остается спорным [1, 3, 12–14]. В ряде исследований продемонстрирована роль выраженного ККК как маркера хорошего прогноза у больных с острым инфарктом миокарда [8, 12, 15–18]. В то же время, согласно результатам исследования А. Kurtul и S. Ozturk, наличие хорошо развитого ККК является независимым предиктором госпитальной смертности наряду с фракцией выброса ЛЖ менее 40%, 2 и более классом по Killip при поступлении, возрастом 65 лет и старше [19].

Исследований, в которых изучалось влияние ККК на прогноз у пациентов с хронической ИБС, значительно меньше. В ряде работ продемонстрировано положительное влияние выраженного ККК на прогноз у лиц с хронической ИБС [15, 17, 20].

В основном лучший прогноз у пациентов с хорошо развитыми коллатеральными связывается с вкладом ККК в кровоснабжение миокарда. Однако есть и другие предположения о возможном механизме положительного влияния ККК на прогноз. С. М. Gibson и S. Korjian, проанализировав данные исследования J. Elias и соавт., высказали предположение о том, что причиной лучшей выживаемости пациентов с хорошо развитым ККК может быть более выраженное ишемическое прекондиционирование [21].

В некоторых исследованиях была показана взаимосвязь ишемического прекондиционирования с меньшей зоной инфаркта [22], более низким риском реперфузионного повреждения и эндотелиальной дисфункцией [18, 23]. Установлено также, что чем больше длительность ишемии, тем больше вероятность наличия развитой коллатеральной сети. Таким образом, у пациентов с хорошим ККК чаще возникают эпизоды ишемии миокарда и уровень ишемического прекондиционирования миокарда потенциально выше [21].

В то же время хорошо развитый ККК чаще встречается у больных с более тяжелым поражением коронарного русла и, соответственно, более высоким риском. Вероятно, изучение роли ККК возможно только с учетом тяжести ИБС и характера поражения коронарного русла.

J. J. Regieli и соавт. исследовали влияние ККК на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, акцентируя внимание на прогностической ценности ККК и предполагаемой роли тяжести поражения коронарных артерий. Согласно результатам этого исследования, протективный эффект ККК не различался у пациентов с разной степенью поражения коронарных артерий [24].

Стоит отметить, что большинство перечисленных исследований имели ряд ограничений, которые мы постарались учесть при планировании данной работы.

**Цель нашего исследования:** изучить влияние ККК на выживаемость в рамках 5-летнего наблюдения за пациентами со стабильной ИБС, выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием ККК и выживаемостью у больных хронической ИБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (г. Москва). В исследование включили 597 пациентов со стабильной ИБС, которым в период с 04.2010 по 07.2012 г. проводилась плановая коронарная ангиография (КАГ), при которой был выявлен стеноз хотя бы в одной коронарной артерии (диаметром не менее 1,5 мм), сужающий ее просвет на 50% и более.

Критерии исключения: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) давностью менее 3 месяцев до КАГ, инфаркт миокарда менее чем за месяц до КАГ, вазоспастическая стенокардия, тяжелая недостаточность кровообращения (NYHA IV); тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз, в т. ч. активный онкологический процесс, аутоиммунные заболевания, выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, декомпенсированный СД и высокая, рефрактерная к лечению АГ.

## Методы исследования

У всех больных состояние коллатерального кровотока в миокарде оценивали с помощью КАГ. Количественную оценку коронарных коллатералей проводили по модифицированной методике Rentrop [3, 4, 25] (табл. 1).

Джэйн Марк — студент 4 курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова». 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1. E-mail: jain-mark@outlook.com

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: yuri\_karpov@inbox.ru

Козлова Екатерина Владимировна — аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ekaterinavkozlova@yandex.ru

Лопухова Вероника Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: trialvvl@mail.ru

Старостин Иван Васильевич — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории телемедицины отдела новых медицинских информационных технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: ivs\_01@bk.ru

(Окончание. Начало см. на с. 8.)

Для определения выраженности и комплексности атеросклеротического поражения коронарного русла КАГ каждого пациента были проанализированы в соответствии с алгоритмом калькулятора Syntax score [26].

По результатам КАГ у некоторых больных продолжена консервативная терапия, другим проведена реваскуляризация миокарда. При выписке всем пациентам даны рекомендации по терапии, включающей антиагреганты, липидснижающие и антиангинальные препараты, в зависимости от течения заболевания и выбранной тактики.

Через 5 лет после индексной КАГ оценивалось клиническое течение ИБС, конечные точки (возобновление стенокардии, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ЧКВ, коронарное шунтирование, смерть — кардиальная и от всех причин). В данной работе представлен анализ только смертности. 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 медицинской документации о причинах смерти информацию получали со слов родственников, эта группа была классифицирована как «причина смерти не установлена».

#### Определение генетических полиморфизмов

Определение однонуклеотидных полиморфизмов гена уринозного активатора плазминогена *PLAU* rs2227564 и гена фактора роста гепатоцитов *HGF* rs5745572 выполнялось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе с детекцией в реальном времени Applied Biosystems 7500 FAST (США, Калифорния).

#### Статистическая обработка результатов

Анализ проводился с использованием пакета статистических компьютерных программ Stata, ver. 15 (Stata Corporation, США) с дополнительными модулями. В связи с ненормальным распределением всех переменных (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 и Краксла — Уоллиса), а категориальных данных —  $\chi^2$ , и при  $p \leq 3$  — точного теста Фишера.

Однофакторный анализ выживаемости произведен с применением 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 ОР (отношения моментных рисков). Визуализация модели проведена с использованием кривых выживаемости. По результатам моделирования проверено соблюдение допущения о пропорциональности функций риска. Уровень статистической значимости для всех видов анализа  $\alpha = 0,05$  ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Клиническая характеристика больных

В исследование вошли 157 женщин и 440 мужчин в возрасте от 34 до 87 лет (61,6 [55–70]). В процессе наблюдения с 43 (7,2%) участниками была утеряна связь. Статистический анализ проводился на основании данных о 554 больных. Их возраст —  $62 \pm 9,6$  года, среди них был 401 (72,4%) мужчина, длительность ИБС на момент включения в исследование —  $5,2 \pm 6,1$  года. Среднее содержание общего холестерина у этих пациентов —  $5,00 \pm 1,24$  ммоль/л, холестерина ЛПНП —  $3,12 \pm 1,15$  ммоль/л. Клиническая характеристика 554 участников исследования представлена в *таблице 2*.

Таблица 1

#### Оценка коронарного коллатерального кровотока по модифицированной методике Rentrop, баллы

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, контрастирование 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

Таблица 2

#### Клиническая характеристика больных, n (%)

Показатели	Количество пациентов (n = 554)
Функциональный класс стенокардии	
0	78 (14,1)
I	22 (4,0)
II	202 (36,4)
III	252 (45,5)
Безболевая ишемия	65 (11,7)
Курение	263 (47,5)
Отягощенный наследственный анамнез	173 (31,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе	325 (58,7)
Артериальная гипертензия	485 (87,5)
Дислипидемия	363 (65,5)
Нарушение углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, толерантности к глюкозе, сахарный диабет 1 и 2 типа)	253 (45,7)
<i>Принимаемые препараты</i>	
Ацетилсалициловая кислота	536 (96,8)
Ингибиторы P2Y12	416 (75,1)
Антикоагулянты	33 (6,0)
$\beta$ -адреноблокаторы	491 (88,6)
Нитраты пролонгированного действия	107 (19,3)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	9 (1,6)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	162 (29,2)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	337 (60,9)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	78 (14,1)
Статины	536 (96,8)
Другие липидснижающие препараты	15 (2,7)

#### Ангиографические характеристики больных

По данным КАГ, у 65 (11,7%) больных был поражен ствол левой коронарной артерии, у 129 (23,3%) наблюдалось

однососудистое поражение коронарного русла, у 193 (34,8%) — двухсосудистое, у 232 (41,9%) — трехсосудистое. У 171 (30,9%) пациента имела место окклюзия одной, у 35 (6,3%) — двух, у 1 (0,2%) — трех коронарных артерий.

Медиана количества баллов по шкале Syntax составляла 16, межквартильный размах — от 9 до 24 баллов. Медиана выраженности ККК по Rentrop составила 1 балл, межквартильный размах — от 0 до 2 баллов. Выраженность ККК у 226 (40,8%) участников соответствовала 0 баллов по Rentrop, у 59 (10,7%) — 1 баллу, у 132 (23,8%) — 2 баллам, у 137 (24,7%) — 3 баллам.

Во время госпитализации по результатам КАГ 354 (63,8%) больным была проведена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, 70 (12,6%) выполнена операция коронарного шунтирования, у 130 (23,5%) продолжена консервативная терапия.

**Отдаленное наблюдение**

За 5 лет наблюдения 55 (9,9%) пациентов умерли: в 24 (43,6%) случаях имела место кардиальная смерть (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, фатальные нарушения ритма), в 4 (7,3%) причиной смерти был инсульт, в 3 (5,5%) — ТЭЛА, в 6 (10,9%) — онкологические заболевания, в 18 (32,7%) случаях причина смерти не была установлена. Сравнение выживших пациентов и умерших от кардиальных причин представлено в таблице 3.

Для кардиальной смерти проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, статистика модели —  $\chi^2(9) = 74,56$  и  $p < 0,00005$ .

При многофакторном анализе выявлена ассоциация хорошо развитого ККК с лучшей выживаемостью —  $OR = 0,5$  (95%-ный ДИ: 0,29–0,88;  $p = 0,02$ ) (рис. 1).

Рис. 1. Взаимосвязь выраженности коронарного коллатерального кровотока (ККК) по классификации Rentrop со смертностью от кардиальных причин

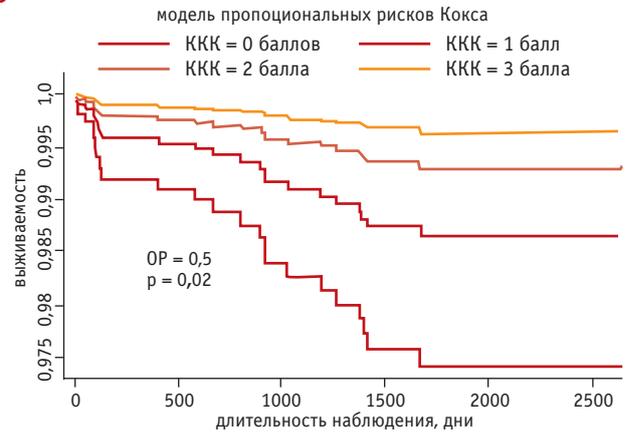


Таблица 3

**Характеристика выживших пациентов и умерших по кардиальной причине**

Параметры	Выжившие (n = 499)	Умершие от кардиальных причин (n = 24)	P
Мужской пол	352 (70,5)	22 (91,7%)	0,04*
Инфаркт миокарда в анамнезе	284 (56,9)	17 (70,8%)	0,28*
Длительность ишемической болезни сердца, годы	4,9 ± 5,8 (3 [1–7])	9,1 ± 8,8 (8 [2–14,5])	0,02**
Возраст, годы	61,7 ± 9,4 (62 [55–69])	62,3 ± 11,2 (64,5 [54,5–71])	0,5**
Функциональный класс стенокардии	2 [2–3]	3 [2–3]	0,35**
Фракция выброса левого желудочка, %	58 ± 7 (60 [56,55–65])	45,5 ± 15 (44,5 [34–60])	< 0,00005**
Коронарный коллатеральный кровоток по шкале Rentrop, баллы	1,3 ± 1,2 (1 [0–2])	1,54 ± 1,3 (2 [0–3])	0,33**
Антеградный кровоток по шкале Thrombolysis in Myocardial Infarction (в области стеноза), баллы	1,8 ± 1,4 (3 [0–3])	1,1 ± 1,4 (0 [0–3])	0,03**
Syntax, баллы	17,5 ± 11 (15,8 [9–24])	28,4 ± 16,5 (25,8 [19,0–40,25])	0,001**
Число окклюзий, n (%)			
1	148 (29,7)	8 (33,3)	< 0,00005***
2	28 (5,6)	5 (20,8)	< 0,00005***
3	0	1 (4,2)	< 0,00005***
Число пораженных сосудов, n (%)			
1	117 (23,5)	4 (16,7)	0,03*
2	177 (35,5)	3 (12,5)	0,03*
3	203 (40,7)	17 (70,8)	0,03*
Поражение ствола левой коронарной артерии, n (%)	52 (10,4)	7 (29,2)	0,005*
Консервативная терапия, n (%)	108 (21,6)	9 (37,5)	0,12*
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	328 (65,7)	11 (45,8)	0,12*
Коронарное шунтирование, n (%)	63 (12,7)	4 (16,7)	0,12*
Однонуклеотидный полиморфизм PLAU rs2227564 (TT), n (%)	161 (32,3)	13 (54,2)	0,01*

\* Метод  $\chi^2$ .

\*\* Тест Манна — Уитни.

\*\*\* Точный тест Фишера.

Согласно данным настоящего исследования, у пациентов с большим количеством баллов по шкале Syntax отмечалась более высокая кардиальная смертность, чем у пациентов с меньшим баллом: ОР = 1,05 (95%-ный ДИ: 1,022–1,088;  $p = 0,001$ ) (рис. 2).

К факторам, независимо ассоциированным с более высокой кардиальной смертностью, также относились мужской пол (ОР = 6,46; 95%-ный ДИ: 1,24–33,59;  $p = 0,027$ ) и сниженная фракция выброса ЛЖ (ОР = 0,9; 95%-ный ДИ: 0,871–0,932;  $p < 0,00005$ ).

Факторы, ассоциированные с лучшей выживаемостью, — прием статинов (ОР = 0,098; 95%-ный ДИ: 0,025–0,387;  $p = 0,001$ ) и ЧКВ в анамнезе (ОР = 0,2; 95%-ный ДИ: 0,039–1,010;  $p = 0,053$ ).

При многофакторном анализе смертности от всех причин построена регрессия пропорциональных рисков Кокса, статистика модели —  $\chi^2(12) = 66,61$  и  $p < 0,00005$ .

Выявлены ассоциация хорошо развитого ККК с более низкой смертностью от всех причин у больных ИБС: ОР = 0,5 (95%-ный ДИ: 0,4–0,9;  $p = 0,005$ ) (рис. 3), а также взаимосвязь между большей степенью антеградного кровотока в области стеноза по Thrombolysis in Myocardial Infarction и выживаемостью: ОР = 0,6 (95%-ный ДИ: 0,4–0,8;  $p = 0,002$ ) (рис. 4).

Факторами, независимо ассоциированными с более высокой смертностью от всех причин, являлись возраст (ОР = 1,08; 95%-ный ДИ: 1,04–1,14;  $p < 0,00005$ ), мужской пол (ОР = 2,8; 95%-ный ДИ: 1,23–6,54;  $p = 0,015$ ), курение (ОР = 2,4; 95%-ный ДИ: 1,14–5,23;  $p = 0,02$ ), перенесенный инфаркт миокарда (ОР = 2,26; 95%-ный ДИ: 1,17–4,35;  $p = 0,015$ ), прием петлевых диуретиков (ОР = 2,3; 95%-ный ДИ: 1,15–4,68;  $p = 0,02$ ).

Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе взаимосвязь полиморфизмов *PLAU* rs2227564 и *HGF* rs5745572 с развитием ККК не обнаружена. При однофакторном анализе (логарифмический ранговый критерий) полиморфизм *PLAU* rs2227564 ассоциировался с общей смертностью ( $p = 0,01$ ), что нашло подтверждение при многофакторном анализе (ОР = 4,8;  $p = 0,01$ ) (рис. 5).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В данном исследовании выявлено положительное влияние хорошего исходного ККК на пятилетнюю выживаемость пациентов с хронической ИБС независимо от тяжести заболевания и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, но с их учетом. У участников с развитым ККК отмечена более низкая общая и кардиальная смертность. Стоит отметить, что отсутствие учета тяжести

Рис. 2. Взаимосвязь тяжести поражения коронарного русла по шкале Syntax и смертности от кардиальных причин

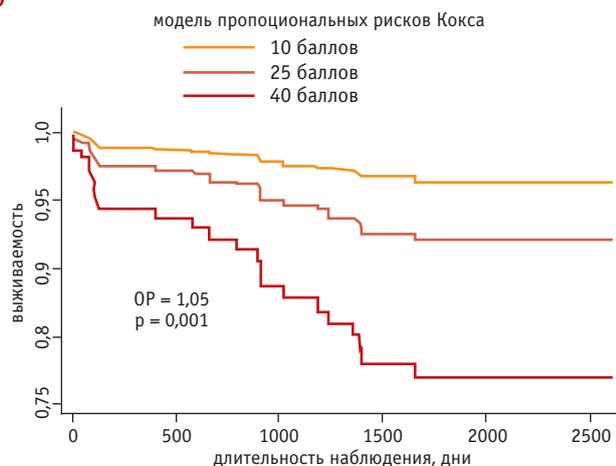


Рис. 3. Взаимосвязь выраженности коронарного коллатерального кровотока (ККК) по классификации Rentrop со смертностью от всех причин

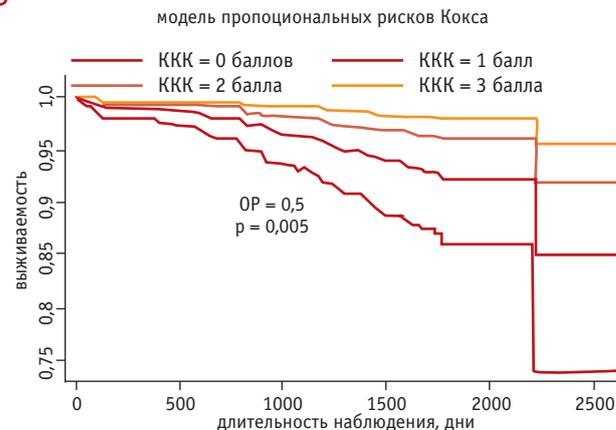


Рис. 4. Взаимосвязь степени антеградного кровотока по Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) со смертностью от всех причин

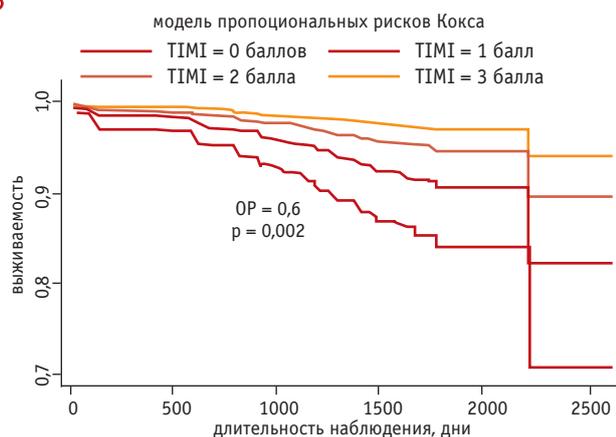
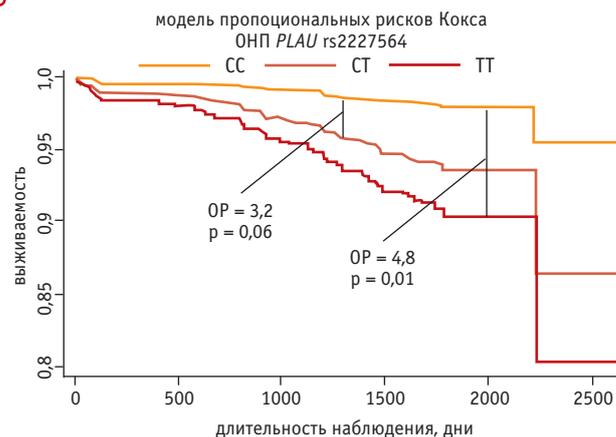


Рис. 5. Взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *PLAU* rs2227564 с общей смертностью



поражения коронарного русла не позволяет установить влияние ККК на смертность.

Положительное влияние хорошо развитого ККК на прогноз у больных со стабильной ИБС ранее уже было продемонстрировано [15, 17, 20].

Р. Meier и соавт. в 10-летнем исследовании у 739 пациентов с хронической ИБС и разной степенью выраженности коллатерального кровотока [20] показали, что при наличии коллатералей, функционирующих при кратковременной искусственной окклюзии коронарной артерии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде на 25% ниже по сравнению с таковой пациентов без коллатералей ( $p = 0,02$ ) [20]. Однако в этом исследовании некоторые параметры, такие как инфаркт миокарда в анамнезе, интенсивность курения, АГ, применение статинов, продолжительность наблюдения, были неравномерно распределены в группах, что не учитывалось в анализе и могло повлиять на результаты.

В исследование М. Billinger и соавт. вошли 403 пациента со стабильной стенокардией, которым проводились ЧКВ и количественная оценка коллатерального кровотока методом подсчета индекса коллатерального кровотока по внутрикоронарному давлению и по скорости кровотока [17]. В итоге различия в частоте ишемических событий и стабильной стенокардии в группах с хорошим и плохим коллатеральным кровотоком оказались статистически незначимыми [17]. К ограничениям данного исследования следует отнести сравнительно небольшую выборку, а также период наблюдения, который составил в среднем всего 94 недели и значимо различался в группах.

Данные метаанализа S. Akin и соавт. (2013) подтверждают результаты этих работ — в эру ЧКВ у пациентов с ИБС наличие коллатералей снижает смертность и частоту повторных инфарктов. ОШ для смертности — 0,47 ( $p < 0,0001$ ), ОШ для смертности и повторных инфарктов — 0,54 ( $p < 0,0001$ ) [15].

В нашем исследовании были учтены недостатки предыдущих работ — в исследование включались лица со стабильной ИБС с разной выраженностью и распространенностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, тяжестью ИБС, также был увеличен срок наблюдения, использованы полная классификация ККК по Rentrop и многофакторные методы анализа.

Данные ряда работ демонстрируют вклад ККК в выживаемость больных ИБС, в связи с чем многие исследования направлены на разработку методов воздействия на коллатеральный кровоток [2, 5, 27–35]. Предлагаются как интервенционные методики (редукция коронарного синуса [27, 28, 35]), клеточная терапия [31, 36], терапевтические препараты [2, 23, 30, 37]), так и механические методы (наружная контрпульсация [29, 32, 34, 38], физическая нагрузка [33]). В настоящее время все предлагаемые средства воздействия на ККК имеют те или иные

ограничения. Необходимо продолжить поиск эффективного, безопасного и доступного способа улучшения ККК [1, 4].

Нужно также изучить механизм положительного влияния ККК на прогноз больных ИБС. Настолько ли велик вклад ККК в кровообращение миокарда, или же ассоциация ККК с лучшей выживаемостью опосредована другими факторами (например, ишемическим прекондиционированием [39], лучшей сократимостью миокарда ЛЖ [9], меньшей выраженностью фиброза миокарда), которые непосредственно связаны с лучшим прогнозом.

В перспективе возможно включение состояния ККК в шкалы по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений, для чего требуется валидация моделей на сторонней выборке.

При планировании исследования предполагалось, что однонуклеотидные полиморфизмы *PLAU* rs2227564 и *HGF* rs5745572 ассоциированы с развитием коллатералей и, соответственно, смертностью. При многофакторном анализе выявлена взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма *PLAU* rs2227564 (ТТ) с общей смертностью (ОР = 4,8;  $p = 0,01$ ), для полиморфизма *HGF* rs5745572 искомая взаимосвязь не обнаружена.

В данном исследовании наблюдалась связь известных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как мужской пол, курение, инфаркт миокарда в анамнезе, со смертностью пациентов с хронической ИБС, что косвенно указывает на валидность нашей выборки и созданных на ее основе моделей.

Согласно полученным нами результатам, к факторам, ассоциированным с большей смертностью, относился прием петлевых диуретиков, можно думать о более тяжелом течении заболевания в данной группе больных.

К ограничениям нашего исследования стоит отнести отсутствие данных о приверженности к лечению, контроля АД, ЧСС, уровней липидов в крови, что могло повлиять на результаты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным 5-летнего наблюдения, хорошо развитый коронарный коллатеральный кровоток (2–3 балла по шкале Rentrop) связан с меньшей смертностью от кардиальных и от всех причин у больных хронической ИБС, в том числе перенесших реваскуляризацию, независимо от тяжести заболевания, поражения коронарного русла и других факторов, ассоциированных со смертностью.

При многофакторном анализе выявлена взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма *PLAU* rs2227564 (ТТ) с общей смертностью.

Работа выполнена в рамках проекта №14-50-00029 Российского научного фонда (молекулярно-генетическое исследование биологического материала).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А. Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру*. 2016; 11(128): 17–22. [Kozlova E. V., Starostin I. V., Bulkina O. S., Lopukhova V. V., Karpov Yu. A. Klinicheskoe znachenie kollateral'nogo koronarnogo krovotoka u patients (in Russian)]
2. Парфёнова Е. В., Ткачук В. А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. *Кардиол. вестн.* 2007; 2(2): 2–10. [Parfenova E. V., Tkachuk V. A. Terapevticheskii angiogenez: dostizheniya, problemy, perspektivy. *Kardiolog. vestn.* 2007; 2(2): 2–10. (in Russian)]
3. Старостин И. В. Клинико-лабораторные, генетические и ангиографические факторы, ассоциированные с особенностями коллатерального кровотока у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.; 2015. 24 с. [Starostin I. V. Kliniko-laboratornye, geneticheskie i angiograficheskie faktory, assotsiirovannye s osobennostyami kollateral'nogo krovotoka u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa: Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. M.; 2015. 24 s. (in Russian)]

rostin I. V. Kliniko-laboratornye, geneticheskie i angiograficheskie faktory, assotsiirovannye s osobennostyami kollateral'nogo krovotoka u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa: Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. M.; 2015. 24 s. (in Russian)]

4. Старостин И. В., Талицкий К. А., Булкина О. С., Парфёнова Е. В., Карпов Ю. А. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов. *Кардиология*. 2012; 11: 49–55. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Parfenova E. V., Karpov Yu. A. Kollateral'nyi krovotok v miokarde: rol' faktora rosta endoteliiya sosudov. *Kardiologiya*. 2012; 11: 49–55. (in Russian)]
5. Старостин И. В., Карпов Ю. А., Талицкий К. А., Булкина О. С., Самко А. Н. Коллатеральный кровоток в миокарде у больных ишемической болезнью сердца и артериальная гипертензия. В кн.: *Артериальная гипертензия: от теории к практике. Сборник тезисов XI Всероссийского конгресса*. М.; 2015: 38. [Starostin I. V., Karpov Yu. A., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Samko A. N.

- Kollateral'nyi krovotok v miokarde u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa i arterial'naya gipertoniya. V kn.: Arterial'naya gipertoniya: ot teorii k praktike. Sbornik tezisov XI Vserossiiskogo kongressa. M.; 2015: 38. (in Russian)]
6. 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. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Karpov Yu. A. Narusheniya uglevodnogo obmena i kollateral'nyi krovotok v miokarde. Sakharnyi diabet. 2013; 1(58): 19–26. (in Russian)]
  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): 61–8. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Samko A. N., Karpov Yu. A. Narusheniya uglevodnogo obmena i kollateral'nyi krovotok v miokarde u bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi boleznyu serdtsa. Sakharnyi diabet. 2015; 18(2): 61–8. (in Russian)]
  8. Elias J., Hoebers L. P. C., van Dongen I. M., Claessen B. E. P. M., Henriques J. P. S. Impact of collateral circulation on survival in st-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with a concomitant chronic total occlusion. JACC Cardiovasc. Interv. 2017; 10(9): 906–14.
  9. 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. Кardiол. вестн. 2015; 10(1): 31–6. [Starostin I. V., Talitskii K. A., Bulkina O. S., Samko A. N., Karpov Yu. A. Kollateral'nyi krovotok i funktsional'noe sostoyanie miokarda u bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi boleznyu serdtsa. Kardiол. vestr. 2015; 10(1): 31–6. (in Russian)]
  10. Seiler C., Stoller M., Pitt B., Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. Eur. Heart J. 2013; 34(34): 2674–82.
  11. Wang W., Yang Z. J., Ma D. C., Wang L. S., Xu S. L., Zhang Y. R. et al. Induction of collateral artery growth and improvement of post-infarct heart function by hepatocyte growth factor gene transfer. Acta Pharmacol. Sin. 2006; 27(5): 555–6.
  12. Kim E. K., Choi J. H., Song Y. B., Hahn J. Y., Chang S. A., Park S. J. et al. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am. Heart J. 2016; 171(1): 56–63.
  13. Meier P., Indermuehle A., Pitt B., Traupe T., de Marchi S. F., Crake T. et al. Coronary collaterals and risk for restenosis after percutaneous coronary interventions: a meta-analysis. BMC Med. 2012; 10: 62.
  14. Stuijffzand W. J., Driessen R. S., Rajmakers P. G., Rijniere M. T., Maeremans J., Hollander M. R. et al. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2017; 18(9): 1025–33.
  15. Akin S., Yetgin T., Brugts J. J., Dirkali A., Zijlstra F., Cleophas T. J. Effect of collaterals on deaths and re-infarctions in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Neth. Heart J. 2013; 21(3): 146–51.
  16. Antoniucci D., Valenti R., Moschi G., Migliorini A., Trapani M., Santoro G. M. et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2002; 89(2): 121–5.
  17. Billinger M., Kloos P., Eberli F. R., Windecker S., Meier B., Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40(9): 1545–50.
  18. Pérez-Castellano N., García E. J., Abeytua M., Soriano J., Serrano J. A., Elizaga J. et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31(3): 512–8.
  19. Kurtul A., Ozturk S. Prognostic value of coronary collaterals in patients with acute coronary syndromes. Coron. Artery Dis. 2017; 28(5): 406–12.
  20. Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S., Beckh S., de Marchi S. F., Zbinden S. 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): 975–83.
  21. Gibson C. M., Korjian S. Collateral circulation in chronic total occlusions: a marker of hope or hype? JACC Cardiovasc. Interv. 2017; 10(9): 915–7.
  22. Schott R. J., Rohmann S., Braun E. R., Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. Circ. Res. 1990; 66(4): 1133–42.
  23. Sakakibara Y., Tambara K., Sakaguchi G., Lu F., Yamamoto M., Nishimura K. et al. Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 24(1): 105–11.
  24. Regieli J. J., Jukema J. W., Nathoe H. M., Zwinderman A. H., Ng S., Grobbee D. E. et al. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. Int. J. Cardiol. 2009; 132(2): 257–62.
  25. Rentrop K. P., Cohen M., Blanke H., Phillips R. A. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 5(3): 587–92.
  26. Sianos G., Morel M. A., Kappetein A. P., Morice M. C., Colombo A., Dawkins K. et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Eurointervention. 2005; 1(2): 219–27.
  27. Abawi M., Nijhoff F., Stella P. R., Voskuil M., Benedetto D., Doevendans P. A. et al. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: a single-centre real-world experience. Neth. Heart J. 2016; 24(9): 544–51.
  28. Banai S., Ben Muvhar S., Parikh K. H., Medina A., Sievert H., Seth A. et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris: a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49(17): 1783–9.
  29. Buschmann E. E., Utz W., Pagonas N., Schulz-Menger J., Busjahn A., Monti J. et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). Eur. J. Clin. Invest. 2009; 39(10): 866–75.
  30. Degen A., Millenaar D., Schirmer S. H. Therapeutic approaches in the stimulation of the coronary collateral circulation. Curr. Cardiol. Rev. 2014; 10(1): 65–72.
  31. Faber J. E. Reprogrammed endothelial cells: cell therapy for coronary collateral growth? Circ. Res. 2012; 110(2): 192–4.
  32. Gloekler S., Meier P., de Marchi S. F., Rutz T., Traupe T., Rimoldi S. F. et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. Heart. 2010; 96(3): 202–7.
  33. Möbius-Winkler S., Uhlemann M., Adams V., Sandri M., Erbs S., Lenk K. et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the impact of intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. Circulation. 2016; 133(15): 1438–48.
  34. Sharma U., Ramsey H. K., Tak T. The role of enhanced external counterpulsation therapy in clinical practice. Clin. Med. Res. 2013; 11(4): 226–32.
  35. Verheye S., Jolicœur E. M., Behan M. W., Pettersson T., Sainsbury P., Hill J. et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. N. Engl. J. Med. 2015; 372(6): 519–27.
  36. Yin L., Ohanyan V., Pung Y. F., Delucia A., Bailey E., Enrick M. et al. Induction of vascular progenitor cells from endothelial cells stimulates coronary collateral growth. Circ. Res. 2012; 110(2): 241–52.
  37. Lin T. H., Wang C. L., Su H. M., Hsu P. C., Juo S. H., Voon W. C. 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): 1688–93.
  38. Сергиенко И. В., Габрусенко С. А., Малахов В. В., Бузрий М. Е., Сергиенко В. Б. Влияние наружной контрпульсации на перфузию миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7(7): 85–90. [Sergienko I. V., Gabrusenko S. A., Malakhov V. V., Bugrii M. E., Sergienko V. B. Vliyaniye naruzhnoi kontrpul'satsii na perfuziyu miokarda levogo zheludochka u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa. Kardiоваск. terapiya i profilaktika. 2008; 7(7): 85–90. (in Russian)]
  39. Kloner R. A., Shook T., Przyklenk K., Davis V. G., Junio L., Matthews R. V. et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? Circulation. 1995; 91(1): 37–45. **D**

Библиографическая ссылка:

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 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 8–14.

Citation format for this article:

Kozlova E. V., Starostin I. V., Balatsky A. V., Jain M., Bulkina O. S., Lopukhova V. V., Karpov Yu. A. The Influence of the Coronary Collateral Circulation on Mortality in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease. Doctor.Ru. 2017. 10(139): 8–14.