

В.А. Кузнецов², Е.И. Ярославская², Е.А. Горбатенко², М.В. Варшавчик², Д.В. Криночкин², Г.В. Колунин², Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, Томск, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, филиал «Тюменский кардиологический центр», Российская Федерация

Параметры, связанные с отсутствием значимого коронарного атеросклероза, по данным «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии»

Цель исследования: используя факторный анализ, установить, какие признаки связаны с отсутствием коронарного атеросклероза у пациентов, направленных на коронарную ангиографию. **Пациенты и методы:** в исследование вошли 9409 стабильных пациентов из «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии» как с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), так и с установленным диагнозом ИБС. **Результаты:** было изучено 5 факторов, объясняющих до 59% вариабельности изучаемого явления. Первый, наиболее значимый фактор объяснял 14% общей дисперсии, содержал нагрузки 4 переменных (пол пациента, курение, значимый коронарный атеросклероз и гипофункция щитовидной железы) и интерпретировался как фактор коронарного атеросклероза. **Выводы:** продемонстрирована связь отсутствия коронарного атеросклероза с женским полом, отсутствием курения и наличием гипофункции щитовидной железы.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, гипофункция щитовидной железы, факторный анализ. (Вестник РАМН. 2013; 9: 27–31)

27

Введение

У пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) при коронароангиографии, как правило, выявляют гемодинамически значимые коронарные стенозы, однако зачастую значимая коронарная обструкция может не определяться даже в тех случаях, когда специфической симптоматике сопутствует выявление достоверных признаков миокардиальной ишемии [1, 2]. Важнейший компонент развития симптомов ИБС в отсутствии значимого коронарного

атеросклероза — микроваскулярная миокардиальная дисфункция — недостаточный миокардиальный кровоток вследствие поражения дистального коронарного русла [3]. Именно этим обусловлены неблагоприятные исходы после успешно проведенных чрескожных коронарных вмешательств (феномен «no reflow»), отсутствие значимых коронарных стенозов в 1/4 случаев биомаркеропозитивных острых коронарных синдромов. Функция мелких коронарных артерий может быть нарушена и у больных со значимым коронарным атеросклерозом [3], сахарным диабетом, артериальной

V.A. Kuznetsov², E.I. Yaroslavskaya², E.A. Gorbatenko², M.V. Varshavchik², D.V. Krinochkin², G.V. Kolunin², R.S. Karpov¹

¹ Institute of Cardiology, Siberian Branch of RAMS, Tomsk, Russian Federation

² Tyumen Cardiology Centre, Branch of the Institute of Cardiology, Siberian Branch of RAMS, Tyumen, Russian Federation

Parameters associated with absence of significant coronary atherosclerosis by data of Register of provided coronary angiography

Aim of the study: the study aimed to reveal the sign of coronary atherosclerosis absence using the factor analysis in patients referred for the coronary angiography. **Patients and methods:** 9409 patients suspected stable coronary artery disease (CAD) or with confirmed diagnosis of CAD from the «Registry of provided coronary angiography» were included in the study. **Results of the study:** principal factor described about 59% of the variation and included the burdens of 4 parameters (gender, smoking, significant coronary atherosclerosis and hypothyroidism) and was interpreted as factor of coronary atherosclerosis. **Conclusions:** it was found that the absence of coronary stenosis was associated with female gender, non-smoking status and hypothyroidism.

Key words: coronary atherosclerosis, hypothyroidism, factor analysis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 9: 27–31)

гипертензией, при спазме крупных эпикардиальных артерий, гипертрофии левого желудочка, а также патологии клапанного аппарата сердца, ведущей к развитию гипертрофии или дилатации левого желудочка [4]. Микроваскулярная миокардиальная дисфункция может являться и самостоятельным феноменом (кардиальный синдром X) [1, 2, 4].

Известно, что прогноз больных ИБС без значимой коронарной обструкции лучше, чем у пациентов с ее наличием [2]. Болевая симптоматика в отсутствие значимых коронарных стенозов может быть такой же, как при выраженном коронарном атеросклерозе, поэтому диагностировать отсутствие коронарного стенозирования на основании особенностей клинических проявлений миокардиальной ишемии невозможно.

Цель исследования: установить признаки, связанные с отсутствием коронарного атеросклероза у пациентов, направленных на коронароангиографию, при помощи факторного анализа.

Пациенты и методы

Участники исследования

Анализ фактического материала проведен по результатам многолетнего сбора данных филиалом НИИ кардиологии СО РАМН: из лиц, включенных в «Регистр проведенных операций коронарной ангиографии» [5], прошедших в Тюменском кардиологическом центре коронароангиографию с 2004 по 2013 гг.; были исключены больные с острыми формами ИБС (инфаркт миокарда, прогрессирующая и впервые возникшая стенокардия). В анализ включили 9409 пациентов с кардиалгией, требующей уточнения диагноза, либо с типичной стенокардией, направленных для решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

Методы исследования

Всем пациентам проводилось клиническое и комплексное эхокардиографическое обследование (одно-, двумерная, доплер-эхокардиография с использованием ультразвуковых аппаратов «Imagerpoint NX», «Agilent Technologies», Philips, США; «Vivid 3, 4, 7 Systems», «Vingmed-General Electric», Horten, Норвегия), определение липидного профиля сыворотки крови, холтеровское мониторирование, селективная коронароангиография по методу Judkins (1967) (ангиографические комплексы «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integris Allura», Philips, Голландия). Значимыми считали коронарные стенозы 50% просвета артерии и более. Диагностику форм ИБС, сопутствующих заболеваний, эхокардиографических синдромов осуществляли согласно традиционным критериям [1, 6–8]. Массу миокарда индексировали к площади поверхности тела.

Статистическая обработка данных

Чтобы выяснить, какие параметры связаны с отсутствием значимого коронарного атеросклероза, был проведен факторный анализ, в котором учитывали одновременно 13 переменных, отражающих социальные, антропометрические и клинико-функциональные характеристики пациентов (пол, возраст, индекс массы тела, курение, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца — NYHA, наличие значимого коронарного атеросклероза, диабета, гиподисфункции щитовидной железы,

артериальной гипертензии, склерогенных изменений аорты, содержание липопротеидов низкой плотности, индекс атерогенности, фракцию выброса левого желудочка). Анализ выполнен с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 17). Для определения наиболее значимых факторов использовали критерий Кайзера (собственные значения компонент >1). Применяли ортогональный метод вращения варимакс.

Результаты

Клинико-функциональные характеристики исследуемой группы пациентов приведены в табл. 1. Возраст больных колебался от 17 до 86 лет и составил в среднем 54 года; в группе преобладали мужчины, среднее значение индекса массы тела превышало нормальное. У большинства обследуемых отмечена дислипидемия, артериальная гипертензия, стенокардия напряжения (почти у половины — II функциональный класс по классификации Канадской ассоциации кардиологов), II класс сердечной недостаточности по NYHA. При выполнении эхокардиографического исследования средний размер левого предсердия пациентов был увеличен, средний индекс массы миокарда — выше нормы. У большинства имелись признаки атеросклеротических изменений аорты и нарушение диастолической функции левого желудочка. Значимый коронарный атеросклероз отсутствовал более чем у $1/3$ пациентов.

Значимых факторов оказалось 5, они объясняли до 59% вариативности изучаемого явления. Результаты вращения по методу варимакс приведены в табл. 2, где признаки сгруппированы по величине нагрузок (выделено жирным шрифтом на сером фоне).

Первый, наиболее значимый, фактор содержал нагрузки 4 переменных: пол пациента, курение, значимый коронарный атеросклероз и гиподисфункция щитовидной железы. Этот фактор может быть условно интерпретирован как фактор коронарного атеросклероза. В целом первый фактор объяснял 14% общей дисперсии.

Во втором факторе продемонстрировали свое влияние показатели липидного профиля — липопротеиды низкой плотности и индекс атерогенности; этот фактор отвечал за 12% общей дисперсии.

Третий фактор оказался тесно связанным с возрастными характеристиками — непосредственно возрастом и эхокардиографическими признаками склерогенного поражения аорты — и объяснял также около 12% общей дисперсии.

Составляющими четвертого фактора были индекс массы тела (показатель, характеризующий ожирение), а также заболевания, часто сопутствующие ожирению — сахарный диабет и артериальная гипертензия. Этот фактор можно интерпретировать как фактор нарушения метаболизма. Он отвечал за 11% общей дисперсии.

Наконец, в пятом факторе в основном были взвешены показатели, характеризующие функцию сердца: фракция выброса левого желудочка и функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA. Пятый фактор был ответственен за 10% общей дисперсии.

В итоге получено 5 факторов, достаточно логично описывающих исходный объект, которые условно можно перечислить следующим образом: 1 — коронарный атеросклероз; 2 — липидный профиль; 3 — возраст; 4 — нарушение метаболизма; 5 — функция миокарда.

Обсуждение

В качестве метода обработки информации мы выбрали факторный анализ, поскольку именно он позволяет установить взаимосвязи среди множества разнородных признаков описываемого объекта и выделить значимые структуры в многомерных данных. Таким образом, факторный анализ дает возможность представить конечную информацию для клинициста в сжатом и наглядном виде.

Для анализа нами были отобраны варианты, взаимосвязь которых с коронарным атеросклерозом описана в многочисленных исследованиях [9]. Для выявления наиболее значимых факторов был применен критерий Кайзера. Факторов, чьи собственные значения компонент были больше 1, оказалось 5. Поскольку они объясняли более 1/2 варибельности изучаемого явления, их число посчитали достаточным [10]. Распределение дисперсии между факторами было достаточно плавным, что говорит о не очень большой разнице в их значимости. При анализе (табл. 2) наблюдали явное разделение исходных переменных по факторам, из чего следует, что интерпретация факторов достаточно однозначна.

Подробнее проанализируем составляющие наиболее важного, первого фактора. Сильную связь с ним показали женский пол, отсутствие курения и коронарного атеросклероза, а также наличие гипофункции щитовидной железы. Относительно связи всех компонент фактора вопросов не возникает: общеизвестно, что женщины реже курят, у них реже, чем у мужчин, обнаруживают значимые коронарные стенозы и чаще — гипофункцию щитовидной железы. Однако здесь есть момент, требующий уточнения.

Частота гипотиреоза, по данным литературы, составляет 1,5–2% у женщин и 0,2% у мужчин [6, 7]. В нашем исследовании частота диагностирования гипофункции щитовидной железы оказалась выше. В настоящее время доказано, что как манифестный, так и умеренно выраженный субклинический гипотиреоз связан с увеличением частоты ИБС [11]. Именно этим можно объяснить относительно высокую частоту выявления гипофункции щитовидной железы у наших пациентов.

В предыдущих работах мы показали, что предиктором отсутствия гемодинамически значимых коронарных стенозов у пожилых больных ИБС со стабильной стенокардией является гипофункция щитовидной железы [12, 13]. Была выдвинута гипотеза о том, что гипофункция щитовидной железы у пожилых людей может провоцировать развитие микроваскулярной миокардиальной дисфункции, клинически выражающейся в виде традиционной стабильной стенокардии со значимым коронарным атеросклерозом. Гипотиреоз может ускорять прогрессирование ИБС посредством различных механизмов: например, такие факторы риска, как артериальная гипертензия и дислипидемия, у этих больных встречаются чаще. Однако как фактор риска гипотиреоз реализуется не только в виде дислипидемии, но и через микроциркуляторные нарушения, в т.ч. миокардиальную микроваскулярную дисфункцию [14]. Исследования коронарного резерва подтвердили, что при гипотиреозе (как манифестном, так и субклиническом) нарушается миокардиальная микроциркуляция, причем показатели ее значимо улучшаются после лечения L-тироксином [15].

Наше исследование продемонстрировало высокую значимость гипофункции щитовидной железы в измен-

Таблица 1. Характеристика клиничко-функциональных, лабораторных, эхокардиографических, электрокардиографических и ангиографических показателей пациентов (n =9409)

Показатели	Значения	
Возраст, лет	53,6±8,5	
Женский пол, %	23,5	
Курящие, %	32,0	
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0±5,0	
Сахарный диабет, %	13,9	
Гипофункция щитовидной железы, %	3,7	
Гипертиреоз, %	0,2	
Стенокардия напряжения, %	73,5	
Стенокардия напряжения и покоя, %	3,5	
Вариантная стенокардия, %	0,5	
Безболевая стенокардия, %	3,5	
Стенокардия напряжения и безболевая, %	1,6	
Стенокардия напряжения и вазоспастическая, %	0,5	
Нет стенокардии, %	16,9	
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	47,5	
Функциональный класс стенокардии напряжения, %	I	12,1
	II	48,0
	III	39,3
	IV	0,5
Артериальная гипертензия, %	86,3	
Класс недостаточности кровообращения по NYHA, %	I	22,7
	II	61,8
	III	15,1
	IV	0,3
Дислипидемия, %	92,0	
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,2	
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,2±0,3	
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,3±1,1	
Триглицериды, ммоль/л	1,9±1,3	
Индекс атерогенности	4,3±1,5	
Диаметр корня аорты, мм	34,7±3,7	
Размер левого предсердия, мм	41,6±5,4	
Размер правого желудочка, мм	25,2±2,9	
Диаметр левого желудочка, мм	50,4±5,1	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	12,4±2,1	
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	10,9±1,5	
Масса миокарда	г	218,8±54,4
	г/м ²	115,3±26,1
Фракция выброса левого желудочка, %	57,0±8,1	
Признаки атеросклеротического поражения аорты, %	76,9	
Митральная регургитация, %	62,7	
Нарушение диастолической функции левого желудочка, %	63,7	
Признаки рубцовых изменений в миокарде при эхокардиографии, %	25,7	
Снижение сократительной функции левого желудочка, %	14,2	
Нарушения сердечного ритма, %	26,4	
Отсутствие гемодинамически значимых (≥50% просвета артерии) коронарных стенозов, %	43,3	

Примечание. Значения представлены в виде M±SD — среднее ± среднеквадратичное отклонение.

Таблица 2. Факторные нагрузки после вращения по методу варимакс

Признаки	Факторы				
	1	2	3	4	5
Пол	,795	-,001	,023	,159	-,023
Курение	-,662	,006	-,218	-,005	,098
Значимый коронарный атеросклероз	-,505	,080	,231	,020	,279
Гипотиреоз	,461	,036	-,090	,034	,271
Липопротеиды низкой плотности	,076	,875	,045	-,078	-,044
Индекс атерогенности	-,100	,872	-,038	,081	,033
Возраст	,229	-,019	,827	-,040	,104
Эхокардиографические признаки склерогенного поражения аорты	-,231	,020	,725	,057	,193
Индекс массы тела	,135	,079	-,057	,779	,068
Артериальная гипертензия	,022	,015	,397	,539	-,301
Сахарный диабет	,004	-,072	-,008	,680	,145
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA	,157	,006	,191	,172	,673
Фракция выброса левого желудочка	,248	,032	-,076	,028	-,742

чивости фактора коронарного стенозирования у пациентов, подвергшихся коронароангиографии. Это подтверждает выдвинутую ранее гипотезу, а также говорит о способности гипофункции щитовидной железы обуславливать развитие микроваскулярной миокардиальной дисфункции не только у пожилых людей, но и в других возрастных группах.

Заключение

По результатам факторного анализа лиц, подвергшихся коронароангиографии, отсутствие значимого коронарного атеросклероза связано с женским полом, отсутствием курения и наличием гипофункции щитовидной железы.

REFERENCES

1. Akchurin R.S., Vasyuk Yu.A., Karpov Yu.A. Lupanov V.P., Martsevich S.Yu., Pozdnyakov Yu.M. etc. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7(6): Appendix 4.
2. Gaziano J.M. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald E., Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P. (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. P. 1–22.
3. Pries A.R., Habazettl H., Ambrosio G., Hansen P.R., Kaski J.C., Schachinger V. et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc. Res.* 2008; 80 (2): 165–174.
4. Yang E.H., Lerman A. Angina pectoris with a normal coronary angiogram. *Herz.* 2005; 30 (1): 17–25.
5. Kuznetsov V.A., Zyryanov I.P., Kolunin G.V., Krinochkin D.V., Semukhin M.V., Panin A.V. etc. *Registr provedennykh operatsiy koronarnoy angiografii. Svidetelstvo o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh*. [Register of Performed Coronary Angiography Surgeries. Certificate of State Registration Database]. Moscow, 2010.
6. Braverman L.I. *Bolezni shchitovidnoy zhelezy*. [Thyroid Diseases]. Moscow, Meditsina, 2000. 432 p.
7. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endokrinologiya*. [Endocrinology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007. 432 p.
8. Shiller N., Osipov M.A. *Klinicheskaya ekhokardiografiya*. [Clinical Echocardiography]. Moscow, Praktika, 2005. 344 p.
9. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (13): 1635–1701.
10. Kim J.-O., Muller Ch.W., Klecka U.R. *Faktorny, diskriminatsionny i klasternyy analiz*. [Factor, Discriminant and Cluster Analysis]. Moscow, Finansy i statistika, 1989. 216 p.
11. McQuade C., Skugor M., Brennan D.M., Hoar B., Stevenson C., Hoogwerf B.J. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid.* 2011; 21 (8): 837–843.
12. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Zyryanov I.P. etc. *Serdtshe – Heart*. 2010; 3(9): 150–155.
13. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Pushkarev G.S., Kolunin G.V., Krinochkin D.V., Gorbatenko E.A. etc. *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*. 2012; 11: 34–39.
14. Traub-Weidinger T., Graf S., Beheshti M., Ofluoglu S., Zetting G., Khorsand A. et al. Coronary vasoreactivity in subjects with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism before and after supplementation with thyroxine. *Thyroid.* 2012; 22 (3): 245–251.
15. Oflaz H., Kurt R., Sen F., Onur I., Cimen A.O., Elitok A. et al. Coronary flow reserve after L-thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Endocrine.* 2007; 32: 264–270.

FOR CORRESPONDANCE

Kuznetsov Vadim Anatol'evich, PhD, director, Head of the science division of instrumental methods of research of the Branch of Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute of Cardiology» under the Siberian Branch of RAMS «Tyumen Cardiology Center»

Address: 111, Melnikayte St., Tyumen, 625026, **tel.:** (3452) 20-76-08, **e-mail:** vadkuznetsov@rambler.ru

Yaroslavskaya Elena Il'ichna, MD, senior research scientist of the instrumental diagnostics laboratory the science division of instrumental methods of research of the Branch of FSBI «Scientific Research Institute of Cardiology» under the Siberian Branch of RAMS «Tyumen Cardiology Center», physician of ultrasonic diagnosis.

Address: 111, Melnikayte St., Tyumen, 625026, **tel.:** (3452) 20-76-08, **e-mail:** yaroslavskayae@gmail.com

Gorbatenko Elena Aleksandrovna, research assistant of the instrumental diagnostics laboratory the science division of instrumental methods of research of the Branch of FSBI «Scientific Research Institute of Cardiology» under the Siberian Branch of RAMS «Tyumen Cardiology Center».

Address: 111, Melnikayte St., Tyumen, 625026, **tel.:** (3452) 20-76-08, **e-mail:** pushcarov@mail.ru

Varshavchik Mariya Vital'evna, endocrinologist of the Branch of FSBI «Scientific Research Institute of Cardiology» under the Siberian Branch of RAMS «Tyumen Cardiology Center».

Address: 111, Melnikayte St., Tyumen, 625026, **tel.:** (3452) 40-97-16, **e-mail:** varshavchic@cardio.tmn.ru

Krinochkin Dmitrii Vladislavovich, MD, senior research scientist of the instrumental diagnostics laboratory the science division of instrumental methods of research of the Branch of FSBI «Scientific Research Institute of Cardiology» under the Siberian Branch of RAMS «Tyumen Cardiology Center»

Address: 111, Melnikayte St., Tyumen, 625026, **tel.:** (3452) 75-97-22, **e-mail:** krin@cardio.tmn.ru

Kolunin Grigori Vladimirovich, senior research scientist of the instrumental diagnostics laboratory the science division of instrumental methods of research, head of department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment No. 2 of the Branch of of FSBI «Scientific Research Institute of Cardiology» under the Siberian Branch of RAMS «Tyumen Cardiology Center».

Address: 111, Melnikayte St., Tyumen, 625026, **tel.:** (3452) 20-76-08, **e-mail:** kolunin@cardio.tmn.ru

Karpov Rostislav Sergeevich, member of RAMS, director of FSBI «Scientific Research Institute of Cardiology» under the Siberian Branch of RAMS.

Address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, **tel.:** (3822) 55-34-49, **e-mail:** tvk@cardio.tsu.ru