

На правах рукописи

**МАСЛЕННИКОВА Надежда Сергеевна**

**ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ  
ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ  
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**Кардиология – 14.01.05.**

**Лучевая диагностика, лучевая терапия – 14.01.13.**

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в отделе ангиологии и в отделе томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук профессор **Карпов Юрий Александрович**

Академик РАН,

доктор медицинских наук профессор **Терновой Сергей Константинович**

**Официальные оппоненты:**

**Руденко Борис Александрович** доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России.

**Абугов Сергей Александрович** доктор медицинских наук профессор, руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского»

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Защита диссертации состоится **5 апреля 2018 года** в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.073.05 при ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России <http://cardioweb.ru/files/autoref/226/dis.pdf>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук **Сергиенко Игорь Владимирович**

Атеросклеротическое поражение различных артериальных бассейнов и сопутствующие им осложнения ассоциированы с высоким уровнем смертности и инвалидизации населения, нанося не только социальный, но и экономический ущерб. В настоящее время возможности консервативной терапии хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) весьма ограничены. Помимо стабилизации течения сопутствующих заболеваний (ИБС, гипертонической болезни, сахарного диабета), назначается гиполипидемическая и антиагрегантная терапия [ESC Guidelines, 2017]. Наряду с тренировочной ходьбой применяются различные вазоактивные препараты, основной из которых – ингибитор фосфодиэстеразы III типа цилостазол, обладающий максимальной доказательной базой [O'Donnell et al., 2010], в России пока не зарегистрирован. Внутривенное назначение простагландина E1 согласно ряду исследований увеличивает дистанцию безболевого ходьбы (ДБХ) и максимальную дистанцию ходьбы (МДХ) у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) [Ruffolo et al., 2010; Lawall et al., 2017], однако, количество и дизайн подобных исследований не позволяет с уверенностью рекомендовать его для рутинного применения. В Рекомендациях Европейского Общества Кардиологов 2017 года введение препарата больным с КИНК проходит под классом рекомендации IIb. Использование препарата у пациентов с перемежающейся хромотой (ПХ) признано малоэффективным, несмотря на имеющиеся положительные результаты нескольких нерандомизированных исследований [Robertson et al., 2016]. Анализ эффективности консервативной терапии также затруднен в связи с имеющимися ограничениями существующих методов диагностики. Широкое распространение и серьезные последствия ХИНК, снижение качества жизни и социальной активности пациентов приводят к необходимости разработки более тщательного подхода к комплексному обследованию данной группы больных с применением методик, позволяющих оценить состояние конечности и эффективность консервативного лечения. Для этого важен не только опрос пациента, уточнение изменений качества его жизни, оценка физикальных данных, динамика толерантности к физической нагрузке, лабораторные данные, но и оценка состояния мышечной перфузии, в том числе на фоне медикаментозной терапии. Для оценки мышечной перфузии перспективно

использование динамической контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [Pollak et al., 2015; Lopez et al., 2015]. Этот метод неинвазивен, не имеет лучевой нагрузки, обладает высокой чувствительностью в оценке тканевой микроциркуляции, высокой разрешающей способностью.

### **Цель исследования**

Изучить возможности динамической контрастной МРТ в оценке перфузии мышц нижних конечностей и кровотока, а также динамику циркулирующих биомаркеров у пациентов с ХИНК II-III стадии по классификации Фонтейна-Покровского на фоне консервативной терапии.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать характеристики, полученные при помощи динамической контрастной МРТ нижних конечностей у пациентов с ХИНК II-III ст. по Фонтейну-Покровскому в сравнении с контрольной группой.
2. Выявить возможные признаки начального нарушения кровотока в нижних конечностях у пациентов с коронарным атеросклерозом.
3. Исследовать концентрацию циркулирующих биомаркёров (VEGF-A, урокиназы,  $\beta$ 2-микроглобулина) у пациентов с ХИНК и сопоставить полученные результаты с данными инструментальных исследований.
4. Сопоставить данные МРТ с основными характеристиками артериального кровотока и толерантностью к физической нагрузке у больных ХИНК II-III ст. по классификации Фонтейна-Покровского на фоне консервативной терапии. и определить возможные предикторы эффективного лечения.

### **Научная новизна**

1. Впервые при помощи МРТ проведена оценка мышечной перфузии и артериального кровотока в нижних конечностях у пациентов с ХИНК , ИБС без ХИНК в сравнении со здоровыми лицами.
2. Впервые исследована значимость неинвазивного определения мышечной

перфузии и артериального кровотока в нижних конечностях методом МРТ в оценке результатов консервативной терапии у больных с ХИНК.

3. Впервые определена концентрация  $\beta$ 2-микроглобулина у пациентов с ХИНК в сравнении с контрольной группой.

### **Практическая значимость**

Для объективизации состояния мышц нижних конечностей и определения возможного положительного ответа на консервативную терапию пациентов с ХИНК II-III стадии информативным является проведение комплексного неинвазивного обследования: оценки мышечной перфузии методом МРТ в сочетании с определением ряда других клиничко-анамнестических, лабораторных факторов и инструментальных показателей. Оценить результаты консервативного лечения возможно по данным нагрузочной пробы на тредмиле и оценке качества жизни при помощи опросника.

**Апробация.** Состоялась 5 июня 2017 года на заседании межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

**Публикации.** Результаты проведенного исследования отражены в печатных работах. По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, из них 4 работы в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

**Объем и структура:** диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала и методик исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована рисунками и таблицами. Библиографический указатель состоит из 98 источников.

## **Критерии включения и методы исследования**

В исследовании принимали участие 86 человек. Критериями включения в основную группу (Группу 1) являлись наличие у пациента диагностированного периферического атеросклероза и клинической картины ХИНК Па-III стадии по классификации Фонтейна-Покровского без явлений КИНК, а также возраст до 80 лет. 26 пациентов с ИБС без признаков ишемии нижних конечностей и ЛПИ 0,9-1,1 составили группу сравнения (Группа 2), 15 здоровых добровольцев вошли в группу контроля (Группа 3). 45 пациентов, вошедших в Группу 1, были обследованы в «РКНПК» в период с декабря 2012 по апрель 2015 года. В исследование не включались пациенты с онкологическим анамнезом, тяжелой сопутствующей патологией, хронической почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин по Кокрофту-Голту, острым коронарным синдромом в предшествующие 3 месяца и рядом других клинических состояний, а также при наличии противопоказаний к проведению МРТ. Все испытуемые подвергались тщательному опросу, сбору анамнеза, физикальному, инструментальному обследованиям, забору крови для проведения анализов крови. МРТ проводилась по применяемому ранее в «РКНПК» протоколу [Талицкий с соавт., 2012] и выполнялась всем испытуемым. Оценивались такие показатели как пиковая активность кровотока в покое (ПАКП), пиковая активность кровотока после нагрузки (ПАКН), прирост пиковой активности кровотока (ПАК), время до ПАКП, время до ПАКН, прирост времени до ПАК, пиковая мышечная перфузия в покое (ПМПП), пиковая мышечная перфузия при нагрузке (ПМПН), прирост ПМП, время достижения ПМПН. Всем пациентам с ХИНК выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДС), определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) в покое и после нагрузки, нагрузочное тестирование на тредмиле. Все пациенты получали базовую терапию, включающую в себя антиагрегантную терапию, статины под контролем уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также антигипертензивную, антиангинальную, гипогликемическую терапию при наличии показаний. 35 пациентов в течение 10 дней получали инфузионную терапию синтетическими аналогами простагландина E2 (Алпростан, Zentiva, Чехия, 100

мкг/сут), а также сеансы тренировочной ходьбы на тредмиле. По окончании инфузионной терапии повторялось нагрузочное тестирование на тредмиле с определением ДБХ и МДХ. Пациентам было предложено заполнить модифицированный [Синкевич с соавт, 2015] опросник на основе существующего опросника качества жизни пациентов с нейрогенной ПХ [Stucki et al., 1996]. При модификации опросника принималось во внимание то, что все пациенты являлись жителями Москвы и имели сходный социальный статус. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол исследования утверждался на заседании локального этического комитета.

25 человек находились на диспансерном наблюдении в течение 6 месяцев, в завершении этапа им было проведено контрольное обследование, в том числе динамическая контрастная МРТ нижних конечностей, нагрузочное тестирование, измерение ЛПИ, забор крови для определения основных исследуемых параметров.

## **Результаты**

Пациенты с ХИНК и ИБС без ХИНК были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска, сопутствующим заболеваниям и различались только по частоте встречаемости сахарного диабета 2 типа ( $p=0,03$ ). Испытуемые группы контроля были моложе по сравнению с пациентами первых двух групп (средний возраст  $36,7 \pm 10,7$  лет) и не страдали хроническими заболеваниями

УЗДС артерий нижних конечностей выполнено всем пациентам с ХИНК. Степень стеноза определена в интервалах от 0 до 29% (подгруппа 1), от 30 до 59% (подгруппа 2), от 60 до 99% (подгруппа 3) и 100% стеноз (окклюзия, подгруппа 4). Максимальная (для левой и правой ног) выраженность стеноза в общей бедренной артерии (ОБА) составила 50 [40; 60]%, в поверхностной бедренной артерии (ПБА) 100 [60; 100] ( $p < 0,00005$ , знаковый критерий Уилкоксона). Выраженность стеноза ОБА у больных с ХИНК отрицательно коррелировала с ПАК в покое (коэффициент корреляции Спирмена  $r = -0,33$ ,  $p = 0,02$ ), в то время как время достижения ПМП у больных с более выраженными стенозами ОБА оказалось больше ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,04$ ).

ЛПИ определён у 45 больных ХИНК до и после нагрузки. Величина ЛПИ на «симптомной» конечности до нагрузки оказалась значимо большей, чем после и составила 0,6 [0,5;0,7] и 0,5 [0,3; 0,6], соответственно,  $p < 0,00005$  (т-тест для двух парных выборок).

Все пациенты с ХИНК и с ИБС без ХИНК заполняли модифицированный опросник качества жизни с разбросом возможного количества набранных баллов за ответы от 12 до 53. Медиана количества баллов у пациентов с ХИНК составила 28 [26; 29] баллов, у пациентов с ИБС без ХИНК – 13[12;14] баллов, различия между группами статистически значимы. Был проведен корреляционный анализ данных опроса качества жизни и данных измерения ЛПИ и дистанции ходьбы у пациентов с ХИНК, выявлена сильная отрицательная корреляционная связь количества баллов по опроснику с ДБХ ( $\rho = -0,6$ ;  $p = 0,00005$ ), МДХ ( $\rho = -0,5$ ;  $p = 0,0002$ ).

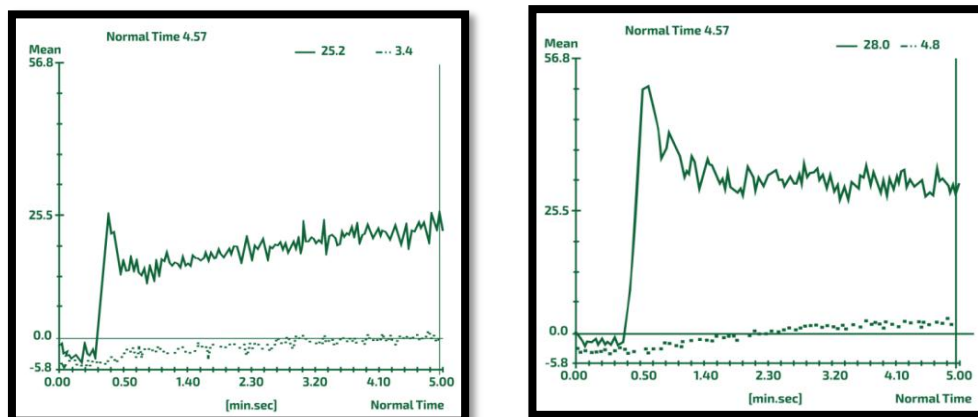
Полученные методом МРТ показатели кровотока и перфузии были нормализованы к сигналу протонной плотности и представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики перфузии и кровотока

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ПАКП, ед	28,4 [22,4;32]	37,6 [30;41,4]	46,5 [37,2;50,2]
ПАКН, ед	29,8 [26,8;36,6]	45,2 [43,4; 50,3]	50,2 [44,3;57,8]
Прирост ПАК	1,4 [-1,8;8,6]	6,9 [3,3;10,3]	2,9 [0,8;4,7]
Время до ПАКП, с	40 [30;40]	40 [35;45]	35 [30;42,5]
Время до ПАКН, с	40 [30;45]	35 [30;37,5]	27,5 [25;35]
Прирост времени до ПАК, с	0 [-5;5]	-5 [-10;-5]	-5 [-7,5;-2,5]
ПМПП, ед	5,7 [4,2;7,1]	7,2 [6,6;7,6]	8,5 [7,1;10,4]
ПМПН, ед	8,9 [6,6;11,2]	12,4 [10,5;14,4]	14,3 [9;16,2]
Прирост ПМП	2,9 [0,6;4,9]	5,4 [3,3;7,2]	4,7 [2,2;6,2]
Время достижения ПМПН, с	40 [30;40]	37,5 [30;40]	35 [30;40]

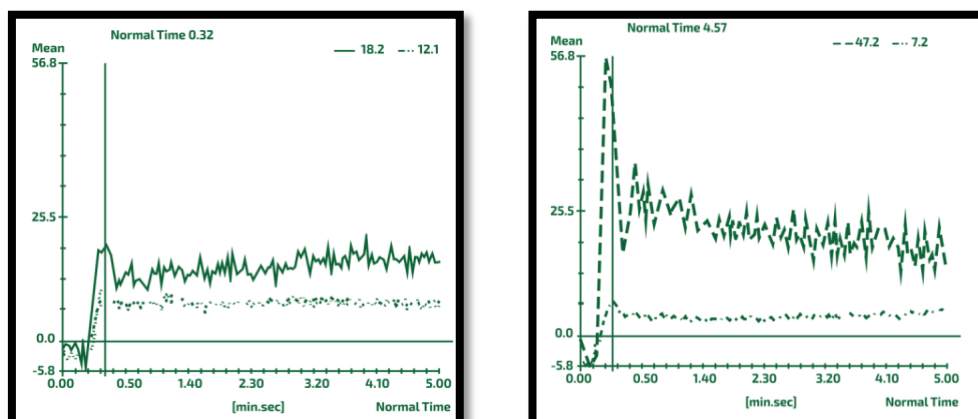
Кривые интенсивности ПМП и ПАК здорового добровольца и пациента с ПХ в покое и при нагрузке представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.





а б

Рисунок 1 – Динамическая контрастная МРТ. Кривые интенсивности сигнала артериального кровотока и мышечной перфузии здорового добровольца (а) и пациента с ХИНК (б) в покое. Нормализованные показатели пиковой интенсивности кровотока и перфузии в покое у здорового добровольца выше, чем у пациента с ХИНК.



а б

Рисунок 2 – Динамическая контрастная МРТ. Кривые интенсивности сигнала здорового добровольца (а) и пациента с ХИНК (б) при нагрузке. При нагрузке отмечается появление раннего пика кривой интенсивности перфузии в обеих группах.

По результатам обработки данных МРТ (рис. 3) было выявлено, что ПАК «симптомной» конечности у больных с ХИНК оказалось значительно меньше, чем ПАК в группе ИБС (28,4 vs 37,6;  $p = 0,0001$ ) и в группе здоровых добровольцев (28,4 vs 46,5;  $p = 0,0001$ ). Интересно, что ПАК покоя оказалась значительно меньше в группе 2 в сравнении с группой 3 (37,6 vs 46,5;  $p = 0,005$ ).

Оценка ПАКН проведена по алгоритму, идентичному таковому для ПАКП. ПАКН «симптомной» конечности у больных с ХИНК значительно меньше, чем ПАКН в группе ИБС (29,8 vs 45,2;  $p = 0,0001$ ) и в группе здоровых добровольцев (29,8 vs 50,2;  $p = 0,0001$ ). Различия оказались статистически недостоверными между ПАКН в группе 2 в сравнении с группой 3 (45,2 vs 50,2;  $p = 0,07$  (НЗ)).

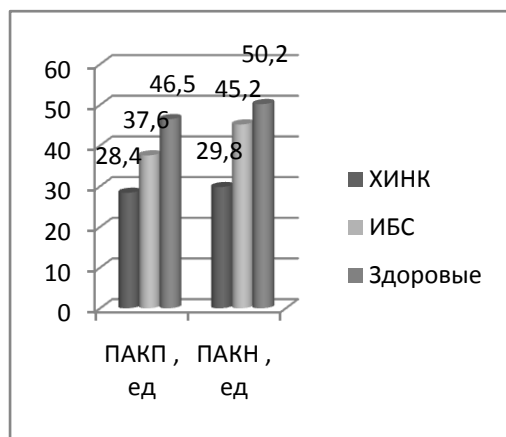


Рисунок 3 – Пиковая активность кровотока в покое и после нагрузки у пациентов трех исследуемых групп.

Прирост ПАК высчитан как разница между ПАКН и ПАКП. Прирост ПАКН для «симптомной» конечности у больных группы 1 значительно меньше, чем прирост ПАК в группе 2 (1,4 vs 6,9;  $p = 0,01$ ), но не отличается значимо от значений в группе 3 (1,4 vs 2,9;  $p = 0,4$ ), что, возможно, связано с недостаточным уровнем нагрузки для здоровых добровольцев. Однако, множественная линейная регрессионная модель позволила выявить наличие статистической значимости по данному показателю между группами 1 и 3 (скорректированный коэффициент детерминации  $R^2 = 0,3081$ , F-статистика (8, 76) = 5,68,  $p < 0,00005$ ).

Время достижения ПАКН у больных с ХИНК оказалось значимо больше, чем у здоровых добровольцев (40с vs 27.5с;  $p = 0,001$ ). Учёт сопутствующих факторов в рамках множественной линейной регрессионной модели позволил скорректировать выявленные закономерности. Различия по времени достижения ПАКН между группами ХИНК в сравнении с ИБС также оказались статистически значимы ( $p = 0,02$ ). Различий по данному показателю между группами 2 и 3 получено не было (рис. 4). Время достижения ПАКН у больных с ХИНК не менялось, в то время как у здоровых добровольцев и больных группы 2 отмечалось статистически значимое сокращение

времени до достижения ПАК, то есть более быстрое достижение максимума кровотока.

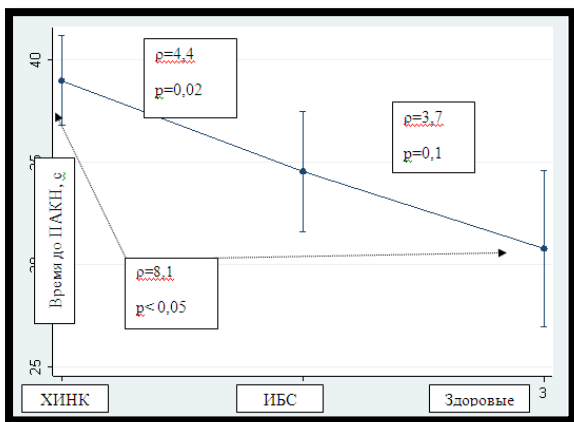


Рисунок 4 – Отличия по времени до ПАКН между тремя группами

ПМПП у пациентов с ХИНК значительно меньше, чем у пациентов групп сравнения и контроля (5,7 vs 7,2;  $p = 0,0005$ ; 5,7 vs 8,5;  $p = 0,0004$ , соответственно). ПМПП у больных группы сравнения оказалась меньше, чем у здоровых, однако, в рамках множественной линейной регрессионной модели удалось доказать, что различия являются статистически не значимыми ( $p=0,1$ ). ПМПН у больных с ХИНК значительно ниже, чем у пациентов групп 2 и 3 (8,9 vs 12,4;  $p < 0,00005$ ; 8,9 vs 14,3;  $p = 0,003$ , соответственно). В то же время, в отличие от ПМПП, статистически значимых различий ПМПН у больных только с ИБС и здоровых добровольцев нет. Прирост ПМПП наблюдался у всех трех групп испытуемых (рис. 5), однако, у больных группы 1 показатель оказался значительно меньше, чем в группе 2 (2,9 vs 5,4;  $p = 0,01$ ). При многофакторном анализе удалось уточнить, что прирост ПМПП у больных с ХИНК также значительно меньше, чем у здоровых добровольцев ( $p=0,03$ ).

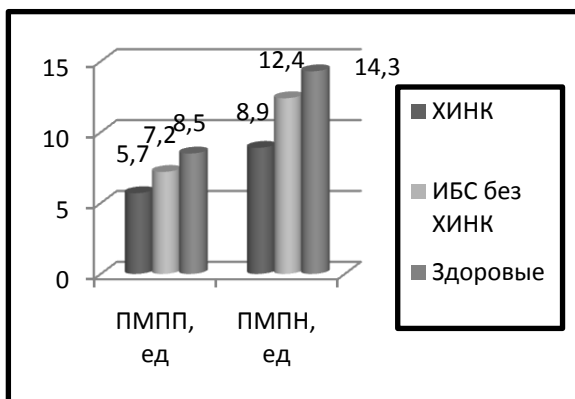


Рисунок 5 – Пиковая мышечная перфузия в покое и после нагрузки

Значения времени достижения ПМПН определялось с шагом в 5 секунд. Оказалось, что при данной точности измерений и количестве наблюдений статистически значимых различий в данном показателе между группами нет. В рамках множественной линейной регрессионной модели удалось выявить достоверно большее время достижения ПМПН у пациентов с ХИНК (40 с vs 35с,  $p=0,04$ ).

Результаты сравнения различных показателей кровотока в нижних конечностях, определённых методом МРТ, у пациентов с ХИНК в сравнении с больными ИБС без ХИНК и здоровыми представлены в таблице 2; результаты приведены как для однофакторного анализа (А), так и для многофакторного (Б).

Таблица 2 – Сводные данные по кровотоку по данным МРТ у пациентов группы 1 в сравнении с группами 2 и 3, (А) однофакторный анализ, (Б) многофакторный анализ.

А	Группы 1/2, p	Группы 1/3, p	Группы 2/3, p
ПАКП	0,0001	0,0001	0,005
ПАКН	0,0001	0,0001	0,07
Прирост ПАК	0,005	0,001	0,3
Время достижения ПАКН	0,1	0,001	0,03
ПМПП	0,0005	0,0004	0,01
ПМПН	<0,00005	0,003	0,5
Прирост ПМПН	0,01	0,2	0,3
Время достижения ПМПН	0,6	0,1	0,2
Время между ПАКН и ПМПН	0,3	0,1	0,3
Б	Группы 1/2, $\beta$ ;p	Группы 1/3, $\beta$ ;p	Группы 2/3, $\beta$ ;p
ПАКП	-10,5; <0,0005	-20,6;<0,0005	-10,0; 0,001
ПАКН	-9,0; <0,0005	-10,4; 0,01	-4,0; 0,2
Прирост ПАК	-8,1; <0,0005	-11,3; 0,002	-3,2; 0,4
Время достижения ПАКН	4,4; 0,02	8,1; <0,0005	3,7; 0,13
ПМПП	-1,3; 0,01	-2,5; <0,0005	-1,1; 0,1
ПМПН	-3,1; <0,0005	-2,0; 0,03	1,0; 0,3
Прирост ПМПН	-3,1; <0,0005	-2,0; 0,03	1,0; 0,3
Время достижения ПМПН	-0,7; 0,7	4,4; 0,06	5,0; 0,03
Время между ПАКН и ПМПН	-6,5; 0,01	-8,5; 0,01	-2,0; 0,5

Медиана уровня  $\beta 2$ -микроглобулина у участников исследования составила 1,6[ 0,9; 2,4] мкг/мл, у пациентов с ХИНК 2,1[ 1,3; 3,0], у больных группы 2 – 1,3[0,7; 2,1] и 0,9[ 0,5; 1,3] у здоровых добровольцев, различия между группами статистически значимы (рис. 6)

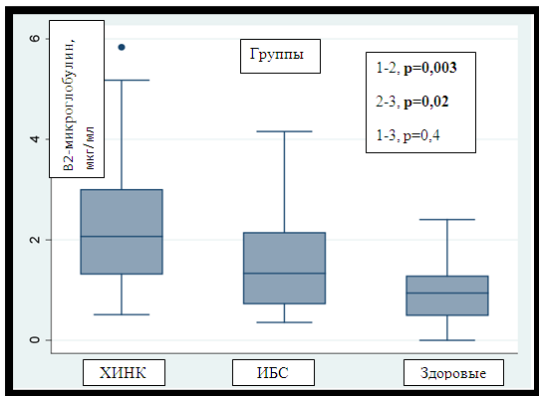


Рисунок 6 – Уровень  $\beta 2$ -микроглобулина у различных групп пациентов

Концентрация урокиназы у пациентов с ХИНК составила 2,0[ 1,6; 3,0] ед/л, 2,0[ 1,6; 3,0], у больных ИБС 2,0[ 1,6; 2,5] и 2,5[ 2,1; 4,4] у здоровых добровольцев, различия между группами 1 и 3 статистически значимы ( $p = 0,04$ ), между группами 1 и 2 достоверных различий не получено. Уровень VEGF-A у пациентов с ХИНК составил 118,0[ 92,7; 185,0] ед/л, у больных ИБС 93,0[ 0,0; 113,5] и 51,6[ 0,0; 114,5] – у здоровых добровольцев, различия между группами ХИНК и остальными статистически значимы ( $p = 0,01$ ).

Проведение корреляционного и регрессионного анализов позволило продемонстрировать, что больший ЛПИ в покое имеет положительную корреляционную связь с ПАКП (рис. 7,  $r=0,5$ ,  $p= 0,01$ ).

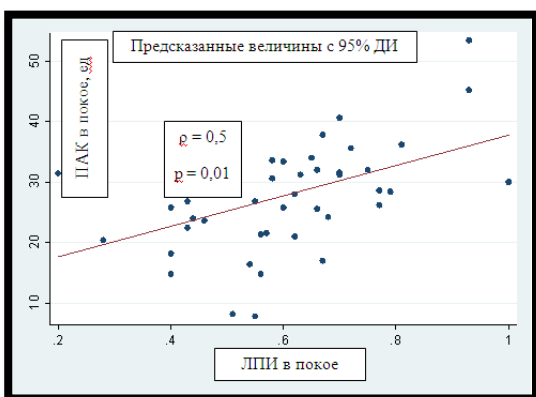


Рисунок 7– Корреляционная связь ПАКП с ЛПИ в покое у пациентов с ХИНК

Корреляционная связь той же силы и направленности была выявлена между ПАКП и уровнем ЛПИ, измеренного после физической нагрузки (рис. 8).

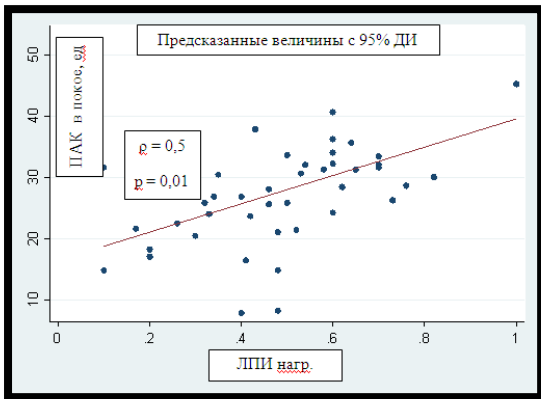


Рисунок 8 – Корреляционная связь ПАКП с ЛПИ после нагрузки у пациентов с ХИНК

Также было выявлено, что больший ЛПИ после нагрузки статистически значимо ассоциирован с меньшим временем достижения ПМП при нагрузке (рис. 9), в то время как остальные показатели кровотока с ЛПИ статистически значимой связи не показали.

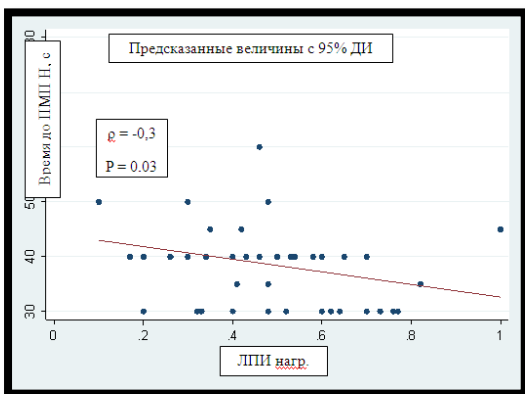


Рисунок 9 – Корреляционная связь времени достижения ПМПН с ЛПИ после нагрузки у пациентов с ХИНК

При анализе и сопоставлении данных, полученных методом динамической контрастной МРТ, со степенью стенозирования подвздошно-бедренного сегмента (ПБС) была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей ПАКП и степени стенозирования общей бедренной артерии (рис. 10).

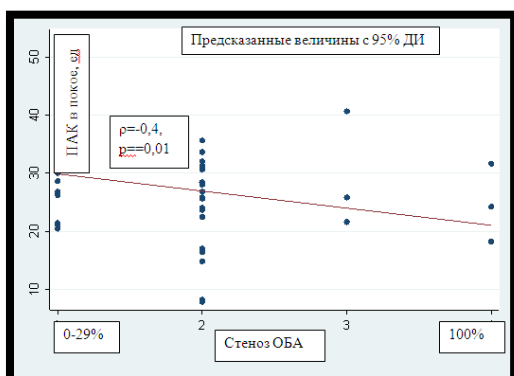


Рисунок 10 – Взаимосвязь степени поражения ПБС с ПАКП у пациентов с ХИНК

Помимо того, выявлена положительная корреляционная связь средней силы показателя времени достижения ПМПН, а также времени достижения ПАКН со стенозом ПБС «симптомной» конечности у пациентов с ХИНК ( $\rho=0,3$ ,  $p=0,04$  и  $\rho=0,3$ ,  $p=0,02$ ). При проведении корреляционного анализа показателей ходьбы (ДББХ и МДХ) с основными параметрами МРТ и лабораторными данными была продемонстрирована отрицательная корреляционная связь времени достижения ПАКН с ДББХ ( $\rho=-0,3$ ,  $p=0,04$ ). Для основных определяемых маркёров был проведен корреляционный анализ по общим характеристикам подгрупп и прочим лабораторным данным. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня  $\beta 2$ -микроглобулина с возрастом пациентов, а также с уровнем креатинина и С-реактивного белка у всех испытуемых. На основании полученных результатов можно говорить о наличии положительной корреляционной связи средней силы между концентрацией урокиназы и встречаемостью ИБС у пациентов с ХИНК, а также о том, что у больных ХИНК с более высокой концентрацией урокиназы наблюдается больший уровень VEGF-A. Анализ активности урокиназы в сопоставлении с частотой встречаемости ИБС у пациентов с ХИНК позволил подтвердить описанную выше положительную связь с большим по модулю коэффициентом корреляции (0,4) и уровнем  $p=0,005$ . Более высокий уровень VEGF-A ассоциирован с более частой встречаемостью ИБС, причем чаще речь идет о постинфарктном кардиосклерозе, тогда как такое проявление ИБС, как стенокардия напряжения с увеличением концентрации VEGF-A встречается реже (отрицательная связь). Также было показано наличие статистически значимой средней отрицательной корреляционной связи уровня  $\beta 2$ -микроглобулина и прироста ПАК ( $\rho= -0,3$ ;  $p=0,05$ ), а также выявлено статистически достоверная положительная корреляционная связь уровня  $\beta 2$ -микроглобулина со временем достижения ПАКП ( $\rho= 0,3$ ;  $p=0,04$ ). При построении множественной линейной регрессионной модели для ПАКН выявлена зависимость от концентрации  $\beta 2$ -микроглобулина (рис. 11).

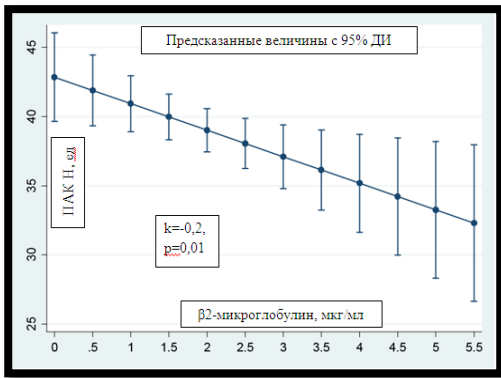


Рисунок 11 – Взаимосвязь концентрации  $\beta 2$ -микроглобулина с пиковой активностью кровотока после нагрузки по данным МРТ у всех испытуемых

При проведении корреляционного анализа лабораторных данных с данными инструментального обследования выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь уровня VEGF-A как с ДББХ (рис.12), так и с МДХ.

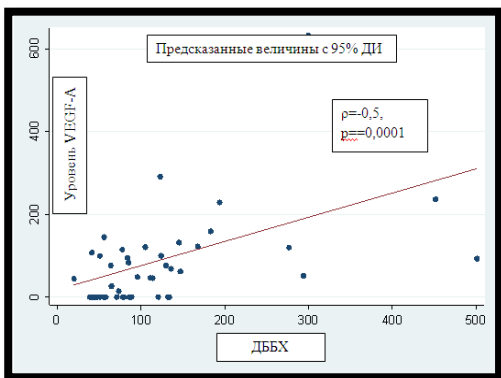


Рисунок 12 – Взаимосвязь уровня VEGF-A с ДББХ на тредмиле у пациентов с ХИНК

При проведении множественного регрессионного анализа в рамках многофакторной модели была выявлена связь ПАОКП с фактором курения у всех групп испытуемых. Оказалось, что активное курение независимо ассоциировано с более низким показателем ПАОКП (рис. 13). Примечательно, что различия по данному показателю между группами некурящих и бросивших курить более года назад нивелировались и были статистически не достоверны.

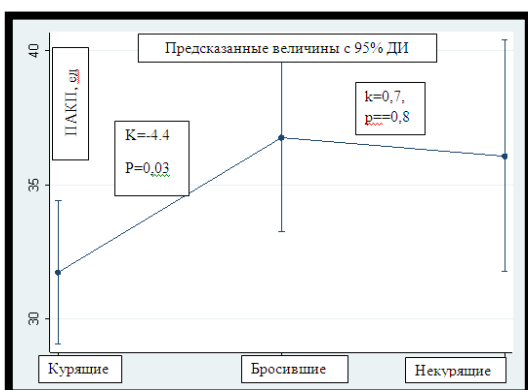


Рисунок 13 – Взаимосвязь курения с пиковой активностью кровотока в покое по данным МРТ



30 пациентов с ХИНК получали терапию алпростадиллом, из них повторный визит с оценкой показателей кровотока и перфузии по МРТ, ЛПИ, дистанции ходьбы и лабораторных показателей проведён для 25 больных, 5 человек отказались от повторного визита без уточнения причин, летальных случаев от сердечно-сосудистых и других причин за период наблюдения не зарегистрировано. В таблице 3 представлены данные сравнения основных исследуемых показателей первого и контрольного визитов, имеющих статистически достоверные различия.

Таблица 3. Сравнение основных исследуемых показателей первого и контрольного визитов у пациентов с ХИНК

Показатель	Визит 1, n = 25	Визит 2, n = 25	P
Инструментальные данные			
ЛПИ в покое	0,6 [ 0,5; 0,7]	0,7 [ 0,5; 0,8]	0,05
Лабораторные данные			
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [ 1,0; 1,3]	1,2 [ 1,1; 1,3]	0,05
Бета-микроглобулин, мкг/мл	2,1 [ 1,2; 3,0]	1,6 [ 0,9; 2,7]	0,01
Данные МРТ			
ПАКН	29,0 [ 25,8; 34,4]	33,6 [ 24,2; 41,4]	0,02
Время достижения ПАКП, с	40 [30; 40]	45 [40; 50]	0,04
Время достижения ПМПН, с	40 [40; 50]	40 [30; 40]	0,01

Для оценки динамики показателей перфузии на фоне лечения у пациентов с ХИНК была введена новая переменная – прирост каждого исследуемого показателя МРТ, которая подверглась непараметрическому корреляционному анализу с переменными исходного визита. Показатели базового визита, имеющие отрицательную корреляционную связь с приростом того или иного параметра МРТ, ассоциированы с его уменьшением (отрицательным приростом) на контрольном визите, а положительная связь, соответственно, с увеличением (положительным приростом). При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная связь с приростом показателей перфузии и кровотока таких показателей базового визита, как возраст, уровень холестерина, VEGF-A,  $\beta$ 2-микроглобулина (таблица 4).

Таблица 4. Изменение показателей МРТ в зависимости от исходных данных базового визита.

Показатели исходного визита	Прирост ПАКП.	Прирост ПАКН	Прирост времени до ПАКН	Прирост ПМПП.	Прирост ПМПН	Прирост времени достижения ПМПН.
Возраст	0,0 1,0	- 0,3 0,1	0,1 0,6	- 0,3 0,2	- 0,5 0,02	0,7 0,0001
Курение	- 0,1 0,5	- 0,1 0,7	- 0,01 0,9	- 0,01 0,8	- 0,1 0,7	0,3 0,1
Стенокардия напряжения	- 0,1 0,6	0,1 0,6	- 0,01 0,8	0,3 0,2	0,1 0,5	0,4 0,02
Безболевая ишемия	0,01 0,9	- 0,4 0,05	- 0,4 0,1	0,3 0,1	- 0,4 0,02	0,5 0,01
Холестерин	- 0,4 0,06	0,1 0,5	- 0,1 0,5	0,01 0,9	0,1 0,6	- 0,3 0,2
Триглицериды	0,1 1,0	0,2 0,2	- 0,1 0,7	0,3 0,2	0,4 0,06	- 0,1 0,7
ЛПНП	- 0,4 0,03	- 0,01 0,8	- 0,1 0,7	0,0 1,0	0,1 0,8	- 0,1 0,6
С-РБ	- 0,3 0,1	- 0,6 0,001	- 0,2 0,4	- 0,1 0,7	- 0,3 0,2	0,3 0,1
β2-микроглобулин	- 0,1 0,7	- 0,1 0,6	0,0 1,0	0,0 1,0	- 0,5 0,01	0,3 0,1
VEGF-A	- 0,2 0,4	- 0,2 0,3	0,3 0,2	- 0,01 0,8	- 0,6 0,001	0,4 0,06
Поражение ПБС	- 0,1 0,6	0,3 0,09	0,1 0,7	0,1 0,5	0,1 0,6	- 0,2 0,4

По схожему принципу был проведен корреляционный анализа для прироста основных инструментальных показателей (ЛПИ в покое и после нагрузки, прирост дистанции ходьбы по данным теста на тредмиле), а также количества баллов опросника, что отражало субъективную динамику качества жизни (таблица 5).

Таблица 5. Изменение показателей ЛПИ, ходьбы и баллов опросника в зависимости от исходных данных базового визита (коэффициент корреляции, р).

Показатели исходного визита	Прирост ЛПИ в покое	Прирост ЛПИ после нагрузки	Прирост баллов по опроснику	ПриростДББХ	Прирост МДХ
Общие характеристики					
Мужской пол	- 0,3 0,1	- 0,2 0,2	- 0,4 0,06	- 0,2 0,3	0,4 0,04
Возраст	- 0,1 0,5	- 0,3 0,2	- 0,4 0,04	- 0,3 0,1	- 0,4 0,03
Поражение ПБС	0,2 0,4	- 0,5 0,02	- 0,01 0,8	0,3 0,2	- 0,5 0,02

Таблица 5. Продолжение.					
Лабораторные данные					
ТГ	- 0,01 0,9	0,2 0,2	- 0,2 0,4	0,1 0,5	- 0,6 0,001
ЛПВП	- 0,1 0,8	- 0,2 0,4	0,1 0,6	- 0,2 0,4	0,4 0,07
β2- микроглобулин	0,1 0,6	0,1 0,8	0,4 0,07	- 0,1 0,5	- 0,3 0,2
VEGF-A	- 0,2 0,4	- 0,2 0,3	0,3 0,1	- 0,5 0,02	- 0,4 0,06
Данные МРТ					
ПАКП	0,2 0,4	- 0,01 0,9	- 0,4 0,04	0,2 0,5	0,1 0,5
ПМПН	- 0,3 0,2	- 0,2 0,3	0,4 0,03	0,6 0,001	0,6 0,001

Оказалось, что с увеличением дистанции ходьбы через 6 месяцев имеет место отрицательная корреляционная связь с возрастом, уровнем триглицеридов, VEGF-A и положительная связь с уровнем ПМПН.

Клинически значимые показатели, такие как приросты баллов по опроснику, ДББХ и МДХ, были изучены в рамках многомерной множественной линейной регрессии (таблица 6). Данные представлены в виде коэффициентов в связи с особенностью моделирования.

Таблица 6. Множественный многомерный линейный регрессионный анализ для показателей ДББХ, МДХ, баллов опросника

	Прирост баллов опросника	Прирост ДББХ	Прирост МДХ
Общие характеристики			
Мужской пол	- 20,7; 0,002	487,0; 0,002	452,0; 0,02
Лабораторные данные			
ТГ	6,3; 0,01	- 157,1; 0,01	- 161,6; 0,03
ЛПНП	19,8; 0,01	- 453,5; 0,01	- 475,1; 0,03
ЛПВП	11,4; 0,03	- 323,4; 0,02	- 494,4; 0,01
ОХС	- 18,9; 0,01	437,0; 0,01	473,5; 0,03
СОЭ	- 0,4; 0,01	10,0; 0,01	9,8; 0,03
β2-микроглобулин	- 0,6; 0,2	29,1; 0,02	6,1; 0,7
Инструментальные данные			
ДББХ	0,01; 0,4	- 0,5; 0,02	0,01; 0,9
МДХ	- 0,01; 0,07	0,5; < 0,0005	0,1; 0,2
ЛПИ нагр.	3,9; 0,3	- 301,8; 0,01	- 109,0; 0,4
Данные МРТ			
Время достижения ПАКП	0,2; 0,02	- 4,2; 0,1	- 6,8; 0,06
Прирост ПАК	- 0,1; 0,07	5,3; 0,02	5,4; 0,05

При проведении оценки результатов лечения каждого конкретного пациента было замечено, что группу можно разделить на две подгруппы по любому из исследуемых параметров – на «ответчиков», показавших улучшение того или иного параметра за 6 месяцев, и «неответчиков» – пациентов с меньшим от исходного или неизменным значением. Исходя из данного наблюдения, пациенты были поделены на «ответчиков» и «неответчиков» по показателям инструментального обследования и МРТ. Из всех пациентов, отметивших улучшение по результатам опроса качества жизни (n=15), у 86,7% отмечался прирост ДББХ и МДХ, тогда как в группе «неответчиков» (n=10) у 90% пациентов проходимость дистанция не увеличилась ( $\chi^2$ ,  $p < 0,0005$  для обоих показателей). Также у 73,3% пациентов-«ответчиков» наблюдался прирост ПМПН по сравнению с 30% у «неответчиков» ( $\chi^2$ ,  $p = 0,032$ ). При сравнении двух полученных подгрупп по основным показателям при помощи теста Манна-Уитни оказалось, что пациенты, отмечавшие субъективное улучшение, исходно имели меньший возраст (59 лет vs 66 лет,  $p = 0,05$ ), более низкий уровень  $\beta$ 2-микроглобулина (1,9 vs 2,7,  $p = 0,03$ ), большую ПАКП (31,2 vs 22,5;  $p = 0,04$ ) и ПАКН (29,2 vs 24,2;  $p = 0,04$ ), а также не имели окклюзии ПБС (65% vs 100%,  $p = 0,04$ ).

При разделении по показателю ДББХ показано, что из группы «ответчиков» (n=14) у 85,7% отмечалась большая ПМПН, тогда как у 81,8% «неответчиков» (n=11) этот показатель не изменялся ( $\chi^2$ ,  $p = 0,001$ ). У 92,7% пациентов отмечался также прирост МДХ по сравнению с 9% «неответчиков» ( $\chi^2$ ,  $p < 0,0005$ ). Среди пациентов, у которых отмечался прирост МДХ (n=14), 85,7% имели также больший показатель ПМПН ( $\chi^2$ ,  $p = 0,001$ ). При сравнении двух подгрупп при помощи непараметрического теста Манна-Уитни оказалось, что в группе «ответчиков» по показателю ДББХ изначально отмечался более низкий уровень VEGF-A (79,8 нг/мл vs 122,2 нг/мл;  $p = 0,03$ ). Среди 14 пациентов, у которых был продемонстрирован прирост МДХ, так же как и в случае прироста ДББХ, 85,7% имели больший показатель ПМПН против 18,2% из группы «неответчиков» ( $\chi^2$ ,  $p = 0,001$ ). По данным сравнительного анализа основных показателей исходного и контрольного визитов статистически значимые различия были получены по четырем из них («ответчики» vs «неответчики») возраст

(59лет vs 65 лет;  $p=0,04$ ), степень поражения ПБС (65% vs 100%;  $p=0,045$ ), ПМПН(11,2 vs 6,7;  $p=0,007$ ).

Прирост ЛПИ в покое продемонстрировали 16 пациентов, «неответчиками», соответственно, являлись 9 человек. Среди «ответчиков» по данному показателю у 75% пациентов также наблюдался прирост ПМПН против 22,2% пациентов-«неответчиков» ( $\chi^2$ ,  $p=0,011$ ). Также у «ответчиков» наблюдался и прирост ЛПИ после нагрузки (81,2% vs 22,2% у «неответчиков»,  $\chi^2$ ,  $p=0,004$ ). Среди «ответчиков» по показателю ЛПИ после нагрузки ( $n=15$ ) у 73,3% пациентов наблюдался прирост ДББХ и МДХ, против 30% «неответчиков» ( $n=10$ ),  $\chi^2$ ,  $p=0,032$ .

## **Выводы**

1. Показатели мышечной перфузии и кровотока по данным МРТ нижних конечностей у пациентов с ХИНК достоверно хуже по сравнению с пациентами с нормальным кровоснабжением конечности. Наиболее информативны различия в пиковой мышечной перфузии в покое (5,7 Ед vs 8,5 Ед;  $p=0,0004$ ) и после нагрузки (8,9 Ед vs 14,3 Ед;  $p=0,003$ ), показателях прироста пиковой мышечной перфузии (2,9 Ед vs 4,7 Ед;  $p=0,03$ ) и времени достижения пиковой перфузии при нагрузке (40 с vs 35 с;  $p=0,04$ ). Показатели перфузии и кровотока имеют статистически значимые корреляционные взаимосвязи с основными инструментальными данными, такими как ЛПИ в покое и после нагрузки, дистанция ходьбы на тредмиле.

2. По данным МРТ нижних конечностей пациенты с ИБС без клинических признаков ХИНК и с нормальным ЛПИ по сравнению со здоровыми имеют худшие показатели пиковой активности кровотока в покое (37,6 Ед vs 46,5 Ед;  $p=0,001$ ) и время достижения пика мышечной перфузии при нагрузке (37,5 с vs 35 с;  $\beta=5$ ,  $p=0,03$ ).

3. Уровень  $\beta 2$ -микроглобулина у пациентов с ХИНК достоверно выше, чем в группе ИБС без ХИНК (2,1 мкг/мл vs 1,3 мкг/мл;  $p=0,003$ ) и здоровых добровольцев (2,1 мкг/мл vs 0,9 мкг/мл;  $p=0,02$ ), а также имеет статистически значимые корреляционные взаимосвязи с дистанцией безболевого ходьбы на тредмиле ( $\rho=-0,2$ ;  $p=0,045$ ), приростом пиковой активности кровотока ( $\rho=-0,3$ ;  $p=0,05$ ) и рядом других

факторов. Уровень VEGF-A у пациентов с ХИНК составил в среднем 118,0 ед/л, и был статистически достоверно выше, чем у больных только ИБС (93,0 ед/л,  $p=0,01$ ). Концентрация урокиназы у пациентов с ХИНК по сравнению с пациентами с ИБС без ХИНК достоверно не различалась.

4. Консервативная терапия у пациентов с перемежающейся хромотой приводила к увеличению ЛПИ в покое (0,6 vs 0,7;  $p=0,05$ ) и пиковой активности кровотока в покое (29,0 Ед vs 33,6 Ед;  $p=0,02$ ) по данным МРТ нижних конечностей.

5. Пациенты-«ответчики» на консервативную терапию по сравнению с «неответчиками» были моложе, не имели окклюзии подвздошно-бедренного сегмента и имели более низкий уровень  $\beta 2$ -микроглобулина и изначально лучшую перфузию икроножных мышц по данным МРТ, что свидетельствует о наличии у них резервных возможностей для улучшения кровоснабжения.

6. Курение независимо ассоциировано со снижением пиковой активности кровотока в нижних конечностях у всех групп пациентов ( $k=-4.4$ ,  $p=0,03$ ), причем пациенты, бросившие курить более года назад, и никогда не курившие статистически значимо не различались.

### **Практические рекомендации**

1. Динамическая контрастная МРТ нижних конечностей до и после нагрузки может использоваться в дополнение к стандартному обследованию пациентов с ХИНК (УЗДС, определение ЛПИ до и после нагрузки, оценка дистанции ходьбы) для объективизации состояния мышечной перфузии.

2. Использование опросника качества жизни, основанного на субъективной динамике состояния, помогает оценить результаты лечения. Консервативная терапия ХИНК IIб-III ст. потенциально более эффективна у пациентов моложе 60 лет, не имеющих окклюзии подвздошно-бедренного артериального сегмента.

### **Список публикаций по теме диссертации**

1. Синкевич Н.С., Талицкий К.А., Стукалова О.В., Карпов Ю.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке эффективности консервативной

терапии хронической ишемии нижних конечностей. Кардиологический вестник. 2014. №4 (9), с.78-85

2. Синкевич Н.С., Масленников М.А., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Диагностика периферического атеросклероза на основании определения концентрации циркулирующих биомаркеров. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №2 (19), с.22-29

3. Синкевич Н.С., Стукалова О.В., Буторова Е.А., Масленников М.А., Талицкий К.А., Булкина О.С., Карпов Ю.А., Терновой С.К. Динамическая контрастная магнитно-резонансная томография скелетных мышц у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Российский электронный журнал радиологии. 2016. №1 (6), с.65-72

4. Масленникова Н.С., Стукалова О.В., Булкина О.С., Буторова Е.А., Воробьева О.Н., Кошурникова М.В., Масленников М.А., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А., Терновой С.К. Взаимосвязь концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина с данными динамической контрастной МРТ и стандартных инструментальных исследований у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Кардиологический вестник. 2017. №2 (XIII), с.24-30

5. Синкевич Н.С., Буторова Е.А., Стукалова О.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А., Терновой С.К. Магнитно-резонансная перфузионная томография с контрастированием в оценке состояния скелетной мускулатуры у различных групп пациентов. Тезисы к Юбилейной Конференции «РКНПК», 2015.

6. Sinkevich N., Butorova E., Maslennikov M., Stukalova O., Bulkina O., Ternovoy S., Karpov Yu. MRI tissue perfusion evaluation in patients with chronic limb ischemia compared to healthy subjects. 26<sup>th</sup> Great Wall-International Congress of cardiology APHC/ICCPR, Beijing, 2015.

7. Синкевич Н.С., Булкина О.С., Масленников М.А., Талицкий К.А., Карпов Ю.А. Использование цюрихского опросника в оценке качества жизни пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Тезисы к VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении», Москва, 2015

8. Sinkevich N., Butorova E., Stukalova O., Maslennikov M., Bulkina O., Ternovoy S., Karpov Yu. Dynamic contrast-enhanced MRI in non-surgery patients with chronic limb ischemia during 6 months follow-up. ESCR, Vienna, 2015