

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У АСИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ

С.М. Карасев – [ORCID: 0000-0002-1501-8356]

ассистент кафедры сердечно – сосудистой хирургии

***Д.А. Максимкин** – [ORCID: 0000-0002-3593-436X]

к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии,

доцент кафедры сердечно – сосудистой хирургии

З.Х. Шугушев – [ORCID: 0000-002-5335-5062]

д.м.н., доцент, зав.кафедрой сердечно – сосудистой хирургии

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198 Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- стеноз позвоночных артерий
- вторичная профилактика нарушений мозгового кровообращения
- факторы неблагоприятного прогноза
- хроническая ишемия головного мозга

АННОТАЦИЯ:

Цель: изучить факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга у «асимптомных» пациентов с атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, регулярно принимающих медикаментозную терапию.

Материал и методы: в I группе (n=44) вторичная профилактика нарушений мозгового кровообращения проводилась комбинированным способом - стентирование позвоночных артерий в сочетании с медикаментозной терапией, а во II группе (n=56) – только медикаментозное лечение. Отдаленные сроки наблюдения планировали через 12, 24 и 36 месяцев. Критерии включения пациентов в исследование: «асимптомные» пациенты со стенозами позвоночных артерий 50-95%; диаметр позвоночных артерий не менее 3,0 и не более 5 мм; наличие общемозговых и очаговых симптомов, соответствующих начальной (асимптомной) стадии хронической ишемии мозга (по Е.В. Шмидту). Критерии оценки результатов (первичная конечная точка): суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений (смерть, переходящие НМК или инсульт, инфаркт миокарда).

Результаты: общая частота больших мозговых осложнений за 36 месяцев наблюдения, составила 4,5% в I группе и 37,5% во II группе ($\chi^2=15,101$; $p<0,0001$). Частота кардиальных событий при этом составила 9,1 и 19,6% соответственно I и II группам ($\chi^2=14,784$; $p<0,0001$). Данные показатели получены на фоне высокой приверженности пациентов к лечению и высоких показателей достижения жестких целевых значений липидного спектра. Рестеноз имплантированных стентов наблюдался в целом, у 38,67% пациентов из I группы, при этом сам по себе рестеноз не влиял на частоту возникновения больших мозговых осложнений в отдаленном периоде ($\chi^2=0,1643$; $p=0,735$). Наиболее значимыми факторами, которые могут неблагоприятно влиять на прогноз хронической ишемии головного мозга у «асимптомных» пациентов со стенозами позвоночных артерий на фоне регулярного приема медикаментозных препаратов, являются: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, незамкнутый Веллизев круг, артериальная гипертензия, двустороннее поражение позвоночных артерий, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 3,5 ммоль/л, сочетанное поражение позвоночных и сонных артерий, кальциноз позвоночных артерий, ишемическая болезнь сердца в анамнезе.

Заключение: эндоваскулярное вмешательство в сочетании с медикаментозной терапией помогает избежать развития больших мозговых осложнений, возникающих вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки у «асимптомных» пациентов со стенозами позвоночных артерий, и при наличии выявленных факторов неблагоприятного прогноза, может рассматриваться в качестве метода вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения.

Для цитирования. Карасев С.М., Максимкин Д.А., Шугушев З.Х. «ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У АСИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2020; 14(3):35–45

FACTORS OF POOR PROGNOSIS FOR CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH VERTEBRAL ARTERY LESIONS

Karasev S.M. – [ORCID: 0000-0002-1501-8356]

MD

*Maximkin D.A. – [ORCID: 0000-0002-3593-436X]

MD, PhD

Shugushev Z.Kh. – [ORCID: 0000-002-5335-5062]

MD, PhD, professor

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, Russian Federation, 117198

KEY-WORDS:

- vertebral artery stenosis
- secondary prevention of cerebrovascular accidents
- chronic brain ischemia
- poor prognosis risk factors

ABSTRACT:

Aim: was to elucidate factors of poor prognosis for chronic brain ischemia in «asymptomatic» patients with atherosclerotic stenosis of vertebral arteries, who regularly take optimal medical therapy.

Methods: in 1st group (n = 44), secondary prevention of cerebrovascular accidents was carried out in a combined strategy - stenting of vertebral arteries in combination with medication therapy, and in 2nd group (n = 56) - only medication therapy. Long-term follow-up was planned after 12, 24 and 36 months. Inclusion criteria: «asymptomatic» patients with stenosis of vertebral arteries 50-95%; diameter of vertebral arteries is not less than 3.0 and not more than 5 mm; presence of cerebral and focal symptoms corresponding to the initial (asymptomatic) stage of chronic brain ischemia (according to E.V. Schmidt). Primary endpoint: total frequency of cardiovascular complications (death, transient ischemic attack or stroke, myocardial infarction).

Results: the total frequency of major cerebral complications over 36 months of follow-up was 4.5% in group I and 37.5% in group II ($\chi^2=15.101$; $p < 0.0001$). The frequency of cardiac events was 9.1 and 19.6%, respectively, to 1st and 2nd groups ($\chi^2=14.784$; $p < 0.0001$). These indicators were obtained against the background of high patient adherence to treatment and high rates of achieving tough target lipid values. Restenosis of stents was observed in general, in 38.67% of patients from group I. Moreover, restenosis alone did not affect the incidence of major cerebral complications in the long-term period ($\chi^2=0.1643$; $p = 0.735$). Most significant poor prognosis factors of chronic brain ischemia in «asymptomatic» patients with vertebral artery stenosis, who regularly take optimal medical therapy are: arrhythmia, total cholesterol more than 6.0 mmol/l, incomplete circle of Willis, arterial hypertension, bilateral defeat of vertebral arteries, (low-density lipoprotein) LDL levels of more than 3.5 mmol / l, combined lesion of vertebral and carotid arteries, calcification of vertebral arteries, coronary heart disease in anamnesis.

Conclusion: endovascular intervention in combination with medical therapy could help to avoid the development of major brain complications arising from the instability of atherosclerotic plaque in «asymptomatic» patients with vertebral artery stenosis, and in the presence of poor prognosis factors identified can be regarded as a method of secondary prevention of cerebral circulatory disorders.

Введение

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту числа пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, что, с одной стороны, свидетельствует о недостаточной профилактике факторов риска, отрицательно влияющих на прогноз заболевания, а с другой, является следствием недостаточного выявления таких пациентов [1].

Достаточно грозными осложнениями прогрессирующего атеросклеротического процесса в артериях вертебробазиллярного бассейна (ВББ), являются нарушения мозгового кровообращения (НМК), которые представляют одну из медико-социальных проблем в Российской Федерации и занимают первое место по частоте остаточной инвалидности [2]. При этом важная роль в развитии инсульта у таких больных отводится

многочисленным факторам риска, наиболее значимыми среди которых являются повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия, сниженная толерантность к глюкозе, курение, гипертрофия левого желудочка [3].

Перспективы восстановления функций головного мозга и трудоспособности больных, перенесших инсульт в ВББ, остаются весьма ограниченными [4].

Сочетанное атеросклеротическое поражение с вовлечением противоположной позвоночной артерии или базилярной артерии, а также внутренней сонной артерии, в большинстве наблюдений обуславливают развитие симптомов вертебробазиллярной недостаточности. Тем не менее, имеются наблюдения, когда при недостаточности перфузии и коллатерального

кровоснабжения, у пациентов не возникает инфаркта головного мозга [5, 6].

Важно отметить, что бессимптомное течение вертебробазилярной недостаточности может наблюдаться у некоторых пациентов на протяжении всей жизни, а первыми признаками заболевания могут быть снижение памяти с постепенным нарастанием когнитивных нарушений и других жалоб неспецифического характера. В дальнейшем, на фоне прогрессирования ишемии головного мозга, могут присоединяться негрубые очаговые неврологические симптомы. Полная окклюзия позвоночной артерии у таких пациентов формируется довольно длительное время. Однако при ее возникновении, чаще всего формируются крупные очаги инфаркта мозга, с последующим резким ухудшением неврологического статуса пациента [7].

В связи с этим, в клинической практике рекомендуется использовать такие понятия, как «симптомный» и «асимптомный» пациент, в основе которых лежит перенесенное НМК, то есть состоявшееся неблагоприятное сосудистое событие в головном мозге в течение последних 6 месяцев [6].

Согласно действующим Европейским рекомендациям 2017 года, пациенты с асимптомным течением вертебробазилярной недостаточности, не должны подвергаться хирургическому лечению. Напротив, показаниями к хирургическому лечению при атеросклеротическом стенозе позвоночных артерий являются перенесенный инсульт или преходящие НМК в ВББ («симптомный» пациент) [8].

Однако данные рекомендации вызывают многочисленные дискуссии среди практикующих врачей, в связи с чем, вопрос о целесообразности хирургического лечения «асимптомных» пациентов, остается открытым.

Проблема отбора пациентов с «асимптомными» стенозами позвоночных артерий на хирургическое вмешательство, является сложной и трудоемкой задачей. Необходимо признать, что выбор тактики лечения должен принадлежать мультидисциплинарной команде, состоящей из невролога, сосудистого хирурга, врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, врача функциональной и лучевой диагностики, а также, при необходимости, офтальмолога и оториноларинголога [8].

Кроме того, при выборе метода лечения таких пациентов, часто не принимаются во внимание имеющиеся факторы риска развития сердечно – сосудистых осложнений, которые могут усугублять прогноз хронической ишемии головного мозга, что особенно актуально у «асимптомных» пациентов. В связи с изложенным, изучить факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга у «асимптомных» пациентов с атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, регулярно принимающих медикаментозную терапию.

Материал и методы

Исследование проводилось с 2009 по 2013 гг. на базе Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», еще до выхода международных рекомендаций по лечению заболеваний периферических артерий. Изучались 2 группы пациентов.

В I группу (n=44) вошли «асимптомные» пациенты с атеросклеротическими стенозами позвоночных артерий, которым вторичная профилактика НМК проводилась комбинированным способом – стентирование позвоночных артерий в сочетании с медикаментозной терапией, а во II группу (n=56) – такие же пациенты, которые получали только медикаментозное лечение.

Отдаленные сроки наблюдения планировали через 12, 24 и 36 месяцев.

Критерии включения пациентов в исследование:

- «асимптомные» пациенты со стенозами позвоночных артерий 50-95%;
- диаметр позвоночных артерий не менее 3,0 и не более 5 мм;
- наличие общемозговых и очаговых симптомов, соответствующих начальной (асимптомной) стадии хронической ишемии мозга (по Шмидту Е.В.);
- подписанное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- стенозы интракраниальных отделов позвоночных артерий;
- наличие спонтанной диссекции артерии по данным цифровой рентгенконтрастной ангиографии;
- массивный кальциноз артерий;
- невозможность длительно наблюдать за пациентом, в связи с наличием тяжелого сопутствующего заболевания;
- наличие постоянного электрокардиостимулятора;
- фибрилляция предсердий у пациентов, которые не принимают постоянную антикоагулянтную терапию;
- декомпенсированная сердечная недостаточность.

На этапе отбора пациентов всем выполнялись лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ в 12 отведениях, мониторинг ЭКГ по Холтеру, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, церебральная рентгенконтрастная ангиография.

Пациенты были осмотрены неврологом, кардиологом, сердечно-сосудистым хирургом и врачом по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, которые в ходе всех проведенных исследований, принимали совместное решение либо о медикаментозном лечении пациентов, либо о возможности выполнения эндоваскулярного вмешательства.

Оценка неврологического статуса включала детальную оценку функций черепно-мозговых нервов (ЧМН), двигательной, чувствительной систем, системы статики и координации, высших корковых функций, функционального состояния психоэмоциональной и вегетативной систем.

Дополнительно для консультаций привлекались офтальмолог и отоларинголог. Пациентам с сопутствующей кардиальной патологией, согласно назначениям кардиолога, выполнялись пробы с физической нагрузкой (велозергометрия, стресс-эхокардиография с добутамином). При наличии доказанной ишемии миокарда, пациентам проводилась коронарография с последующим решением вопроса о выполнении реваскуляризации миокарда.

Во время повторных визитов для оценки отдаленных результатов, проводилось физикальное обследование пациентов, обязательные консультации неврологом и кардиологом, оценивалась приверженность к медикаментозному лечению. В случае необходимости, проводилась коррекция медикаментозной терапии, в зависимости от уровня артериального давления, показателей холестерина, липопротеинов низкой плотности. Также выполнялись лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, мониторинг ЭКГ по Холтеру, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов. Пациентам, которым выполнялось стентирование позвоночных артерий, выполнялась контрольная церебральная ангиография.

Критерии оценки отдаленных результатов (первичная конечная точка): суммарная частота сердечно - сосудистых осложнений (расстройства мозгового кровообращения - преходящие или инсульт, инфаркт миокарда, смерть от больших мозговых или кардиальных осложнений).

Вторичная конечная точка: частота рестеноза по данным цифровой ангиографии, приверженность пациентов к приему лекарственных препаратов, достижение целевого уровня общего холестерина (4,5 ммоль/л и менее, липопротеинов низкой плотности менее 52,7 ммоль/л, триглицеридов – менее 1,7 ммоль/л).

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 для MS Windows. Полученные результаты клинического исследования анализировали с помощью методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней ошибки средней арифметической (m). Качественные признаки описывали простым указанием количества и доли в процентах для каждой категории. Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае, когда закон

распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни (U-тест). Значения по группам в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии: U-критерий Манна—Уитни, точный Фишера, критерий Вальда-Вольфовица. Для анализа сопряженности применялся критерий Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами – t-критерий, а для множественного сравнения использовались F-критерий и критерий Ньюмена-Кейлса. Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с помощью теста Гехана-Вилкоксона.

Оценку эффективности проводимого лечения проводили согласно принципам доказательной медицины по показателям снижения относительного и абсолютного риска осложнений, отношения шансов. Для оценки времени до наступления неблагоприятного исхода (инсульт, преходящие НМК), строили кривые дожития Каплана-Мейера. Оценку значимости предполагаемых факторов риска осуществляли с помощью многофакторного анализа, а также методов логистической регрессии, корреляционного анализа. Сравнение факторов друг с другом осуществляли с помощью log-рангового теста. Применяли также модель пропорциональных рисков Кокса для оценки силы влияния различных факторов на исход. Статистически достоверными считали различия при величине $p < 0,05$.

Данные анамнеза пациентов и демографические характеристики представлены в **таблице 1**.

В целом, изучаемые группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. Достоверные различия между группами наблюдались по частоте встречаемости артериальной гипертензии и сопутствующего атеросклероза артерий нижних конечностей, которая была выше во II группе.

Следует отметитьотягощенный коморбидный фон пациентов. Так, более 60% пациентов были курильщики, примерно у 40% пациентов их каждой группы встречалось ожирение, у 25% пациентов – сопутствующая ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, а у половины пациентов – гиперхолестеринемия. Сахарный диабет II типа и нарушение ритма сердца в виде фибрилляции или трепетания предсердий, встречались в равных соотношениях в обеих группах, частота которых составила примерно 20%.

Частота встречаемости общемозговых симптомов в группах составлял 80,4% и 77,3% соответственно ($p=0,8977$). Наиболее часто отмечалось головокружение несистемного характера, провоцируемая эмоциональными и интеллектуальными нагрузками, иногда сопровождающаяся тошнотой, ухудшение памяти и

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов основных групп

Показатель	I группа n=44	II группа n=56	P
Пол: мужской, абс.,%	35(79,5)	51(91,1)	0,1743
женский, абс.,%	9(20,5)	5(8,9)	
Средний возраст, лет	61,25±9,89	61,38±8,91	0,9472
Средний показатель индекса массы тела, кг/м ²	27,89±6,33	27,93±4,88	0,9700
Ожирение, абс.,%	17(38,6)	20(35,7)	0,9269
Табакокурение, абс.,%	29(65,9)	33(66,1)	0,8449
Гиперхолестеринемия, абс.,%	20(45,5)	31(55,4)	0,4343
Отягощенный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям, абс.,%	12(27,3)	16(28,6)	0,9356
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс.,%	4(9,1)	10(17,9)	0,3352
Ишемическая болезнь сердца с доказанной ишемией миокарда, абс.,%	10(22,7)	14(25,0)	0,9774
Хроническая сердечная недостаточность (НУНА), абс., %	9(20,5)	14(25,0)	0,7666
Сахарный диабет II типа, абс., %	6(13,6)	12(21,4)	0,4565
Фибрилляция/трепетание предсердий, абс., %	8(18,2)	12(21,4)	0,8799
Артериальная гипертензия, абс., %	23(52,3)	41(73,3)	0,0398
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс., %	4(9,1)	14(25,0)	0,0303

Примечание: при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов основных групп

Показатель	I группа n=44	II группа n=56	P
Количество пораженных артерий			0,9550
- одностороннее поражение, абс.,%	38(86,4)	47(83,9)	
- двухстороннее поражение, абс.,%	6(13,6)	9(16,1)	
Сочетанное поражение позвоночной артерии и внутренне/общей сонной артерии, абс.,%	6(13,6)	12(21,4)	0,46
Односторонняя окклюзия позвоночной артерии, абс.,%	3(6,8)	4(7,1)	0,74
Диаметр позвоночной артерии, мм	3,97±0,65	3,87±0,63	0,4089
Протяженность поражения, мм	15,95±4,1	14,43±3,45	0,0332
Средняя степень стенозирования просвета артерии, %	78,14±10,68	78,61±9,69	0,8182
Кальциноз, абс.,%	5(11,4)	9(16,1)	0,7016
Замкнутый Везилов круг, абс.,%	38(86,4)	49(87,5)	0,8952
Незамкнутый Везилов круг, абс.,%	6(13,6)	7(12,5)	
Извитость позвоночной артерии, абс.,%	4(9,1)	8(14,3)	0,6287

Примечание: при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено.

шум в голове. Около половины пациентов предъявляли жалобы на общую слабость. Дисфункция ЧМН наблюдалась у 21,4% и 27,3% пациентов ($p=0,6575$) и проявлялась в виде легких глазодвигательных расстройств (ограничения объема движения глазных яблок, снижения конвергенции). Негрубая очаговая симптоматика была представлена в виде незначительного вестибуло-атактического, пирамидного и паркинсонического синдромов.

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в **таблице 2**.

В таблице показано, что по ангиографическим характеристикам, изучаемые группы были сопоставимы. Различия наблюдались по показателю протяженности атеросклеротического поражения, которое составило

в I и II группах 15,95±4,1 и 14,43±3,45 мм соответственно ($p=0,0332$). У пациентов обеих групп наблюдалось преимущественно одностороннее поражение позвоночной артерии. Тем не менее, встречалось и двухстороннее поражение, которое диагностировано у 13,6% и 16,1% пациентов соответственно в I и II группах ($p=0,9550$). Кроме того, у 13,6% и 21,4% пациентов соответственно, наблюдалось сочетанное поражение позвоночной артерии и сонных артерий ($p=0,4565$), а у 6,8% и 7,1% соответственно ($p=0,7402$), встречались односторонние окклюзии позвоночной артерии.

В основном, у пациентов основных групп, наблюдалось поражение I сегмента позвоночной артерии. При этом следует отметить, что по локализации атеросклеротического поражения, группы достоверно не различались.

Таблица 3. Характеристика имплантированных стентов среди пациентов изучаемых подгрупп

Показатель	Ia n=22	Ib n=22	P
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,9±0,45	3,82±0,68	0,65
Средняя длина имплантированных стентов, мм	18,09±3,93	18,91±4,26	0,51
Количество имплантированных стентов с лекарственным покрытием (сиролимус), абс.,%	7(31,8)	8(36,4)	0,7621
Количество имплантированных стентов с лекарственным покрытием (паклитаксел), абс.,%	4(18,2)	5(22,6)	
Количество имплантированных голометаллических стентов, абс.,%	11(50,0)	9(40,9)	

Таблица 4. Результаты лабораторных исследований липидного и гликемического профиля в основных группах

Показатель	I группа n=44 95% ДИ	II группа n=56 95% ДИ	P
Общий холестерин, ммоль/л; M[Q1;Q2]	5,2[4,5;6,0]	5,25[4,5;6,0]	0,8484
ЛПВП, 1ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,25[1,0;1,5]	1,1[0,9;1,7]	0,6610
ЛПНП, 1ммоль/л; M[Q1;Q2]	2,7[2,5;3,5]	3,2[2,5;3,8]	0,2567
Триглицериды, 1ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,4[1,2;1,8]	1,5[1,1;1,8]	0,9168
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; M[Q1;Q2]	4,8[4,3;5,4]	5,15[4,5;6,0]	0,2467
Уровень гликозилированного гемоглобина, %; M[Q1;Q2]	5,15[4,4;5,8]	5,4[4,5;6,0]	0,5009

Примечание: при $p > 0,05$ – достоверных различий не выявлено

Таблица 5. Частота больших сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные периоды наблюдения

Вид осложнения	I группа (n=44)	II группа (n=56)	χ^2 - Пирсона	P
Через 12 месяцев				
Инсульт/ Преходящее НМК, абс.,%	0	4 (7,1)	3,27	0,2
Кардиальные осложнения, абс.,%	2 (4,5)	4 (7,1)	0,295	0,9055
Через 24 месяца				
Инсульт / Преходящее НМК, абс.,%	1 (2,3)	6 (10,7)	2,7	0,21
Кардиальные осложнения, абс.,%	1 (2,3)	6 (10,7)	2,697	0,2122
Через 36 месяцев				
Инсульт / Преходящее НМК, абс.,%	1 (2,3)	11 (19,6)	6,79	0,02
Кардиальные осложнения, абс.,%	1 (2,3)	9 (16,1)	5,324	0,0515

Пациентам из I группы были имплантированы как стенты с лекарственным покрытием I поколения, так и голометаллические стенты (табл.3).

Анализ исходных показателей липидного и углеводного спектра крови представлен в таблице 4.

По представленным исходным лабораторным показателям, группы достоверно не различались и были полностью сопоставимы. Следует отметить, что средние показатели уровня глюкозы натощак, а также гликозилированного гемоглобина, находились в пределах рекомендуемых норм, согласно действующим рекомендациям [9]. Однако средние показатели атерогенных фракций липидного спектра, с учетом категории риска пациентов по развитию сердечно-сосудистых осложнений, существенно превышали рекомендуемые значения [10].

Результаты

В исследование вошли 100 пациентов, среди которых преобладали мужчины, 79,5% и 91,1% соответственно обеим группам ($p=0,1743$). Средний возраст пациентов составил $61,25 \pm 9,89$ лет в I группе и $61,38 \pm 8,91$ лет – во II группе ($p > 0,05$).

Стентирование позвоночных артерий было выполнено у 44 пациентов, которые входили в I группу. Летальных исходов во время вмешательства не было. Отдаленные результаты были прослежены у всех пациентов. Частота достижения жесткой первичной конечной точки представлена в таблице 5.

Показано, что с увеличением периода наблюдения, прослеживается отчетливый рост количества мозговых (инсульт, преходящие НМК) и кардиальных

(инфаркт миокарда) осложнений у пациентов из II группы, по сравнению с пациентами из I группы. Так, если к 24 месяцу наблюдения частота больших мозговых и кардиальных осложнений у пациентов II группы составляла по 10,7% соответственно, то к 36 месяцу, она достигла 19,6% и 16,1% соответственно. При этом в I группе, частота подобных осложнений находилась на неизменном уровне и составляла 2,3%. Тем не менее, достоверные различия по частоте осложнений между группами наблюдалось лишь к 36-му месяцу.

Общая частота больших мозговых осложнений за 36 месяцев наблюдения, составила 4,5% в I группе и 37,5% во II группе ($\chi^2=15,101$; $p<0,0001$). Частота кардиальных событий при этом составила 9,1% и 19,6% соответственно I и II группам ($\chi^2=14,784$; $p<0,0001$).

Динамика выживаемости, в зависимости от развития осложнений, представлена на **рисунках 1,2**.

Несмотря на то, что по суммарной частоте кардиальных и мозговых осложнений, достоверные различия наблюдаются лишь к 36 месяцу, по показателю выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений, а также кардиальных осложнений (анализ Каплана-Майера), группы достоверно различались, что говорит о лучшем прогнозе пациентов, которым вторичная профилактика НМК выполнялось комбинированным методом.

Снижение показателей липидного спектра, по сравнению с исходными данными, произошло в обеих группах, на фоне регулярного приема гиполипидемических препаратов и подбора оптимальной дозы. При этом достижение жестких целевых уровней было возможным не у всех пациентов, участвовавших в исследовании. Так, к 24 месяцу, во II группе количество пациентов, достигших целевого уровня общего холестерина составило лишь 55,4%, что требовало дополнительной коррекции дозы препаратов и мероприятий по повы-

шению регулярности приема. Тем не менее, к 36 месяцу, жестких целевых значений общего холестерина удалось достичь более чем у 80% пациентов. Жестких целевых показателей уровня ЛПНП к 36 месяцу наблюдения, удалось достичь у 79,5% пациентов из I группы и у 78,6% пациентов – из II группы, а триглицеридов – у 93,2% и 89,3% пациентов, соответственно обеим группам.

Таким образом, достижение жестких целевых значений показателей липидного спектра было достигнуто, в среднем, у 80% пациентов, что соответствует уровню высокой эффективности проводимой медикаментозной терапии.

Тем не менее, несмотря на высокую эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня атерогенных липидных фракций до жестких целевых значений, частота мозговых осложнений в группе только лишь медикаментозного лечения к моменту окончания данного этапа исследования была достаточно высокой и составила 37,5%.

Рестеноз имплантированных стентов на I этапе исследования наблюдался в целом, у 38,67% пациентов из I группы, которым выполнялось стентирование позвоночных артерий различными генерациями стентов. Высокая частота рестеноза на данном этапе исследования была обусловлена тем, что у 50% пациентов были имплантированы голометаллические стенты. Повторные вмешательства, в связи с развитием рестеноза стента, пациентам не выполнялись. Расстройства мозгового кровообращения не было диагностировано ни у одного пациента с рестенозом.

Детальный анализ клинических наблюдений пациентов с рестенозом стента, имплантированного в позвоночные артерий, показал, что, несмотря на достаточно высокую частоту рестеноза стентов, сам по себе рестеноз не влиял на частоту возникновения больших мозговых осложнений в отдаленном периоде

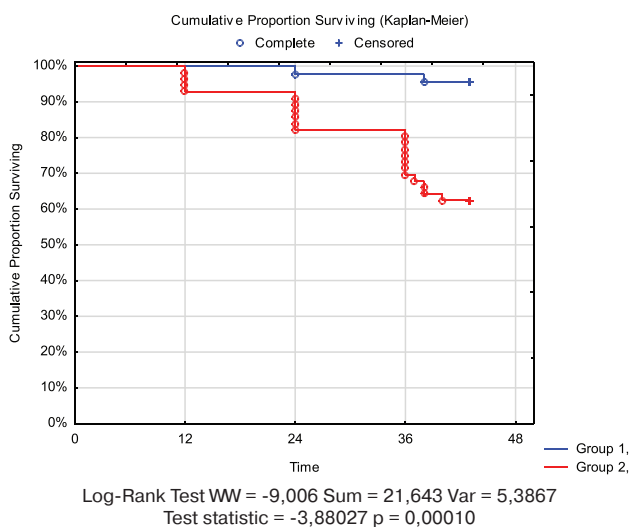


Рис. 1. Сравнительный анализ выживаемости, свободной от больших мозговых осложнений (группы I и II).

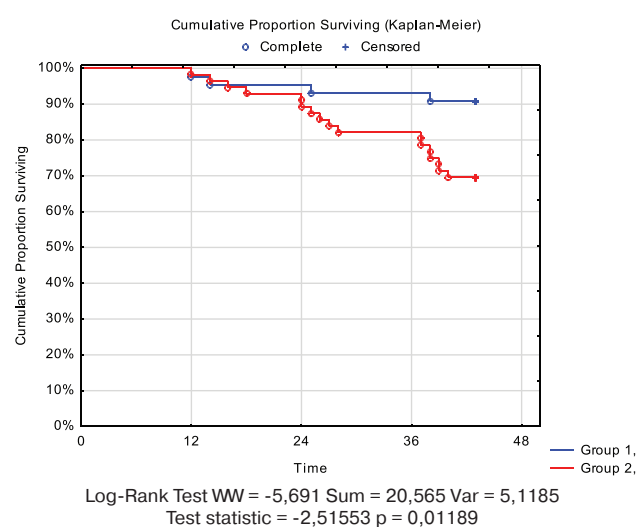


Рис. 2. Сравнительный анализ выживаемости, свободной от больших кардиальных осложнений (группы I и II).

($\chi^2=0,1643$; $p=0,735$). Кроме того, на возникновение больших мозговых осложнений не оказывала влияние и генерация стента ($\chi^2 = 0,8347$; $p=0,3609$ – для стентов с лекарственным покрытием и $\chi^2 = 0,1041$; $p=0,7469$ – для голометаллических стентов соответственно).

По окончании исследования был проведен анализ 24 качественных и количественных факторов, по влиянию их на прогноз хронической ишемии головного мозга, с учетом выживаемости, а также возникновения расстройств мозгового кровообращения и кардиальных осложнений (регрессионный анализ Кокса) (табл. 6).

Согласно результатам проведенного анализа, наиболее значимыми факторами, которые могут неблагоприятно влиять на прогноз хронической ишемии головного мозга у «асимптомных» пациентов со стенозами позвоночных артерий на фоне регулярного приема медикаментозной терапии, являются: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, незамкнутый Веллизиев круг, артериальная гипертензия, двухстороннее поражение позвоночных артерий, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, сочетанное поражение позвоночных и сонных артерий, кальциноз позвоночных артерий, ишемическая болезнь сердца в анамнезе.

Результаты регрессионного анализа Кокса по выявлению факторов, влияющих на развитие кардиальных осложнений у пациентов с поражением позвоночных артерий, представлены в таблице 7.

Наиболее значимыми факторами, которые могут способствовать возникновению кардиальных осложнений у «асимптомных» пациентов со стенозами позвоночных артерий, являются: аритмия, уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л, возраст старше 60 лет, ожирение, сахарный диабет II типа в анамнезе.

Несмотря на то, что в представленных таблицах показатель p -value для каждого из факторов в некоторых случаях оказывается недостоверным, данный факт можно объяснить малой выборкой пациентов и не принимать его во внимание, так как он является второстепенный, в отличие от общего показателя p -value для всех указанных факторов, а также показателя χ^2 -Пирсона и коэффициента регрессии – бета, которые показали значимый вклад каждого из представленных факторов риска в развитие осложнений.

Обсуждение и заключение

Пациенты, у которых на протяжении всей жизни вертебробазилярная недостаточность протекает бессимптомно, представляют собой довольно тревожную группу, в связи с тем, что одним из первых проявлений заболевания у них, является НМК [11].

В литературе имеются сообщения, в которых указано,

Таблица 6.

Регрессионный анализ Кокса по выявлению факторов, влияющих на развитие расстройств мозгового кровообращения
 $\chi^2 = 11,82480$; $p=0,01218$

Фактор	Beta	Standart error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald – Statist.	P	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
Аритмия	-0,636	0,654	-1,917	0,646	-0,97	0,944	0,031	0,529	0,146	1,908
Уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л	0,501	0,284	-0,056	1,058	1,76	3,101	0,048	1,650	0,944	2,883
Незамкнутый Веллизиев круг	0,105	0,074	-0,040	0,251	1,41	1,993	0,038	1,111	0,959	1,286
Артериальная гипертензия	0,380	0,603	-0,802	1,562	0,62	0,396	0,029	1,462	0,448	4,769
Двухстороннее поражение позвоночных артерий	0,757	0,579	-0,378	1,892	1,30	1,906	0,091	2,131	0,684	6,63873
Уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л	1,061	0,748	0,405	2,527	1,41	2,0103	0,056	2,888	0,866	12,513
Сочетанное поражение с внутренней сонной или общей сонной артерии	-1,843	1,425	-4,636	0,951	-1,29	1,671	0,196	0,158	0,010	2,588
Кальциноз	0,714	0,567	-0,397	1,826	1,25	1,583	0,208	2,042	0,671	6,209
ИБС в анамнезе	1,738	0,920	-0,065	3,5417	1,88	3,5662	0,050	5,686	0,936	34,528

Таблица 7.

**Регрессионный анализ Кокса по выявлению факторов,
влияющий на развитие расстройств мозгового кровообращения**
 $\chi^2 = 26,7800; p=0,00037$

Фактор	Beta	Standart error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald - Statist.	P	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
Аритмия	-1,225	0,74	-2,68	0,229	-1,65	2,72	0,098	0,293	0,068	1,257
Уровень общего холестерина более 6,0 ммоль/л	1,008	0,425	0,175	1,841	2,37	5,62	0,017	2,741	1,191	6,305
Артериальная гипертензия	0,212	0,10	0,015	0,409	2,11	4,49	0,034	1,236	1,016	1,505
Уровень ЛПНП более 3,5 ммоль/л	3,356	1,17	1,056	5,656	2,86	8,18	0,004	28,69	2,876	286,162
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,885	0,53	-0,158	1,928	1,66	2,76	0,093	2,42	0,853	6,881
Хроническая сердечная недостаточность	-0,047	0,028	-0,102	0,008	-1,66	2,75	0,095	0,95	0,902	1,008
Возраст, старше 60 лет	-0,563	0,76	-2,06	0,942	-0,73	0,53	0,463	0,56	0,126	2,565
Сахарный диабет II типа	1,288	0,677	0,040	0,616	1,99	3,61	0,049	3,62	1,061	13,678
Ожирение	-1,225	0,74	-2,68	0,229	-1,65	2,72	0,098	0,293	0,068	1,257

что у 95% больных с поражением позвоночных артерий, курение и злоупотребление алкоголем, а также гиперхолестеринемия, сниженная толерантность к глюкозе, артериальная гипертензия, ожирение, обструктивная болезнь легких и патология почек, являются факторами, которые сопряжены с вероятностью прогрессирования хронической ишемии мозга [12,13].

Кроме того, существуют предположения, что предикторами развития расстройств мозгового кровообращения могут выступать нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, степень стеноза сонных и позвоночных артерий, показатели гемостаза и насосной функции сердца [14-16].

Тем не менее, существует вероятность, что количество факторов риска развития осложнений у больных с хронической ишемией головного мозга, намного больше. В представленной работе, с помощью регрессионного анализа Кокса, с большой долей вероятности, удалось

выявить факторы неблагоприятного прогноза хронической ишемии головного мозга. При этом указанные факторы, были изучены у пациентов, которые находились на медикаментозной терапии и регулярно ее принимали.

Аналізу были подвергнуты не только данные анамнеза, но показатели липидного и углеводного спектра, а также некоторые ангиографические особенности поражения позвоночных артерий.

Таким образом, эндоваскулярное вмешательство в сочетании с медикаментозной терапией помогает избежать развития больших мозговых осложнений, возникающих вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки у «асимптомных» пациентов со стенозами позвоночных артерий, и при наличии выявленных факторов неблагоприятного прогноза, может рассматриваться в качестве метода вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. ■

Список литературы

1. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6)2:1-64.

2. Суслина З.А., Гуглевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргун В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016, 440.

3. Щукин И.А., Лебедева А.В., Бурд Г.С. и др. Хроническая ишемия головного мозга: синдромологические подходы к терапии. *Неврология и ревматология*. 2015;1:17-24.

4. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты; под общ. ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2015: 320.

5. Чечеткин А.О. Скрылев С.И., Кошечев А.Ю., и др.

Клинико-инструментальная оценка эффективности стентирования позвоночных артерий в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3): 13–22.

<http://doi.org/10.25692/ACEN.2018.3.2>

6. Сермагамбетова Ж.Н., Максимова М.Ю., Скрылев С.И. и др. Интервенционные технологии в профилактике инсульта в вертебрально-базиллярной системе. *Consilium Medicum*. 2017;19(2): 96–103.

7. Мигунова С.Г. Клинико-эпидемиологическое исследование цереброваскулярных заболеваний и сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с церебральным атеросклерозом: Дисс. канд. мед. Екатеринбург, 2018: 145.

8. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Aug 26.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

9. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020;41:255-323.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

10. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European

Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41: 111-188.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

11. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Кабанов А.А., Абиева Н.А. Проблема диагностики и лечения пациентов с вертебробазиллярной недостаточностью. *Лечебное дело*. 2017;3: 68-75.

12. Kocak B., Korkmazer B., Islak C. et al. Endovascular treatment of extracranial vertebral artery stenosis. *World J*. 2012;4:391-400.

<http://doi.org/10.4329/wjr.v4.i9.391>

13. Markus H.S., Larsson S.C., Kuker W., et al. VIST Investigators. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischemia Stenting Trial. *Neurology*. 2017;89(12):1229-1236.

<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004385>

14. Бабаян Г.Б., Зорин Р.А., Пшенников А.С., и др. Предикторы неврологического дефицита при гемодинамически значимых стенозах сонных и позвоночных артерий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4): 533-540.

<http://doi.org/10.23888/HMJ201974533-540>

15. Рахмонов Р.А., Тоджиддинов Т.Б., Исоева М.Б., Зуурбекова Д.П. Суммарный сердечно-сосудистый риск – новый подход к прогнозированию инсульта. *Вестник Авиценны*. 2017;19(4): 471-475.

<http://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-471-475>

16. Shao J.X., Ling Y.A., Du H.P., et al. Comparison of hemodynamic changes and prognosis between stenting and standardized medical treatment in patients with symptomatic moderate to severe vertebral artery origin stenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(13): e14899.

<http://doi.org/10.1097/md.00000000000014899>

References

1. Britov AN, Pozdnyakov YuM, Volkova EG, et al. National guidelines on cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011;10(6)2: 1 - 64 [In Russ].

2. Suslina ZA, Guglevskaja TS, Maksimova MJu, Morgunov VA. Cerebrovascular accidents: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: MEDpress-inform, 2016, 440 [In Russ].

3. Shchukin IA, Lebedeva AV, Burd GS, et al. Chronic cerebral ischemia: syndromological approaches to therapy. *Nevrologiya i revmatologiya*. 2015;1:17-24 [In Russ].

4. Zakharov VV, Voznesenskaya TG. Neuropsychiatric Disorders: Diagnostic Tests; pod obshch. red. N.N. Yakhno. M.: MEDpress-inform, 2015: 320 [In Russ].

5. Chechetkin AO, Skrylev SI, Koshheev AJu, et al.

Clinical and instrumental assessment of the effectiveness of stenting of the vertebral arteries in the near and remote postoperative periods. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii*. 2018;12(3): 13–22 [In Russ].

<http://doi.org/10.25692/ACEN.2018.3.2>

6. Sermagambetova ZhN, Maksimova MJu, Skrylev SI, et al. Interventional technologies for the prevention of stroke in the vertebral-basilar system. *Consilium Medicum*. 2017;19(2): 96–103 [In Russ].

7. Migunova SG. Clinical and epidemiological study of cerebrovascular diseases and a comparative analysis of the effectiveness of treatment of patients with cerebral atherosclerosis: Diss. kand. med. Ekaterinburg, 2018: 145 [In Russ].

8. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral

Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Aug 26.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020;41:255-323.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41: 111-188.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

11. Kamchatnov PR, Umarova HJa, Kabanov AA, Abieva NA. The problem of diagnosis and treatment of patients with vertebrobasilar insufficiency. *Lechebnoe delo*. 2017;3: 68-75 [In Russ].

12. Kocak B, Korkmazer B, Islak C, et al. Endovascular treatment of extracranial vertebral artery stenosis. *World J*. 2012;4:391-400.

<http://doi.org/10.4329/wjr.v4.i9.391>

13. Markus HS, Larsson SC, Kuker W, et al. VIST Investigators. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischemia Stenting Trial. *Neurology*. 2017;89(12):1229-1236.

<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004385>

14. Babayan GB, Zorin RA, Pshennikov AS, et al. Predictors of neurological deficiency in hemodynamically significant stenoses of the carotid and vertebral arteries. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4): 533-540 [In Russ].

<http://doi.org/10.23888/HMJ201974533-540>

15. Rakhmonov RA, Todzhiddinov TB, Isoeva MB, Zurbekova DP. Total Cardiovascular Risk - A New Approach to Stroke Prediction. *Vestnik Avitsenny*. 2017;19(4): 471-475. [In Russ].

<http://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-4-471-475>

16. Shao JX, Ling YA, Du HP, et al. Comparison of hemodynamic changes and prognosis between stenting and standardized medical treatment in patients with symptomatic moderate to severe vertebral artery origin stenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(13): e14899.