

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Рыбачков В.В.¹, Четверикова Е.Н.¹, Шубин Л.Б.¹, Кабанов Е.Н.¹

¹ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия, e-mail: rector@yma.ac.ru

Оценены результаты хирургического лечения 72 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Вариантами оперативного пособия были реконструктивные операции и ампутации. Цель исследования: разработать алгоритм прогнозирования эффективности хирургического пособия хронической ишемии конечности с учетом генетической составляющей. Методом полимеразной цепной реакции определены 9 генов. С помощью метода логистической регрессии и ROC – анализа была создана прогностическая модель в отношении эффективности оперативных методов лечения, включающая в себя такие значимые переменные, как возраст пациентов, уровень поражения конечности, некоторые показатели липидограммы и полиморфизм двух определяемых генов. Применение методов многомерной статистики позволяет с позиции доказательной медицины прогнозировать частоту ампутаций нижних конечностей после реконструктивных и восстановительных операций на сосудах на основании изменения полиморфизма генов.

Ключевые слова: атеросклероз, прогнозирование, хирургическое лечение.

PREDICTION OF EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT METHODS OF OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER LIMB ARTERIES

Rybachkov V.V.¹, Chetverikova E.N.¹, Shubin L.B.¹, Kabanov E.N.¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: rector@yma.ac.ru

Evaluated the results of surgical treatment of 72 patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. Options operational benefits were reconstructive surgery and amputation. Objective: to develop an algorithm to predict the effectiveness of surgical benefits chronic ischemia of extremities with regard to the genetic component. The polymerase chain reaction identified 9 genes. Using the method of logistic regression and ROC analysis was established prognostic model for the efficacy of surgical treatment methods, including relevant variables such as patient age, lesion level limbs, some lipid parameters and polymorphism two defined genes. Application of multivariate statistics allows the position of evidence-based medicine to predict the frequency of lower limb amputations and rehabilitation after reconstructive operations on vessels on the basis of changes in gene polymorphism

Keywords: Atherosclerosis, forecasting, surgical treatment.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) относится к наиболее распространенным заболеваниям сердечно-сосудистой системы человека, причины которых многообразны. В отличие от других хирургических заболеваний, при которых устранение этиологического фактора влечет за собой полное излечение больного, облитерирующие заболевания артерий носят непрерывно прогрессирующий характер[5]. Серьезность течения ОААНК обусловлена еще и тем, что после появления первых симптомов у 1-40% пациентов в течение 3-5 лет развивается гангрена конечности, что приводит к ампутации конечности [2]. По данным литературы имеются работы, посвященные прогнозированию течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Однако большинство из них посвящены прогнозированию результатов хирургического лечения и развитию осложнений в послеоперационном периоде [1], [3], [4] [6]. В настоящее время прогнозировать эффективность оперативных методов лечения

хронической ишемии артерий нижних конечностей только по клиническим критериям в большинстве случаев затруднительно. В национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (2013) подробно описана тактика ведения пациентов с ОААНК. Также в этом документе регламентированы показания к реконструктивным операциям и ампутациям, спрогнозировано течение заболевания и возможные риски развития осложнений. Однако следует отметить, что в нем отсутствуют критерии выбора оперативного пособия с учетом генетического полиморфизма. Поэтому нами была предпринята попытка прогнозирования эффективности оперативных методов лечения хронической ишемии нижних конечностей с учетом генетической составляющей.

Цель исследования

Разработать алгоритм прогнозирования эффективности хирургического лечения хронической ишемии конечности на основе генетического полиморфизма.

Материалы и методы

Проанализированы результаты оперативного лечения 72 пациентов с ОААНК, находившихся в хирургических стационарах города Ярославль в период с 2012 г. по 2014 г. Среди них мужчин было 62 (86%), женщин 10 (14%). Средний возраст составил 64,5 лет. По классификации Фонтейна-Покровского, ПА стадия определена у 4 (5,5%) больных, ПБ стадия – у 18 (25%), III стадия – у 21 (29,2%), IV стадия – у 29 (40,3%). Уровень окклюзионно-стенотического процесса определялся по клинически данным и ультразвуковой доплерографии. Аорто-подвздошный уровень поражения выявлен у 20 (28%) больных, бедренно-подколенный – у 43 (60%), подколенно-берцовый – у 9 (12%) пациентов. Учитывая особенности поставленных целей, все больные были разделены на две группы. Первая включала пациентов, перенесших ампутацию конечности – 40 (55,6%) человек. Пациентам второй группы была выполнена реконструктивная операция на сосудах нижней конечности – 32 человека (44,4%). Варианты реконструктивных операций: аутовенозное шунтирование, так же как и аллопрофундопластика, выполнено 1 пациенту (2,6%), эндартерэктомия, как и подвздошно-подколенное шунтирование, выполнено 3 больным (7,7%), тромбэктомия – 4 пациентам (10,3%), бедренно-подколенное шунтирование – 9 больным (23%), аортобифemorальное шунтирование – 15 пациентам (38,4%), сочетание нескольких видов операций перенесли 3 пациента (7,7%). Определение полиморфизма генов производилось с помощью полимеразной цепной реакции на аппарате ПЦР-РВ, оснащенный программой «АНК-32». В результате в сыворотке крови были определены 9 генов: ген рецептора к ангиотензину II (AGTR2:1675); ген, определяющий структуру эндотелиальной NO синтазы (NOS3:894); гены гемостаза (F5 фактор Лейдена, протромбин F2, ингибитор активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарный рецептор фибриногена GPIIb/IIIa, фибриногена FGB);

гены цитохрома P-450 CYP2D6, CYP2C9. Принимая во внимание основные положения доказательной медицины для решения данной проблемы, нами были использованы методы многомерной статистики. Применялся нелинейный регрессионный анализ, а на его основе были описаны характеристические кривые с вычислением соответствующих операционных характеристик процедурой ROC-анализа.

Последовательно методом редукции множества признаков в программе «MedCalc» v. 12.7.0.0 были выделены комбинации наиболее значимых показателей, отличающие группы друг от друга. Для оценки прогностического влияния каждого из признаков, а также их возможной комбинации были использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ. Построенная прогностическая модель позволяют судить, с какой вероятностью будет эффективен тот или иной метод лечения, учитывая полученные значимые параметры. В дальнейшем также было оценено влияние генетических маркеров на эффективность оперативного лечения на основе имеющейся прогностической модели. Оценена значимость генетических полиморфизмов при взаимодействии и взаимном влиянии с наиболее значимыми признаками с помощью метода логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

В конечном итоге в результате проведенного исследования выделены наиболее значимые переменные, отличающие группы друг от друга. Для построения прогностической модели в отношении эффективности оперативных методов лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей были использованы ROC-анализ и построение логистической регрессии. Данная модель, состоящая из количественных и качественных признаков, оказалась статистически значимой ($p < 0,0001$). В эту модель оказались включенными следующие переменные: полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3:894) и гена рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2:1675); возраст пациентов; уровень окклюзионно-стенотического поражения; показатели липидограммы (уровень триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)). Прогностическая мощность составила 90,28% (рис.1).

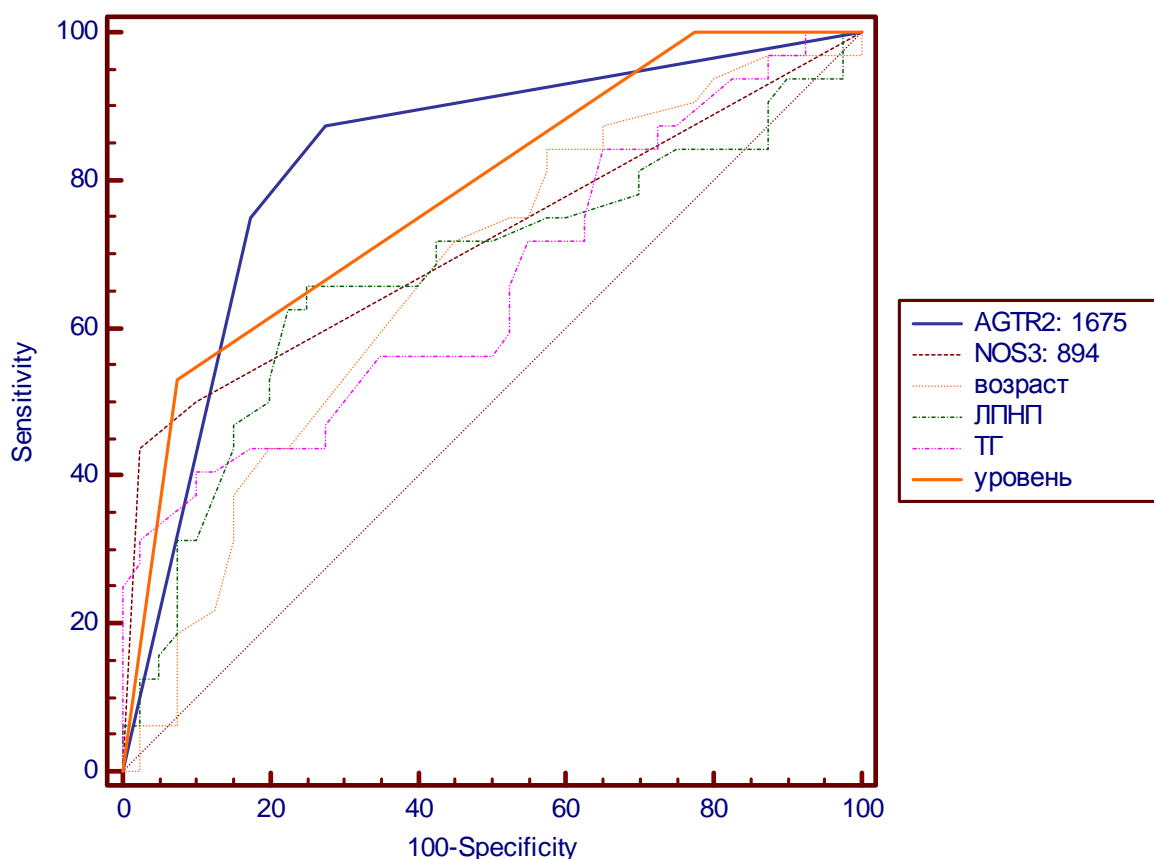


Рис. 1. ROC-кривые независимых переменных

В табл. 1 представлен уровень прогностической значимости выявленных независимых переменных.

Таблица 1

Прогностическая значимость независимых переменных

Переменная	AUC*	Standard Error	95% Confidence interval
AGTR2:1675	0,892	0,469	0,719-0,906
NOS3:894	0,716	0,0508	0,597-0,816
возраст	0,665	0,648	0,544-0,772
ЛПНП	0,675	0,6676	0,554-0,780
ТГ	0,659	0,0663	0,538-0,767
Уровень	0,781	0,0447	0,668-0,870

*AUC – площадь под кривой

Интерпретируя результаты, представленные в табл. 1, следует отметить, что наименьшая точность переменной выявлена для прогноза в отношении уровня ТГ в крови (AUC =0,0663 (0,538-0,767)). Более высокие показатели отмечались для переменных: возраст (AUC = 0,665 (0,544-0,772)); уровень ЛПНП (AUC = 0,675 (0,554-0,780)); полиморфизма гена

NOS3:894 (AUC = 0,716 (0,597-0,816)); уровень поражения конечности (AUC = 0,781 (0,668-0,870)). Самое высокое значение площади под кривой (AUC = 0,892 (0,719-0,906)) выявлено для переменной полиморфизм гена AGTR2:1675. Однако и это значение было недостаточно высоким.

В дальнейшем с целью выявления возможной комбинации выделенных переменных построено регрессионное уравнение, на основании которого выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. Окончательное уравнение логистической регрессии с включением всех значимых переменных имело вид:

$$\text{LOG} = \text{СУММ}(313,6572; 1,67772 * D2; -3,16337 * G2; 1,67003 * I2; -0,057423 * F2; -1,59131 * E2; 0,27886 * H2).$$

ROC-кривая конечной прогностической модели выглядела следующим образом (рис. 2).

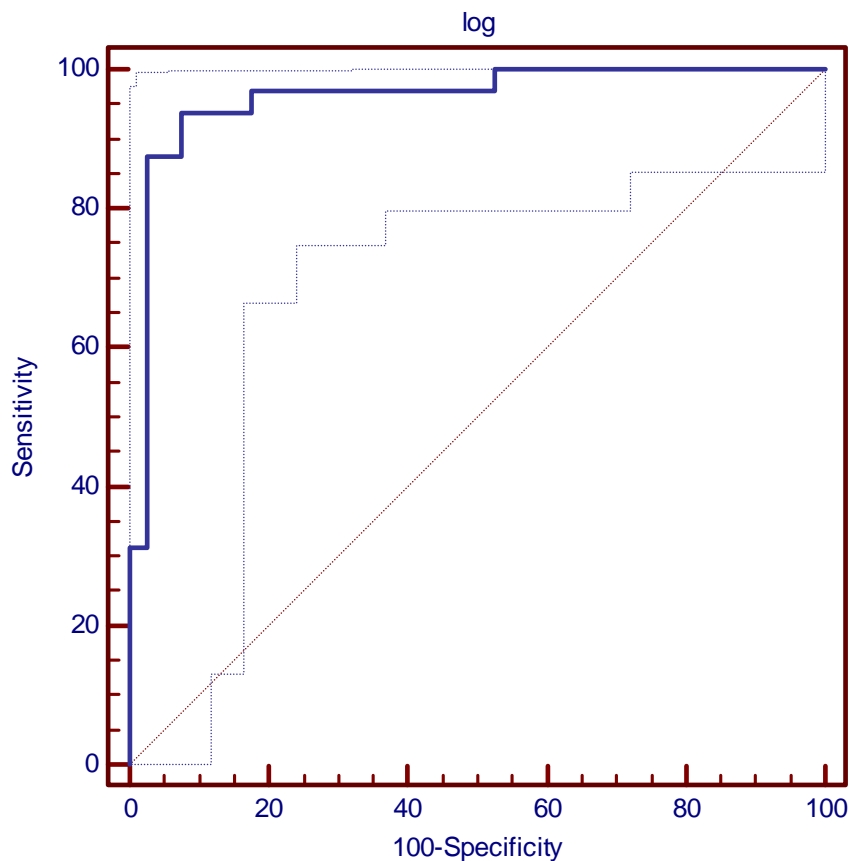


Рис 2. ROC-кривая конечной прогностической модели

Уровень значения данной модели статистически значимый ($p < 0,0001$). Площадь под кривой (AUC) составляла 0,959. Точка отсечения при данной модели находилась на уровне – 0,4511, где чувствительность составила 93,75%, с 95% доверительным интервалом от 79 до 99, а специфичность – 92,5%, с 95% доверительным интервалом 79 до 98, с положительным

12,5 и отрицательным 0,068 отношением правдоподобия. В табл. 2 представлен анализ конечной регрессионной модели и наиболее значимой независимой переменной.

Таблица 2

Сравнительная оценка прогностической значимости регрессионных моделей «LOG» и AGTR2:1675

Переменная	AUC	Standard Error	95% Confidence interval
AGTR2:1675	0,892	0,469	0,719-0,906
LOG	0,959	0,024	0,884-0,991

При сравнении полученных данных значение площади под кривой самого значимого прогностического показателя AGTR2:1675 оказалась ниже совокупного оценочного значения «LOG» (AUC 0,892<0,959), поэтому конечная модель log имеет наибольшую прогностическую способность в отношении оценки эффективности оперативного лечения окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей.

Вывод

Таким образом, применение методов многомерной статистики позволяет с позиции доказательной медицины прогнозировать частоту ампутаций нижних конечностей после реконструктивных и восстановительных операций на сосудах на основании изменения полиморфизма генов AGTR2:1675 и NOS3:894, их гомо- и гетерозигот. Прогностическая мощность метода достигает 93,75%.

Список литературы

1. Гавриленко А.В. Прогнозирование результатов реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей /А.В. Гавриленко, Д.А. Лисицкий. – М.: МНПИ, 2001. – 80с.
2. Кошкин В.М. Терапия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: состояние и перспективы // Проблемы клинической медицины. 2007. №1. С.56-61.
3. Лосев Р.З. Функционально-анатомические предпосылки реваскуляризации бедренно-подколенного артериального сегмента /Р.З. Лосев, В.Н. Николенко, Е.Г. Микульская, А.А. Елисеев // Вестник хирургии им. Грекова. – 2008. – Т.157, №1. – С. 18-21.
4. Покровский А.В. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований? /А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.В. Чупин, А.Ф. Харазов //Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т.8, №3. –С.102-110.
5. Рудуш В.Э. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза /В.Э. Рудуш // Ангиология и сосудистая хирургия. -1998. – Т.4, №2. –С. 110-114.

6. Defraigne J. Successful controlled limb reperfusion after severe prolonged ischemia / J. Defraigne, J, Pincemail, C. Laroche // J. Vasc. Surg. -1997. –Vol.26. –P.346-350.

Рецензенты:

Хорев А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль;

Балныков С.И., д.м.н., профессор кафедры хирургии ФПДО ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль.