

На правах рукописи

Кобзева Наталия Дмитриевна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С
ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Омск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Мартынов Анатолий Иванович

Официальные оппоненты:

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена, профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Осипова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» апреля 2024 г. в 10.00 ч. на заседании диссертационного совета 21.2.048.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, Ленина, 12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (644099, г. Омск, Ленина, 12; тел. +7 (3812) 95-70-01; <https://omsk-osma.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Корпачева
Ольга Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклеротическим процессом, продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации большинства стран мира, в том числе и в России (Бойцов С.А., 2019; Кобякова О.С., 2019), даже с учетом полученных за последнее десятилетие положительных результатов в вопросах диагностики и лечения ССЗ (Драпкина О.М., 2022; Budreviciute A., 2020). Согласно литературным данным, в перспективе ожидается дальнейших рост заболеваемости и смертности среди лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) (ВОЗ, 2019).

Коморбидная сосудистая патология начинает развиваться задолго до появления первой клинической симптоматики, что напрямую связано с факторами риска (ФР) (DeFilippis A.P., 2021; Khaing W., 2017), взаимодействие которых с наследственной предрасположенностью ускоряет развитие заболевания и влияет на долгосрочный прогноз (Cricqui M.H., 2021). Пациенты с атеросклеротическим процессом составляют основную часть больных с сердечно-сосудистой патологией. А с учетом того, что атеросклероз является процессом генерализованным, достаточно очевиден высокий процент его распространенности у исследуемого больного в различных сосудистых регионах (Ежов М.В., 2021; Virani S.S., 2021; Wright J.D., 2021). При этом лица с одновременным атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов представляют особую группу, для которой, с учетом особенностей заболевания, характерна исходная тяжесть патологии, влияющая на адекватный выбор лечебной стратегии и ставящая под сомнение оптимистичность отдаленного прогноза (Rossello X., 2019; Wohlfahrt P., 2020). Известно, что большая часть лиц с атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых регионов умирают от инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта в течение 7 лет после установления диагноза (Lazzeroni D., 2018). Так, в работе Abovans V. отмечено, что наличие поражения периферических артерий является независимым предиктором развития нежелательных

сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого и очень высокого ССР (Aboyans V., 2018).

Следует отметить, что верификация факторов неблагоприятного прогноза у больных с атеросклерозом актуализирует проблему коррекции резидуального риска сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде (Calais F., 2018).

Существует немало шкал, которые, являясь современными инструментами прогнозирования, широко используются в реальной клинической практике. Как правило, в их основу включены традиционные ФР, такие как курение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), пол и дислипидемия (Wohlfahrt P., 2020). Известны модели оценки риска различных ССЗ – Фрамингемская шкала риска, европейская шкала SCORE 2/OP, шкала Reynolds, шкала ASSIGN, QRISK 3 (Sedlak T., 2020; Verweij L., 2019). Представленные алгоритмы направлены, в первую очередь, на оценку риска развития сердечно-сосудистых событий, но при этом имеют достаточное количество недостатков и вариабельность предсказательной способности, связанной с разнообразием включенных групп пациентов, неоднородных по составу (Kaiser J., 2021).

Назвать вопрос стратификации ССР окончательно решенным не представляется возможным (Halcox J. P., 2015). Одним из перспективных направлений в современной медицине является разработка прогностических алгоритмов, с помощью которых возможно будет оценить риск развития неблагоприятных сосудистых событий (Драпкина О.М., 2022). Разработка математических моделей способствует формированию персонафицированного представления о деталях заболевания, в частности, с акцентом на конечные точки, позволяет решать стратегические и тактические задачи ведения пациента, способствует усовершенствованию профилактических мер (Дукун I., 2020).

Несмотря на достаточное количество прогностических шкал, адаптированных для использования в реальной клинической практике, на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные разработке прогностических моделей для оценки вероятности развития сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Цель исследования. На основании анализа особенностей развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трехлетнего проспективного наблюдения разработать инструмент комплексной прогностической оценки конечных точек у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

Задачи исследования:

1. Проанализировать частоту встречаемости атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов у пациентов с периферическим атеросклерозом.

2. Выявить особенности развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом в зависимости от количества пораженных сосудистых бассейнов.

3. Изучить особенности развития фатальных и нефатальных случаев инсульта у пациентов с периферическим атеросклерозом в ходе трехлетнего проспективного наблюдения и разработать инструмент прогнозирования фатальных и нефатальных случаев инсульта.

4. Изучить особенности развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда у пациентов с периферическим атеросклерозом в ходе трехлетнего проспективного наблюдения и разработать инструмент прогнозирования фатальных и нефатальных случаев инфаркта.

5. Изучить особенности развития фатальных и нефатальных случаев сердечной недостаточности у пациентов с периферическим атеросклерозом в ходе трехлетнего проспективного наблюдения и разработать инструмент прогнозирования фатальных и нефатальных случаев сердечной недостаточности.

6. Изучить особенности развития фатальных и нефатальных случаев хронической болезни почек у пациентов с периферическим атеросклерозом в ходе трехлетнего проспективного наблюдения и разработать инструмент прогнозирования фатальных и нефатальных случаев хронической болезни почек.

7. Разработать калькулятор оценки риска сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в ходе трехлетнего проспективного наблюдения, в том

числе на основании данных клинико-инструментальных характеристик эндотелиальной функции.

8. Оценить особенности развития периферического атеросклероза при помощи современных подходов к визуализации на примере экспериментальной группы крыс линии Wistar.

Научная новизна. Впервые разработан персонифицированный прогностический алгоритм, направленный на оценку риска развития инсульта (фатального и нефатального), инфаркта миокарда (фатального и нефатального), сердечной недостаточности (фатальной и нефатальной), хронической болезни почек (фатальной и нефатальной) у лиц с периферическим атеросклерозом, позволяющий на основании индивидуальных характеристик факторов, продемонстрировавших свою статистическую значимость в отношении каждой из конечных точек, оптимизировать ведение пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Впервые установлено увеличение риска развития фатальных случаев инсульта в 7 раз при наличии атеросклеротического стеноза почечных сосудов, фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда – в 2,1 раза при наличии атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

Доказано, что такие комбинации, как атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий, атеросклеротическое поражение коронарных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей и атеросклеротическое поражение коронарных, брахиоцефальных и почечных артерий оказывали влияние на риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий, повышая вероятность развития неблагоприятного отдаленного прогноза в 1,48, 1,77, 2,86 раза соответственно.

Впервые показано, что вероятность развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическим поражением трех сосудистых бассейнов повышалась в 2,4 раза по сравнению с группой пациентов со стенозом одного сосудистого бассейна, при этом максимально неблагоприятной явилась комбинация одновременного поражения

коронарных, брахиоцефальных и почечных артерий, повышающая риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий до 80%.

Впервые разработан калькулятор оценки риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом с учетом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, в том числе инструментальных характеристик эндотелиальной функции и факта наличия или отсутствия гемодинамически значимого периферического атеросклероза с определением разделительной точки для коэффициента прогноза ($K = 0,29$), при превышении которой с диагностической чувствительностью 93,75% и диагностической специфичностью 93,41% определен высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Впервые установлены разделительные уровни для предикторов модели, сопряженные с резким повышением риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов (женский пол, возраст более 62 лет, наличие гемодинамически значимого периферического атеросклероза, значение индекса атерогенности более 5,1, уровень гликированного гемоглобина выше 7,5%, биологический сосудистый возраст более 70 лет и значение индекса аугментации выше 51,3%).

В ходе анализа проведено сравнение калькулятора оценки риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов с калькулятором EUROASPIRE RISK и определены параметры диагностической информативности разработанного калькулятора оценки риска (диагностическая чувствительность – 85,5%, диагностическая специфичность – 96,7%, диагностическая точность – 94,3%, положительное предсказательное значение – 90,32%, отрицательное предсказательное значение – 95,65%).

Теоретическая и практическая значимость исследования. С теоретической точки зрения представляются важными данные, касающиеся выявленной широкой распространенности периферического атеросклероза у пациентов с поражением одного, двух, трех и четырех сосудистых регионов. Проведена оценка особенностей развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от числа пораженных бассейнов, а именно

проанализирована вероятность развития сосудистого события в течение первого, второго и третьего года наблюдения.

На основании клинико-anamnestических данных, лабораторно-инструментального обследования лиц с периферическим атеросклерозом выявлены особенности развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в отдаленном периоде.

С практической точки зрения продемонстрирована целесообразность исследования сердечно-сосудистой системы с использованием аппаратно-диагностического комплекса «Ангиоскан» у пациентов с периферическим атеросклерозом. Полученные в ходе исследования оригинальные номограммы оценки риска фатальных и нефатальных сосудистых событий апробированы в комплексном обследовании пациентов с периферическим атеросклерозом с целью повышения эффективности стратификации кардиоваскулярного риска в долгосрочном периоде.

На основании полученных результатов разработан калькулятор с включением модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, позволяющий прогнозировать вероятность развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде, адаптированный для практического применения.

В ходе проведенного эксперимента, направленного на моделирование периферического атеросклероза у крыс линии Wistar, определены особенности развития патологического процесса с использованием современных подходов к визуализации с построением 3 D-моделей, полученных в процессе проведения микрокомпьютерной томографии.

Полученные в ходе исследования результаты нашли практическое применение в работе кардиологического отделения № 2 государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2», кардиологического отделения муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко» г. Ростова-на-Дону», материалы работы используются в учебном процессе на кафедрах терапии, внутренних болезней № 2, внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных в исследовании задач было определено несколько этапов диссертационной работы.

В исследование были включены пациенты (первая группа) с атеросклеротическим поражением одного, двух, трех, четырех сосудистых регионов и второй группы (контрольной) без нарушений липидного обмена, без наследственной отягощенности, без клинических проявлений атеросклероза и тяжелых хронических заболеваний. Пациентам, включенным в диссертационную работу, были проведены общеклинические и инструментальные методы исследования, а также исследование сердечно-сосудистой системы с целью оценки параметров эндотелиальной функции.

Диссертационное исследование включало проспективную часть для выявления частоты развития конечных точек посредством метода телефонного анкетирования с последующим представлением медицинской документации. В работе представлена разработка алгоритма экспериментального исследования по изучению особенностей атеросклеротического поражения у лабораторных крыс линии Wistar с применением современных методов визуализации с целью получения модели периферического атеросклероза.

Статистическая обработка первичных материалов проводилась с применением программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc.). Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ с построением операционных характеристик кривых с определением коэффициента площади под кривой, пошаговый дискриминантный анализ с использованием метода построения обобщенных линейных моделей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Количество пораженных сосудистых бассейнов ассоциировано с вероятностью развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых

событий у пациентов с периферическим атеросклерозом в течение первого, второго и третьего года после госпитализации.

2. Для оценки риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде могут быть использованы оригинальные номограммы, позволяющие прогнозировать вероятность развития таких событий, как фатальный и нефатальный инсульт, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, фатальная и нефатальная сердечная недостаточность, фатальная и нефатальная хроническая болезнь почек.

3. Разработан калькулятор оценки риска сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у пациентов с периферическим атеросклерозом на основе оценки характеристик таких факторов, как наличие гемодинамически значимого периферического атеросклероза, значение индекса атерогенности, уровень гликированного гемоглобина, пол, возраст, биологический сосудистый возраст и значение индекса аугментации.

4. Изучаемая экспериментальная модель крыс линии Wistar не воспроизводит модель периферического атеросклероза, что подтверждено с помощью современных и достоверных методов микро-КТ визуализации, позволяющих детально анализировать необходимые структуры с возможностью построения 3D-моделей.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обеспечивается за счет набора достаточной выборки больных, активного участия диссертанта в получении и анализе данных настоящей работы с использованием современных возможностей лабораторной, инструментальной и морфологической диагностики. Экспериментальная часть исследования выполнена с учетом согласованности с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» при проведении исследования в экспериментальной группе лабораторных животных. Полученные в процессе работы результаты согласуются с общепринятыми позициями в отношении изучаемой патологии. Анализ данных проведен с использованием современных методов медико-биологической статистики,

свидетельствующих о высокой достоверности полученных результатов диссертационного исследования. Факты, установленные в процессе работы, соответствуют современным представлениям и данным, полученных в ряде других исследований, направленных на изучение обсуждаемой проблемы. Статистический анализ результатов проведен с помощью программ: Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

Апробация результатов исследования и публикации. По материалам диссертации опубликована 22 научная работа, из них 15 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (К1 и К2), в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных SCOPUS. Получено 4 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на XIV Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2019 г.), научно-инновационном конкурсе «УМНИК» Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) (г. Ростов-на-Дону, 2019 г.), XV Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2020 г.), 67-ой Межрегиональной научно-практической онлайн конференции РНМОТ (г. Казань, 2020 г.), V Съезде терапевтов СКФО (г. Ставрополь, 2020 г.), научно-инновационном конкурсе «УМНИК» Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) (г. Ростов-на-Дону, 2020 г.), V Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Санкт Петербург, 2021 г.), XVI Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2021 г.), 71 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (г. Астрахань, 2021 г.), 73 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (г. Пятигорск, 2021 г.), 3 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (г. Волгоград, 2021 г.), 4 Съезде

терапевтов ЮФО (г. Ростов-на-Дону 2021 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Краснодар, 2021 г.), Северо-Кавказском форуме терапевтов (г. Грозный, 2021 г.), Международном конгрессе «Актуальные проблемы медицины», посвященном 100-летию со дня рождения профессора Т. А. Алиева (г. Баку, Азербайджан, 2021 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Омск, 2021 г.), XI Региональной школе РНМОТ «Фармакотерапия. Наука в практику» (г. Москва, 2021 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Кисловодск, 2021 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Набережные Челны, 2021 г.), Конгрессе терапевтов СЗФО (г. Санкт-Петербург, 2022 г.), 20-th European Congress of Internal Medicine (ECIM, 2022) (Spain, 2022 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Баку, 2022 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Тула, 2022 г.), Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2022 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Оренбург, 2022 г.), Приволжском форуме терапевтов с международным участием (г. Чебоксары, 2022 г.), цикле образовательных семинаров «Коморбидность в клинической практике» РНМОТ (г. Екатеринбург, 2022 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Мурманск, 2022 г.), VI Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Санкт Петербург, 2022 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Томск, 2022 г.), научно-практической конференции РНМОТ «Диалоги о внутренней медицине» (г. Кемерово, 2022 г.), XVII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2022 г.).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах представленной работы – разработка дизайна и модели исследования, определение концептуального подхода к реализации диссертационной работы, теоретическая обоснованность и значимость сути

исследования, практическая реализация работы (включение пациентов в исследование, сбор первичного материала, анализ историй болезни, составление таблиц с расчетом статистических показателей, графическая обработка данных, выполнение экспериментальной части, представление результатов диссертационного исследования в виде докладов на научных мероприятиях, анализ полученных данных и составление научных выводов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа включает 272 страницы машинописного текста, 70 рисунков и 89 таблиц. Работа структурирована и содержит введение, обзор литературы, главы материалов и методов исследования, собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, раздел о перспективах дальнейшей разработки темы, список литературы. Список литературы включает в себя 338 научно-исследовательских работ, содержит 55 отечественных и 283 зарубежных источника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диссертационной работе было определено три группы исследования. Первая группа включала 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. При анализе руководствовались современными клиническими рекомендациями ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 г. Критериями невключения в исследование были нарушения функции органов и систем (гепатоцеллюлярная недостаточность, дыхательная недостаточность), ревматологическая патология, семейная гиперхолестеринемия, онкологические и психические заболевания, острые инфекционные процессы, возраст пациентов младше 18 лет.

Больным выполнен сбор жалоб, проанализированы данные анамнеза и объективного статуса. Проведены стандартные лабораторные исследования с оценкой показателей липидного профиля. Комплекс инструментальных исследований включал в себя выполнение ЭКГ в покое, холтер-ЭКГ, эхокардиографии (Эхо-КГ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, почек, ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) брахиоцефальных артерий (БЦА), УЗТС артерий нижних конечностей, вен нижних конечностей, КТ артерий нижних

конечностей, исследование сердечно-сосудистой системы с использованием аппарата «Ангиоскан». При наличии клинической симптоматики, указывающей на присутствие патологического процесса, были выполнены коронароангиография, ангиография почечных, сонных и артерий нижних конечностей (отделение хирургическое № 4 (сосудистой хирургии) (зав. д.м.н. Карпов А.В.), отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 (зав. к.м.н. Малеванный М.В.)) государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»,).

Диагностическое исследование с использованием аппарата «Ангиоскан» было проведено в два этапа (контурный анализ ФПГ и окклюзионная проба).

В работе представлена проспективная часть с включением наблюдения за пациентами в течение трех лет с целью оценки развития фатальных и нефатальных сосудистых событий на основе телефонного анкетирования и представленной медицинской документации.

Был проведен анализ следующих событий и исходов в течение установленного срока – развитие ТИА, инсульта (инсульт фатальный/инсульт нефатальный), ИМ (ИМ фатальный/ИМ нефатальный), развитие сердечной недостаточности (СН фатальная/СН нефатальная), ХБП (ХБП фатальная/ХБП нефатальная), госпитализация по причине стенокардии, факт выполненной ампутации нижней конечности.

В контрольную группу вошли 40 пациентов без нарушений липидного обмена, без наследственной отягощенности, без клинических проявлений атеросклероза и тяжелых хронических заболеваний.

Критериям невключения для второй контрольной группы соответствовали:

- клинические проявления атеросклеротического поражения любой локализации;
- наличие клинически значимой сопутствующей патологии с выраженными нарушениями функции органов и систем (гепатоцеллюлярная недостаточность, дыхательная недостаточность), ревматологическая

патология, семейная гиперхолестеринемия, онкологические и психические заболевания, острые инфекционные процессы, возраст младше 18 лет.

Пациентам выполнялся сбор жалоб, анализировались данные анамнеза и объективного статуса. Проведены стандартные лабораторные исследования с оценкой показателей липидного профиля. Комплекс инструментальных исследований включал выполнение ЭКГ в покое, Эхо-КГ, УЗТС БЦА, УЗИ почек, УЗТС артерий нижних конечностей и исследование сердечно-сосудистой системы с использованием аппарата «Ангиоскан».

В экспериментальную часть исследования вошли лабораторные животные – крысы линии Wistar мужского пола ($n = 40$), приобретенные в возрасте двух месяцев в Федеральном государственном унитарном предприятии «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и имеющие соответствующее ветеринарное свидетельство.

Все манипуляции осуществлялись с соблюдением принципов Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей».

Статистическая обработка первичных материалов проводилась с применением программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных больных. В исследование было включено 559 пациентов (519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов (первая группа) + контрольная (вторая группа) – 40 пациентов без клинических проявлений атеросклероза), из них 380 (66,7%) мужчин, 179 (33,3%) – женщин. Средний возраст больных составил $60,0 \pm 8,7$ лет и колебался от 30 до 85 лет.

Анализ данных факторов сердечно-сосудистого риска пациентов первой группы показал, что 209 (40,3%) пациентов курили, отягощенная наследственность отмечена у 239 лиц (46,1%), индекс массы тела (ИМТ) большинства обследованных превышал норму. Подавляющее число

пациентов – 512 (98,7%) имели АГ, длительность которой в среднем составляла 7,0 [5,0;13,0] лет, возраст дебюта – 53 [50;55] года. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе верифицировано у 98 больных (18,9%), ИМ в анамнезе отмечали 205 пациентов (39,5%). При этом возраст дебюта ОНМК – 57,0 [52;63] лет, возраст дебюта ИМ – 55,0 [49;62,5] лет. Доля лиц, имеющих стенокардию в анамнезе, составляла 69,7%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) отмечена у 333 обследованных пациентов (64,2%). Следует отметить, что хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) диагностировано у 173 лиц (33,3%), хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) верифицирована у 90 больных (17,3%) преимущественно за счет 2б, 3 и 4 степеней. Дислипидемия отмечена у 325 лиц (62,6%), при этом среднее значение ОХС составило 4,49 [3,4;5,3] ммоль/л, ХС-ЛПВП – 0,96 [0,85;1,16], ХС-ЛПНП – 3,9 [3,6;5,2] ммоль/л, ИА – 4,5 [3,8;5,5], ТАГ – 1,4 [1,1;2,4] ммоль/л. Наличие атеросклеротического стеноза одного сосудистого региона наблюдалось у 258 лиц (49,7%), патологический процесс в области двух бассейнов верифицирован у 170 пациентов (32,8%), трех – 85 (16,4%), четырех – 6 больных (1,1%).

В коронарном бассейне наиболее выраженные изменения преобладали в передней межжелудочковой артерии по сравнению с поражениями огибающей и правой коронарной артерий. Анализ данных коронароангиографии показал, что стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) был верифицирован у 74 (15,7%) обследованных больных, наиболее часто отмечалось атеросклеротическое поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) – 354 (75,0%) лиц, правой коронарной артерии (ПКА) – 297 (62,9%) пациентов. Стеноз почечных артерий (ПА) диагностирован у 103 пациентов (19,8%), односторонний процесс отмечен у 61,2%, двустороннее атеросклеротическое поражение почечных сосудов выявлено у 38,8% лиц. Атеросклеротическое поражение правой ПА у лиц с односторонним процессом диагностировано в 48,4% случаев, стеноз левой ПА – в 51,6%. Поражение правой ПА >60% наблюдалось у 14 пациентов (22,2%), поражение левой ПА >60% выявлено у 20 лиц обследуемой группы (31,7%).

У 76 пациентов (72,4%) отмечено стенозирование поверхностной бедренной артерии (ПБА) справа, атеросклеротическое поражение ПБА слева верифицировано у 78 больных (74,3%). При этом средний процент стеноза ПБА справа составил 70,0 [40;100] %, ПБА слева 70,0 [40;100] %, средний процент атеросклеротического поражения передней большеберцовой артерии (ПББА) справа был равен 100,0 [90;100] %, подколенной артерии (ПКА) справа – 47,7±26,6%.

В ходе анализа особенностей атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов установлено, что наиболее часто были поражены правая внутренняя сонная артерия (ВСА) – 124 пациентов (62,3%), левая ВСА – 126 лиц (63,3%), поражение левой наружной сонной артерии (НСА) отмечено у 7 больных (6,5%), средний процент атеросклеротического поражения правой ВСА составил 60,0 [40;90] %, левой ВСА 70,0 [45;90] %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятность и особенности развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом. Анализ полученного фактического материала позволил выявить, что атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) встречалось у 472 пациентов (90,9%), причем монопоражение диагностировано у 225 лиц (43,4%), атеросклеротический стеноз брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлен у 199 (38,3%) больных, при монопоражении у 24 лиц (4,6%), поражение ПА наблюдалось у 103 (19,8%) пациентов, у 3 (0,6%) лиц верифицировано только атеросклеротическое поражение почечных сосудов, стеноз АНК диагностирован у 105 (20,2%) обследованных пациентов, монопоражение АНК отмечено у 4 (0,8%) больных.

Нами были получены следующие комбинации атеросклеротического стеноза двух, трех и четырех сосудистых регионов: атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение ПА – 82 пациента (15,9%), атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение БЦА 70 пациентов (13,4%), атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение АНК – 5 пациентов (0,9%), атеросклеротическое поражение АНК + атеросклеротическое поражение БЦА – 12 пациентов (2,3%), атеросклеротическое поражение

БЦА + атеросклеротическое поражение ПА – 2 пациента (0,4%), атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение БЦА + атеросклеротическое поражение АНК – 77 пациентов (14,8%), атеросклеротическое поражение БЦА + атеросклеротическое поражение АНК + атеросклеротическое поражение ПА – 2 пациента (0,4%), атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение БЦА + атеросклеротическое поражение ПА – 7 пациентов (1,3%), атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение БЦА + атеросклеротическое поражение АНК + атеросклеротическое поражение ПА – 6 пациентов (1,2%).

Установлено, что у 126 (28,9%) пациентов отмечались в течение трех лет сердечно-сосудистые или иные события, причем у 44 (10,1%) больных представленные эпизоды носили фатальный характер. Сосудистое событие в течение первого года после госпитализации отмечалось у 12 пациентов (9,6%), сосудистое событие в течение двух лет верифицировано у 61 больного (48,4%), в течение трех лет – у 53 лиц (42,1%). В отношении конечных точек, встречающихся у больных группы исследования, установлено, что инсульт был диагностирован у 27 пациентов (6,1%) с учетом инсульта нефатального – 17 больных (4,1%) и инсульта фатального – 10 пациентов (2,0%), транзиторная ишемическая атака (ТИА) отмечена у 15 лиц (3,4%), ИМ наблюдался у 47 пациентов (10,9%), при этом ИМ нефатальный диагностирован у 19 больных (4,8%) а ИМ фатальный – у 28 пациентов (6,1%), госпитализация по причине стенокардии отмечена у 13 больных (2,9%), развитие сердечной недостаточности (СН) верифицировано у 14 лиц (3,2%) (СН нефатальная – 11 (2,5%) + СН фатальная – 3 (0,7%)), хроническая болезнь почек (ХБП) отмечена у 11 пациентов (2,1%), при этом случаи ХБП нефатальной верифицированы у 8 лиц (1,5%), а ХБП фатальной – у 3 пациентов (0,6%), ампутация нижней конечности выявлена у одного больного (0,2%). В ходе логистического регрессионного анализа отмечено, что число пораженных сосудистых бассейнов влияло на риск развития таких конечных точек, как развитие ИМ ($p < 0,001$), ИМ фатального ($p < 0,001$), ИМ нефатального ($p = 0,044$) и фатальной СН ($p = 0,044$). Установлено

статистически значимое влияние количества пораженных бассейнов на нефатальные сосудистые события (НФСС) ($p < 0,001$), фатальные сосудистые события (ФСС) ($p = 0,037$) и комплекс фатальные и нефатальные сосудистые события ($p < 0,001$). Обсуждаемый параметр оказывал влияние на развитие сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов в течение первого года после госпитализации ($p = 0,011$), а также в течение второго ($p = 0,011$) и третьего ($p = 0,015$) года после наблюдения. На основе формул, полученных в ходе математического анализа, была составлена оригинальная номограмма оценки риска развития ФСС и НФСС, определенных ранее (ИМ, ИМ фатальный, ИМ нефатальный, фатальная СН, НФСС, ФСС, сосудистое событие в течение первого года после госпитализации, сосудистое событие в течение двух лет после госпитализации, сосудистое событие в течение трех лет после госпитализации) (таблица 1).

Таблица 1 – Номограмма оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов

Событие	Число пораженных сосудистых бассейнов		
	1	2	3
Фатальный и нефатальный ИМ	6	15	24
Нефатальный ИМ	3	5	16
Фатальный ИМ	5	9	14
Фатальная СН	3	2	1
НФСС	16	22	34
ФСС	8	12	18
Событие в течение 1-го года	3	5	12
Событие в течение 2-х лет	11	20	35
Событие в течение 3-х лет	12	18	24
Примечание. НФСС – нефатальные сосудистые события, ФСС – фатальные сосудистые события.			

В случае поражения одного сосудистого бассейна величина риска развития фатального и нефатального ИМ составила 6%, при условии двухсосудистого атеросклеротического поражения риск оказался выше и был равен 15%, а при трехсосудистом стенозе составлял 24%. Риск же развития только нефатального ИМ при условии поражения одного сосудистого бассейна был равен 3%, а при атеросклеротическом стенозе трех сосудистых бассейнов достигал 16%.

Обращает на себя внимание тот факт, что по мере увеличения пораженных сосудистых регионов риск развития фатальной СН уменьшался. Данный факт можно объяснить тем, что у представленной группы лиц при стенозе трех сосудистых регионов чаще встречались другие конечные точки, определенные в ходе исследования.

В отношении точки «нефатальные сосудистые события» установлено, что при атеросклерозе одного бассейна величина риска составила 16%, двух бассейнов – 22%, трех – 34%. При анализе точки «фатальные сосудистые события» отмечено, что риск также возрастал по мере увеличения количества пораженных сосудистых регионов. Следует отметить, что в случае поражения одного сосудистого региона риск развития сердечно-сосудистых и иных событий в течение первого года после госпитализации равен 3%, в течение двух лет после наблюдения – 11%, трех лет – 12%. Однако при условии атеросклеротического стеноза двух и трех бассейнов максимальный риск неблагоприятных событий и исходов приходился на второй год после госпитализации, возрастал по мере увеличения количества пораженных сосудов и составлял 20 и 35% соответственно. А риск развития эпизода в течение трех лет после госпитализации при тех же условиях был равен 18 и 24% соответственно.

В ходе оценки особенностей развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом был проведен статистический анализ, в процессе которого установлено, что такие факторы, как возраст, лет ($p = 0,030$), значения САД, мм рт. ст. ($p = 0,004$), пульсовое давление (ПД), мм рт. ст. ($p = 0,042$), наличие ОНМК в анамнезе ($p = 0,022$), наличие ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), наличие ХНМК ($p < 0,001$), ХИНК ($p = 0,020$), ХСН ($p < 0,001$), значение

ФВ, % ($p = 0,032$), значение конечного диастолического объема (КДО), мл ($p = 0,044$), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), мм ($p = 0,002$), значения уровня креатинина, мкмоль/л ($p = 0,028$), мочевины, ммоль/л ($p = 0,021$), наличие стеноза КА ($p = 0,010$), наличие атеросклеротического поражения двух и более КА ($p = 0,013$), наличие стеноза ПМЖВ ($p = 0,022$), проксимальной ПМЖВ ($p = 0,026$), огибающей ветви (ОВ) ($p = 0,003$), степень атеросклеротического поражения заднебоковой ветви (ЗБВ), % ($p = 0,03$), наличие стеноза ПКА ($p = 0,027$), проксимальной ПКА ($p = 0,043$), наличие поражения двух ПА ($p < 0,001$), степень поражения правой ПА в условиях двустороннего стеноза, % ($p = 0,007$), степень поражения левой ПА в условиях двустороннего стеноза, % ($p = 0,0006$), наличие поражения АНК ($p = 0,022$), стентирование АНК ($p = 0,003$), наличие поражения БЦА ($p = 0,014$), правой ВСА ($p = 0,008$), правой НСА ($p < 0,001$), левой НСА ($p = 0,013$), левой позвоночной артерии ($p = 0,010$), число пораженных сосудистых бассейнов ($p < 0,001$), такие комбинации атеросклеротического поражения, как «КА + БЦА» ($p = 0,035$), «КА + БЦА + АНК» ($p = 0,004$), «КА + БЦА + ПА» ($p = 0,017$), влияли на долгосрочный прогноз пациентов, повышая риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий

Составленная номограмма оценки вероятности развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в зависимости от разных факторов риска продемонстрировала, что при наличии ОНМК в анамнезе обсуждаемый риск достигал 40%, в случае наличия ИМ в анамнезе – 38%. При этом риск значительно увеличивался по мере изменения степеней ХНМК, так, при ХНМК 2 степени вероятность развития сосудистых событий равна 58%, а при ХНМК 4 степени – 88%. При наличии атеросклеротического поражения коронарных артерий риск составил 32%, в случае поражения двух и более коронарных сосудов риск увеличивался до 34%. В случае стеноза проксимальной ПМЖВ вероятность развития событий составляла 36%, ОВ – 38%, проксимальной ПКА – 35%. При наличии у пациента атеросклеротического поражения двух ПА риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий достигал 64%, при отсутствии патологического процесса – 10%. По мере увеличения степени стеноза ПА

вероятность неблагоприятного отдаленного прогноза стремительно возрастала. Так, при окклюзии правой ПА риск составил 89%, а при окклюзии левой ПА – 97%. Закономерно ухудшался прогноз по мере увеличения количества пораженных сосудов, а наличие определенных атеросклеротических комбинаций позволило более детально оценить степень риска. Так, комбинация «атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение БЦА» повышала обсуждаемый риск до 40%, «атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение БЦА + атеросклеротическое поражение АНК» – до 46%, а «атеросклеротическое поражение КА + атеросклеротическое поражение БЦА + атеросклеротическое поражение ПА» продемонстрировала самую высокую вероятность риска и была равна 80%.

В ходе бинарного логистического регрессионного анализа определены комбинации факторов, влияющих на отдаленный прогноз пациентов с периферическим атеросклерозом, а, именно «возраст, лет + значение систолического артериального давления (САД), мм рт. ст.» ($p = 0,002$), «возраст, лет + значение пульсового давления (ПД), мм рт. ст.» ($p = 0,014$), «значение САД, мм рт. ст. + наличие ИМ в анамнезе» ($p < 0,0001$), «значение САД, мм рт. ст. + толщина ЗСЛЖ, мм» ($p = 0,0007$), «значение ПД, мм рт. ст. + наличие ОНМК в анамнезе» ($p = 0,020$), «наличие ХСН + значение фракции выброса (ФВ), %» ($p < 0,0001$), «число пораженных сосудистых бассейнов + значение ПД, мм рт. ст.» ($p < 0,0001$), «число пораженных сосудистых бассейнов + значение САД, мм рт. ст.» ($p < 0,0001$).

Составленные с целью расчета риска оригинальные номограммы наглядно продемонстрировали вероятность риска развития фатальных и нефатальных событий в зависимости от различных комбинаций и их характеристик. Абсолютно закономерные результаты были получены при анализе номограммы, адаптированной для комбинации факторов «число пораженных сосудистых бассейнов + значение САД, мм рт. ст.». Так, признак «число пораженных сосудистых бассейнов» в комплексе со значениями САД оказывал влияние на отдаленный прогноз, демонстрируя высокий риск развития неблагоприятных исходов (рисунок 1).

		САД, мм рт. ст.					
		120	130	140	150	160	170
Число пораженных сосудистых бассейнов	0	18	22	25	29	32	38
	1	24	26	30	38	44	59
	2	30	31	36	44	57	68
	3	36	39	41	48	60	77
	4	43	47	52	63	74	90

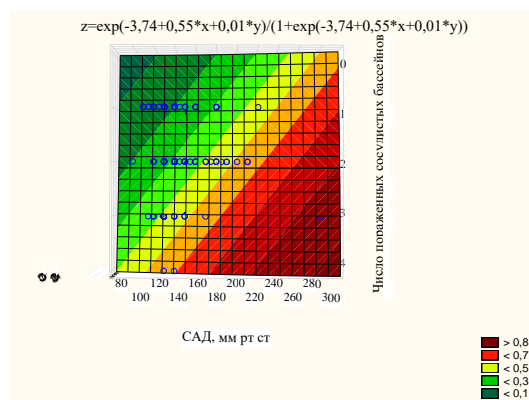


Рисунок 1 – Номограмма оценки риска развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в отдаленном периоде в зависимости от величины систолического артериального давления, мм рт. ст. и числа пораженных сосудистых бассейнов

Оценка особенностей развития фатальных и нефатальных случаев инсульта у пациентов с периферическим атеросклерозом. В ходе статистического анализа установлено, что такие факторы, как наличие ХИНК ($p = 0,029$), поражение брюшного отдела аорты ($p = 0,037$), поражения общей сонной артерии (ОСА) справа ($p = 0,024$), ВСА справа ($p = 0,032$), НСА справа ($p = 0,001$), левой позвоночной артерии ($p = 0,006$), левой подключичной артерии ($p = 0,02$) продемонстрировали статистическую значимость в отношении конечной точки «фатальный и нефатальный инсульт».

Полученная в ходе статистического расчета номограмма установила – при условии наличия у пациента ХИНК в анамнезе величина обсуждаемого риска равна 12%, при отсутствии – 4%. В случае наличия атеросклеротического процесса в области ОСА справа обсуждаемый риск составил 23%, при стенозе ВСА справа – 12%, при поражении НСА справа – 33%. При диагностировании атеросклеротического стеноза левой подключичной артерии величина риска развития фатальных и нефатальных случаев инсульта достигала 25%. Обращает на себя внимание тот факт, что ни в одном из случаев процент поражения сосуда, оказывающего как фактор влияние на прогноз, не продемонстрировал своей статистической значимости.

В ходе бинарного логистического регрессионного анализа установлено, что «наличие ХИНК + поражение брюшного отдела аорты» ($p = 0,043$), «ампутация нижней конечности в анамнезе + наличие ХИНК» ($p = 0,017$) оказывали влияние на риск развития нефатальных случаев инсульта у пациентов группы исследования. Составленные с помощью оригинального математического аппарата номограммы продемонстрировали, что при наличии у пациента ХИНК и атеросклеротического поражения брюшного отдела аорты величина риска развития нефатального инсульта равна 64%, в то время как в условиях наличия ХИНК, но при отсутствии поражения брюшного отдела аорты – 8%.

Такие факторы, как возраст, лет ($p = 0,040$), длительность СД, лет ($p = 0,045$), степень ХНМК ($p = 0,049$), значение КДО, мл ($p = 0,015$), выраженность стеноза проксимальной ПКА, % ($p = 0,015$), выраженность стеноза средней ПКА ($p = 0,047$), максимальная степень поражения сосуда при условии полипоражения коронарного русла, % ($p = 0,049$), наличие стеноза ПА ($p = 0,047$), выраженность стеноза левой ПА в условиях двустороннего стеноза, % ($p = 0,02$), поражение левой ПА $> 60\%$ в условиях двустороннего стеноза ($p = 0,009$), поражение правой ВСА ($p = 0,031$), поражение правой НСА ($p = 0,002$), выраженность стеноза правой НСА, % ($p = 0,015$), поражение левой ВСА ($p = 0,047$), выраженность стеноза левой ВСА, % ($p = 0,049$), поражение левой позвоночной артерии ($p = 0,007$), поражение левой подключичной артерии, оказывали влияние на отдаленный прогноз пациентов с периферическим атеросклерозом, в частности, повышая риск развития фатального инсульта.

Анализ полученных нами данных позволил отметить, что атеросклеротический стеноз ПА – фактор риска развития фатальных случаев инсульта у представленной группы пациентов, при его наличии обсуждаемый риск равен 7%. При этом по мере прогрессирования степени атеросклеротического процесса левой ПА в условиях двустороннего стеноза риск развития фатальных случаев инсульта закономерно увеличивался.

Согласно номограмме, максимально прогноз был неблагоприятен, если у пациента была диагностирована окклюзия правой НСА, с таким условием

риск фатального исхода повышался до 60%, в то время как при окклюзии левой ВСА составлял 12%. При наличии атеросклеротического поражения левой подключичной артерии величина риска развития фатальных случаев инсульта была равна 10%.

Проведенный бинарный логистический регрессионный анализ определил, что такие комплексы факторов, как «возраст, лет + степень атеросклеротического поражения проксимальной ПКА, %» ($p = 0,037$), «значение КДО, мл + степень атеросклеротического поражения проксимальной ПКА, %» продемонстрировали свое влияние на обсуждаемую конечную точку ($p = 0,049$) продемонстрировали свое влияние на риск развития фатальных случаев инсульта. Так, у 60-летнего пациента при окклюзии проксимального отдела ПКА вероятность развития обсуждаемой конечной точки составила 32%, при степени стеноза сосуда 70 % у того же больного – 13% (таблица 2).

Таблица 2 – Номограмма оценки риска развития фатальных случаев инсульта в зависимости от возраста и выраженности поражения проксимального отдела правой коронарной артерии

		Возраст, лет					
		50	55	60	65	70	75
Выраженность поражения проксимальной ПКА, %	50	3	4	5	6	7	8
	60	4	6	7	9	11	15
	70	5	11	13	15	20	28
	80	6	13	20	30	43	49
	90	7	15	24	42	54	62
	100	9	18	32	54	77	88

При наличии 70% стеноза проксимальной ПКА и значения КДО 160 мл величина риска развития фатальных случаев инсульта составила 10%, при аналогичном показателе Эхо-КГ, но в случае окклюзии сосуда обсуждаемый риск был равен 26%.

Оценка особенностей развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта у пациентов с периферическим атеросклерозом. При оценке особенностей развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда отмечено, что длительность СД, лет ($p = 0,048$), ОНМК в анамнезе ($p = 0,038$), ИМ в анамнезе ($p = 0,002$), наличие ХНМК ($p < 0,001$), наличие ХСН ($p = 0,001$), значение ФВ, % ($p = 0,018$), значение КДО, мл ($p = 0,041$), наличие стеноза КА ($p = 0,024$), поражение двух и более КА ($p = 0,008$), наличие стеноза ПМЖВ ($p = 0,03$), наличие стеноза проксимальной ПМЖВ ($p = 0,002$), наличие стеноза дистальной ПМЖВ ($p = 0,017$), наличие стеноза ОВ ($p = 0,005$), наличие атеросклеротического стеноза левой ПА ($p = 0,032$), наличие атеросклеротического стеноза двух ПА ($p = 0,049$), наличие стеноза АНК ($p = 0,040$), наличие атеросклеротического поражения БЦА ($p = 0,026$), число пораженных сосудистых бассейнов ($p < 0,001$) продемонстрировали свою статистическую значимость в отношении анализируемой конечной точки. При наличии ИМ в анамнезе риск развития фатального и нефатального инфаркта миокарда в отдаленном периоде составляет 18%, при отсутствии отягощающего анамнез критерия – 7%. Отмечено, что по мере увеличения количества пораженных сосудистых бассейнов – представленный риск возрастал, так при вовлечении в патологический процесс двух сосудистых бассейнов риск развития фатального и нефатального инфаркта составлял 12%, при наличии атеросклеротического стеноза в области четырех сосудистых регионов – 29%. При этом обращал на себя внимание тот факт, что конкретные комбинации сосудистого поражения свою статистическую значимость не продемонстрировали.

В ходе логистического регрессионного анализа установлено, что такие комбинации факторов, как «длительность СД, лет + ИМ в анамнезе» ($p = 0,030$), «наличие ХСН + длительность СД, лет» ($p = 0,049$), «значение ФВ, % + ИМ в анамнезе» ($p = 0,0006$), «число пораженных сосудистых бассейнов + наличие ХСН» ($p < 0,001$), «число пораженных сосудистых бассейнов + ИМ в анамнезе» ($p < 0,001$), влияли на риск развития фатальных и нефатальных случаев ИМ у пациентов исследуемой группы.

Составленная номограмма с использованием такой комбинации факторов, как «число пораженных сосудистых бассейнов + ИМ в анамнезе» установила, что при условии наличия поражения двух сосудистых бассейнов и ИМ в анамнезе риск развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта составил 19%, у лиц без ИМ – 8%. Или же при атеросклеротическом поражении четырех сосудистых бассейнов при условии отягощенного анамнеза – вероятность риска достигала 56%, при отсутствии ИМ в анамнезе – 24% (рисунок 2).

		Число пораженных сосудистых бассейнов				
		0	1	2	3	4
ИМ в анамнезе	нет	3	8	13	18	24
	есть	8	19	31	42	56

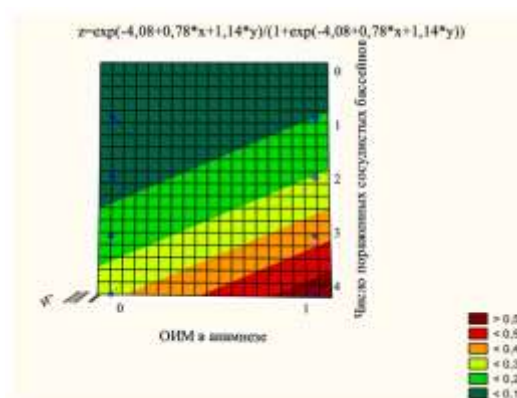


Рисунок 2 – Номограмма оценки риска развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда в отдаленном периоде в зависимости от наличия эпизода инфаркта миокарда в анамнезе и числа пораженных сосудистых бассейнов

Оценка особенностей развития фатальной и нефатальной сердечной недостаточности у пациентов с периферическим атеросклерозом. Анализ вероятности развития фатальной и нефатальной сердечной недостаточности продемонстрировал, что такие факторы, как величина ФВ, % ($p = 0,040$), значение основания аорты, мм ($p = 0,049$), степень атеросклеротического поражения ствола ЛКА, % ($p = 0,013$) и степень тяжести стеноза ЗБВ, % ($p = 0,048$) оказывали влияние на риск развития обсуждаемой конечной точки в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом.

На основе полученных данных была составлена номограмма оценки риска развития СН. Так, при значении ФВ – 50% – риск развития сердечной недостаточности составил 7%, при величине ФВ – 30% риск был равен 17%. При стенозе ствола ЛКА – 50%, вышеописанный риск составил – 4%, при

том, что, если у пациента верифицировано атеросклеротическое поражение ЛКА 60% – вероятность развития неблагоприятного исхода была равна 1%. При наличии стеноза ЗБВ 70% вероятность неблагоприятного прогноза составила 3%, а при поражении 90% – 9%.

С использованием логистического регрессионного анализа были определены комбинации факторов, оказывающих патологическое влияние на отдаленный прогноз у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, а, именно «ФВ, % + основание аорты, мм» ($p = 0,025$), «ствол ЛКА, % + ФВ, %» ($p = 0,002$), «ЗБВ, % + ФВ, %» ($p = 0,046$). При верификации у пациента значения ФВ 60 % и наличии атеросклеротической бляшки в области ЗБВ, равной 80%, риск развития СН составил 24% в то время, как при окклюзии сосуда – 33%. При наличии окклюзии ЗБВ и величины ФВ 40% представленный риск составил 50%, а при значении ФВ 30% – 68%.

В отношении конечной точки «фатальная сердечная недостаточность» свою статистическую значимость продемонстрировали следующие факторы: возраст дебюта АГ, лет ($p = 0,020$), наличие в анамнезе ХСН ($p = 0,020$), размер ЛП мм ($p = 0,025$), степень стенозирования ЗБВ, % ($p = 0,038$), наличие атеросклеротического поражения в области ЗЖМВ ($p = 0,002$), количество пораженных сосудистых бассейнов ($p = 0,044$). В ходе двухфакторного логистического регрессионного анализа установлена комбинация факторов «число пораженных сосудистых бассейнов + ЛП, мм» ($p = 0,012$), оказывающая влияние на вероятность развития фатальной СН.

Оценка особенностей развития фатальных и нефатальных случаев хронической болезни почек у пациентов с периферическим атеросклерозом. Анализ вероятности развития фатальных и нефатальных случаев ХБП продемонстрировал, что такие факторы, как длительность СД, лет ($p = 0,005$), возраст ОНМК ($p = 0,03$), значение КДО, мл ($p = 0,042$), значение креатинина, мкмоль/л ($p = 0,008$), ранги ХБП ($p < 0,001$), значение мочевины, ммоль/л ($p = 0,021$), значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м², (MDRD), мл/мин/1,73м² ($p < 0,001$), значение длины левой почки, мм ($p = 0,011$), наличие нефросклероза ($p = 0,046$), поражение одной КА ($p = 0,044$), поражение

дистальной ПКА ($p = 0,002$), поражение ЗМЖВ ($p = 0,005$), наличие стеноза ПА ($p < 0,001$), наличие атеросклеротического поражения одной ПА ($p = 0,002$) и стеноза двух ПА ($p = 0,002$), поражение левой ПА в условиях двустороннего стеноза, % ($p = 0,01$) подтвердили свою статистическую значимость в отношении обсуждаемой конечной точки.

На основе составленной номограммы отмечено, что факт наличия атеросклеротического поражения КА увеличивал неблагоприятный прогноз у пациентов обсуждаемой клинической группы до 6%, при этом при стенозе проксимальной ПКА риск равен 9%, а при атеросклеротическом поражении ЗМЖВ – 18%. При наличии у пациента стеноза ПА риск развития фатальных и нефатальных случаев ХБП составлял 11%, а при условии отсутствия патологии – 1%. При верификации атеросклеротического поражения двух ПА вероятность события достигала 21%, в случае одностороннего стеноза ПА – 2%. При наличии у пациента атеросклероза артерии ЛП 50% в условиях двустороннего процесса риск развития фатальных и нефатальных случаев ХБП был равен 10%, а при стенозе, например, 70% – 23%.

Проведенный с целью оценки качества и информативности полученных моделей прогнозирования фатальных и нефатальных случаев ХБП ROC-анализ позволил установить, что наиболее эффективные модели представлены следующими факторами: длительность СД, лет (значение AUC 0,99 при чувствительности 99% и специфичности 99%), возраст дебюта ОНМК (значение AUC 0,94 при чувствительности 88% и специфичности 99%). Качество модели, оцененное, как очень хорошее получено у таких признаков, как: уровень мочевины, ммоль/л (значение AUC 0,80 при чувствительности 85% и специфичности 90%), значение СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73м² (значение AUC 0,82 при чувствительности 80% и специфичности 80%), СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м² (значение AUC 0,81 при чувствительности 80% и специфичности 78%) и наличие стеноза почечной артерии (значение AUC 0,85 при чувствительности 80% и специфичности 83%).

Установлено, что такие комбинации признаков, как «значение СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73м² + наличие нефросклероза» ($p = 0,0008$), «наличие атеросклеротического поражения ЗМЖВ + поражение левой ПА в условиях

двустороннего стеноза, %» ($p = 0,017$) влияли на обсуждаемую конечную точку. При помощи полученных уравнений логистической регрессии были разработаны оригинальные номограммы оценки риска развития фатальных и нефатальных случаев ХБП в зависимости от комбинаций факторов (рисунок 3).

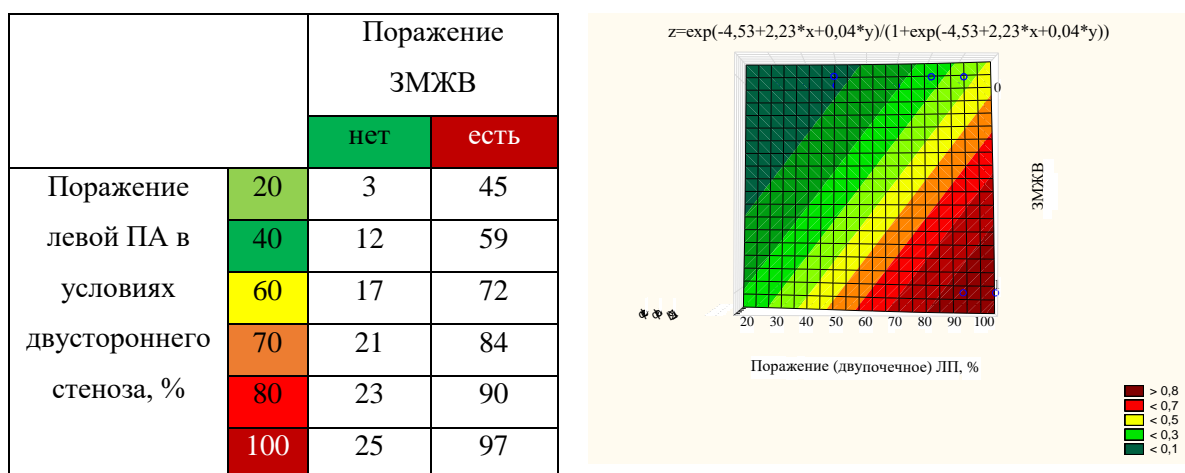


Рисунок 3 – Номограмма оценки риска развития фатальных и нефатальных случаев хронической болезни почек в отдаленном периоде в зависимости от степени поражения левой почечной артерии в условиях двустороннего стеноза, % и наличия поражения задней межжелудочковой ветви

Отмечено, что в случае атеросклеротического поражения ЗМЖВ и при стенозе левой ПА 60% в условиях двустороннего стеноза представленный риск развития неблагоприятных событий равен 72%, а при отсутствии стеноза ЗМЖВ, но при наличии стеноза ПА аналогичной степени выраженности риск развития фатальных и нефатальных случаев ХБП был существенно ниже и составил 17%. В случае верификации окклюзии артерии левой ПА у пациента с двусторонним атеросклеротическим поражением и стеноза ЗМЖВ отдаленный прогноз максимально неблагоприятен и равен 97%.

Клинико-инструментальные характеристики эндотелиальной функции у пациентов с периферическим атеросклерозом. Проведенный анализ с помощью аппаратно-диагностического комплекса “Ангиоскан”, направленный на оценку параметров эндотелиальной функции,

продемонстрировал статистически значимую разницу при сравнении следующих показателей – AIp-индекс увеличения, который у пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов составил $27,4 \pm 18,2\%$, а у лиц контрольной группы – $8,9 \pm 6,4\%$ ($p < 0,001$). При этом для лиц в возрасте 60 лет интервал представленного показателя располагается в диапазоне $7,53\% - 47,67\%$. У пациентов как первой, так и второй группы исследования обсуждаемый параметр был в пределах нормальных значений, при этом в группе лиц с атеросклерозом различных сосудистых регионов среднее значение было достоверно выше. Анализ полученного фактического материала продемонстрировал статистически значимую разницу при оценке расчетного индекса аугментации, так, у лиц первой группы он составил $25,0 [18,2;27,4] \%$, в контрольной группе – $11,5[5,2;13,3] \%$ ($p < 0,001$)

В процессе сканирования выполнялся анализ различных типов пульсовых волн. Тип С, как правило, диагностируется у лиц с сохранностью эластичности стенки без значимой сердечно-сосудистой патологии. У пациентов с наличием атеросклеротического стеноза в различных сосудистых регионах обсуждаемый параметр был зафиксирован в $10,0 [0;15] \%$ случаев ($p < 0,001$). Волны типа А и В верифицируются у лиц старшей возрастной категории и у больных с наличием ССЗ. Тип волны А в ходе выполненного анализа установлена в $100,0 [100;100] \%$ случаев у лиц первой группы и $65,0 [55;75] \%$ случаев среди лиц группы контроля ($p < 0,001$). В отношении пульсой волны типа В получены следующие данные – $0,0[0;0]$ и $5,0[18;35] \%$ соответственно, $p < 0,001$. Наличие волн А и В типа встречается при нарушении диастолического расслабления ЛЖ, данный факт сопровождается снижением ДАД и ростом центрального пульсового артериального давления, что оказывает непосредственное влияние на риск развития ОНМК и почечной дисфункции у больных высокого сосудистого риска. Анализируя параметр возраст сосудистой системы, было отмечено, что оцениваемый критерий был достоверно выше у больных первой группы по сравнению с пациентами из группы контроля ($76,7 \pm 11,8$ и $58,2 \pm 6,4$ лет соответственно $p < 0,001$). В ходе анализа параметра RI, % получена

статистически значимая разница между полученными значениями (50,2 [29,2;80,0] % и 29,6 [24,7;36,5] %, $p = 0,002$).

Следует отметить, что в норме представленный показатель не превышает 30%, а повышение его значения свидетельствует об увеличении жёсткости крупных резистивных сосудов. Проведенная в ходе работы окклюзионная проба позволила оценить критерий индекс окклюзии по амплитуде, который составил $1,32 \pm 0,63$ $2,44 \pm 0,47$, $p < 0,001$, соответственно. При отсутствии дисфункции эндотелия данный параметр должен быть более 2,0, что зафиксировано у лиц контрольной группы. В то время, как у пациентов с поражением различных сосудистых регионов обсуждаемый параметр был ниже указанного значения. Параметр сдвиг фаз между каналами расценивается, как вариант нормы при отставании более 10 мсек. У пациентов первой группы диагностировано значение (8,0 [4 ;10,6], в то время, как у пациентов группы контроля $10,9$ [10;11,7], $p < 0,001$).

Разработка калькулятора сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у пациентов с периферическим атеросклерозом с учетом модифицированных и немодифицированных факторов риска. При разработке калькулятора с помощью пошагового дискриминантного анализа выделяли комплекс факторов риска с наибольшей дискриминантной мощностью для разделения больных в зависимости от наличия или отсутствия фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Наибольшей дискриминантной значимостью по F-критерию при разделении больных в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов обладали такие показатели, как наличие гемодинамически значимого периферического атеросклероза, величина индекса атерогенности, гликированного гемоглобина, пол больных и возраст, биологический сосудистый возраст и индекс аугментации (таблица 3). Кроме того, с целью понимания какие переменные следует включать в модель для определения риска, а какие исключить из модели, использовали метод построения обобщенных линейных моделей GLM (Generalized Linear Models) с пошаговым включением предикторов.

Таблица 3 – Дискриминантная мощность показателей для разделения пациентов в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у пациентов с периферическим атеросклерозом

Показатели	Частная Лямбда Уилкса	F- критерий	p	Чувствительность
Пол	0,425	5,48	<0,001	0,67
Возраст, лет	0,367	4,92	<0,001	0,59
СД	0,128	1,35	0,118	0,45
НВА1С, %	0,391	7,68	<0,001	0,74
Индекс атерогенности	0,528	9,82	<0,001	0,75
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	0,117	2,05	0,231	0,42
А1р 75, %	0,241	2,28	0,095	0,39
VA, лет	0,309	6,57	<0,001	0,56
А1р, %	0,407	5,09	<0,001	0,60
Периферический атеросклероз	0,113	1,95	0,160	0,37
Гемодинамически значимый периферический атеросклероз	0,728	28,94	<0,001	0,91
Примечание. F-критерий – критерий Фишера, p – уровень достоверности, А1р 75 – индекс увеличения при ЧП = 75, VA – возраст сосудистой системы, А1р – индекс увеличения.				

Анализируя полученные статистические отчеты, принимали решение об упрощении/усложнении модели. Значимость предикторов оценивали посредством статистики Вальда и по p уровню доверительной вероятности проверки соответствующей гипотезы (менее 5%). Коэффициент множественной детерминации отражал меру зависимости риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов от предиктора при учете множества других. Скорректированный коэффициент детерминации рассчитывали с учетом числа факторов. Наиболее

выраженной прогностической значимостью для оценки определяемого в работе риска обладали такие факторы, как наличие гемодинамически значимого периферического атеросклероза, величина индекса атерогенности, гликированного гемоглобина, пол больных и возраст, биологический сосудистый возраст и индекс аугментации. Данные факторы были включены в модель.

Калькулятор оценки риска сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов был разработан с помощью метода бинарной логистической регрессии. Учитывали результаты обследования 195 пациентов с периферическим атеросклерозом, из них фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события и неблагоприятные исходы в течение трех лет развились у 45 пациентов (ранжировано, как “1”), а у 150 пациентов отсутствовали (ранжировано, как “0”). Полученное математическое выражение для расчета величины вероятности развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов имело вид:

$$Z = \frac{Z = \exp(K)}{1 + \exp(K)}$$
 где $K = -2,41 * \text{Пол} - 0,02 * \text{В} + 27,2 * \text{ГЗСт} + 0,55 * \text{ИА} + 1,21 * \text{НВА1С} + 0,25 * \text{Ап} - 0,02 * \text{ВА} - 48,03$, где Z – критерий прогноза, K – коэффициент множественной регрессии, Пол – ранг пола: 1 – мужской, 0 – женский, В – возраст пациента в годах, ГЗСт – наличие гемодинамически значимого стеноз (1/0), ИА – индекс атерогенности, НВА1С – гликированный гемоглобин, %, Ап – индекс аугментации, %, ВА – биологический сосудистый возраст в годах.

Коэффициенты и постоянная получены методом логистической регрессии при анализе результатов обследования опытной выборки из 195 пациентов. По результатам ROC анализа при превышении значения Z выше 0,29 включительно, с диагностической чувствительностью 93,75% и диагностической специфичностью 93,41% формировали вывод о высоком риске развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов. Разделительная точка для коэффициента прогноза K , равная 0,29, соответствовала максимальной диагностической чувствительности и специфичности. Площадь под кривой ROC (AUC) соответствовала $0,976 \pm 0,0155$ (доверительный интервал от 0,931 до 0,995) и свидетельствовала об отличном качестве разделения пациентов на два

класса по включенным параметрам в модели. ROC кривая статистически значимо отличалась от опорной диагональной линии ($z = 41,539$ при $p < 0,001$).

Для автоматизированного расчета индивидуального коэффициента прогноза К у пациентов и формирования заключения о выраженности риска на базе табличного процессора Excel было создано окно расчета (рисунок 4). Индивидуальные значения больного вносили в область желтого цвета и по разработанной нами формуле автоматически рассчитывали риск развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов, а также знакомилась с качественной оценкой риска.

Параметры	Ранг	Внесите данные пациента в желтую область				Критерий прогноза	Риск в %
		Коэффициенты					
Пол	1-муж, 0-жен	0	-2,41	0	7,315534	0,880	88,0
Возраст	Годы	62	-0,02	-1,24	0,8797		
Гем/зн стеноз	1/0	1	27,21	27,21			
ИА	усл.ед.	5,1	0,55	2,805			
НВА1С	%	7,5	1,21	9,075			
Ап	%	55	0,25	13,75			
VA	годы	79	-0,02	-1,58			
				-48,03			
				1,99			
Заключение:							
Риск сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов высокий							

Рисунок 4 – Окно автоматизированного расчета коэффициента прогноза риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов

Методом ROC анализа для каждого предиктора в модели были определены критические точки разделения, при превышении которых риск развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов резко повышался. Это женский пол, превышение возраста выше 62 лет, наличие гемодинамически значимого периферического атеросклероза, величина индекса атерогенности выше 5,1, гликированного гемоглобина выше 7,5%, биологического сосудистого возраста выше 70 лет, индекса аугментации выше 51,3% (таблица 4). Наиболее высокой способностью к модификации риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов выступали наличие гемодинамически значимого периферического

атеросклероза, повышение величины индекса атерогенности и гликированного гемоглобина.

Апробация калькулятора на изучаемой выборке пациентов показала, что среди 45 пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми событиями и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде у 42 больных риск был высоким, а среди пациентов с отсутствием сосудистых событий низкий риск подтвердился у 146 из 150 человек. Такое распределение показателей определило следующие параметры диагностической информативности: диагностическая чувствительность – 85,5%, диагностическая специфичность – 96,7%, диагностическая точность – 94,3%, положительное предсказательное значение – 90,32%, отрицательное предсказательное значение – 95,65%.

Таблица 4 – Разделительные уровни для предикторов модели, сопряженные с резким повышением риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов

Предиктор	Показатели				
	cut-off	ДЧ	ДС	AUC	p
Пол	жен	84,2	86,3	0,803 ±0,004	0,002
Возраст, лет	62	78,3	72,1	0,783±0,005	0,006
Гемодинамически значимый периферический атеросклероз	1	91,2	89,5	0,894±0,003	<0,001
ИА	5,1	85,6	82,3	0,805±0,006	<0,001
HbA1C, %	7,5	81,2	80,8	0,794±0,004	<0,001
Alp, %	51,3	78,6	72,9	0,754±0,007	0,007
VA, лет	70	80,5	86,7	0,812±0,008	<0,001
Примечание. Alp – индекс увеличения, VA – возраст сосудистой системы, cut-off – точка отсечения, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой, p – уровень достоверности.					

Полученные результаты наглядно демонстрируют возможность применения разработанного калькулятора в реальной клинической

практике для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Изучение особенностей моделирования атеросклероза на примере экспериментальной группы с использованием современных методов визуализации. Продолжительность эксперимента составила 6 месяцев (180 дней), спустя определенные в работе точки были проанализированы полученные данные пяти экспериментальных групп. Все животные на протяжении первого месяца находились на стандартном рационе. Далее первая группа была выведена из эксперимента, в последующем вторая, третья и четвертая экспериментальные группы были переведены на гиперлипидемическую диету, при этом пятая группа крыс линии Wistar получала исключительно стандартный корм.

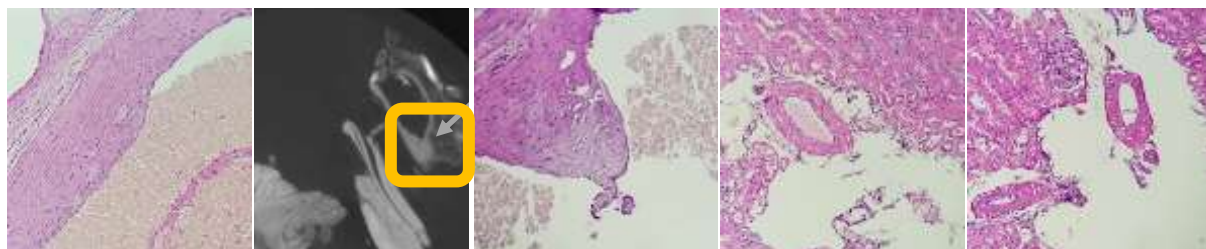
С учетом, что анализ полученных данных первой группы (контрольной) осуществлялся на начальном этапе и диета представленной группы животных не предполагала никаких вмешательств, вполне обоснованным представлялось, что полученные данные полностью соответствовали варианту физиологической нормы.

Исходя из проведенного гистопатологического анализа, отмечено отсутствие характерных для атеросклеротического процесса изменений как у второй, так и у третьей группы, содержащейся на гиперлипидемической диете. Образцы пятой группы, содержащейся на стандартном рационе, также не продемонстрировала патологических изменений в ходе анализа.

Пятая группа содержалась на гиперлипидемической диете в течение максимального срока, выделенного в эксперименте – 5 месяцев.

Анализ гистопатологической картины образцов пятой группы крыс линии Wistar позволил установить, что в области грудного отдела аорты были верифицированы следующие особенности: интима выстлана сохранным пластом эндотелиальных клеток. При этом установлено наличие следующих очаговых дистрофических изменений – набухание, разволокнение коллагеновых волокон в области соединительной ткани подэндотелиального слоя и внешней трети средней оболочки, визуализирован нарушенный ход эластических мембран. Отмечена очаговая трансформация ГМК в «пенистые» клетки (рисунок 5).

Данные, свидетельствующие о состоянии аортального клапана, наглядно показали, что интима выстлана сохранным пластом эндотелиальных клеток. Базальная мембрана, подэндотелиальная соединительная ткань без признаков дистрофических изменений.



(а) (б) (в) (г) (д)

Рисунок 5 – Грудной отдел аорты, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$ (четвертая группа) (а), грудной отдел аорты-данные микрокомпьютерной томографии (б), аортальный клапан, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$ (четвертая группа) (в), почечные артерии, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$ (г, д)

Визуализация почечных артерий позволила зафиксировать вариант нормы во всех образцах обсуждаемой экспериментальной группы.

Финальным этапом явился анализ образцов, полученных в процессе выполнения микрокомпьютерной томографии, продемонстрировавший аналогичные изменения в органах экспериментальных групп. Подтверждено, что патологические изменения верифицированы только в области грудного отдела аорты пятой группы крыс.

Таким образом, в ходе эксперимента, направленного на моделирование периферического атеросклероза и использование современных методов визуализации, нам удалось установить характерные атеросклеротические изменения только в области грудного отдела аорты, в других исследуемых органах изменений отмечено не было.

Использование метода микрокомпьютерной томографии в процессе исследования продемонстрировало ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами, а, именно, значительно уменьшился процент

вероятности обнаружения артефактов в связи с применением новейшего программного обеспечения.

Установлено, что микрокомпьютерная томография является удобным и надежным инструментом для наглядной оценки и может быть с успехом использована в экспериментальных моделях, в том числе атеросклеротического генеза, обеспечивая непосредственную связь между полученными данными гистопатологического анализа.

ВЫВОДЫ

1. Поражение двух сосудистых бассейнов встречалось у 32% пациентов, при этом наиболее распространенной была комбинация «коронарные артерии и почечные артерии» – 15,9%. Атеросклеротический стеноз трех сосудистых регионов наблюдался у 16,6% больных, при этом у 14,8% пациентов отмечалось сочетание «коронарные артерии, брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей». Поражение четырех сосудистых бассейнов, представляющее комбинацию «коронарные артерии, брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей, почечные артерии», верифицировано у 1,2% пациентов.

2. Количество пораженных сосудистых бассейнов оказывало статистически значимое влияние на риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Так, при наличии атеросклеротического поражения двух сосудистых бассейнов вероятность неблагоприятного отдаленного прогноза возрастала в 1,6 раза, трех сосудистых бассейнов – в 2,4 раза по сравнению с группой пациентов с монопоражением.

3. При атеросклеротическом поражении общей сонной артерии справа или левой позвоночной артерии или левой подключичной артерии вероятность развития фатальных и нефатальных случаев инсульта возникала с одинаковой частотой (23, 24, 25% соответственно), при этом у пациентов с периферическим атеросклерозом наружной сонной артерии справа сосудистый эпизод возникал чаще – в 33% случаев.

4. Риск развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда возрастал по мере увеличения количества пораженных сосудистых бассейнов: при атеросклеротическом стенозе двух сосудистых

регионов вероятность развития сосудистого события увеличивалась в два раза, при поражении четырех сосудистых бассейнов риск события возрастал в 4,8 раза по сравнению с группой пациентов с поражением одного сосудистого региона.

5. Риск развития фатальной сердечной недостаточности (как причина летального исхода) у пациентов с периферическим атеросклерозом находился в обратной зависимости от количества пораженных сосудистых регионов: при атеросклеротическом стенозе одного сосудистого бассейна вероятность развития события увеличивалась в два раза по сравнению с группой пациентов с поражением трех сосудистых регионов.

6. Мультифокальность атеросклеротического поражения повышала вероятность развития хронической болезни почек, достигая 72% при наличии атеросклеротического поражения задней межжелудочковой ветви и гемодинамически значимого стеноза левой почечной артерии в условиях двустороннего стеноза почечных сосудов.

7. Разработанный калькулятор оценки риска развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов с использованием таких факторов, как пол, возраст, наличие гемодинамически значимого периферического атеросклероза, индекс атерогенности, уровень гликированного гемоглобина, значение индекса аугментации, биологический сосудистый возраст, позволяет с высокой точностью оценить вероятность развития неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с периферическим атеросклерозом.

8. При моделировании экспериментального атеросклероза у крыс линии Wistar с помощью атерогенной диеты не удалось воспроизвести модель периферического атеросклероза, что доказано при помощи современного и надежного метода микрокомпьютерной томографии, позволяющего с высокой точностью судить о деталях проводимого эксперимента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам высокого сердечно-сосудистого риска с наличием показаний для проведения коронароангиографии целесообразно выполнение ультразвукового исследования периферических артериальных

бассейнов с целью оценки риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Наличие атеросклеротического поражения периферических артерий рекомендовано рассматривать как предиктор неблагоприятного отдаленного прогноза на фоне высокой сосудистой коморбидности с учетом 80% риска при одновременном поражении коронарных артерий, брахиоцефальных артерий и почечных артерий.

2. Выполнение коронароангиографии пациентам с наличием атеросклеротического стеноза почечных сосудов позволяет повысить эффективность оценки развития фатальных и нефатальных случаев хронической болезни почек. При визуализации патологического процесса коронарных артерий у пациентов со стенозом почечных артерий, комбинацию «поражение задней межжелудочковой ветви и поражение левой почечной артерии в условиях двустороннего стеноза» рассматривать как максимально прогностически неблагоприятную. Учитывать, что при наличии окклюзии артерии левой почки в условиях двустороннего процесса риск неблагоприятного отдаленного прогноза составляет 97%.

3. Рекомендовано введение в практику работы профильных лечебно-профилактических учреждений разработанного калькулятора оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Калькулятор является удобным и простым алгоритмом для практического применения и позволяет с высокой точностью оценить вероятность развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Терентьев, В.П. Пациент с мультифокальным атеросклерозом: фокус на реальную клиническую практику / В.П. Терентьев, Н.Д. Кобзева // Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Москва, 2021. – С. 91–108.

2. Кобзева, Н.Д. Особенности влияния поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом / Н.Д. Кобзева, В.Д. Олейникова // Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Москва, 2021. – С.117.

3. **Кобзева, Н.Д.** Особенности влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития фатальных и нефатальных событий в отдаленном периоде / Н.Д. Кобзева // **Терапия.** – 2021. – № 8 – С. 70 – 75. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.70-75>
4. **Кобзева, Н.Д.** Особенности развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у больных с периферическим атеросклерозом / Н.Д. Кобзева // **Медицинский альманах.** – 2021. – № 4 – С. 42 – 47. URL: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/веб-4-69-2021.pdf>
5. **Кобзева, Н.Д.** Особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Н.Д. Кобзева // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2021. – № 4 – С. 21 – 24. URL: https://www.tyumsmu.ru/upload/iblock/9ac/MNIOU-2021_4-t.22_-108_.pdf
6. **Кобзева, Н.Д.** Пути оптимизации прогнозирования фатальных и нефатальных случаев инсульта у больных с периферическим атеросклерозом / Н.Д. Кобзева, А.И. Мартынов, В.П. Терентьев // **Терапия.** – 2022. – № 1 – С. 21 – 27. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1.21-27>
7. **Кобзева, Н.Д.** Особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов / Н.Д. Кобзева // **Медицинский альманах.** – 2022. – № 1 – С. 29 – 36. URL: <https://medalmanac.ru/2022/04/08/№-1-70-2022/>
8. **Кобзева, Н.Д.** Особенности взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с клиническими показателями у пациентов с периферическим атеросклерозом / Н.Д. Кобзева // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2022. – № 2 – С. 124 – 128. URL: https://www.tyumsmu.ru/upload/iblock/648/wixmccda666f5z6ejwx5qx6bzgyn377x/MNIOU-2022_2-t.23_-110_.pdf
9. **Кобзева, Н.Д.** Современные подходы к визуализации на примере экспериментальной модели атеросклероза / Н.Д. Кобзева, Иг.В. Попов, Е.В. Садырин, А.Л. Николаев, А.М. Ермаков // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2022. – № 2. – С. 90 – 93. URL: https://www.tyumsmu.ru/upload/iblock/648/wixmccda666f5z6ejwx5qx6bzgyn377x/MNIOU-2022_2-t.23_-110_.pdf
10. Kobzeva N., Oleynikova V. et al. Features of the development of fatal and non fatal vascular events in patients with multifocal atherosclerosis, *EJCRIM* 2022;9 (S1) P. 86-87, DOI:10.12890/2022_V9Sup1

11. **Кобзева, Н.Д.** Прогнозирование риска развития инфаркта миокарда у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде / Н.Д. Кобзева, А.И. Мартынов, В.П. Терентьев // **Терапия.** – 2022. – № 5 – С. 39 – 46. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.5.39-46>

12. **Кобзева Н.Д.,** Терентьев В.П., Батюшин М.М. База данных оптимизации прогнозирования фатальных и нефатальных сосудистых событий у больных с периферическим атеросклерозом. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022620869 от 19.04.2022 Бюл. № 4.

13. **Кобзева Н.Д.,** Олейникова В.Д. База данных прогнозирования вероятности развития нефатальных случаев инфаркта миокарда у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Свидетельство о регистрации базы данных RU2022621205 от 26.05.2022 Бюл. № 6.

14. **Кобзева Н.Д.** База данных анализа вероятности развития нефатальных сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом - результаты проспективного наблюдения. Свидетельство о регистрации базы данных RU2022621804 от 21.07.2022 Бюл. № 8.

15. **Кобзева Н.Д.** База данных анализа вероятности развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с атеросклерозом различных сосудистых комбинаций. Свидетельство о регистрации базы данных RU2022621877 от 01.08.2022 Бюл. № 8.

16. **Кобзева, Н.Д.** Особенности развития хронической болезни почек в отдаленном периоде у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Н.Д. Кобзева, А.И. Мартынов, В.П. Терентьев, М.М. Батюшин // **Терапия.** – 2022. – № 6 – С. 34 – 40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.6.34-40>

17. **Кобзева, Н.Д.** Прогнозирование сосудистых событий у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: результаты 3-летнего проспективного наблюдения / Н.Д. Кобзева, В.П. Терентьев, В.Д. Олейникова // **Медицинский Совет.** – 2022. – № 17 – С.13 – 19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-13-19> (*Scopus*)

18. **Кобзева, Н.Д.** Современная модель прогностической оценки развития фатальных случаев инфаркта миокарда у пациентов с периферическим атеросклерозом / Н.Д. Кобзева, А.И. Мартынов // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2022. – № 3. – С.138 – 141. URL: https://www.tyumsmu.ru/upload/iblock/f27/mq7qfh9mylqw1ey89d03znz1uebss9f4/MNIOU-2022_3- t.23 -111 .pdf

19. **Кобзева, Н.Д.** Особенности влияния атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей на отдаленные исходы у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Н.Д. Кобзева, В.П. Терентьев // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2022. – № 3. – С. 142 – 145. URL: https://www.tyumsmu.ru/upload/iblock/f27/mq7qfh9mylqw1ey89d03znz1uebss9f4/MNIOU-2022_3- t.23 -111 .pdf
20. **Кобзева, Н.Д.** Современные подходы прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом / Н.Д. Кобзева // **Медицинский альманах.** – 2022. – № 3– С.57 – 63. URL: <https://medalmanac.ru/2022/10/27/№-3-72-2022/>
21. **Кобзева, Н.Д.** Особенности прогнозирования сердечной недостаточности у пациентов с периферическим атеросклерозом в течение трехлетнего проспективного наблюдения / Н.Д. Кобзева, В.П. Терентьев, В.Д. Олейникова // **Архив внутренней медицины.** – 2022. – № 5– С. 380 – 388. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-380-388> (*Scopus*)
22. **Кобзева, Н.Д.** Особенности прогнозирования фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде / Н.Д. Кобзева, А.И. Мартынов // **Медицинский Совет.** – 2022. – № 23 – С. 373 – 379. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-373-379> (*Scopus*)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ПКА – подколенная артерия
АНК – артерии нижних конечностей	ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
БЦА – брахиоцефальные артерии	САД – систолическое артериальное давление
ВСА – внутренняя сонная артерия	СД – сахарный диабет
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ЗБВ – задняя боковая ветвь	СН – сердечная недостаточность
ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка	УЗИ – ультразвуковое исследование
ИА – индекс атерогенности	ТГ – триглицериды
ИМ – инфаркт миокарда	ТИА – транзиторная ишемическая атака
КА – коронарная артерия	УЗИ – ультразвуковое исследование

КДО – конечный диастолический объем	УЗТС – ультразвуковое триплексное сканирование
КТ – компьютерная томография	ФВ – фракция выброса
ЛКА – левая коронарная артерия	ФК – функциональный класс
ЛП – левая почка	ФПГ – фотоплетизмограмма
НСА – наружная сонная артерия	ФР – фактор риска
НФСС – нефатальные сосудистые события	ФСС – фатальные сосудистые события
ОВ – огибающая ветвь	ХБП – хроническая болезнь почек
ОИМ – острый инфаркт миокарда	ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	ХНМК – хроническая недостаточность мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерия	ХС-ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности
ОХС – общий холестерин	ХС-ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности
ПА – почечная артерия	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ПБА – поверхностная бедренная артерия	ЧП – частота пульса
ПББА – передняя большеберцовая артерия	ЧСС – частота сердечно-сосудистых сокращений
ПД – пульсовое давление	ЭКГ – электрокардиография
ПКА – правая коронарная артерия	Эхо-КГ – эхокардиография

Кобзева Наталия Дмитриевна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С
ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Омск 2024
