

Результати тривалого спостереження хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок



В. Й. Целуйко¹, О. Д. Ярова^{1,2}

¹ Харківська медична академія
післядипломної освіти

² Сумський обласний кардіологічний диспансер

Мета роботи — дослідити чинники, що впливають на характер перебігу захворювання та віддалений прогноз у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК).

Матеріали і методи. Обстежено 100 чоловіків з АПАНК, середній вік ($60,7 \pm 5,8$) року. Проведено трансторакальну ехокардіографію, доплер-ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок та сонних артерій (СА), холтеровське моніторування електрокардіограми, визначено ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції. Середній вік манифестації АПАНК — ($53,76 \pm 0,67$) року. Артеріальну гіпертензію мали 55 (55%) обстежених, ожиріння — 42 (42%), цукровий діабет 2 типу — 28 (28%), тютюнокуріння — 54 (54%), обтяжену спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань — 60 (60%), гіперліпідемію до призначення ліпідознижувальної терапії зареєстровано у 73 (73%) пацієнтів, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі перенесли 13 (13%), ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностовано у 37 (37%) хворих. Спостереження тривало 29 місяців.

Результати та обговорення. Хворих поділили на дві групи залежно від наявності кінцевих точок: І група (середній вік ($55,81 \pm 5,86$) року) — 16 хворих, у яких виникли серцево-судинні події (1 (1%) — серцево-судинна смерть, 2 (2%) — інфаркт міокарда (ІМ), 7 (7%) — нестабільна стенокардія, 6 (6%) — ГПМК, 1 (1%) — реваскуляризація міокарда); ІІ група (середній вік ($61,68 \pm 8,35$) року) — 84 хворих без кінцевих точок. Хворі І групи були молодшого віку ($p = 0,009$), мали ранню манифестацію АПАНК ($p = 0,004$), більш виражені ішемічні ураження артерій нижніх кінцівок ($p = 0,0005$) та залучення трьох судинних басейнів ($p = 0,000001$), у них частіше виявляли ІХС ($p = 0,00001$), атеросклероз СА ($p = 0,000001$) та дані про перенесені ГПМК ($p = 0,049$). У І групі переважали носії алеля С ($p = 0,001$) та генотипу СС ($p = 0,02$) за даними генетичного аналізу поліморфізму С(-786)Т гена промотора eNOs. Шляхом регресійного аналізу встановлено прямий зв'язок розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих з АПАНК із наявністю перенесеного в анамнезі ІМ ($p = 0,005$), атеросклеротичного ураження СА ($p = 0,0000001$) та зворотний зв'язок із середнім віком обстежених хворих ($p = 0,001$).

Висновки. З несприятливим прогнозом через 29 місяців спостереження у хворих на АПАНК асоціюються: рання манифестація захворювання ($p = 0,004$), більш виражені ішемічні ураження артерій нижніх кінцівок ($p = 0,0005$), залучення трьох судинних басейнів ($p = 0,000001$), поєднання АПАНК з ІХС ($p = 0,00001$), перенесений у минулому ІМ ($p = 0,003$) та зниження швидкості клубочкової фільтрації до рівня менше $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ ($p = 0,03$), наявність алеля С ($p = 0,001$) і генотипу СС ($p = 0,02$) поліморфізму С(-786)Т гена промотора eNOs. Під час тривалого спостереження хворих на АПАНК за даними регресійного аналізу встановлено прямий зв'язок виникнення несприятливих серцево-судинних подій з наявністю атеросклеротичного ураження СА ($p = 0,0000001$) і перенесеного в минулому ІМ ($p = 0,005$) та зворотний зв'язок із середнім віком хворих ($p = 0,001$).

Ключові слова: атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок, ішемічна хвороба серця, поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази, серцево-судинні події.

Стаття надійшла до редакції 19 жовтня 2017 р.

Ярова Олена Дмитрівна, аспірант кафедри кардіології та функціональної діагностики, лікар-кардіолог
E-mail: elenayarova83@gmail.com

© В. Й. Целуйко, О. Д. Ярова, 2017

Хвороби системи кровообігу посідають провідне місце у структурі захворюваності і причин смертності населення нашої країни і всього світу. Атеросклеротичні ураження артерій нижніх кінцівок притаманні більше ніж 20 % осіб віком понад 80 років [3]. На ризик розвитку атеросклерозу периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК) впливають як добре відомі, «традиційні» чинники серцево-судинного (СС) ризику — артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, сімейний анамнез, обтяжений щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), хронічна хвороба нирок, куріння, порушення ліпідного обміну, так і генетичні, вивчення яких — актуальна наукова проблема [5].

Одна з генетичних детермінант атеросклеротичного процесу — наявність алеля С у положенні -786 промоторної ділянки гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs) [13], котрий асоціюється з ендотеліальною дисфункцією і зниженням синтезу оксиду азоту. За даними літератури, несприятливим чинником, який значно підвищує рівень фатальних подій, зокрема зумовлює зростання ризику смерті від серцево-судинних причин у 6 разів, є мультифокальний атеросклероз, притаманний 30–50 % пацієнтів з АПАНК [4, 7, 8, 12, 15]. Так, за результатами Фремінгемського дослідження, наявність АПАНК підвищує ризик смерті від серцево-судинних подій на 18,7 % у чоловіків і на 12,6 % у жінок протягом 10 років [6].

Незважаючи на порівняно велику кількість наукових робіт, присвячених вивченню атеросклерозу периферичних артерій, актуальним залишається питання оцінки чинників, котрі впливають на перебіг та прогноз захворювання у хворих з ураженням артерій нижніх кінцівок.

Мета роботи — дослідити чинники, що впливають на характер перебігу захворювання та віддалений прогноз у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 100 чоловіків з АПАНК віком у середньому ($60,7 \pm 5,8$) року, котрі перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні №5 з лютого до липня 2015 року.

Критерії незалучення в дослідження: гострий коронарний синдром або гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) протягом останніх 3 місяців, оперативні втручання, тяжка супутня патологія (онкологічні захворювання, хронічні захворювання печінки, гострі паренхіматозні захворювання нирок, хронічна хвороба нирок IV і V стадії — швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж $30 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$).

У хворих проводили трансторакальне ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження за допомогою

апарата Alpinion E-CUBE-15 (Корея) з використанням SPI-5X датчика із частотою ультразвуку 3,5 МГц з розрахунком фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) за методом Сімпсона [9] та ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок і сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима—медія (ТКІМ) на апараті Toshiba Arlio (Японія) та гомілково-плечового індексу (ГПІ) для артерій нижніх кінцівок [3]. Гіпертрофію міокарда ЛШ констатували в разі встановлення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) більше ніж $115 \text{ г}/\text{м}^2$ [2]. Критерієм атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок та СА вважали наявність атеросклеротичних бляшок та/або ТКІМ понад 0,9 мм, для СА і наявність атеросклеротичних бляшок та/або значення ГПІ менше 0,9 [3]. Холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) проведено у 75 (75 %) хворих. За даними медичної документації, у 18 (18 %) пацієнтів на момент залучення в дослідження було проведено селективну коронарну ангіографію (СКАГ). Діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС) встановлювали на підставі даних про перенесений в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ) за критеріями ESC/ACCF/ANA/WHF 2012 р. [14], на основі візуалізації ділянок порушення регіонарної скоротливості міокарда ЛШ за даними ЕхоКГ, які узгоджуються з даними ЕКГ, виявлення ішемічних змін сегмента ST при ХМ ЕКГ під час ангінозного болю та гемодинамічно значущого стенозу (більше 50 %) принаймні однієї коронарної артерії (КА) за даними СКАГ.

Клінічна маніфестація АПАНК в пацієнтів, залучених у дослідження, відбулася в середньому у віці ($53,8 \pm 6,3$) року (табл. 1). За класифікацією Покровського — Фонтейна, у 8 (8 %) з них встановлено стадію ІА хронічної ішемії нижніх кінцівок, у 14 (14 %) — стадію ІБ, у 44 (44 %) — ІІ стадію і в 34 (34 %) — ІІІ стадію.

На АГ страждало 55 (55 %) обстежених хворих, від ожиріння — 42 (42 %), на ЦД 2 типу — 28 (28 %), від ІХС — 37 (37 %) (див. табл. 1). ГПМК у минулому перенесли 13 (13 %) пацієнтів. Курили 54 (54 %) хворих. Спадковість, обтяжену щодо раннього розвитку ССЗ, виявлено в 60 (60 %) обстежених, гіперліпідемію до призначення ліпідознижувальної терапії — у 73 (73 %) пацієнтів. Серед хворих на ІХС ІМ у минулому перенесли 16 (43,3 %) чоловіків (зокрема ІМ із зубцем Q — 11 (29,7 %) та ІМ без зубця Q — 5 (13,6 %), повторний ІМ — 2 (5,4 %) пацієнти). Клінічним виявом ІХС у 20 (54,1 %) обстежених була стабільна стенокардія напруження ІІ функціонального класу (ФК) і у 17 (45,9 %) пацієнтів — стабільна стенокардія напруження ІІІ ФК. За даними СКАГ, котру проводили у 18 (18 %) хворих до залучення їх у дослідження, односудинне ураження КА зареєстровано у 4 (22,2 %), двосудинне — у 10 (55,6 %) та ураження трьох КА — у 4 (22,2 %) пацієнтів.

Т а б л и ц я 1

Характеристика обстежених хворих (n = 100)

Показник	Значення
Середній вік, роки	60,7 ± 5,8
Середній вік маніфестації АПАНК, роки	53,8 ± 6,3
АПАНК, стадія за Фонтейном	
ПА	8 (8%)
ПБ	14 (14%)
ПІ	44 (44%)
ІV	34 (34%)
ІМТ, кг/м ²	28,75 ± 0,5
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	42 (42%)
Куріння	54 (54%)
ЦД 2 типу	28 (28%)
АГ	55 (55%)
Гіперліпідемія (ЗХС > 5,2 моль/л та/або ХС ЛПНГ > 3 моль/л)*	73 (73%)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік < 55 років, для жінок < 65 років)	60 (60%)
ГПМК в анамнезі	13 (13%)
ІХС	37 (37%)

Тут і далі: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді М ± σ.

ІМТ – індекс маси тіла; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїнів низької густини.

* До призначення ліпідознижувальної терапії.

Показники ліпідного обміну (ЗХС, холестерин ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ)) оцінювали за допомогою фотометричних досліджень на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі Humalyzer 3000 (Human GmbH, Німеччина), рівень ХС ЛПНГ визначали за формулою Friedewald [11]. ШКФ розраховували за формулою MDRD [10]. Методом полімеразної ланцюгової реакції досліджували алельний поліморфізм T(-786)C промотора гена eNOS з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія). Досліджували ДНК з букального епітелію за допомогою реагенту «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія) згідно з інструкцією. За рівновагою Харді – Вайнберга ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$) оцінювали правильність розподілу частот генотипів.

Відповідно до Гельсінкської декларації всіх пацієнтів проінформували про клінічне дослідження та взяли в них згоду на участь у ньому.

Спостереження тривало 29 місяців. Кінцевими точками вважали серцево-судинну смерть, ІМ, нестабільну стенокардію, необхідність в ургентній або плановій реваскуляризації міокарда та ГПМК.

Обробку статистичних даних проведено з використанням програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Міжгрупову різницю якісних ознак оцінювали за критерієм χ^2

Пірсона з поправкою Йейтса для малих вибірок. Зв'язок між показниками досліджували з використанням багатофакторного регресійного аналізу з розрахуванням звичайних (В) і стандартизованих (бета) регресійних коефіцієнтів. Статистично значущими вважали коефіцієнти регресії в разі $p < 0,05$. За відношенням шансів (ВШ) з довірчим інтервалом (ДІ) 95% визначали ймовірний вплив показників на вірогідність розвитку подій. Для вивчення тенденцій перебігу захворювання застосовували аналіз виживання за Капланом – Мейером з побудовою кумулятивних кривих. Вірогідність моделей оцінювали за тестами Вілкоксона – Пето, Гехана, Кокса – Мантела. Розбіжності між кумулятивними кривими обстежених груп вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для відокремлення справжніх позитивних від хибно негативних показників, отриманих у дослідженні, застосовували логістичну регресію та ROC-аналіз із зіставлення чутливості та специфічності з побудовою ROC-кривих [1]. Для оцінки якості побудованих ROC-кривих застосовували показник площі під ROC-кривою (AUC), значення якого в діапазоні 0,9–1,0 відображали відмінну якість побудованої моделі, 0,8–0,9 – дуже добру, 0,7–0,8 – добру, 0,6–0,7 – середню та 0,5–0,6 – незадовільну.

Результати та обговорення

Хворих розділили на дві групи залежно від настання серцево-судинних подій через 29 місяців (табл. 2). До першої групи ввійшло 16 пацієнтів, у яких такі події відбулися: 1 (1%) пацієнт помер від серцево-судинних причин, у 2 (2%) стався нефатальний ІМ, у 6 (6%) – ГПМК, у 7 (7%) розвинулася нестабільна стенокардія, в 1 (1%) пацієнта виникла потреба в реваскуляризації. У другу групу ввійшли 84 (84%) хворих, у котрих за період спостереження серцево-судинні події не сталися.

Хворі першої групи молодші за пацієнтів другої (у середньому (55,8 ± 5,9) року порівняно з (61,7 ± 8,4) року; $p = 0,009$) (див. табл. 2). У них АПАНК маніфестував у ранішому віці ((49,7 ± 5,0) року порівняно з (54,5 ± 6,7) року; $p = 0,004$), а ураження артерій нижніх кінцівок значущіші ($p = 0,0005$). Залучення в атеросклеротичний процес трьох судинних басейнів частіше виявляли також серед хворих першої групи ($p = 0,000001$). Обидві групи статистично значуще не відрізнялися за поширеністю таких традиційних чинників серцево-судинних ризику, як АГ, спадковість, обтяжена щодо розвитку ССЗ, тютюнокуріння, ЦД 2 типу, ожиріння, дисліпідемії. Проте зниження ШКФ до рівня менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) частіше виявляли у хворих першої групи ($p = 0,03$) (табл. 3). Хворих на ІХС і осіб з перенесеними ІМ ($p = 0,003$) та ІМ з патологічним зубцем Q ($p = 0,02$) більше серед пацієнтів першої групи (14 (87,5%)

Т а б л и ц я 2

Клінічна характеристика хворих на АПАНК залежно від настання серцево-судинних подій через 29 місяців

Показник	Перша група (n = 16)	Друга група (n = 84)	χ^2	p	ВШ (95 % ДІ)
Середній вік, роки	55,81 ± 5,86	61,68 ± 8,35		0,009	
Середній вік маніфестації АПАНК, роки	49,69 ± 5,00	54,54 ± 6,71		0,004	
АПАНК, стадія за Фонтейном					
ПА	–	8 (9,5%)	0,62	0,43	
ПБ	1 (6,3%)	13 (15,5%)	0,34	0,56	
ПІ	3 (18,7%)	41 (48,8%)	3,78	0,05	0,24 [0,08–0,95]
ІV	12 (75,0%)	22 (26,2%)	12,18	0,0005	8,45 [2,37–25,12]
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	11 (68,8%)	49 (58,3%)	0,25	0,62	
АГ	11 (68,8%)	44 (52,4%)	0,87	0,35	
Тютюнокуріння	11 (68,8%)	43 (51,2%)	1,04	0,31	
ІМТ, кг/м ²	29,34 ± 5,12	28,44 ± 5,77		0,48	
ЦД 2 типу	6 (37,5%)	22 (26,2%)	0,38	0,54	
ІХС	14 (87,5%)	23 (27,4%)	18,34	0,00001	18,57 [3,65–63,04]
Стенокардія ІІ ФК	8 (50%)	12 (14,3%)	8,60	0,003	6,00 [1,88–17,85]
Стенокардія ІІІ ФК	6 (37,5%)	11 (13,1%)	4,08	0,04	3,98 [1,24–12,61]
ІМ в анамнезі	7 (43,8%)	9 (10,7%)	8,59	0,003	6,48 [1,94–20,24]
Повторний ІМ	1 (6,3%)	1 (1,2%)	0,12	0,73	
З патологічним зубцем Q	5 (31,3%)	6 (7,1%)	5,71	0,02	5,91 [1,58–21,05]
Без патологічного зубця Q	2 (12,5%)	3 (3,6%)	0,77	0,38	
Атеросклероз СА	14 (87,5%)	20 (23,8%)	21,54	0,000001	21,35 [4,15–72,82]
ГПМК	5 (31,3%)	8 (9,5%)	3,85	0,049	4,32 [1,25–14,86]
ТКІМ, мм	1,49 ± 0,33	0,98 ± 0,38		0,0001	
ТКІМ ≥ 0,9 мм	14 (87,5%)	20 (23,8%)		0,000001	21,35 [4,15–72,82]
ГПІ	0,49 ± 0,12	0,61 ± 0,14		0,001	
Судинні басейни, уражені атеросклерозом					
Один (АПАНК)	–	50 (59,5%)	19,05	0,00001	
Два (АПАНК + КА/СА)	2 (12,5%)	25 (29,8%)	2,03	0,16	0,34 [0,07–1,60]
Три (АПАНК + КА + СА)	14 (87,5%)	9 (10,7%)	44,75	0,000001	58,34 [11,38–299,22]

Т а б л и ц я 3

Дані лабораторних методів дослідження у хворих на АПАНК залежно від настання серцево-судинних подій через 29 місяців

Показник	Перша група (n = 16)	Друга група (n = 84)	χ^2	p	ВШ (95 % ДІ)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	66,00 ± 12,18	72,26 ± 11,42		0,11	
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	6 (37,5%)	10 (11,9%)	4,79	0,03	4,44 [1,36–14,18]
ЗХС, ммоль/л	5,25 ± 0,29	5,79 ± 1,21		0,07	
Тригліцериди, ммоль/л	2,24 ± 1,01	2,49 ± 1,08		0,40	
ХС ЛПВГ, ммоль/л	0,85 ± 0,28	0,86 ± 0,31		0,90	
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,38 ± 0,92	3,80 ± 1,11		0,13	
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	1,02 ± 0,47	1,13 ± 0,49		0,37	

ХС ЛПДНГ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини.

порівняно з 23 (27,4%); $p = 0,00001$). За показниками ЕхоКГ пацієнти обох клінічних груп зіставні (табл. 4). У першій групі вищі середні показники ТКІМ ($p = 0,0001$), частота реєстрації атеросклерозу СА ($p = 0,000001$) та перенесених ГПМК ($p = 0,049$) (див. табл. 2). Під час генетичного аналізу розподілу частот генотипів та алелів поліморфізму С(-786)Т гена промотора eNOs серед хворих на АПАНК виявлено, що в першій групі переважали носії алеля С ($p = 0,001$) і генотипу СС ($p = 0,02$) (табл. 5).

Під час проведення регресійного аналізу ми отримали прямий незалежний і статистично значущий зв'язок виникнення несприятливих серцево-судинних подій у хворих з АПАНК з такими чинниками, як ІМ в анамнезі, атеросклеротичне ураження СА, і зворотний зв'язок із середнім віком обстежених хворих (табл. 6). Ми отримали статистично значущу регресійну модель ($p < 0,05$), за якою наявність кінцевих серцево-судинних точок в обстежених хворих з АПАНК на 16% пов'язана з наявністю атеросклерозу СА, а віднос-

Т а б л и ц я 4

Дані ехокардіографічного дослідження у хворих на АПАНК залежно від настання серцево-судинних подій через 29 місяців

Показник	Перша група (n = 16)	Друга група (n = 84)	χ^2	p
Ліве передсердя, мм	41,75 ± 4,17	39,94 ± 3,41		0,07
Збільшення правого передсердя	0	2 (7,6%)	0,12	0,73
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, мм	5,22 ± 0,29	5,07 ± 0,52		0,18
Товщина задньої стінки ЛШ, мм	1,19 ± 0,18	1,17 ± 0,17		0,67
Товщина міжшлуночкової перегородки, мм	1,21 ± 0,16	1,17 ± 0,16		0,46
Гіпертрофія ЛШ (за ІММЛШ)	10 (62,5%)	44 (52,4%)	0,22	0,64
Фракція викиду ЛШ, %	60,31 ± 7,05	60,02 ± 6,17		0,62
Систолічна дисфункція	1 (6,3%)	5 (6,0%)	0,28	0,60
Діастолічна дисфункція	12 (75%)	46 (54,8%)	1,51	0,22

Т а б л и ц я 5

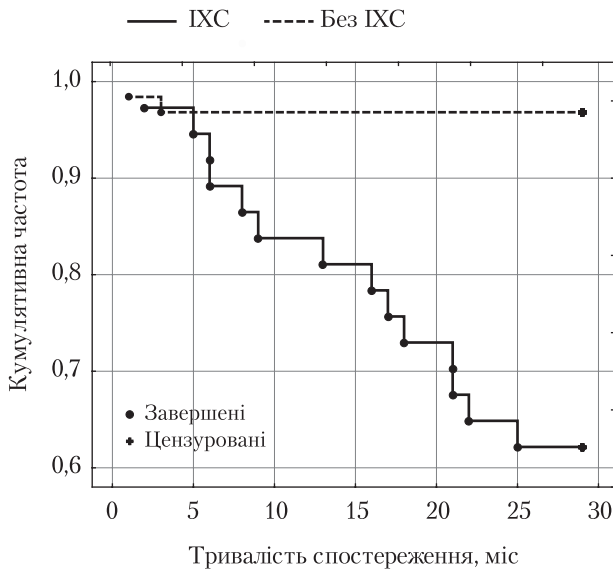
Частоти розподілу алелів та генотипів поліморфізму С(-786)Т гена промотора eNOs у хворих на АПАНК залежно від настання серцево-судинних подій через 29 місяців

Показник	Перша група (n = 16)	Друга група (n = 84)	χ^2	p	ВШ (95% ДІ)
Генотип ТТ	1 (6,6,2%)	32 (38,1%)	4,81	0,03	0,11 [0,03–0,88]
Генотип ТС	4 (25,0%)	22 (26,2%)	0,04	0,83	
Генотип СС	11 (68,8%)	30 (35,7%)	4,77	0,02	3,96 [1,23–11,32]
Алель Т	6 (18,8%)	86 (51,2%)	10,12	0,001	0,22 [0,09–0,58]
Алель С	26 (81,2%)	82 (48,8%)	10,12	0,001	4,54 [1,72–10,61]

Т а б л и ц я 6

Зв'язок клініко-анамнестичних та генетичних чинників з розвитком несприятливих серцево-судинних подій у хворих на АПАНК (регресійний аналіз)

Показник	β	Стандартна похибка	B	Стандартна похибка	t	p	Значущість
Атеросклероз СА	0,49	0,08	0,38	0,06	6,24	0,0000001	16,1%
Середній вік	-0,28	0,08	-0,01	0,00	-3,41	0,001	9,2%
ІМ	0,23	0,08	0,23	0,08	2,87	0,005	7,6%
ГПМК	0,16	0,08	0,15	0,09	1,95	0,056	5,3%
Генотип СС поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOs	0,15	0,08	0,15	0,08	1,93	0,057	4,9%
Зниження ШКФ (< 60 мл/(хв · 1,73 м ²))	0,15	0,08	0,15	0,09	1,91	0,059	4,9%



F-тест Кокса: T1 = 11,34417, T2 = 5,655831; F(4,28) = 14,04023, p = 0,000001

Рис. 1. Частота серцево-судинних подій у хворих на АПАНК залежно від наявності ІХС впродовж 29 міс (за методом Каплана – Мейера)

ний внесок перенесеного ІМ в анамнезі та віку хворих становив 7,5 і 8,2 %, відповідно. Не встановлено зв'язку між настанням серцево-судинних подій і перенесеними ГПМК, генотипом СС поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOS та зниженням ШКФ.

З огляду на те, що залучення в атеросклеротичний процес судин коронарного русла негативно впливає на прогноз [3], ми побудували криві Каплана – Мейера (рис. 1) залежно від наявності або відсутності ІХС у хворих на АПАНК з реєстрацією випадків серцево-судинних подій для вивчення особливостей перебігу захворювання.

Встановлено, що частота реєстрації кінцевих точок у хворих на АПАНК в поєднанні з ІХС статистично значуще вища, ніж у хворих без задокументованої ІХС (p < 0,05).

За допомогою методу логістичної регресії та ROC-аналізу вивчено чинники, що впливають на прогноз захворювання серед хворих, у яких сталися кінцеві серцево-судинних події, та виявлено статистично значущий зв'язок між виникненням несприятливих подій і середнім віком хворих на АПАНК (p = 0,0038), ІМ в анамнезі (p = 0,044), зниженням ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) (p = 0,0354) та збільшенням ТКІМ ≥ 0,9 мм (p = 0,0002). Розраховані коефіцієнти логістичної регресії наведено в табл. 7.

Розрахунки ВШ у хворих першої групи демонструють, що ризик виникнення серцево-судинних подій (ВШ 155,6353 (10,5330–2299,6559)) найбільше пов'язаний зі збільшенням ТКІМ ≥ 0,9 мм, ІМ в анамнезі (ВШ 12,5794 (1,0698–147,9209)),

Т а б л и ц я 7

Чинники, що впливають на прогноз захворювання у хворих з АПАНК, у котрих сталися кінцеві серцево-судинних події, за даними логістичної регресії

Незалежна змінна	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Р
Генотип СС поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOS	-1,05597	0,91524	0,2486
Середній вік хворих	-0,27140	0,093734	0,0038
ГПШ	-7,89699	4,28668	0,0654
ГПМК	1,07608	1,01280	0,2880
ІМ	2,53206	1,25746	0,0440
Зниження ШКФ (< 60 мл/(хв · 1,73 м ²))	-0,099973	0,047524	0,0354
ТКІМ ≥ 0,9	5,04752	1,37398	0,0002
Константа	20,5258		

Т а б л и ц я 8

Чинники, котрі впливають на настання серцево-судинних подій у хворих з АПАНК

Показник	ВШ	95 % ДІ
Генотип СС поліморфізму Т(-786)С гена eNOS	0,3479	0,0579–2,0916
Середній вік хворих	0,7623	0,6344–0,9161
ГПШ	0,0004	0,0000–1,6568
ГПМК	2,9331	0,4029–21,3525
Інфаркт міокарда	12,5794	1,0698–147,9209
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	0,9049	0,8244–0,9932
ТКІМ ≥ 0,9	155,6353	10,5330–2299,6559

зниженням ШКФ до рівня менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) (ВШ 0,9049 (0,8244–0,9932)) та середнім віком хворих (ВШ 0,7623 (0,6344–0,9161)) (табл. 8).

Для аналізу впливу виявлених нами негативних чинників, що асоціюються з розвитком кінцевих серцево-судинних подій, в обстежених хворих проведено ROC-аналіз із побудовою ROC-кривих. Збільшення ТКІМ понад 0,9 мм дає змогу передбачити серцево-судинних події (p = 0,0002) у хворих на АПАНК із чутливістю 87,5 % та специфічністю 76,2 % (критерій AUC = 0,787, що вказує на добру якість моделі) (рис. 2).

Перенесений ІМ та зниження ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) дають змогу визначати прогноз у хворих на АПАНК з високою специфічністю (89,3 і 76,2 %) при чутливості 43,7 і 56,2 % відповідно (рис. 3, 4), а середній вік хворих на АПАНК на початку спостереження (рис. 5) – зі специфічністю 61,9 % та чутливістю 75,0 % (ROC-крива доброї якості, AUC = 0,708).

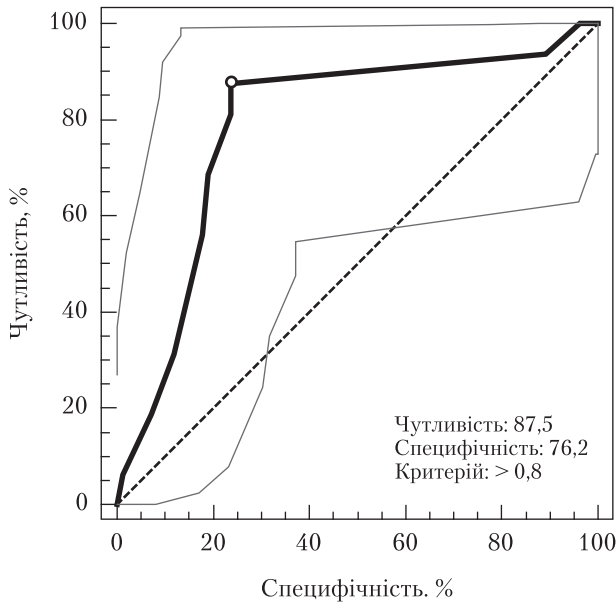


Рис. 2. Чутливість та специфічність ТКІМ $\geq 0,9$ мм щодо настання кінцевих серцево-судинних подій у пацієнтів з АПАНК

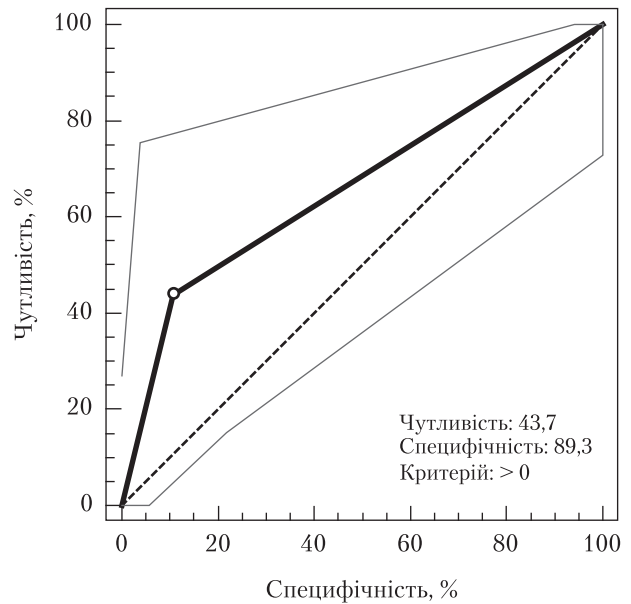


Рис. 3. Чутливість та специфічність перенесеного в минулому ІМ щодо настання кінцевих серцево-судинних подій у пацієнтів з АПАНК

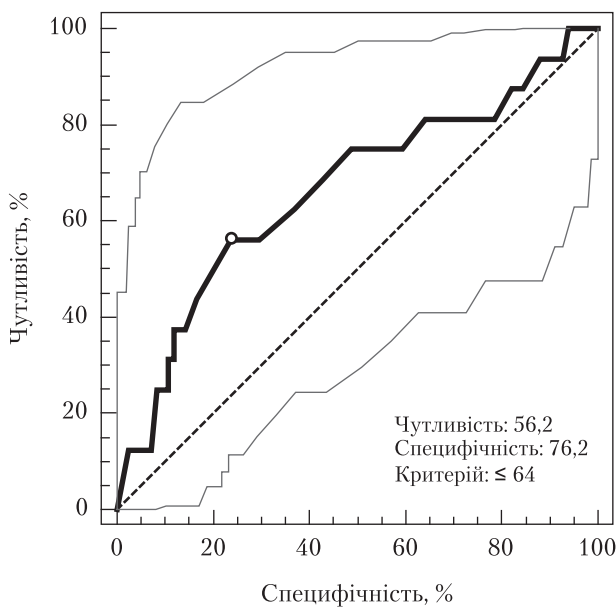


Рис. 4. Чутливість та специфічність зниження ШКФ до рівня менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) щодо настання кінцевих серцево-судинних подій у пацієнтів з АПАНК

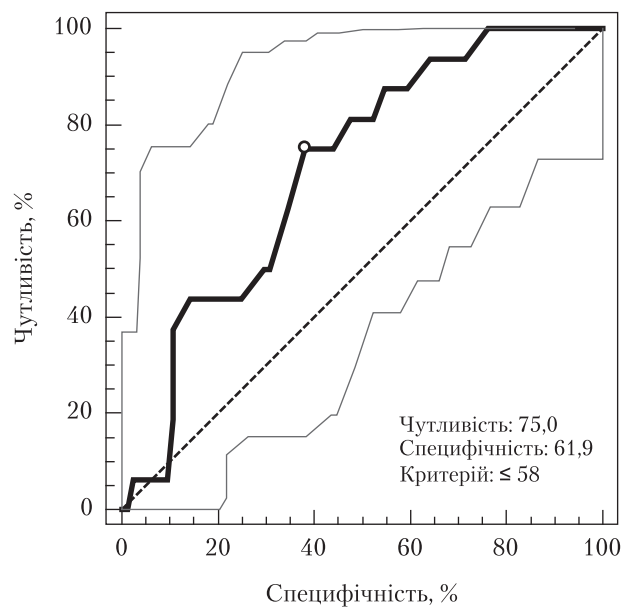


Рис. 5. Чутливість та специфічність середнього віку на початку спостереження щодо настання кінцевих серцево-судинних подій у пацієнтів з АПАНК

Висновки

З несприятливим прогнозом через 29 місяців у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок асоціюються: рання маніфестація захворювання ($p = 0,004$), більш виражені ішемічні ураження артерій нижніх кінцівок ($p = 0,0005$), залучення трьох судинних басейнів ($p = 0,000001$), поєднання атеросклерозу периферичних артерій нижніх кінцівок з ішемічною хворобою серця

($p = 0,00001$), перенесений у минулому інфаркт міокарда ($p = 0,003$) та зниження швидкості клубочкової фільтрації до рівня менше 60 мл/(хв · 1,73 м²) ($p = 0,03$), а також з виявленням алеля С ($p = 0,001$) та генотипу СС ($p = 0,02$) поліморфізму С(-786)Т гена промотора eNOS.

Під час тривалого спостереження хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок, за даними регресійного аналізу, встановлено

прямий зв'язок виникнення несприятливих серцево-судинних подій з наявністю атеросклеротичного ураження сонних артерій ($p = 0,0000001$) і пере-

несеного в минулому інфаркту міокарда ($p = 0,005$) та зворотний зв'язок із середнім віком хворих ($p = 0,001$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання і редагування тексту — В. Ц., О. Я.; збір матеріалу — О. Я.

Література

1. Григорьев С. Г., Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 36–45.
2. Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецова Н. И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские новости. — 2008. — № 11. — С. 7–13.
3. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L. et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Eur. Heart J. — 2017. — Vol. 00. — P. 1–60.
4. Bhatt D., Eagle K., Ohman E. et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // JAMA. — 2010. — Vol. 304 (12). — P. 1350–1357.
5. Criqui M., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease // Circ. Res. — 2015. — Vol. 116. — P. 1509–1526.
6. Fowkes F., Murray G., Butcher I. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis // JAMA. — 2008. — Vol. 300. — P. 197–208.
7. Gallino A., Aboyans V., Diehm C. et al. Non-coronary atherosclerosis // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P. 1112–1119.
8. Hur D., Kizilgul M., Aung W. et al. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery // Am. J. Cardio. — 2012. — Vol. 110. — P. 736–740.
9. Lang R., Badano L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // Eur. Heart J. — 2015. — Vol. 16. — P. 233–271.
10. Levey A., Greene T., Kusek J. et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all the results of the MDRD study shown? // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10 (11). — P. 2426–2439.
11. Nigam P. K. Calculated low density lipoprotein-cholesterol: Friedewald's formula versus other modified formulas // International journal of life science and medical research. — 2014. — Vol. 4, Iss. 2. — P. 25–23.
12. Peach G., Griffin M., Jones K. et al. Diagnosis and management of peripheral arterial disease // The British Medical Journal. — 2012. — Vol. 345. — P. 36–41.
13. Rossi G., Cesari M., Zanchetta M. et al. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2003. — Vol. 41 (6). — P. 930–937.
14. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Third universal definition of myocardial infarction // Circulation. — 2012. — Vol. 126. — P. 2020–2035.
15. Tosaka A., Ishihara T., Iida O. et al. Angiographic evaluation and clinical risk factors of coronary artery disease in patients with peripheral artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 63 (12).

Результаты длительного наблюдения у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей

В. И. Целуйко¹, Е. Д. Яровая²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² Сумской областной кардиологической диспансер

Цель работы — исследовать факторы, влияющие на характер течения заболевания и отдаленный прогноз у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей (АПА НК).

Материалы и методы. Обследовано 100 мужчин с АПА НК, средний возраст ($60,7 \pm 5,8$) года. Проведено трансторакальную эхокардиографию, доплер-ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей и сонных артерий (СА), холтеровское мониторирование ЭКГ, определена ДНК методом полимеразной цепной реакции. Средний возраст манифестации АПА НК — ($53,76 \pm 0,67$) года. Артериальная гипертензия выявлена у 55 (55%), ожирение — у 42 (42%), сахарный диабет 2 типа — у 28 (28%), курение — у 54 (54%) больных, отягощенную наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний выявили у 60 (60%) пациентов, гиперлипидемию до назначения липидоснижающей терапии — у 73 (73%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе перенесли 13 (13%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 37 (37%) пациентов. Период наблюдения длился 29 месяцев.

Результаты и обсуждение. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия конечных точек: первая группа (средний возраст ($55,81 \pm 5,86$) года) — 16 больных, у которых возникли сердечно-сосудистые события (1 (1%) — сердечно-сосудистая смерть, 2 (2%) — инфаркт миокарда (ИМ), 7 (7%) — нестабильная стенокардия, 6 (6%) — ОНМК, 1 (1%) — реваскуляризация миокарда); вторая группа (средний возраст — ($61,68 \pm 8,35$) года) — 84 больных без конечных точек. Больные первой группы были более молодого возраста ($p = 0,009$), имели раннюю манифестацию АПА НК ($p = 0,004$), более выраженные ишемические поражения артерий нижних конечностей ($p = 0,0005$) и поражение трех сосудистых бассейнов ($p = 0,000001$), у них чаще диагностировали ИБС ($p = 0,00001$), атеросклероз СА ($p = 0,000001$) и полу-

чали данные о перенесенных ОНМК ($p = 0,049$). В первой группе преобладали носители аллеля С ($p = 0,001$) и генотипа СС ($p = 0,02$), по данным генетического анализа полиморфизма С(-786)Т гена промотора eNOS. По данным регрессионного анализа установлена прямая связь между развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с АПАНК и наличием перенесенного в анамнезе ИМ ($p = 0,005$), атеросклеротического поражения СА ($p = 0,0000001$) и обратная связь со средним возрастом обследованных больных ($p = 0,001$).

Выводы. С неблагоприятным прогнозом через 29 месяцев наблюдения у больных с АПАНК ассоциируются: ранняя манифестация заболевания ($p = 0,004$), более выраженные ишемические поражения артерий нижних конечностей ($p = 0,0005$), поражение трех сосудистых бассейнов ($p = 0,000001$), наличие ИБС ($p = 0,00001$), перенесенного ИМ ($p = 0,003$) и снижение скорости клубочковой фильтрации до уровня менее $60 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ ($p = 0,03$), выявление аллеля С ($p = 0,001$) и генотипа СС ($p = 0,02$) полиморфизма С(-786)Т гена промотора eNOS. При длительном наблюдении больных АПАНК по данным регрессионного анализа установлена прямая связь развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с наличием атеросклеротического поражения СА ($p = 0,0000001$) и перенесенного ИМ ($p = 0,005$) и обратная связь со средним возрастом больных ($p = 0,001$).

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы, сердечно-сосудистые события.

Long-term observation results of patients with atherosclerosis of the peripheral arteries of the lower extremities

V. I. Tseluyko¹, O. D. Yarova²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²Sumy Regional Cardiology Dispanser

The aim – to investigate the factors influencing the nature of the course and long-term prognosis of patients with atherosclerosis of the peripheral arteries of the lower extremities (APALE).

Materials and methods. 100 people with APALE were surveyed, average age 60.7 ± 5.8 years. Patients underwent a transthoracic echo-cardiographic examination, doppler-ultrasound examination of arteries of the lower extremities and carotid arteries, Holter monitoring of the electrocardiogram, DNA determination by the polymerase chain reaction. The average age of onset APALE demonstration is 53.76 ± 0.67 years. Blood hypertension was observed in 55 (55%), obesity – 42 (42%), type 2 diabetes mellitus – 28 (28%), tobacco smoking – 54 (54%), hereditary tainted for early development of cardiovascular diseases – 60 (60%), hyperlipidemia before the prescription of lipid-lowering therapy was registered in 73 (73%) patients, acute cerebral circulation disturbances in anamnesis presented in 13 (13%), ischemic heart disease was diagnosed in 37 (37%). The observation period lasted 29 months.

Results and discussion. Patients were divided into 2 groups depending on the presence of end points: 1st group (average age 55.81 ± 5.86 years) – 16 patients with cardiovascular events 1 (1%) cardiovascular death, 2 (2%) – myocardial infarction (MI), 7 (7%) – unstable angina, 6 (6%) – acute cerebral circulation disturbances, 1 (1%) – myocardial revascularization. The 2nd group (average age 61.68 ± 8.35 years) – 84 patients without end points. Patients of the 1st group were younger ($p = 0.009$), had an early APALE manifestation ($p = 0.004$), more severe ischemic affect of the arteries of the lower extremities ($p = 0.0005$) and involvement of three vascular pools ($p = 0.000001$), more often Ischemic heart disease (IHD) ($p = 0.00001$) was manifested, atherosclerotic vascular disease ($p = 0.000001$) and data about the past of acute cerebral circulation disturbances ($p = 0.049$). In group I, carriers of C allele ($p = 0.001$) and SS genotype ($p = 0.02$) prevailed according to genetic analysis of the gene of the eNOS promoter gene C(-786)T polymorphism. According to the regression data, a connection between the development of adverse cardiovascular events in patients with APALE with the presence of MI ($p = 0.005$) in anamnesis, atherosclerotic affect of arteria carotis ($p = 0.0000001$) and feedback with the age of the examined patients ($p = 0.001$).

Conclusions. An unfavorable prognosis in the examined patients with APALE is related to the aggressiveness of the atherosclerotic process: an early manifestation of the disease ($p = 0.004$), more significant ischemic affect of the arteries of the lower extremities ($p = 0.0005$), involvement of three vascular pools ($p = 0.000001$); the presence of coronary artery disease ($p = 0.00001$) with MI ($p = 0.003$) and reduction in GFR ($\leq 60 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ м}^2$) ($p = 0.03$), C allele ($p = 0.001$) and CC genotype ($p = 0.02$) of the C(-786)T polymorphism of the eNOS promoter gene. In the long-term observation of patients with APALE, according to regression analysis, a direct connection was established between the occurrence of adverse cardiovascular events with the presence of atherosclerotic affect of arteria carotis ($p = 0.0000001$), having in the anamnesis MI ($p = 0.005$) and feedback with middle age of patients ($p = 0.001$).

Key words: peripheral artery disease, ischemic heart disease, polymorphism of endothelial NO-synthase gene, cardiovascular events.