

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ  
ПОСЛЕ КАРОТИДНЫХ ЭНДАРТЕРАТОМИЙ

Лейла Ринатовна Ахмадеева<sup>1</sup>, Лариса Флюоровна Бикбулатова<sup>1,3</sup>,  
Гульнара Ильдусовна Ижбульдина<sup>3</sup>, Владимир Вячеславович Плечев<sup>2</sup>,  
Фларит Фларитович Ахмадуллин<sup>4</sup>, Борис Адольфович Вейцман<sup>5</sup>

Башкирский государственный медицинский университет, <sup>1</sup>кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, <sup>2</sup>кафедра госпитальной хирургии, 450001, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, <sup>3</sup>Городская клиническая больница № 18, неврологическое отделение для больных с ОНМК, 450031, г. Уфа, ул. Блюхера, д. 3, <sup>4</sup>ЧОУ «Межотраслевой институт», кафедра «Горнорудная промышленность и охрана недр», г. Уфа, ул. Революционная, д. 55, <sup>5</sup>Университет Дж. Мейсона (Фэйрфакс, Вирджиния, США), кафедра системной биологии и Центр вычислительного материаловедения

Реферат. В статье описаны факторы, которые способны повлиять на возникновение инсультов в отдаленном периоде у пациентов, перенесших реконструктивные операции на каротидных артериях. Мы наблюдали 195 пациентов, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях по поводу стенозирующего поражения сонных артерий (средний возраст — 63,6±8,4 года). Проведено клиническое обследование пациентов, включавшее в себя сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр (соматический и неврологический), нейропсихическое и лабораторно-инструментальное обследование. В результате исследования получили данные по наиболее значимым факторам, оказывающим влияние на частоту возникновения инсультов после данного оперативного вмешательства. Впервые было показано, что сокращение сроков до оперативного вмешательства значимо ( $p=0,004$ ) снижает частоту инсультов после этих операций.

Ключевые слова: атеросклероз каротидных артерий, каротидная эндартерэктомия, ишемический инсульт, каротидный рестеноз.

PROGNOSIS OF CLINICAL OUTCOMES IN THE LONG  
TERM PERIOD AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

Leila R. Akhmadeeva<sup>1</sup>, Larisa F. Bikbulatova<sup>1,3</sup>,  
Gylnara I. Ishbuldina<sup>3</sup>, Vladimir V. Plechev<sup>2</sup>,  
Flarit F. Akhmadullin<sup>4</sup>, Boris A. Veytsman<sup>5</sup>

Bashkortostan State Medical University, <sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and medical genetics; <sup>2</sup>Department of Surgery, 450001, Ufa, Lenin street, 3,

<sup>3</sup>Clinical Hospital № 18 of Ufa city, neurological department for patients with stroke; 450031, Ufa, Blukher street, 3,

<sup>4</sup>“Interbranch Institute”, Department of Ore Mining Industry and Subsoil Protection”, <sup>5</sup>George Mason University (Fairfax, Virginia, USA), Department of System Biology and Center for Computational Materials Science

In this article we describe the factors that can influence the occurrence of stroke in long term period in patients after reconstructive surgery on the carotid arteries. We observed 195 patients (mean age 63,6 ± 8,4 years) who underwent reconstructive surgery on the carotid arteries for the stenotic lesions. We made a clinical examination of patients, which included clinical

interview, objective examination (somatic and neurological), neuropsychological and laboratory and instrumental tests. As the result of our study, we obtained data about the most important factors influencing the incidence of strokes after this type of surgery. For the first time we presented the data confirming that if carotid endarterectomy is performed earlier, it significantly ( $p=0.004$ ) decreases the incidence of strokes after these surgeries.

Key words: atherosclerosis of the carotid arteries, carotid endarterectomy, ischemic stroke, carotid restenosis.

Последние десятилетия характеризуются простом числа сосудистых заболеваний головного мозга в Российской Федерации. Среди церебральных инсультов 80% составляют нарушения мозгового кровообращения ишемического характера. Причиной мозговых инсультов в 30–35% случаев являются экстракраниальные атеросклеротические поражения внутренних сонных артерий. Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) снижает риск возникновения инсульта у пациентов с симптомными стенозами [2, 5].

Несмотря на высокую эффективность хирургической профилактики инсультов методом КЭАЭ, до конца не разрешена проблема послеоперационных неврологических осложнений и повторных стенозов в зоне реконструкции сосудов [4]. Диагностика и лечение подобных осложнений, а также профилактика их развития является актуальной задачей, решение которой позволит существенно улучшить результаты хирургического лечения больных [3].

Цель нашего исследования — изучить влияние различных факторов риска на развитие инсультов и других клинических и параклинических

состояний в отдаленном периоде у пациентов, перенесших реконструктивные операции на каротидных артериях для построения прогностической модели исходов.

*Материалы и методы.* В основу клинического материала взяты данные из историй болезней 243 пациента, которым были проведены КЭАЭ по поводу стенотического поражения сонных артерий с 2007 г. по 2010 г. Показанием для хирургического лечения являлось наличие стенозов внутренней сонной артерии (ВСА) от 70 до 99% у бессимптомных пациентов и при стенозе ВСА более 60% у симптомных пациентов.

На этапе поиска пациентов проводилось телефонное интервью с самим пациентом или в случае смертельного исхода с его родственниками для выяснения анамнеза. Все данные вносились в оригинальный опросник и базу данных, составленные для данного исследования.

Для более детального обследования были проведены анкетирование и диспансерно-консультативный прием 195 пациентов мужского пола из данной выборки. Возраст пациентов составил от 43 до 78 лет (средний возраст  $63,6 \pm 8,4$  года). Средний срок, прошедший после КЭАЭ, составил  $30,96 \pm 10,97$  мес., с периодом наблюдения от 13 месяцев до 60 месяцев.

Среди всех 195 исследованных пациентов после КЭАЭ в отдаленном периоде исходы оценивались по таким показателям как: интраоперационные осложнения, ранние и отдаленные послеоперационные ОНМК, инфаркты миокарда, неврологические и прочие осложнения. Анализ данных проводился при помощи программы Statistica 8.0.

*Результаты.* Ранний послеоперационный период после проведенной КЭАЭ протекал без особенностей у 183 (94%) пациентов со стенотическим поражением сонных артерий. Подкожная гематома была зафиксирована у 7 больных. Периоперационные ОНМК в бассейне оперированной артерии развились у 5 человек.

В рамках 5-летнего катамнестического наблюдения было установлено, что 14 человек скончались от разных причин: 4 пациента перенесли ОНМК по ишемическому типу в контралатеральном бассейне оперированного сосуда в период от 36 до 60 мес. после проведения КЭАЭ, которое было причиной смерти. Состояние оперированной сонной артерии (СА) на момент смерти было неизвестно. Остальные десять пациентов умерли от других причин, таких как острый

инфаркт миокарда – 1 пациент; тромбоэмболия легочной артерии после проведения оперативного вмешательства по поводу ампутации конечности – 1; эрозивно-язвенный колит – 1; разрыв аневризмы брюшного отдела аорты – 1; дорожно-транспортное происшествие, повлекшее смерть человека – 1. Отказались называть причину смерти родственники 5 пациентов.

Статистический анализ выживаемости больных проведен с помощью математико-статистической модели выживаемости Каплана–Майера (рис. 1).

В ходе исследования после предварительного физикального осмотра пациентов со стенозирующим поражением сонных артерий выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий (УЗДС СА) с обеих сторон. Особое внимание обращалось на состояние оперированной артерии.

Интерес представлял характер повторного сужения внутренней сонной артерии в различные сроки после операции. В 94% наблюдений отмечалась полная проходимость оперированной артерии. У 12 (6,1%) пациентов были выявлены рестенозы на разных сроках (от 16 до 60 мес.) катамнестического наблюдения. Под рестенозом мы понимали степень уменьшения внутреннего диаметра оперированной ВСА более 60%. По изменению характера спектра кровотока (гемодинамики) по артерии в этой зоне определяли гемодинамическую значимость рестеноза.

В зависимости от сроков обследования пациентов, перенесших КЭАЭ, гемодинамически значимые рестенозы были зарегистрированы у 5 (2,56%) пациентов в интервале от 25 до 60 мес. после операции. Степень рестеноза ВСА у обследованных пациентов в послеоперационном периоде составила  $66,57 \pm 4,54\%$ . В период от 13 до 24 мес. после КЭАЭ гемодинамически значимых рестенозов и тромбозов ВСА не наблюдалось. Результаты УЗДС магистральных артерий головы больных, перенесших КЭАЭ, отражают хорошую проходимость в отдаленных сроках наблюдения.

Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов со стенозирующим поражением сонных артерий, перенесших и не перенесших инсульт после КЭАЭ. Среди всех 195 исследуемых пациентов лица, перенесшие инсульт, составили 14 (7,18%) человек, у 5 – в бассейне реконструированной ВСА, у 9 – в бассейне контралатеральной ВСА. У большинства пациентов (181 человек – 92,82%) инсультов в изучаемый период после КЭАЭ не было диагностировано.

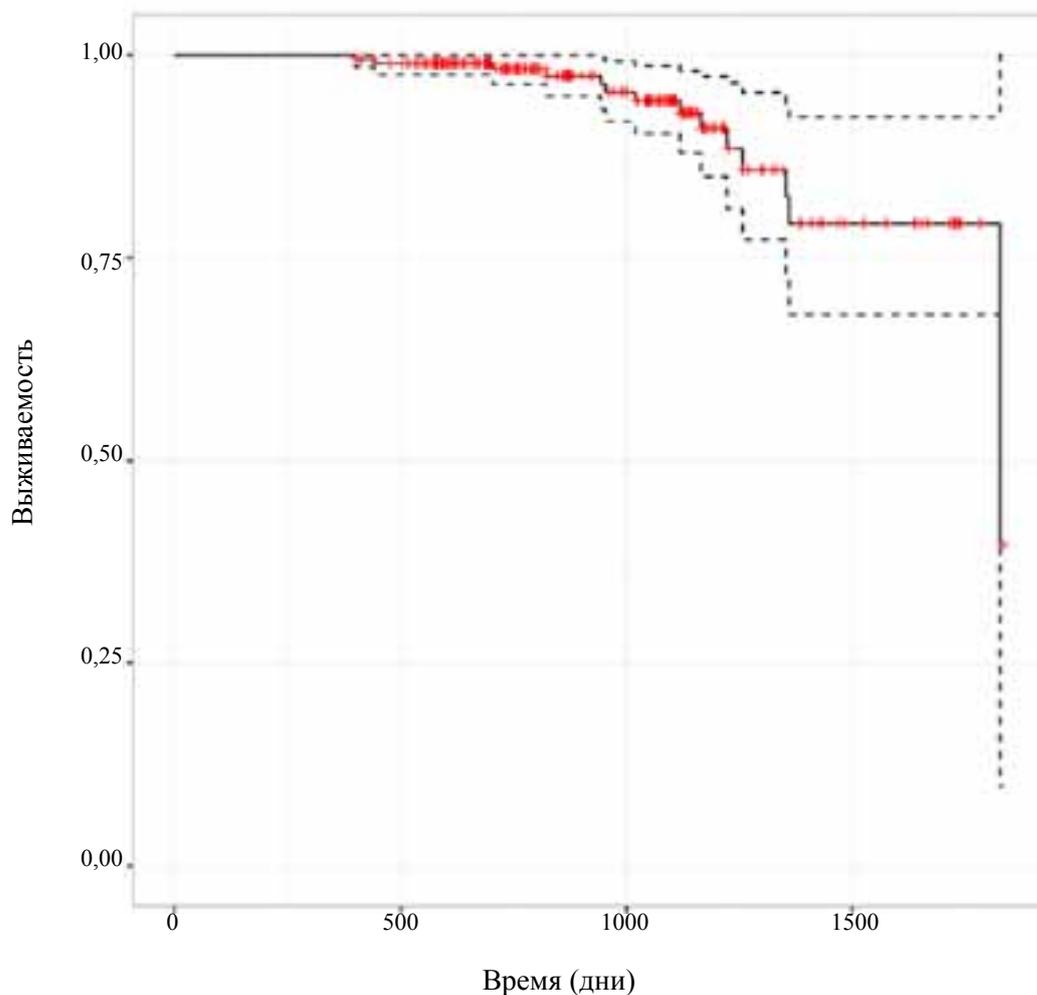


Рис. 1. Анализ выживаемости с помощью модели Каплана–Майера (штриховые линии указывают 95% доверительный интервал).

Пациенты после КЭАЭ, в послеоперационном периоде до возникновения инсульта, достоверно чаще предъявляли жалобы на головокружения ( $p=0,0007$ ), шаткую походку ( $p=0,0038$ ), снижение памяти ( $p=0,0046$ ) в сравнении с больными, не перенесшими инсульт в отдаленном послеоперационном периоде. Кроме того, пациенты, перенесшие инсульт, принимали существенно меньшие дозировки статинов  $19,29 \pm 7,30$  мг после операции до инсульта в отдаленном периоде, чем пациенты без инсульта –  $27,18 \pm 9,62$  мг ( $p=0,0081$ ).

При наличии инсульта у больных в раннем и отдаленном послеоперационном периоде КЭАЭ степень когнитивных расстройств была существенно больше ( $p=0,0165$ ), о чем свидетельствуют когнитивные расстройства по шкале MMSE в  $23,29 \pm 0,91$  балла, в сравнении с лицами, не перенесшими инсульт –  $28,04 \pm 1,27$  балла ( $p=0,0044$ ).

У перенесших инсульт пациентов было достоверно ниже качество жизни и возможность самостоятельного существования без посторонней помощи, что отражает индекс Бартеля ( $89,64 \pm 5,71$  балла из 100 возможных), в сравнении с лицами, без инсульта, у которых индекс составил  $95,64 \pm 4,66$  балла ( $p=0,0003$ ).

Показатель качества жизни «Ролевое эмоциональное функционирование» у пациентов, перенесших инсульт, составил  $35,71 \pm 20,52$  балла и был ниже, чем у пациентов без инсульта –  $54,51 \pm 32,00$  балла, при этом различия достигали уровня статистической значимости ( $p=0,0471$ ).

У пациентов в отдаленном послеоперационном периоде до возникновения инсульта, максимальные значения систолического АД ( $211,79 \pm 24,62$  мм рт. ст.;  $p=0,009383$ ) и диастолического АД ( $109,36 \pm 12,82$  мм рт. ст.;  $p=0,0165$ ) были существенно выше в сравнении с пациен-

тами без инсульта – соответственно  $191,65 \pm 31,40$  мм рт. ст. и  $101,62 \pm 12,11$  мм рт. ст.

Пациенты, перенесшие инсульт, достоверно реже ( $p=0,01315$ ) были заняты интеллектуальным трудом в сравнении с лицами без инсульта.

При проведении УЗДС СА стеноз оперированного сосуда у пациентов с инсультом был достоверно больше ( $p=0,0101$ ), чем у лиц без инсульта –  $35,18 \pm 14,43\%$  и составил  $46,07 \pm 13,33\%$ .

Для исследования постоперационных инсультов был проведен многофакторный анализ в группе больных, перенесших оперативное вмешательство. Были рассмотрены следующие факторы: возраст на момент операции, артериальное давление на момент операции, наличие сахарного диабета, гиперлипидемия, время от выявления стеноза до операции, степень стеноза на момент операции, регулярность посещения

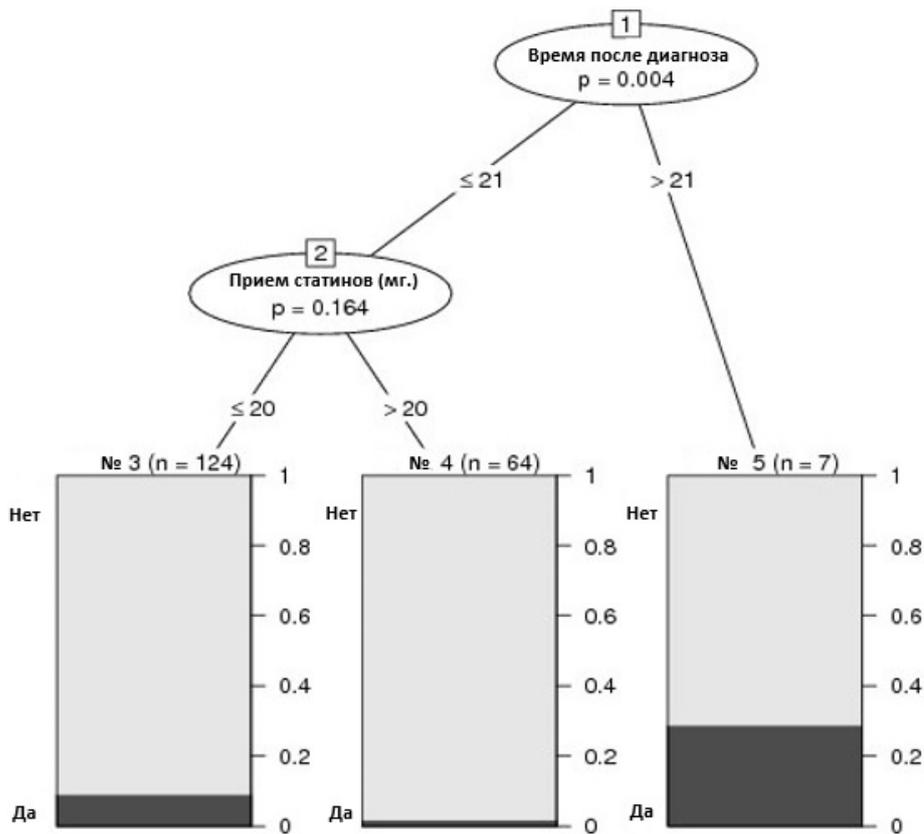


Рис. 2. Дерево решений для многофакторного анализа наличия постоперационного инсульта (Да/Нет).

Тенденции формирования достоверно значимых различий была выявлена по ряду показателей в сравниваемых группах пациентов. Так, показатели качества жизни «Жизненная активность» и «Психическое здоровье» были ниже у пациентов, перенесших инсульт и составили  $38,93 \pm 13,18$  и  $32,57 \pm 11,83$  баллов, в сравнении с лицами без инсульта, чьи показатели составили  $45,41 \pm 12,98$  ( $p=0,0635$ ) и  $40,75 \pm 18,04$  баллов ( $p=0,0701$ ), соответственно.

Частота ишемической болезни сердца в анамнезе пациентов с инсультом после перенесенной КЭАЭ была выше ( $p=0,088995$ ).

врача, курение и употребление алкоголя. Для анализа был использован метод построения деревьев решений (conditional inference trees) [6]. Наиболее важным фактором оказалась частота посещения врача ( $p < 0,004$ ). Однако этот результат вполне ожидаем и не имеет предсказательной ценности: он отражает тот факт, что больной с тяжелым состоянием, во-первых, чаще посещает врача, и, во-вторых, имеет повышенный риск постоперационного инсульта. С другой стороны, такой результат подтверждает валидность анализа.

После исключения этого показателя наиболее предсказательным фактором оказалось время

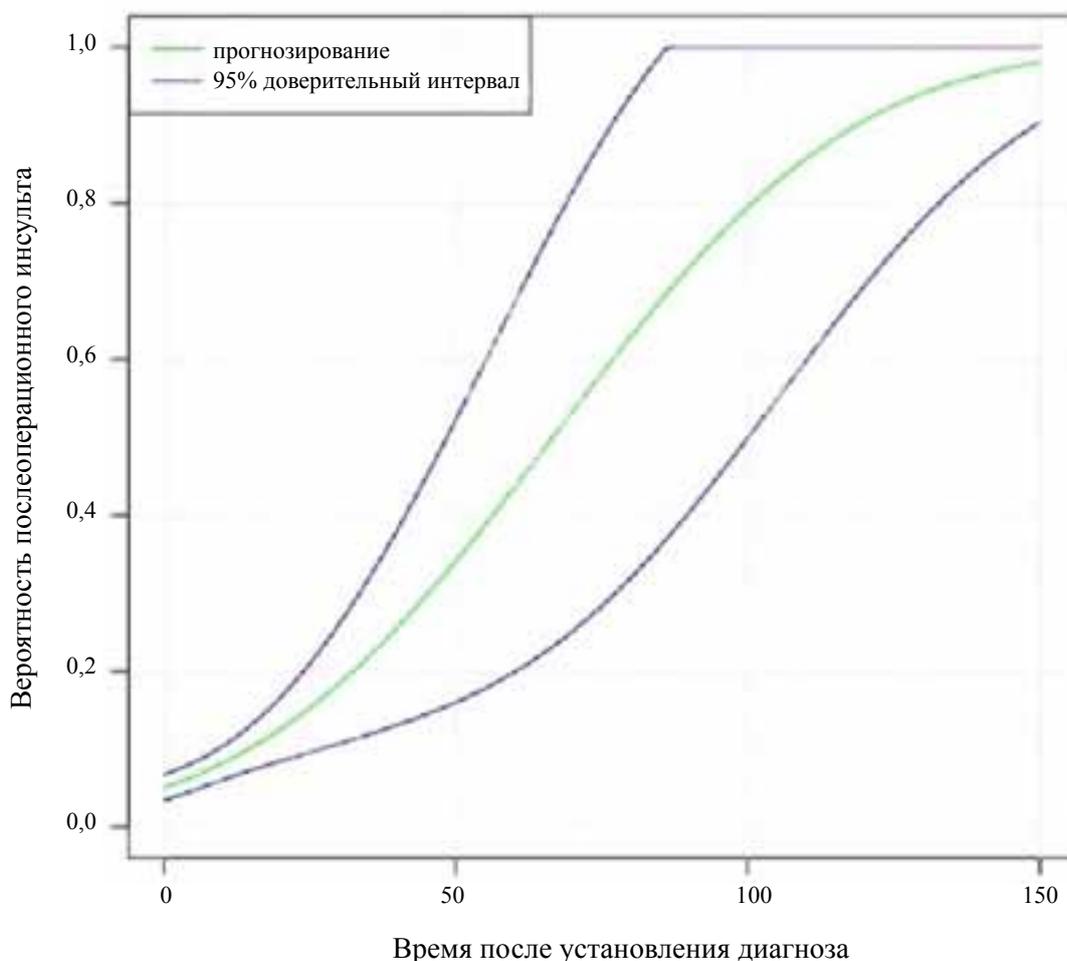


Рис. 3. Прогноз вероятности постоперационного инсульта в зависимости от времени после диагноза до операции.

после диагноза до операции ( $p=0,004$ ). Вторым по значению фактором оказался прием статинов в дозе  $>20$  мг/день. Однако этот результат ( $p=0,16$ ) лежит за стандартным порогом значимости, и потому может быть артефактом исследования. Дерево решений показано на рис. 2.

Исходя из этого результата, мы построили однофакторную предсказательную модель для определения опасности постоперационного инсульта при помощи метода обобщенных линейных моделей с биномиальным исходом и пробит-регрессией [8]. Результат показан на рис. 3.

*Обсуждение и выводы.* Таким образом, в целом можно отметить, что пациенты, перенесшие инсульт, в отдаленном послеоперационном периоде КЭАЭ, выявляли более тяжелую неврологическую симптоматику до него, качество жизни у таких пациентов было ниже. Также отмечалась более частая сопутствующая патология.

Пациенты после КЭАЭ, до возникновения инсульта в отдаленном послеоперационном

периоде, достоверно чаще предъявляли жалобы на головокружения, шаткую походку, снижение памяти в сравнении с больными, не перенесшими инсульт. Так же данные пациенты после КЭАЭ, перенесшие инсульт, принимали существенно меньшие дозировки статинов после операции до инсульта, чем пациенты без него.

При наличии инсульта у больных в отдаленном послеоперационном периоде КЭАЭ степень когнитивных расстройств была существенно больше в сравнении с лицами, не перенесшими инсульт. У перенесших инсульт пациентов было достоверно ниже качество жизни и возможность самостоятельного существования без посторонней помощи.

Наиболее значимым фактором, определяющим вероятность инсульта после перенесенной операции на каротидных артериях, оказался интервал между диагнозом и операцией: чем он короче, тем больше шансов избежать инсульта (рис. 3).

Изучение факторов, увеличивающих риск возникновения инсульта в отдаленном периоде у пациентов, перенесших реконструктивные операции на каротидных артериях, позволяет нам корректировать их. При динамическом наблюдении за данными пациентами в отдаленном периоде, необходимо проводить контроль при помощи ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий, в сроки через 12, 18 месяцев и далее ежегодно. Сокращение интервала между диагнозом и оперативным вмешательством значительно снижает вероятность развития инсульта после операции в отдаленном периоде, изученном нами. Мы уже имеем успешный опыт прогнозирования клинических и биологических явлений с использованием методов математического моделирования [1,7], что позволяет нам говорить о его эффективности. Полученные при математическом анализе данного материала результаты также позволяют предположить, что прием статинов после операции может иметь благоприятный (протективный в плане инсульта) эффект, как указывается в литературе, однако уровень значимости наших результатов недостаточен для формирования конкретного вывода – требуется большее количество наблюдений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмадеева Л.Р., Вейцман Б.А., Харисова Э.М., Гуров Д.П., Фатыхова М.Р. Использование данных стабиллометрии для прогнозирования падений у пожилых пациентов неврологического стационара // Уральский медицинский журнал. 2013. № 1 (106). С. 47–50.
2. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // *Consilium medicum*. 2011, спецвыпуск. С. 5–7.
3. Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Адырхаев З.А. и др. Влияет ли способ каротидной реконструкции на непосредственные результаты вмешательства? // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т.18, № 3. С. 81–91.
4. Покровский А.В., Гонгаренко В.Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2012 году [Электронный ресурс] // Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. М., 2013. Режим доступа: <http://angiolsurgery.org/society/report/2012/index.pdf>

5. Campbell C., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review // *JAMA*. 2007. Vol. 297. P. 2018–2024.
6. Hothorn T., Hornik K., Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework // *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 2006. Vol. 15(3). P. 651–674.
7. Veysman B., Akhmadeyeva L. Simple mathematical model of pathologic microsatellite expansions: when self-reparation does not work // *Journal of Theoretical Biology*. 2006. Vol. 242, № 2. P. 401–408.
8. Venables W.N., Ripley B.D. *Modern Applied Statistics with S. Statistics and Computing*. Springer, New York, fourth edition, 2010.

#### REFERENCES

1. Akhmadeeva L.R., Veitsman B.A., Kharisova E.M., Gurov D.P., Fatykhova M.R. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2013. № 1 (106). pp. 47–50. (in Russian)
2. Gusev E.I., Skvortsova L.V., Stakhovskaya L.V. et al. *Consilium medicum*. 2011, spetsvypusk. pp. 5–7. (in Russian)
3. Pokrovskii A.V., Beloyartsev D.F., Adyrkhaev Z.A. et al. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2012. Vol.18, № 3. pp. 81–91. (in Russian)
4. Pokrovskii A.V., Gontarenko V.N. In: *Rossiiskoe obshchestvo angiologov i sosudistyykh khirurgov*. Moscow, 2013: <http://angiolsurgery.org/society/report/2012/index.pdf> (in Russian)
5. Campbell C., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA*. 2007. Vol. 297. pp. 2018–2024.
6. Hothorn T., Hornik K., Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 2006. Vol. 15(3). pp. 651–674.
7. Veysman B., Akhmadeyeva L. Simple mathematical model of pathologic microsatellite expansions: when self-reparation does not work. *Journal of Theoretical Biology*. 2006. Vol. 242, № 2. pp. 401–408.
8. Venables W.N., Ripley B.D. *Modern Applied Statistics with S. Statistics and Computing*. Springer, New York, fourth edition, 2010.

Поступила 21.06.16.