

ФАКТОРЫ РИСКА И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕКОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Безденежных А. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В., Осокина А. В., Кондрикова Н. В., Байракова Ю. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л.

Цель. Изучить факторы риска и провести сравнительную характеристику критериев оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через 1 год после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Из 732 последовательных пациентов (586 мужчин и 146 женщин, медиана возраста 59 лет), подвергшихся операции КШ 504 обследованы повторно через 1 год после операции. Пациентам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных и периферических артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) измерялся в автоматическом режиме с помощью сфигмоманометра VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). В пробах крови исследовались показатели липидограммы. На основе индексов стенозов NASCET и ECST были выделены группы: <30% (малый стеноз); 30–49% (умеренный стеноз); 50–69% (выраженный стеноз); 70–99% (критический стеноз); окклюзия; отсутствие стенозов. Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака: переход стеноза некоронарной артерии из одной индексной группы в другую по результатам УЗИ; снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9. Для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза. Связь возможных факторов с вероятностью прогрессирования некоронарного атеросклероза оценивалась в модели логистической регрессии.

Результаты. Уровни общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), были выше у пациентов с прогрессированием атеросклероза. В динамике достоверно в обеих группах увеличился уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, $p<0,001$) и снизился триглицеридов ($p<0,05$). При межгрупповом сравнении значения ЛПИ были больше в группе без прогрессирования атеросклероза ($p<0,001$). В динамике в группе прогрессирования атеросклероза выявлено значимое снижение ЛПИ ($p<0,05$). В группе без прогрессирования ЛПИ, оставаясь в пределах нормальных значений, значимо снизился в течение года после КШ ($p<0,05$). Толщина КИМ в группе без прогрессирования атеросклероза значимо уменьшилась в течение года после оперативного вмешательства, в то время как в группе прогрессирования различия были не достоверны. При однофакторном логистическом регрессионном анализе вероятность выявления прогрессирования атеросклероза возрастала с увеличением возраста, при наличии в анамнезе курения перед операцией, с возрастанием уровней ОХС и ХС ЛПНП, а также со снижением СКФ и при исходном наличии мультифокального атеросклероза. В многофакторном анализе статистическую значимость сохранили поражение нескольких артериальных регионов и неблагоприятный липидный профиль.

Заключение. Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза отмечается у 25,6% пациентов. Через год после КШ ЛПИ уменьшается независимо от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза. Факторами, ассоциированными с прогрессированием атеросклероза, являлись наличие МФА, уровень ОХС и ХС ЛПНП.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 117–125

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-117-125>

Ключевые слова: атеросклероз, прогрессирование, коронарное шунтирование, лодыжечно-плечевой индекс.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Безденежных А. В. * — к.м.н., с.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Казачек Я. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Осокина А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, Кондрикова Н. В. — к.м.н., н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Байракова Ю. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

bezdav@kemcardio.ru

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КИМ — комплекс интима-медиа, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МК — митральный клапан, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПА — периферические артерии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РЧА — радиочастотная абляция, СД — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 21.06.2016

Рецензия получена 06.07.2016

Принята к публикации 13.07.2016

THE RISK FACTORS AND EVALUATION CRITERIA FOR PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS IN ONE YEAR POST CORONARY BYPASS

Bezdenzhnykh A. V., Sumin A. N., Kazachek Ya. V., Osokina A. V., Kondrikova N. V., Bayrakova Yu. V., Ivanov S. V., Barbarash O. L.

Aim. To assess risk factors and to compare evaluation criteria of non-coronary atherosclerosis progression in coronary heart disease patients in 1 year post coronary bypass surgery (CBG).

Material and methods. Of 732 consecutive patients (586 males, 146 females, median age 59 y.o.) underwent CBG, 504 were investigated second time in 1 year after operation. Patients underwent ultrasound study (US) of carotid and peripheral arteries with measurement of intima-media thickness. Ankle-brachial index (ABI)

was measured automatically with sphygmomanometer VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Japan). In blood, lipids were tested. Based on the stenosis indexes NASCET and ECST, the groups were selected: <30% (minor stenosis); 30–49% (moderate stenosis); 50–69% (severe stenosis); 70–99% (critical stenosis); occlusion; absence of stenoses. Criteria for progression of atherosclerosis was existence of at least one sign: transition of non-coronary stenosis from one group to another by US; decrease of ABI during 1 year below 0,9 in normal baseline;

decrease of ABI >10% if the baseline ABI lower than 0,9. For analysis, two groups were selected: group 1 (n=375) without progression, and group 2 (n=129) with progression of atherosclerosis. The relation of possible factors to probability of non-coronary atherosclerosis progression was evaluated in logistic regression model.

Results. Levels of the total cholesterol (TC) and low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) were higher in patients with progression of atherosclerosis. In dynamics, significantly in both groups the level of high density lipoproteins cholesterol (HDL-C) increased ($p<0,001$), and triglycerides decreased ($p<0,05$). In intergroup analysis, ABI values were higher in the group with no progression of atherosclerosis ($p<0,001$). In dynamics, in the group of atherosclerosis progression there was significant ABI decrease ($p<0,05$). In non-progression group ABI, remaining in reference range, significantly decreased during a year after CBG ($p<0,05$). Thickness of CIM in the non-progression group significantly decreased during a year post-surgery, but in progression group the difference was non-significant. In monofactorial logistic regression, probability of atherosclerosis progression

increased with the increase of age, in smoking anamnesis before surgery, in increase of TC and LDL-C, as with GFR decline and in baseline multifocal atherosclerosis presence. Multifactorial analysis showed remaining statistical significance for the several arterial regions, and adverse lipid profile.

Conclusion. In one year post-CBG, progression of non-coronary atherosclerosis is marked in 25,6% of patients. In one year post-CBG, ABI decreases independently from the presence of non-coronary atherosclerosis. Factors associated with atherosclerosis progression, were multifocality, level of TC and LDL-C.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 117–125

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-117-125>

Key words: atherosclerosis, progression, coronary bypass, ankle-brachial index.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Динамика атеросклеротического процесса в большинстве исследований оценивается по изменению толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях. Отдельные работы, имеющие целью оценку проявлений периферического атеросклероза, изучают прогрессирование по изменению лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Большинство исследований включают пациентов либо исходно здоровых, либо имеющих определенную патологию (СД, ХБП), но без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3].

Учитывая системный характер патологии, ранее был предложен термин “мультифокальный атеросклероз” (МФА), под которым понимается гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов, определяющее тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза [4]. Однако данный термин требует актуализации, поскольку ранее в наших исследованиях показано, что наличие и менее выраженных стенозов (от 30%) в артериях дуги аорты и периферических артериях имеет неблагоприятное прогностическое значение при проспективном наблюдении больных с острым коронарным синдромом [5]. Кроме того, несмотря на ряд исследований, данные о комплексной клинической оценке, а также диагностические подходы к выявлению МФА и его прогрессированию, противоречивы и не систематизированы [6, 7].

Для пациентов, страдающих атеросклерозом, актуальной является проблема открытой реваскуляризации миокарда. Системный воспалительный ответ, возникающий как реакция на искусственное кровообращение (ИК), может способствовать прогрессированию атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ). Целью настоящего исследования стало изучение факторов риска, а также сравнительная характеристика критериев оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через 1 год после КШ.

Материал и методы

С 22 марта 2011 г по 22 марта 2012 г в НИИ КПССЗ проводился регистр коронарного шунтирования. Всего в Регистр были включены 732 последовательных пациента (586 мужчин и 146 женщин) в возрасте от 33 лет до 81 года (медиана возраста 59 лет), подвергшихся операции КШ в кардиохирургической клинике НИИ КПССЗ. У девяти из них в связи с тяжестью состояния или анатомией коронарного русла тактика пересмотрена с открытого вмешательства на чрескожное, 12 отказано в реваскуляризации миокарда. Через 1 год после проведенного вмешательства осуществлялась связь с оперированными пациентами. Контакт проводился по телефону, после чего пациент приглашался в центр исследования. При невозможности выйти на связь по телефону, пациенту отправлялось письмо с контактными данными исследователей и приглашением для обследования. Таким образом, были приглашены 647 пациентов. Из 732 пациентов исходной выборки в послеоперационном периоде и в течение года после КШ умерло 37 пациентов. С 36 пациентами не удалось выйти на связь, 143 отказались от визита в центр, посетили центр исследования 504 человека (391 мужчин и 113 женщин) в возрасте от 33 до 77 лет.

Всем пациентам как на дооперационном этапе, так и на контрольном визите проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных и периферических артерий на аппарате “Aloka 5500” с оценкой толщины КИМ. При выявлении стенозов 50% и более, высоких скоростных показателей в зоне стеноза его выраженность уточнялась с помощью компьютерной томографической ангиографии или прямого ангиографического исследования. Также в скрининговом порядке выполнялось ультразвуковое исследование периферических артерий. При наличии клиники хронической ишемии 2б и более и степени сужения просвета артерии 70% и более проводилось уточнение анатомии при помощи компьютерной томографической ангиографии или инвазивного

ангиографического исследования. При определении МФА учитывали стенозы артерий любой локализации от 30% и более, также бассейн считался пораженным, если на нем ранее была проведена процедура реваскуляризации.

Определение ЛПИ проводилось в автоматическом режиме с помощью сфигмоманометра VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония).

В пробе крови, взятой натощак, оценивали следующие показатели: уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

На основе индексов стенозов NASCET и ECST были выделены группы: <30% (малый стеноз); 30–49% (умеренный стеноз); 50–69% (выраженный стеноз); 70–99% (критический стеноз); окклюзия; отсутствие стенозов.

Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака из следующих: переход стеноза некоронарной артерии из одной индексной группы в другую по результатам УЗИ; снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9.

Таким образом, для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза. С учетом имеющихся литературных данных по прогрессированию атеросклероза некоронарных артерий, мы постарались представить его распространенность в зависимости от применяющихся критериев (рис. 1). Так, минимальной она была при оценке динамики стенозов в периферических артериях (0,4%), в то время как пристальное внимание к брахиоцефальному руслу, а также оценка динамики ЛПИ, позволили увеличить количество пациентов с выявленным прогрессированием атеросклероза.

Выделенные группы сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследований.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре.

Статистический анализ. Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ “STATISTICA 6.0”. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me [LQ;UQ]), сравнение проводилось с использованием критерия

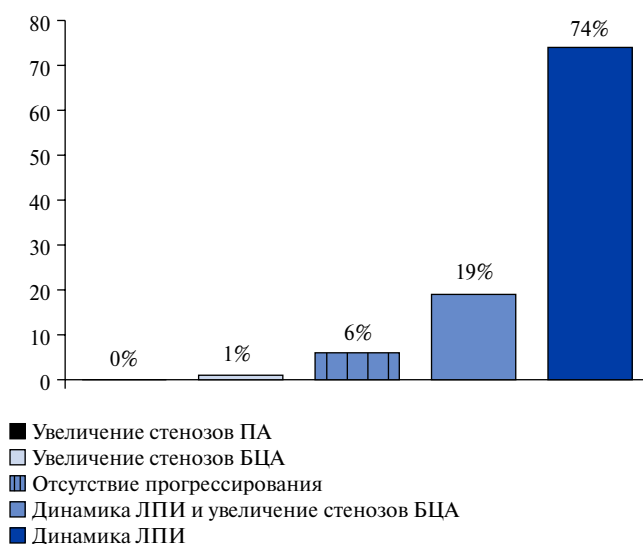


Рис. 1. Распространенность прогрессирования некоронарного атеросклероза через 1 год после КШ в зависимости от диагностического критерия.

Сокращения: ПА — периферические артерии, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, БЦА — брахиоцефальные артерии, КШ — коронарное шунтирование.

Манна-Уитни. Для сопоставления качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса для малых выборок. Оценка динамики признаков до и после КШ оценивалась в группах при помощи критерия Вилкоксона для парных сравнений. Связь возможных факторов с вероятностью прогрессирования некоронарного атеросклероза оценивалась в модели логистической регрессии. В качестве предполагаемых предикторов приняты: пол, возраст, наличие ОНМК в анамнезе, реваскуляризация миокарда в условиях ИК, курение, сахарный диабет 2 типа (СД), СКФ, уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, факт приема статинов и ИАПФ в течение года после КШ. Также в логистический регрессионный анализ включалось количество пораженных артериальных бассейнов. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций.

Результаты

В таблице 1 сопоставлены клинические и демографические показатели в выделенных группах. Пациенты с прогрессированием были несколько старше ($p=0,065$), среди них было исходно больше курильщиков ($p=0,013$), через год в обеих группах распространенность курения уменьшилась, межгрупповые различия нивелировались. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-анамнестическим характеристикам, а также по терапии в течение года после операции. Пациенты с прогрес-

Таблица 1

Исходные основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Возраст (лет)	59,0 [54,0;64,0]	59,0 [54,0;64,0]	60,0 [55,0;66,0]	0,065
Мужчины (n, %)	391 (77,6)	288 (76,8)	103 (79,8)	0,474
ИМТ (кг/см ²)	27,9 [25,2;31,2]	27,8 [25,3;31,3]	27,9 [24,5;30,5]	0,305
ПИКС (n, %)	312 (61,9)	225 (60,0)	87 (67,4)	0,133
АГ (n, %)	444 (88,1)	331 (88,3)	113 (87,6)	0,839
ОНМК (n, %)	38 (7,5)	24 (6,4)	14 (10,9)	0,098
Сахарный диабет (n, %)	86 (17,1)	59 (15,7)	27 (20,9)	0,176
Курение (n, %)	170 (33,7)	115 (30,7)	55 (42,6)	0,013
Курение ¹ (n, %)	94 (18,7)	65 (17,3)	29 (22,5)	0,195
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	258 (51,2)	172 (45,9)	86 (66,7)	<0,001
Переменяющаяся хромота (n, %)	62 (12,3)	42 (11,2)	20 (15,5)	0,199
“Новая” переменяющаяся хромота ¹ (n, %)	11 (2,2)	5 (1,3)	6 (4,7)	0,026
ИАПФ (n, %)	381 (75,6)	285 (76,0)	96 (74,4)	0,718
Статины (n, %)	439 (87,1)	323 (86,1)	116 (89,9)	0,268

Примечание: ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, БЦА — брахиоцефальные артерии, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Тяжесть поражения коронарного русла и перенесенные ранее вмешательства на артериях

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Ствол ЛКА ≥50% (n, %)	110 (21,8)	85 (22,7)	25 (19,4)	0,436
Поражение 1 КА (n, %)	120 (23,8)	89 (23,7)	31 (24,0)	0,945
Поражение 2 КА (n, %)	141 (28,0)	101 (26,9)	40 (31,0)	0,374
Поражение 3 и более КА (n, %)	202 (40,1)	153 (40,8)	49 (38,0)	0,574
ЧКВ в анамнезе (n, %)	44 (8,7)	40 (8,5)	4 (12,1)	0,475
ЧКВ по ОКС ранее (n, %)	31 (6,2)	29 (6,2)	2 (6,1)	0,982
КШ в анамнезе (n, %)	5 (0,99)	5 (1,1)	-	0,552
КЭЭ в анамнезе (n, %)	13 (0,6)	13 (2,8)	-	0,334

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, КА — коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОКС — острый коронарный синдром, КШ — коронарное шунтирование.

сированием имели большее исходное количество пораженных артериальных бассейнов ($p<0,001$). Переменяющаяся хромота перед КШ выявлялась одинаково часто, через год “новая” клиника хронической ишемии нижних конечностей выявлялась более чем в три раза чаще в группе с прогрессированием некоронарного атеросклероза ($p=0,026$).

При анализе анатомических характеристик коронарных артерий различия между группами не выявлены (табл. 2). С этим связано и отсутствие различий по количеству коронарных шунтов, наложенных во время операции (табл. 3). Сочетанные с КШ процедуры проводились одинаково часто в обеих группах. Можно отметить лишь тенденцию к большей частоте симультанных реконструкций сонных артерий в группе с прогрессированием ($p=0,074$). Группы были сопоставимы по длительности ИК и общей длительности операции.

Такие показатели липидного обмена, как ОХС и ХС ЛПНП, были выше у пациентов с прогрессированием атеросклероза после КШ (табл. 4). В динамике через год достоверно в обеих группах увеличился уровень ХС ЛПВП ($p<0,001$) и снизился триглицеридов ($p=0,045$ в группе без прогрессирования, $p<0,001$ в группе прогрессирования). Уровень ОХС и ХС ЛПНП через год был выше в группе с прогрессированием атеросклероза, причем для ХС ЛПНП межгрупповые различия достигли статистической значимости. В течение года достижение целевых показателей липидного спектра отмечено только у 28% пациентов по уровню ОХС и у 15% по уровню ХС ЛПНП, без межгрупповых различий (табл. 4).

Динамика ЛПИ отражена на рисунке 2. При межгрупповом сравнении значения ЛПИ справа и слева были больше в группе без прогрессирования

Таблица 3

Основные характеристики оперативного вмешательства и распространенность периоперационных осложнений

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Операция с ИК (n, %)	448 (88,9)	333 (88,8)	115 (89,2)	0,914
Длительность ИК (мин)	95,0 [78,0;110,0]	95,5 [78,5;110,5]	93,5 [78,0;109,0]	0,933
Длительность операции (мин)	240,0 [204,0;273,0]	240,0 [198,0;300,0]	246,0 [204,0;264,0]	0,739
Более 1 коронарного шунта (n, %)	413 (81,9)	303 (83,5)	110 (87,3)	0,307
Более 2 коронарных шунтов (n, %)	258 (51,2)	189 (52,1)	69 (54,8)	0,602
Сочетание КШ с КЭЭ (n, %)	10 (1,9)	5 (1,3)	5 (3,9)	0,074
Сочетание КШ с реконструкцией МК (n, %)	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,6)	0,102
Сочетание КШ с реконструкцией АК (n, %)	5 (0,9)	3 (0,8)	2 (1,6)	0,458
Сочетание КШ с реконструкцией ЛЖ (n, %)	21 (4,2)	16 (4,3)	5 (3,9)	0,949
Сочетание КШ с РЧА (n, %)	14 (2,8)	11 (2,9)	3 (2,3)	0,717

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартэктомия, МК — митральный клапан, АК — аортальный клапан, ЛЖ — левый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция.

Таблица 4

Основные лабораторные и инструментальные данные

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	P
ОХС (ммоль/л)	4,9 [4,2;5,9]	4,9 [4,1;5,8]	5,2 [4,3;6,5]	0,017
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,0 [0,8;1,2]	1,0 [0,8;1,2]	0,9 [0,9;1,1]	0,115
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,9 [2,3;3,7]*	2,9 [2,2;3,6]*	3,3 [2,5;4,3]*	0,017
ТАГ (моль/л)	1,7 [1,3;2,3]*	1,7 [1,3;2,3]*	1,7 [1,3;2,3]*	0,433
ОХС ¹ (ммоль/л)	4,8 [3,8;5,7]	4,8 [3,8;5,7]	4,8 [3,9;5,9]	0,455
ХС ЛПВП ¹ (ммоль/л)	1,2 [1,0;1,5]	1,0 [1,2;1,5]	1,0 [1,2;1,5]	0,990
ХС ЛПНП ¹ (ммоль/л)	2,67 [2,1;3,7]*	2,6 [2,0;3,6]*	2,9 [2,2;3,8]*	0,031
ТАГ ¹ (моль/л)	1,4 [1,0;2,1]*	1,4 [1,0;2,0]*	1,6 [1,1;2,2]*	0,112
Достижение целевых значений ОХС (n, %)	141 (28,0)	108 (28,8)	33 (25,6)	0,482
Достижение целевых значений ХС ЛПНП (n, %)	76 (15,1)	62 (16,5)	14 (10,9)	0,120
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	81,8 [65,4;101,8]	82,6 [66,4;103,5]	76,2 [64,3;95,8]	0,072
ФВ ЛЖ (%)	60,0 [50,0;64,0]	60,0 [51,0;64,0]	60,0 [50,0;64,0]	0,820
Толщина КИМ (мм)	1,1 [1,0;1,2]	1,1 [1,0;1,2]	1,2 [1,1;1,2]	<0,001
Толщина КИМ ¹ (мм)	1,1 [0,9;1,1]	1,0 [0,9;1,1]*	1,1 [1,0;1,2]	<0,001

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до операции, ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТАГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа.

атеросклероза. ($p < 0,001$). Эта закономерность отмечалась как до операции, так и через год после нее. При изучении динамики ЛПИ в группе прогрессирования атеросклероза выявлено значимое его снижение как справа, так и слева ($p < 0,05$). Однако и в группе без прогрессирования ЛПИ значимо снизился в течение года после КШ ($p < 0,05$). Толщина КИМ в группе без прогрессирования атеросклероза значимо уменьшилась в течение года после оперативного вмешательства, в то время как в группе прогрессирования различия были недостоверны (рис. 3).

Вероятность прогрессирования атеросклероза в зависимости от того или иного фактора оценивалась с помощью логистической регрессии (табл. 5). При однофакторном анализе вероятность выявления прогрессирования атеросклероза возрастала с увеличением возраста, при наличии в анамнезе курения перед операцией, с возрастанием уровней ОХС и ХС

ЛПНП, а также со снижением СКФ и при исходном наличии МФА. При многофакторном анализе статистическую значимость влияния на вероятность выявления прогрессирования сохранили поражение нескольких артериальных регионов и неблагоприятный липидный профиль.

Обсуждение

В проведенном исследовании прогрессирование некоронарного атеросклероза, определенного на основании увеличения стенозов артерий и/или снижения ЛПИ, через 1 год после КШ было выявлено у 25,6% пациентов. При многофакторном логистическом регрессионном анализе предикторами выявления прогрессирования являлись наличие поражения нескольких артериальных бассейнов, а также уровень ОХС и ХС ЛПНП, определенный перед оперативным вмешательством.

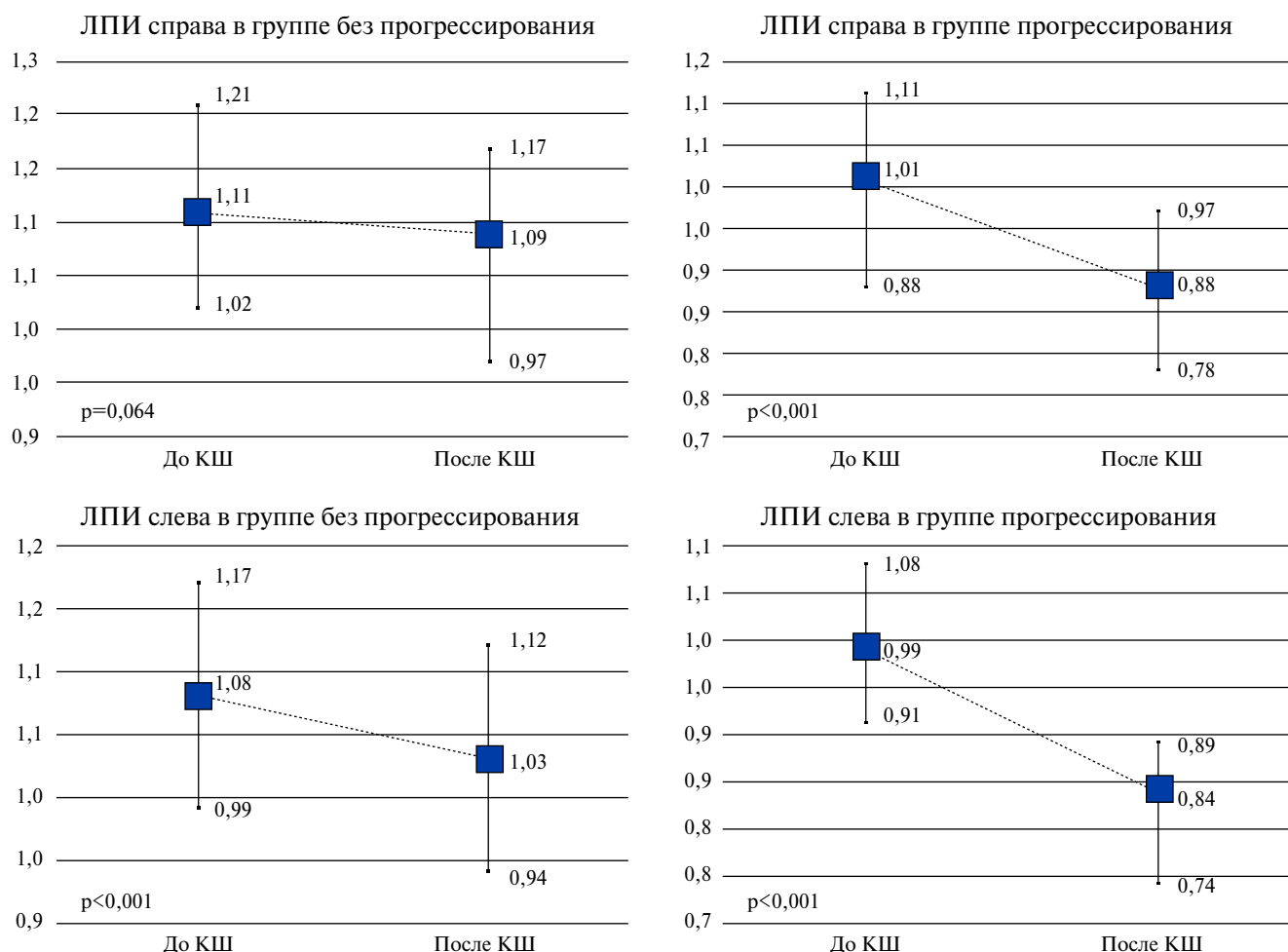


Рис. 2. Динамика лодыжечно-плечевого индекса у пациентов через 1 год после КШ в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.
Сокращения: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, КШ — коронарное шунтирование.

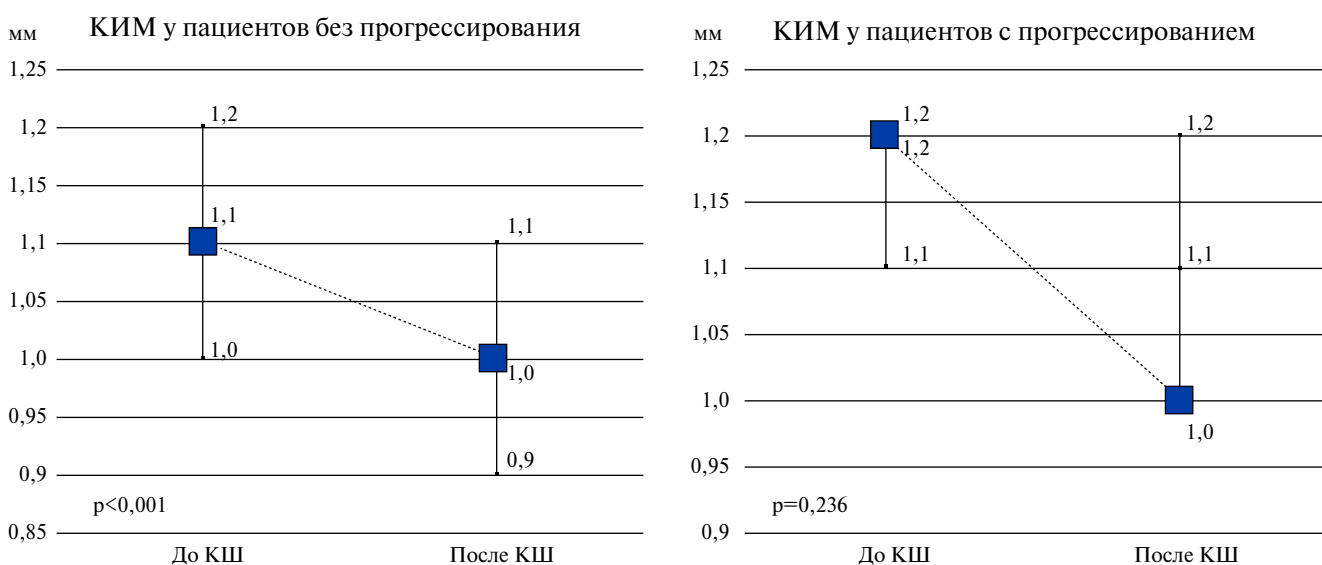


Рис. 3. Динамика толщины комплекса интима-медиа у пациентов через 1 год после КШ в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.
Сокращения: КИМ — комплекс интима-медиа, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 5

Факторы, влияющие на вероятность прогрессирования мультифокального атеросклероза через 1 год после КШ

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторная логистическая регрессия			
Пол	1,197	0,730-1,961	0,475
Возраст	1,028	1,002-1,056	0,037
ИМТ	0,966	0,920-1,014	0,162
ОНМК в анамнезе	1,780	0,890-3,563	0,102
Артериальная гипертензия	0,939	0,509-1,733	0,840
Курение до КШ	1,005	1,001-1,009	0,014
Курение после КШ	1,383	0,844-2,266	0,197
Сахарный диабет	1,418	0,853-2,357	0,177
ИК	1,036	0,532-2,017	0,917
Общий холестерин	1,218	1,063-1,397	0,005
ХС ЛПНП	1,261	1,047-1,518	0,014
ХС ЛПВП	1,034	0,633-1,689	0,893
ФВ ЛЖ	0,994	0,974-1,014	0,560
СФК СКД-ЕР1 до операции	0,993	0,986-1,000	0,053
Прием статинов через 1 год после КШ	1,437	0,753-2,740	0,270
Прием ИАПФ через 1 год после КШ	0,919	0,579-1,457	0,718
Мультифокальный атеросклероз при учете стенозов $\geq 30\%$	2,360	1,551-3,591	<0,001
Многофакторная логистическая регрессия			
ОХС	1,231	1,061-1,428	0,006
ХС ЛПНП	1,229	1,012-1,494	0,037
Мультифокальный атеросклероз при учете стенозов $\geq 30\%$	2,048	1,315-3,188	0,001

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИК — искусственное кровообращение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КШ — коронарное шунтирование, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

По данным исследований, доля пациентов в различных когортах пациентов, у которых произошло увеличение выраженности поражения некоронарных артерий, варьирует от 17 до 86% [3, 8, 9], однако в этих работах длительность наблюдения была существенно больше, чем в исследовании, проведенном нами. Кроме того, большая часть исследований проведена на пациентах, не имевших в анамнезе ССЗ. В настоящем исследовании распространенность прогрессирования атеросклероза превысила четверть выборки, причем это произошло в течение одного года наблюдения. Максимальная распространенность прогрессирования атеросклероза отмечена среди больных СД 2 типа в исследовании Bosevski M, et al. (2015). Так, при наблюдении в течение 2,5 лет усугубление атеросклероза, оцененное по изменению толщины КИМ, выявлено у 86% пациентов [9]. В то же время выраженность прогрессирования ПА у этой группы пациентов также значительно меньше, чем усугубление атеросклероза сонных артерий. В исследовании Eshcol J, et al. (2014) в течение 7 лет более чем 2500 пациентов с СД 2-го типа подвергались серийному УЗИ периферических артерий. У 7,6% на момент начала исследования был выявлен ПА, а его прогрессирование — только у 16,5%. Предикторами прогрессирования были возраст и уровень гликированного гемоглобина [10]. Как и в настоящем исследовании, у другой когорты пациентов, подвергшихся КШ, также произошел достаточно небольшой прирост случаев прогрессирования ПА: у больных СД 2-го типа и у пациентов без нарушений углеводного обмена прогрессирование едва превысило 5% пациентов [11]. Возникает вопрос об особенностях пациентов в Российской Федерации либо о дополнительном влиянии имеющихся ССЗ или проведенных вмешательств.

Динамика КИМ является наиболее частым критерием для установления прогрессирования атеросклероза, а традиционно выборку для анализа составляют лица, не имеющие ССЗ. Таким образом, КИМ представляется доступным и неинвазивным маркером, позволяющим оценивать динамику атеросклеротического процесса. В то же время, существует информация, которая снижает ценность КИМ в этой роли. Так, по результатам исследований рабочей группы PROG-IMT у 3,902 пациентов с СД из двадцати разных популяционных когорт при наблюдении в течение 3,6 лет не найдена связь между изменениями КИМ и сердечно-сосудистым риском [12]. Среднее отношение рисков составило 1,22 (95% ДИ 1,12-1,33) на одно стандартное отклонение величины КИМ, в то же время, отношение рисков для стандартного отклонения изменения КИМ было близко к единице 0,99 (0,91-1,08). В заключении исследователи не поддерживают оценку изменений КИМ как суррогатную конечную точку у больных диабетом [12].

Однако, в исследовании MESA [1], после исключения из анализа пациентов с СД значение КИМ как в целом, так и выше 75 перцентиля не являлось предиктором сердечно-сосудистых событий. Наиболее значимым предиктором был коронарный кальций, оцененный при МСКТ (ОР 3,12, 95% ДИ 2,44-3,99, $p < 0,001$). Кроме того, риск возникновения сосудистых катастроф предсказывало наличие атеросклеротической бляшки в сонных артериях (ОР 1,61, 95% ДИ 1,17-2,21, $p = 0,003$) [1]. Таким образом, значимость толщины КИМ в качестве прогностического инструмента подвергнута сомнению, поскольку низкая предсказательная ценность экстраполирована с пациентов с СД на лиц без нарушений углеводного обмена.

Отчасти подобные заключения можно объяснить недостатками диагностических подходов

к оценке значений КИМ. Так, Randrianarisoa E, et al. (2015) на выборке из 801 пациента без ССЗ предлагают новые нормальные значения толщины КИМ в зависимости от пола и возрастной категории пациентов. В отличие от традиционной верхней границы нормы 1 мм, эти значения существенно ниже. По мнению авторов, такой предел при оценке риска у каждого пациента следует рассматривать как устаревший [13].

Вероятно, глубокое понимание роли КИМ как при оценке прогрессирования атеросклероза, так и при определении клинической и прогностической значимости, может меняться при использовании ультразвукового исследования высокого разрешения. Это будет способствовать уменьшению зависимости методики от оператора. Также необходим поиск новых неинвазивных показателей, оценка динамики которых, наряду с КИМ и ЛПИ, позволит судить о прогрессировании атеросклеротического процесса. Таковым может являться оценка жесткости артериальной стенки [14].

Высокочувствительным методом выявления прогрессирования атеросклероза является ЛПИ, а автоматизированная методика измерения делает минимальными участие оператора и связанную с этим погрешность. В настоящем исследовании независимо от наличия или отсутствия ПА ЛПИ снижался. В группе с усугублением поражения артерий это было вполне ожидаемо, поскольку снижение ЛПИ было критерием разделения на группы. Однако и среди пациентов без прогрессирования атеросклероза ЛПИ хотя и оставался в пределах нормальных значений, тем не менее, был значимо меньше через год после КШ, по сравнению с предоперационным. В работе Alzamora MT, et al. (2016) при достаточно длительном наблюдении (2,5 года) подобный подход позволил выявить новые случаи появления ПА (4,3%) и оценить прогрессирование. Так, при наблюдении в течение 5 лет 2256 пациентов новые случаи ПА выявлены у 95 человек, что составило 4,2%, изменения ЛПИ более чем на 10% выявлены у 34% пациентов, при этом снижение произошло у 15%, а у 24% ЛПИ возрос [3]. В то же время, в течение 2,5 лет новые атеросклеротические бляшки в сонных артериях были выявлены у 41,8% пациентов. В этом исследовании получены сходные результаты с текущим анализом: предикторами прогрессирования атеросклеротических бляшек был ПА, исходное наличие бляшек, а также клиника перемежающей хромоты. При этом усугубление ПА выявляется реже, чем поражений сонных артерий. Существующая информация о про-

грессировании ПА различается как по оценке распространенности, так и по применяемым критериям прогрессирования. В более ранних исследованиях прогрессированием ПА считалась как динамика ЛПИ 15% с распространенностью около 10% [15], так и снижение ЛПИ более чем на 10% [8]. На данный момент является доказанной неблагоприятная прогностическая значимость низкого ЛПИ. Соответственно, имеет смысл и оценка динамики этого показателя при снижении его ниже нормальных значений. В настоящем исследовании критерием прогрессирования ПА считалось снижение его ниже нормального значения, и при исходно сниженном — дополнительное уменьшение на 10%.

Таким образом, ЛПИ может являться достаточно информативным способом оценки прогрессирования атеросклероза. Выраженность динамики ЛПИ необходимая и достаточная для выявления прогрессирования, влияние показателя ЛПИ на прогноз в данной выборке, а также исследование роли патологического высокого ЛПИ (либо снижение в рамках нормальных значений) должны стать предметом дальнейших исследований.

Вероятно, также на распространенность прогрессирования влияет и подход к определению терминов: если одни исследования усугублением атеросклеротического поражения считали увеличение КИМ или динамику ЛПИ [3], то другие — увеличение выраженности атеросклеротических бляшек [7]. Ранее в наших работах обсуждалась проблема подхода к определению МФА [6], очевидно, что и для обсуждения прогрессирования нужен унифицированный подход.

Заключение

Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза, оцененное по изменению выраженности стенозов артерий и/или отрицательной динамике ЛПИ, отмечается у 25,6% пациентов. У больных с прогрессированием атеросклероза толщина комплекса интима-медиа остается неизменной, в то время как у пациентов без прогрессирования она уменьшается. Лодыжечно-плечевой индекс при измерении через год после КШ уменьшается независимо от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза. Факторами, ассоциированными с прогрессированием некоронарного атеросклероза являлись наличие МФА, уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. Критерии усугубления атеросклеротического процесса и выраженность их изменений должны являться предметом дальнейших исследований.

Литература

- Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan; 8(1). pii: e002262. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002262
- Garimella PS, Ix JH, Katz R, et al. Association of albumin-creatinine ratio and cystatin C with change in ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan; 65(1): 33-40. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.05.014.
- Alzamora MT, Forés R, Pera G, et al. Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jan 12; 16(1): 8. doi: 10.1186/s12872-015-0170-6
- Bokerija LA, Buharin VA, Rabotnikov VS. Surgical treatment of patients with coronary heart disease with atherosclerosis of brachiocephalic arteries. Moscow. A.N. Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery Izdatel'stvo im. A.N. Bakuleva, 2006, p 175. Russian (Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ, 2006. 175 С).
- Barbarash LS, Kashtalap VV, Zikov MV, et al. Prevalence and clinical value of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2010; 3, 5: 31-6. Russian (Барбараш Л.С., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 3, 5: 31-6).
- Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenezhnykh AV, et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Complex Issues for Cardiovascular Diseases*. 2013; 3: 4-11. Russian (Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 3: 4-11)
- Kashtalap VV, Barbarash OL, Kolomytseva IS, et al. Progression of multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2013; 33 (6): 23-8. Russian (Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Коломцева И.С. и др. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 33 (6): 23-8).
- Lahoz C, Garcia-Fernandez T, Barrionuevo M, et al. Differences in the ankle-brachial index in the general population after 4 years of follow-up. *Vasa*. 2013 Mar; 42(2): 112-9. doi: 10.1024/0301-1526/a000254.
- Bosevski M, Stojanovska L. Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Oct 16; 11: 549-53. doi: 10.2147/VHRM.S79079
- Eshkol J, Jebarani S, Anjana RM, et al. Prevalence, incidence and progression of peripheral arterial disease in Asian Indian type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2014 Sep-Oct; 28(5): 627-31. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.013.
- Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV. Peripheral atherosclerosis, diabetes and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology*. 2014; 4: 5-17. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2014; 4: 5-17).
- Lorenz MW, Price JF, Robertson C, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care*. 2015 Oct; 38(10): 1921-9. doi: 10.2337/dc14-2732
- Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery-an update following a novel risk factor profiling. *Vasa*. 2015 Nov; 44(6): 444-50. doi: 10.1024/0301-1526/a000467
- Sumin AN, Shcheglova AV, Osokina AV, et al. Cardiac-ankle vessel index and short term results of coronary bypass grafting in coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 1(117): 78-84. Russian (Сумин А.Н., Щеглова А.В., Осокина А.В. и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и непосредственные результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2015; 1(117): 78-84).
- Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Sep 12; 165(16): 1896-902.