

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ЛАГУТЧЕВ В.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии*

Резюме. С целью прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) проведено пятилетнее динамическое наблюдение за 48 пациентами (все мужчины), страдающими ОАНК, в возрасте $53,11 \pm 5,47$ лет, и 20 практически здоровыми мужчинами (средний возраст $47,70 \pm 7,33$ года).

У пациентов с ОАНК в 50% случаев за пятилетний период развиваются клинические манифестации атеросклероза других локализаций. Для предсказания вероятности развития сосудистой катастрофы у больных ОАНК наибольшее значение имеет уровень ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, С-РБ и инфицированность *Chlamydomphilia pneumoniae* и *Virus herpes simplex II*.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, холестериновый профиль, *Chlamydomphilia pneumoniae*, *Virus herpes simplex II*.

Abstract. With the purpose of prognosing individual risk of cardiovascular events development in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs arteries (OALL) five-year dynamic observation of 48 patients (all males) at the age of $53,11 \pm 5,47$ years, suffering from OALL and 20 practically healthy men (mean age $47,70 \pm 7,33$ years) was made.

In patients with OALL in 50% of cases during five years' period clinical manifestations of atherosclerosis of other localizations develop. To prognose the probability of vascular accident development in patients with OALL, the level of HDL-C, VLDL-C, C-rp and the presence of *Chlamydomphilia pneumoniae* and *Virus herpes simplex II* are of the greatest value.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей находится на первом месте среди заболеваний периферических артерий атеросклеротического генеза [1]. Известно, что у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей преобладает доброкачественный характер течения перемежающейся хромоты и прогноз для большинства из них в отношении сохранения нижних конечностей благоприятен [2, 3].

Прогноз жизни и состояния данной категории больных определяется возникновением или прогрессированием клинической манифестации распространенного атеросклеротического поражения коронарных, мезентеральных и мозговых артерий [4-7]. По данным [8], у 60-70% пациентов с ОАНК зарегистрировано поражение коронарных артерий и сосудов головного мозга [9, 10]. Все эти заболевания обладают общностью факторов риска, патогенеза и клинических проявлений.

Ранняя диагностика этиологических факторов, стадии развития, патогенетических

Адрес для корреспонденции: 2210032, г. Витебск, ул. Чкалова, 32-6-192. Тел.: 8 (0212) 22-77-93 - Лагутчев В.В.

механизмов, ответственных за формирование атеросклеротического поражения и его клинической манифестации любой другой локализации у пациентов с ОАНК может способствовать снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время недостаточно изучена ассоциация каждого из вышеуказанных факторов с сочетанным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и коронарных, мозговых артерий, артерий брюшной полости.

Цель – оценить индивидуальный риск развития неблагоприятного прогноза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с учетом изменений функционирования липидтранспортной системы и инфицированности *Chlamydia pneumoniae* и *Virus herpes simplex II* типа.

Методы

Проведено пятилетнее динамическое наблюдение за 48 пациентами (все мужчины) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст $53,11 \pm 5,47$ лет, длительность заболевания – $5,82 \pm 2,65$ года. Из них 7 человек с I степенью хронической артериальной недостаточности (ХАН), 24 – со II степенью, 17 – с III степенью. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст $47,70 \pm 7,33$ лет. Кратность обследования 1 раз в год. При динамическом наблюдении оценивали “конечные точки” или неблагоприятные исходы за пять лет наблюдения. За неблагоприятный исход принимались следующие клинические проявления: документированный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения (ФК II-III), подтвержденный ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, тромбоз мезентериальных сосудов и тромбоз и/или полная окклюзия артерии нижней конечности с последующей ампутацией ноги. Данные сопоставлялись с контрольной группой. Специализированного лечения, кроме того, что получали пациенты по месту основного обслуживания, пациентам не назначалось.

Ни у одного обследуемого на момент включения в исследование не зарегистрировано нарушение мозгового кровообращения в виде ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, ишемической болезни сердца, хронической абдоминальной ишемии, тромбоза мезентериальных сосудов и ампутации нижних конечностей.

Всем больным выполнено исследование липидного состава сыворотки крови, определение уровня С-реактивного белка (С-РБ) и молекул адгезии эндотелиальных клеток (sVCAM-1). Материалом для исследования явилась сыворотка крови, полученная после 12-часового голодания. Для определения содержания уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Cormay». В присутствии ионов марганца методом преципитации гепарином получали липопротеины высокой плотности и определяли содержание холестерина в них. Стандартными расчетными методами определяли количество холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП).

Уровень С-РБ, sVCAM-1 определяли иммуноферментным методом. Для определения уровня С-РБ использовался количественный набор Cormay CRP (Польша), для определения количества молекул адгезии sVCAM-1 в сыворотке крови – набор sVCAM-1 (Bender MedSystems, Австрия).

Всем пациентам выполнено определение антител (АТ) к *Chlamydia pneumoniae* (С.pn), *Virus herpes simplex II* (HSV-II) с использованием иммуноферментных методов: АТ класса IgM и IgG к антигенам С.pn (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), суммарных АТ к HSV-II («Герпес-скрин», «Биосервис», Россия).

Математическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ «Statistica 6.0». Расчетные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Использовались пошаговый дискриминантный анализ и логистическая регрессия, коэффициент несогласия или отно-

шение шансов (odds ratio — OR) с 95% ДИ, рассчитываемый по четырехпольной таблице сопряженности для анализа связи качественных изменений. Относительный риск (ОР) вычисляли по формуле:

$$OR = \{ЛП / (ИП + ЛП)\} / \{ИО / (ИО + ЛО)\};$$

где ЛП – число ложноположительных прогнозов;

ИП – число истинно положительных прогнозов;

ИО – число истинно отрицательных прогнозов;

ЛО – число ложноотрицательных прогнозов.

Для оценки статистической достоверности ОР рассчитывали характеризующие его показатели: «разность рисков» (РР), чем выше, тем выше прогностическая ценность данного конкретного показателя, и коэффициент асимметрии (если связь полностью отсутствует, коэффициент асимметрии равен единице, если имеется – значительно отличается от единицы).

$$РР = 100 * \{ (ИП / (ИП + ЛП) - ЛО / (ИО + ЛО)) \};$$

$$\text{Коэффициент асимметрии} = (ИП * ИО) / (ЛП * ЛО)$$

Для прогностического фактора (ОР) рассчитывались следующие характеристики: специфичность, чувствительность и процент пра-

вильного прогноза, данные показатели рассчитывались по формулам:

$$\text{Специфичность} = 100 * ИО / (ИО + ЛП);$$

$$\text{Чувствительность} = 100 * ИП / (ИП + ЛО);$$

$$\text{Доля правильного прогноза} = 100 * (ИО + ЛП) / (ИО + ИП + ЛО + ЛП)$$

Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента для независимых выборок и двустороннему коэффициенту Фишера.

Результаты и обсуждение

При исследовании сыворотки крови обнаружено, что показатели холестерина профиля и уровень sVCAM-1 и С-РБ достоверно значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей контрольной группы (табл. 1).

На момент окончания наблюдения серопозитивная реакция на АТ к HSV-II была выявлена у 33 (68,75%) пациентов ОАНК и у 9 (45%) обследованных контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). Серопозитивная реакция на антихламидийные АТ класса IgM была у 1 (2,08%) человека, в контрольной группе ($n=20$) зарегистрирована не была. Антихламидийные АТ класса IgG были зарегистрированы у 29 (60,42%) больных ОАНК, что может отражать серологический ответ на перенесенную в прошлом инфекцию, в контрольной группе – у 4

Таблица 1

Показатели холестерина профиля и содержание sVCAM-1, С-РБ у обследованных, $m \pm \delta$

Показатель	Контрольная группа, $n=20$		Пациенты с ОАНК, $n=48$	
	начало исследования	окончание исследования	начало исследования	окончание исследования
ОХС, ммоль/л, $m \pm \delta$	4,63±0,48	4,74±0,46	6,62±0,91*	6,73±0,86#
ХС ЛПНП, ммоль/л, $m \pm \delta$	2,71±0,47	2,81±0,42	4,69±0,86*	4,88±0,83#
ХС ЛПВП, ммоль/л, $m \pm \delta$	1,33±0,19	1,34±0,18	1,14±0,24*	1,15±0,22#
ТГ, ммоль/л, $m \pm \delta$	1,24±0,36	1,29±0,38	1,72±0,41*	1,52±0,38#
sVCAM-1, нг/мл, $m \pm \delta$	812,24±253,4	854,14±241,5	1379,2±427,1*	1356,2±439,4#
С-РБ, мг/л, $m \pm \delta$	4,98±1,87	5,03±1,92	10,19±3,72*	9,3±3,51#

Примечание: * – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент начала исследования); # – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент окончания исследования).

Таблица 2

Инфицированность HSV-II и С.рп у обследованных, n (%)

Показатель	Контрольная группа, n=20		Больные ОАНК, n=48	
	начало исследования	окончание исследования	начало исследования	окончание исследования
АТ к HSV-II, n (%)	8 (40%)	9 (45%)	31 (64,6%)*	33 (68,8%)#
АТ класса IgM к С.рп, n (%)	–	–	–	1 (2,1%)
АТ класса IgG к С.рп, n (%)	3 (15%)	4 (20%)	25 (52,1%)*	29 (60,4%)#

Примечание: * – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент начала исследования); # – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент окончания исследования).

(20%), разница достоверна ($p < 0,05$). Титр антихламидийных АТ класса IgG 1:5 обнаружен у 8 больных ОАНК, 1:10 – у 7, 1:20 – у 8 и 1:40 – у 6 человек.

По истечении пяти лет наблюдения были получены следующие результаты. В контрольной группе из 20 человек у 2 (10%) пациентов возник неосложненный инфаркт миокарда, не приведший к гибели пациентов. В группе больных ОАНК возникли следующие заболевания (табл. 3).

У 7 пациентов сердечно-сосудистые осложнения привели к летальному исходу, у 2 больных инфаркт миокарда стал причиной смерти, у 1 – ишемический инсульт и у 1 – тромбоз мезентериальных артерий, после ампутации нижней конечности – 3 смертельных случая.

Таким образом, в 50% случаев у больных ОАНК за пятилетний период развилась клиническая манифестация атеросклероза других локализаций, приводящая в 29,1% случаев к летальному исходу.

С целью установления показателей липидтранспортной системы и инфицированности, изменения которых наиболее значимы для клинической манифестации атеросклероза у пациентов ОАНК, был проведен пошаговый дискриминантный анализ, с помощью которого были определены классифицирующие признаки, по первой дискриминантной функции (df_1) в порядке значимости – инфицированность С.рп, уровень С-РБ, инфицированность HSV-II, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП; по второй (df_2) – инфицированность HSV-II, инфицированность

Таблица 3

Распространенность сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОАНК

Показатель	Смертельный исход	всего
Контрольная группа		
инфаркт миокарда	0	2
всего	0	2
Больные ОАНК		
инфаркт миокарда	2	6
стенокардия напряжения II-III ФК		7
ишемический инсульт	1	4
ТИА		3
тромбоз ХАИ	1	4
ампутация нижней конечности	3	9
всего	7	33

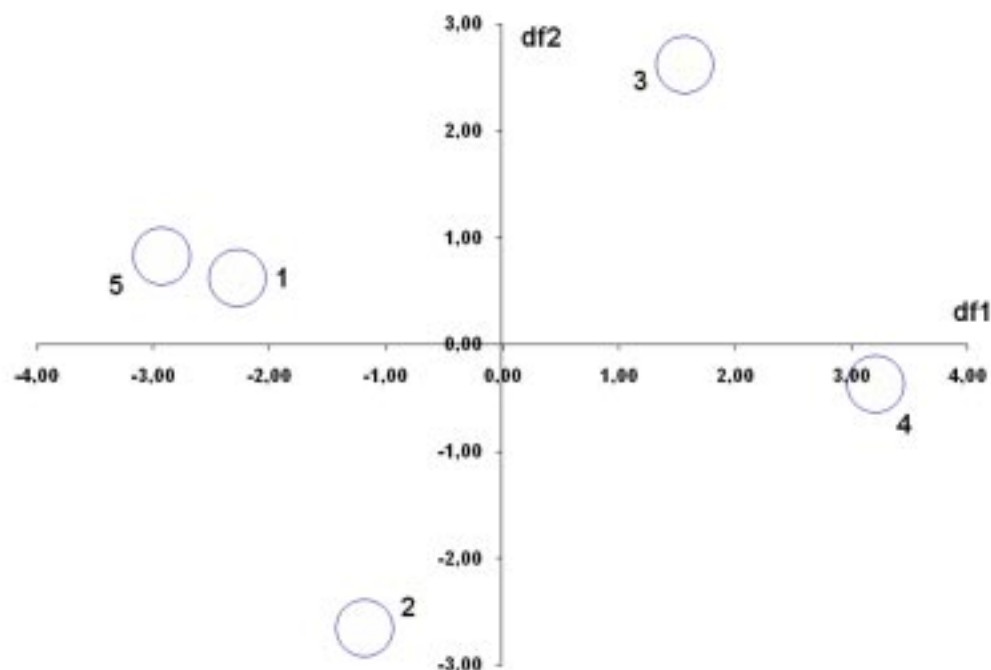


Рис. 1. Средние значения дискриминантных функций.

$$df_1 = -4,628 + 0,795 * (\text{титр С.рп}) + 0,466 * (\text{С-РБ}) + 0,361 * (\text{титр HSV2}) + \\ + 0,306 * (\text{ХС ЛПОНП}) - 0,29 (\text{ХС ЛПВП})$$

$$df_2 = 3,27 - 0,81 (\text{титр HSV2}) - 0,569 * (\text{титр С.рп}) + 0,298 * (\text{ХС ЛПВП}) - \\ - 0,166 * (\text{С-РБ}) - 0,093 * (\text{ХС ЛПОНП})$$

С.рп, уровень ХС ЛПВП, С-РБ и ХС ЛПОНП.

Полученные данные демонстрируют, что по df_1 можно было выделить четыре обособленные группы (рис. 1): 1) общая группа – здоровые лица (контрольная группа (1 группа, $n=20$) и больные ОАНК с серонегативными результатами к обоим возбудителям (5 группа, $n=7$); 2) больные ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II (2 группа, $n=12$); 3) больные ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп (3 группа, $n=8$); 4) больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям (4 группа, $n=21$).

По наличию инфицированности С.рп и HSV-II, уровню С-РБ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП наибольшие отличия от здоровых лиц и пациентов 5 группы имели больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям, а также ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп. Менее выраженные разли-

чия имели больные ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II.

По второй дискриминантной функции (df_2), для которой в качестве классифицирующих признаков оказалась инфицированность HSV-II, инфицированность С.рп и уровень ХС ЛПВП, С-РБ и ХС ЛПОНП, можно было выделить четыре группы: 1) группа, состоящая из больных ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп (3 группа), 2) общая группа – здоровые лица (1 группа) и больные ОАНК с серонегативными результатами к обоим возбудителям (5 группа); 3) больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям (4 группа); 4) больные ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II (2 группа).

По df_2 наиболее близко к показателям здоровых лиц располагались показатели больных пятой и четвертой групп, больных с серонегативными результатами к обоим возбудите-

Таблица 4

Коэффициенты соответствия логистической регрессии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Показатель	Коэффициент
Константа	- 4,628
ХС ЛПВП	- 2,390
ХС ЛПОНП	1,906
С-РБ	3,466
Титр антител к С.рп.	2,795
Титр антител к HSV-II	2,397

лям ОАНК и больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям. Максимальные отличия наблюдались у больных ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II и больных ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп.

При значении дискриминантных функций по $df_1 < 2,06$ и по $df_2 > -0,03$ обследуемый относится к группе пациентов с ОАНК с риском развития сосудистой катастрофы.

С целью выявления предикторов развития сосудистой катастрофы у больных ОАНК мы применили логистическую регрессию.

Предикторы и константа для модели: $\lambda_2(4) = 19,437$, $p < 0,0016$ – модель значима.

На основании рассчитанных коэффициентов (табл. 4) производится расчет суммы (S) по формуле при выполнении условия (табл. 5) для каждого показателя:

$$S = - \text{Константа} + 2,795 * (\text{титр С.рп.}) + 3,466 * (\text{С-РБ}) + 2,397 * (\text{титр HSV}) + 1,906 * (\text{ХС ЛПОНП}) - 2,390 * (\text{ХС ЛПВП})$$

Риск развития сосудистой катастрофы у пациентов с ОАНК рассчитывали по формуле:

$$p = \exp(S) / (1 + \exp(S))$$

Подставляя полученные коэффициенты в модель, получаем различные величины p – предсказанной вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ОАНК (табл. 6).

При коэффициенте (p) более 0,5 индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического поражения других локализаций у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей считается высоким.

Специфичность модели 77,8%, чувствительность – 94,7%, процент правильного прогноза – 89,3%.

На основании полученных данных была предпринята попытка рассчитать относительный риск (ОР) [relative risk] прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов.

Согласно полученным данным в ходе проведенного динамического наблюдения ОР неблагоприятного прогноза (развития сердечно-сосудистых осложнений у больного ОАНК) равен:

ОР = 0,47; РР = 50,36; коэффициент асимметрии = 23,56;

Таблица 5

Условия для расчета суммы (S)

	ХС ЛПВП	ХС ЛПОНП	С-РБ	АТ к HSV-II	АТ к С.рп
условие	$\leq 1,15$ ммоль/л	$\geq 0,70$ ммоль/л	$\geq 9,3$ мг/л	$\geq 1:10$ титр	$\geq 1:10$ титр

Таблица 6

Модель расчета индивидуального риска

ХС ЛПВП ≤1,15	ХС ЛПОНП ≥0,70	С-РБ ≥9,3	АТ к HSV-II ≥10	АТ к С.рп ≥10	сумма	р
1	1	1	1	1	3,546	0,972
1	1	1	0	1	1,149	0,759
1	1	1	1	0	0,751	0,679
1	0	1	0	1	-0,757	0,319
0	1	1	1	1	5,936	0,997
0	0	0	0	1	-1,833	0,138
0	0	0	1	1	0,564	0,637
0	1	1	1	1	5,936	0,997

Для данного рассчитанного показателя ОР: специфичность = 60,32%; чувствительность = 93,94%; доля правильного прогноза = 55,36%.

Заключение

1. У больных ОАНК в 50% случаев за пятилетний период развивается клиническая манифестация атеросклероза других локализаций.

2. Для предсказания вероятности развития сосудистой катастрофы у больных ОАНК наибольшее значение имеет уровень ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, С-РБ и инфицированность *Chlamydia pneumoniae* и *Virus herpes simplex II*.

3. У пациентов с ОАНК существует высокий относительный риск развития (ОР=0,47) сосудистой катастрофы, приводящей в 29% к летальному исходу.

Таким образом, пятилетняя выживаемость у пациентов с ОАНК при наличии изменений функционирования липидтранспортной системы, инфицированности *Chlamydia pneumoniae* и/или *Virus herpes simplex II* и высокого уровня С-РБ составляет 71%.

Литература

1. Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 640 с.
2. Dormandy, J.A. // J. Cardiovasc. Surg. / J.A. Dormandy

- [et al.] – 1989. Vol. 30. – P. 50-57.
3. Regensteiner, J.G. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. / J.G. Regensteiner, W.R. Hiatt // American Journal of Medicine. – 2002. – 112 (1): – P. 49-57.
4. Menke A. Relation of borderline peripheral arterial disease to cardiovascular disease risk. / A. Menke [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006; 98: 9: – С. 1226-1230.
5. Абалмасов, К.Г. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей / К.Г. Абалмасов [и др.]. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004; 10: 2: – С. 8-13.
6. Комаров, А.Л. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Анализ результатов проспективного наблюдения / А.Л. Комаров [и др.]. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000; 6: 2: – С. 9-18.
7. Савельев, В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – М: Медицина, 2002.
8. Кошкин, В.М. // Ангиол. и сосуд. хир. / В.М. Кошкин, Ю.М. Стойко. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 132-135.
9. Белов, Ю.В. Диагностика и хирургическое лечение ишемической болезни сердца у больных окклюзирующими поражениями артерий нижних конечностей / Ю.В. Белов, В.С. Горюнов, И.С. Аслибекян // Хирургия. – 1992. – С. 5-6; С. 52-56.
10. Белов, Ю.В. Хирургическое лечение больных с множественными поражениями артерий нижних конечностей / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, А.П. Генс // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8. N 1. – С. 72.

Поступила 10.01.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.