

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А. В. КАЗАНЦЕВ, Е. А. КОРЫМАСОВ

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара
ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара

Сведения об авторах:

Казанцев Александр Викторович – врач сердечно-сосудистой хирургии отделения сосудистой хирургии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, доцент кафедры хирургии института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, e-mail: dockazantsev@mail.ru

Корымасов Евгений Анатольевич – заведующий кафедрой и клиникой хирургии института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист министерства здравоохранения Самарской области по хирургии, e-mail: korymasov@mail.ru

В работе изучены прогностически значимые клинические, гемодинамические, гемостазиологические, иммунологические признаки, маркеры дисфункции эндотелия, изменения липидного спектра у больных с облитерирующим атеросклерозом бедренно-подколенно-берцовой локализации. В результате многофакторного анализа разработана патогенетически обоснованная система прогнозирования с расчетом индекса течения заболевания. При индексе менее +13 баллов течение облитерирующего атеросклероза оценивается как непрогрессирующее, при индексе +13 баллов и более – прогрессирующее.

Ключевые слова: маркеры дисфункции эндотелия, изменения липидного спектра.

Введение

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является одним из частых проявлений генерализованного атеросклероза, встречается у 2-3% населения и составляет 20% от всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1].

Серьезность прогрессирующего течения ОААНК обусловлена и тем, что после появления первых симптомов у 10-40% больных в течение 3-5 лет развивается гангрена, что приводит к ампутации конечности [2,3].

В этом контексте актуальность приобретает своевременность выполнения операции. Это связано с тем, что сохранность дистального русла, а значит и проходимость шунтов, лучше если вмешательство выполняется до развития критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [4,5]. Однако у большинства больных оперативное вмешательство выполняется только при III и IV стадиях ОААНК. Это связано с риском реконструктивно-восстановительных операций и известными осложнениями [6]. Именно поэтому перспективы решения проблемы связаны не с расширением показаний к операции у всех больных со IIБ стадией, а с выделением той категории пациентов, у которых прогнозируется прогрессирующее течение заболевания.

При этом необходимо учитывать роль не только местных гемодинамических факторов, но и общих факторов, характеризующих течение атеросклероза в целом [7,8]. Особое вни-

мание следует обратить на полиэтиологичность заболевания, в том числе на изменения липидного обмена, иммунологические нарушения, показатели дисфункции эндотелия и системы гемостаза [9,10,11]. Роль отдельных факторов в прогнозировании течения заболевания описана, однако нет интегральных систем, в которых учитывался бы удельный вес каждого признака.

Цель исследования: разработка системы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза бедренно-подколенно-берцовой локализации.

Материалы и методы

В работу были включены 296 больных со IIБ стадией (по классификации Fontaine, 1954) облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента, дистанция безболевого ходьбы составляла 10-50 м. Больные разделены на две группы: IA группа – 78 больных с прогрессирующим течением заболевания, IB группа – 218 больных с непрогрессирующим течением. Разделение на группы проводили исходя из анамнеза (длительность заболевания, уменьшение дистанции безболевого ходьбы в течение года, длительность сохранения эффекта от консервативного лечения).

При обследовании пациентов были применены физикальные, лабораторные и инструментальные методы. Всем больным выполняли общеклинические лабораторные исследования, а также исследование системы гемостаза: агрегацию тромбоци-

тов (АДФ, адреналин, ристоцетин) на аппарате АЛАТ2 «Биола» модель ЛА230-2 (Россия); АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), МНО (международное нормализованное отношение), фибриноген, фактор Виллебранда, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы), D-димер, плазминоген, антитромбин III, протеин С на автоматическом коагулометре «STA Compact» фирмы «Roche» (Франция) с использованием реагентов фирмы «Stago»; эуглобулиновый лизис определяли с помощью реагентов «Технология-стандарт» (Россия). Показатели липидного спектра: холестерин, ЛПВП (липопротеиды высокой плотности), ЛПНП (липопротеиды низкой плотности), триглицериды, индекс атерогенности, ApoA1 (аполипопротеин ApoA1), ApoB (аполипопротеин ApoB) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus AU640» (Япония). Иммунологические показатели: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 (интерлейкин 1 β , 6, 8), ФНО α (фактор некроза опухоли α) изучали с использованием наборов: альфа-ФНО-ИФА-Бест, ИЛ-1бета-ИФА-Бест, ИЛ-6-ИФА-Бест, ИЛ-8-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Маркеры дисфункции эндотелия: эндотелин-1 определяли на иммуноферментном комплексе «Bio-Rad» модель 680 (Франция) с использованием тест-систем «Biomedica GmbH» (Австрия); концентрацию гомоцистеина определяли автоматическом иммунофлюоресцентном анализаторе «AxSYM» фирмы «Abbott Laboratories» (США); С-реактивный белок изучали на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus AU640» (Япония) с помощью набора реагентов «Olympus System CRP Latex» (Япония). Цветное дуплексное картирование артерий нижних конечностей выполняли на аппарате «Acuson Aspen» (США) с определением ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) и индекса резистентности (IR). Эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии выполняли по стандартной методике, предложенной D.S. Celermajer (1992).

Для обработки полученных данных применяли параметрические и непараметрические статистические методы. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза $P=95\%$ и более ($p<0,05$). Для объективизации сравнительной оценки результатов лечения больных были применены принципы доказательной медицины [12].

Результаты

На основании оценки прогностической значимости клинических, гемодинамических, гемостазиологических, иммунологических признаков, изменения липидного спектра и параметров дисфункции эндотелия была разработана система прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий при бедренно-подколенно-берцовом поражении. Был применен метод последовательного анализа А. Вальда. Для каждой подгруппы больных устанавливали частоту выявления каждого из 48 признаков, которую принимали как вероятность обнаружения признака не только в данной подгруппе больных, но и у каждого пациента этой группы (табл. 1).

Достоверные различия между подгруппами по критерию χ^2 были выявлены по 42 показателям. Для каждого признака был определен диагностический коэффициент, который рассчитывали как десятичный логарифм отношения вероятности признака у больного подгруппы Б к частоте этого признака у больных подгруппы А. Для упрощения расчетов установили, что значение десятичного $\log > 0,05$ соответствует 1 баллу, а значение десятичного $\log < 0,05$ соответствует 0. Если признак встречался чаще у больного подгруппы Б, то значение коэффициента оценивали как положительную величину, если же у больного подгруппы А, то как отрицательную величину.

Прогностическую значимость имеет сумма баллов диагностических коэффициентов – индекс течения. Для математического определения величины индекса течения, позволяющей с большой долей вероятности предполагать у больного прогрессирующее течение заболевания, воспользовались уравнением Байеса. Данное уравнение связывает априорную вероятность (наличие осложнения заболевания) с апостериорной (вероятность этого осложнения, определенная по величине индекса неблагоприятного течения).

Если величину ошибки при диагностике состояния А (не прогрессирующее течение) обозначить «а», а величину ошибки при диагностике состояния Б (прогрессирующее течение) обозначить «b», то при сумме логарифмов указанных соотношений большей, чем $\log (1-b)/a$, с установленным уровнем надежности можно диагностировать состояние Б. За величину ошибки при диагностике не прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза принята величина $a=0,05$, за величину ошибки при диагностике прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза принята величина $b=0,05$.

$$\log (1-b)/a = \log (1-0,05)/0,05 = \log 19,0 = + 12,8 \approx + 13.$$

Таким образом, в качестве границы индекса течения было определено число +13. При индексе менее +13 баллов течение заболевания считали не прогрессирующим, при индексе +13 баллов и более – прогрессирующим.

Для каждого больного в обеих подгруппах ретроспективно был вычислен индекс течения (табл. 2).

Из 218 пациентов с не прогрессирующим течением индекс течения +13 баллов и более был установлен только у 11 пациентов (5,1%). Среди 78 пациентов с прогрессирующим течением индекс течения +13 баллов и более был установлен у 68 человек (87,2%). Значит, индекс +13 баллов и более ретроспективно был достоверно чаще у больных с прогрессирующим течением ($\chi^2= 193,88$; $p< 0,01$).

Информативность предлагаемого метода прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей составила: чувствительность – 87,2%, специфичность – 94,9%, диагностической точность – 92,9%.

Таким образом, для прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий с поражением бедренно-подколенно-берцового сегментов можно использовать разработанную шкалу прогностической значимости различных признаков

Таблица 1

Прогностические признаки

№	Признак	Балл	№	Признак	Балл
1	Мужской пол	0	25	Тромбоциты более 252×10 ⁹ /л	0
	Женский пол	-4		Тромбоциты менее 252×10 ⁹ /л	0
2	Возраст 40-49	+6	26	Спон. агр. тромбоцит. более 14,3%	+4
	Возраст 50-59	0		Спон. агр. тромбоцит. менее 14,3%	-1
	Возраст 60-69	0	27	АДФ-агр. тромбоцит. более 56,1%	+3
	Возраст 70-79	-1		АДФ-агр. тромбоцит. менее 56,1%	-1
Возраст 80 и старше	-7	28	Адрен. агр. тромбоцит. более 66,4%	+1	
3	Курение есть		+1	Адрен. агр. тромбоцит. менее 66,4%	0
	Курение нет	-6	29	Ристоц. агр. тромбоцит. более 59,4%	+1
4	Артериальная гипертензия есть	+3		Ристоц. агр. тромбоцит. менее 59,4%	0
	Артериальная гипертензия нет	-3	30	АЧТВ более 34,9 сек.	-1
5	ИБС	+1		АЧТВ менее 34,9 сек.	+2
6	Инфаркт	+2	31	ПВ время более 13,4 сек.	0
7	Атеросклероз сонных артерий	+1		ПВ время менее 13,4 сек.	+1
8	Инсульт, ТИА	0	32	МНО более 0,99	0
9	Консервативное лечение ре-гулярное	-5		МНО менее 0,99	+2
	Консервативное лечение не регулярное	+2	33	ТВ время более 14,2 сек.	0
10	Эффект от консервативного лечения есть	-2		ТВ время менее 14,2 сек.	+1
	Эффекта от консервативного лечения нет	+4	34	Фибриноген более 4,2 г/л	+7
11	IR на ОБА более 1,18	0		Фибриноген менее 4,2 г/л	-12
	IR на ОБА менее 1,18	+2	35	РФМК более 8,6 мг/%	+11
12	IR на ПА более 0,72	0		РФМК менее 8,6 мг/%	-12
	IR на ПА менее 0,72	+2	36	D-димер более 0,56 мкг/мл	+6
13	IR на ЗББА более 0,64	-1		D-димер менее 0,56 мкг/мл	-5
	IR на ЗББА менее 0,64	+1	37	Эуглобулин. лизис более 53,7 мин.	+1
14	IR на ПББА более 0,59	-1		Эуглобулин. лизис менее 53,7 мин.	-1
	IR на ПББА менее 0,59	+1	38	Антитромбин III более 84,9%	-1
15	ЛПИ 0,9-0,7	-5		Антитромбин III менее 84,9%	+3
	ЛПИ 0,69-0,5	0	39	Протеин С более 94,5%	0
	ЛПИ 0,49-0,4	+3		Протеин С менее 94,5%	+2
16	Эндотелийзавис. вазодилатация плечевой артерии более 7,9%	-1	40	Плазминоген более 86,5%	-1
	Эндотелийзавис. вазодилатация плечевой артерии менее 7,9%	+2		Плазминоген менее 86,5%	+2
17	Холестерин более 5,3 ммоль/л	+1	41	IL-1β более 47,8 пг/мл	+2
	Холестерин менее 5,3 ммоль/л	0		IL-1β менее 47,8 пг/мл	-2
18	ЛПНП более 2,45 ммоль/л	+1	42	IL-6 более 28,4 пг/мл	+4
	ЛПНП менее 2,45 ммоль/л	0		IL-6 менее 28,4 пг/мл	-5
19	ЛПВП более 0,85 ммоль/л	-1	43	IL-8 более 17,3 пг/мл	+1
	ЛПВП менее 0,85 ммоль/л	+1		IL-8 менее 17,3 пг/мл	-1
20	Триглицер. более 1,56 ммоль/л	+1	44	TNFα более 54,6 пг/мл	+1
	Триглицер. менее 1,56 ммоль/л	0		TNFα менее 54,6 пг/мл	-2
21	Индекс атерогенности более 3,2	+1	45	Эндотелин-1 более 1,7 фмоль/мл	+3
	Индекс атерогенности менее 3,2	0		Эндотелин-1 менее 1,7 фмоль/мл	-4
22	АроА1 более 1,25 г/л	-1	46	Фактор Виллебранда более 146,5%	+2
	АроА1 менее 1,25 г/л	+3		Фактор Виллебранда менее 146,5%	-4
23	АроВ более 1,47 г/л	+2	47	Гомоцистеин более 14,3 мкмоль/л	+6
	АроВ менее 1,47 г/л	-1		Гомоцистеин менее 14,3 мкмоль/л	-2
24	АроВ/АроА1 более 1,18	+4	48	С-реактивный белок более 10,8 мг/л	+4
	АроВ/АроА1 менее 1,18	-1		С-реактивный белок менее 10,8 мг/л	-6

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от значения индекса течения

Течение заболевания	Значение индекса течения	
	Менее +13 баллов	+13 баллов и более
Непрогрессирующее (n=218)	207(94,9%)	11(5,1%)
Прогрессирующее (n=78)	10(12,8%)	68(87,2%)

заболевания. При индексе течения +13 баллов и более с вероятностью 95% у больного можно ожидать в динамике прогрессирующее течение с высоким риском развития КИНК, что требует проведения активной диспансеризации и выполнения планового оперативного вмешательства.

Обсуждение

Прогнозирование течения атеросклеротического поражения – неотъемлемая часть процесса лечения, имеет тем большее значение, чем шире диапазон методов лечения и возможных исходов данного заболевания. Для получения искомой оценки использованы прогностические модели, позволяющие учесть динамику контролируемого показателя при направленном воздействии на выделенные факторы риска.

На сегодняшний день недостаточно работ, посвященных прогнозированию течения заболевания, основанных на многофакторном анализе. В большинстве исследований учитывается роль только отдельных факторов в прогрессировании. Наиболее эффективным методом решения данной проблемы и, соответственно, повышения качества диагностики, лечения и последующей жизни пациентов является создание алгоритма, на основе прогнозирования течения заболевания, определяющего последовательность действий.

Приступая к созданию системы прогнозирования мы искали ответ на следующий вопрос: существуют ли достоверные, статистически значимые отличия в клинических, гемодинамических, гемостазиологических, иммунологических изменениях, а также параметрах дисфункции эндотелия и изменения липидного спектра, у больных облитерирующим атеросклерозом артерий при бедренно-подколенно-берцовом поражении, в зависимости от типа течения заболевания, которые можно взять в качестве основы для создания прогностической математической модели?

Проведенное нами исследование показало, что в патогенезе атеросклероза и его прогрессировании принимают участие многочисленные факторы, как общие (изменения липидного обмена, иммунологические нарушения, показатели дисфункции эндотелия и системы гемостаза), так и местные (изменения гемодинамики), причем большинство из них отражают степень выраженности и характер течения процесса.

Для разработки прогностических таблиц нами использовался прием многомерного статистического анализа, и в частности, последовательная диагностическая процедура, основанная на методе последовательного анализа А.Вальда. В процессе

последовательной диагностической процедуры находятся условные вероятности признаков изучаемого явления. В нашем исследовании условные вероятности – это отношение числа больных с прогрессирующим или непрогрессирующим течением заболевания в определенном диапазоне изучаемого признака к общему числу больных с прогрессирующим или непрогрессирующим течением.

Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм с определением индекса течения достаточно надежен не только для прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий с поражением бедренно-подколенно-берцового сегментов, но и для определения показаний к плановой операции. Самое главное то, что в нем учитывается удельный вес каждого из признаков в общем прогнозе.

Ряд признаков имеет прогностический балл «0», это связано с отсутствием достоверных отличий в частоте данных признаков при прогрессирующем и непрогрессирующем течении заболевания.

Прогнозирование течения облитерирующего атеросклероза основано на выделении двух типов течения заболевания – прогрессирующего и непрогрессирующего.

Очевидно, что попытка выделения этих двух типов течения при первом же обращении пациента за медицинской помощью не всеми будет воспринята положительно, т.к. заболевание является тяжелым только потенциально. С другой стороны, только оценка потенциальной деструктивной силы заболевания позволяет сделать вывод о дальнейших реальных возможностях консервативной терапии и прогнозе заболевания и, выписывая больного из стационара, нацелить его на своевременное оперативное лечение, до развития КИНК.

Выводы

1. Объективным критерием, позволяющим прогнозировать риск течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, является индекс течения заболевания.
2. При индексе менее +13 баллов течение следует считать непрогрессирующим, при индексе +13 баллов и более – прогрессирующим.
3. При прогрессирующем типе течения заболевания показано выполнение оперативного вмешательства, при непрогрессирующем – консервативное лечение и динамическое наблюдение.

Список литературы

1. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей. –М.: Медицина, 2004. –888с.
2. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. –М., 2010. –216с.
3. Кошкин В.М. Терапия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: состояние и перспективы // Проблемы клинической медицины. –2007. –№1. –С. 56-61.
4. Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Отдаленные результаты бедренно-подколенных аутовенозных шунтирований реверсированной

веной и по методике "in situ" // Ангиология и сосудистая хирургия. –2007. –№3. –С. 120-124.

5. **Абалмасов К.Г., Бузиашвили Ю.И., Морозов К.М. и соавт.** Отдаленные результаты хирургического лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. –2003. –Т.4, №11. –С. 109.

6. **Белов Ю.В., Степаненко А.Б.** Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях. –М., 2009. –176с.

7. **Гавриленко А.В., Лисицкий Д.А.** Прогнозирование результатов реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. –М.: МНПИ, 2001. –80с.

8. **Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В.** Прогнозирование в кардиохирургии. –СПб., 1998. –208с.

9. **Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф.** Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии // Тромбоз, гемостаз и реология. –2004. –№4. –С. 3-11.

10. **Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А.** Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей. –М.: Практическая медицина, 2008. –333с.

11. **Момот А.П.** Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. –СПб.: Формат Т, 2006. –208с.

12. **Котельников Г.П., Шпигель А.С.** Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. –Самара, 2000. –116с.

CHOOSING THE METHOD OF TREATMENT OF OBLITERING ATHEROSCLEROSIS ARTERIES OF LOWER LIMBS BASED ON PREDICTION OF THE DISEASE

A. V. KAZANTSEV, E. A. KORYMASOV

*Samara State Medical University, Samara
Samara Regional Clinical Hospital. VD Seredavina, Samara*

We studied the prognostic significant clinical, hemodynamic, hemostasiological, immunological characteristics, markers of endothelial dysfunction, changes in lipid profile in patients with atherosclerosis obliterans of the femoral-popliteal-tibial localization. As a result, multivariate analysis the pathogenetically substantiated prediction system with the calculation of the index of the disease. When the index of less than 13 points for obliterative atherosclerosis assessed as non progressive, at index 13 points, and more-progressive.

Key words: markers of endothelial dysfunction, changes in lipid profile.