

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331:616.9

## Риск развития неблагоприятных сосудистых событий после каротидной эндартерэктомии: десятилетний кагамнез

Л. Ф. Бикбулатова<sup>1</sup>, И. А. Лакман<sup>2</sup>, Л. Р. Ахмадеева<sup>1</sup>,  
Н. Ш. Загидуллин<sup>1</sup>, В. В. Плечев<sup>1</sup>, Ю. О. Уразбахтина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия.

<sup>2</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологии», Уфа, Россия

### Контактная информация:

Лакман Ирина Александровна,  
ФГБОУ ВО «Уфимский университет  
науки и технологии»,  
ул. З. Валиди, д. 32, Уфа,  
Россия, 450076.  
E-mail: Lackmania@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
15.01.23 и принята к печати 13.02.23.*

### Резюме

Значительный атеросклеротический стеноз сонных артерий может спровоцировать ишемический инсульт и служит одним из факторов, учитываемых для определения показаний к каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). **Цель исследования** — выявление факторов риска развития неблагоприятных сосудистых событий (НСС) после перенесенной КЭЭ в среднесрочные (5 и 7 лет) и долгосрочный (10 лет) периоды. **Материалы и методы.** 257 пациентам были проведены реконструктивные операции на сонных артериях с 2007 по 2010 год, в период 1–1,5 года после операции были оценены регулярность приема назначенных лекарственных препаратов, активность жизнедеятельности по индексу Бартел, шкале FIM, шкалам тревоги, депрессии и оценки психического статуса (MMSE), а также липидный профиль. Отслеживались долгосрочные конечные точки (смерть или острое нарушение мозгового кровообращения) в течение 5–10 лет после хирургического вмешательства. 129 пациентов выпали на разных этапах, 47 умерли за исследуемый период (из них 30 умерло от сердечно-сосудистых заболеваний), у 37 был инсульт. В качестве инструмента анализа выживаемости использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** Пожилой возраст (старше 60 лет) на момент операции увеличивает риск смерти и наступления НСС в период до 5, 7 и 10 лет после ее проведения в 1,106 (1,245) раза, в 1,137 (1,247) и 1,182 (1,182) раза соответственно; фактор курения увеличивает риск смерти в течение 5, 7 и 10 лет после ее проведения в 2,963, в 2,419 и в 2,44 раза соответственно; наличие диагностированной депрессии в соответствии со шкалой HADS (часть II) увеличивает риск смерти после проведения КЭЭ в период до 5 лет в 1,176 раза; возрастание коэффициента атерогенности на каждую единицу относительно среднего значения (3,0) приводит к росту риска смертельного исхода или наступления НСС в период 5 лет после проведенной операции в 1,915 (2,159) раза, в период 7 лет — в 1,966 (2,183) и в период 10 лет — в 1,991 (2,264) раза; каждый дополнительный балл индекса Бартел относительно среднего значения (95 баллов) снижал риск смерти или наступления НСС в 5-летний период на 7 (9,5) % по сравнению с базовым, в 7- и 10-летние периоды — на 4,5 (9) и 10 (10,5) % соответственно; уменьшение приверженности к лекарственной терапии увеличивает риск смертельного исхода в период до 7 лет — в 1,406 раза, до 10 лет — в 1,426 раза; отсутствие регулярного приема ацетилсалициловой кислоты увеличивает для пациента риск НСС в 5-летний период после проведения

операции в 3,278 раза, в 7-летний период — в 2,892 раза, в 10-летний период — в 2,837 раза; каждый дополнительный балл по шкале MMSE от среднего значения (28 баллов) уменьшает риск смерти в период до 10 лет после КЭЭ по сравнению с базовым риском в 1,51 раза, женский пол увеличивает риск наступления НСС в период до 5, 7 и 10 лет в 4,762, в 3,952 и 3,484 раза соответственно. **Заключение.** Выделены факторы риска развития НСС после перенесенной КЭЭ при длительном наблюдении, которые могут быть использованы при составлении системы персонализированных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** каротидная эндартерэктомия, неблагоприятные сосудистые события, анализ выживаемости, модель Кокса

Для цитирования: Бикбулатова Л. Ф., Лакман И. А., Ахмадеева Л. Р., Загидуллин Н. Ш., Плечев В. В., Уразбахтина Ю. О. Риск развития неблагоприятных сосудистых событий после каротидной эндартерэктомии: десятилетний катамнез. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):392–401. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-392-401

---



---

## Risk of adverse vascular events after carotid endarterectomy: a ten-year follow-up

L. F. Bikbulatova<sup>1</sup>, I. A. Lakman<sup>2</sup>, L. R. Akhmadeeva<sup>1</sup>, N. Sh. Zagidullin<sup>1</sup>, V. V. Plechev<sup>1</sup>, Yu. O. Urazbakhtina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

<sup>2</sup> Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Corresponding author:

Irina A. Lakman,  
Ufa University of Science  
and Technology,  
32 Z. Validi str., Ufa, 450076 Russia.  
E-mail: Lackmania@mail.ru

Received 15 January 2023;  
accepted 13 February 2023.

---



---

### Abstract

Significant atherosclerotic stenosis of the carotid arteries can provoke ischemic stroke and is one of the factors considered when assessing eligibility for carotid endarterectomy (CEE). **Objective.** To identify risk factors for the development of adverse vascular events (AVE) after undergoing CEA in the medium-term (5 and 7 years) and long-term (10 years) follow-up. **Design and methods.** In total, 257 patients underwent reconstructive surgery on the carotid arteries in the period from 2007 to 2010, and at 1–1,5-year follow-up after the operation, we assessed the regularity of taking prescribed medications, vital activity according to the Barthel index, FIM scale, scales of anxiety, depression and mental status assessment (MMSE); and lipid profile. Long-term endpoints (death or acute cerebrovascular accident) were registered for 5–10 years after surgery. During follow-up, 129 patients dropped out at different stages of the study, 47 died during the study period (30 died from cardiovascular disease), 37 had a stroke. Cox's proportional hazards model was used as a tool for survival analysis. **Results.** Older age (over 60 years) at the time of surgery increases the risk of death and the onset of AVE in the period up to 5, 7 and 10 years after surgery by 1,106 (1,245) times, 1,137 (1,247) and 1,182 (1,182) times, respectively; smoking increases the risk of death within 5, 7 and 10 years by 2,963, 2,419 and 2,44 times; the presence of diagnosed depression in accordance with the HADS scale (part II) increases the risk of death after CEE in the period up to 5 years by 1,176 times. An increase in the atherogenicity coefficient by each unit relative to the average value (3,0) leads to an increase in the risk of death or the onset of AVE in the period of 5 years after the operation by 1,915 (2,159) times, in the period of 7 years — by 1,966 (2,183), and in 10 years — by 1,991 (2,264) times. Each additional point of the Barthel index relative to the mean value (95 points) reduced the risk of death or the onset of AVE

in a 5-year period by 7 (9,5) % compared to the baseline, in 7 and 10-year periods by 4,5 (9) and 10 (10,5) %, respectively. A decrease in adherence to drug therapy increases the risk of death in the period up to 7 years — by 1,406 times, in 10 years — by 1,426 times. The lack of regular intake of acetylsalicylic acid increases the risk of AVE in the 5-year period after the operation by 3,278 times, in 7 years — by 2,892 times, in 10 years — by 2,837 times; each additional point of the MMSE scale from the mean value (28 points) reduces the risk of death in the period up to 10 years after CEE compared with the baseline risk by 1,51 times, the female gender increases the risk of AVE in the period up to 5, 7 and 10 years by 4,762, 3,952 and 3,484 times, respectively. **Conclusions.** Risk factors for the development of AVE after long-term follow-up after CEE have been identified, which can be used for the personalized preventive measures.

**Key words:** carotid endarterectomy, adverse vascular events, survival analysis, Cox model

*For citation: Bikbulatova LF, Lakman IA, Akhmadeeva LR, Zagidullin NSh, Plechev VV, Urazbakhtina Yu O. Risk of adverse vascular events after carotid endarterectomy: a ten-year follow-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):392–401. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-392-401*

## Введение

Атеросклероз носит системный характер, и одной из самых опасных локализаций атеросклеротических бляшек являются крупные магистральные артерии, например — сонные. Значительный (> 50%) стеноз сонных артерий может спровоцировать ишемический инсульт и служит одним из факторов, учитываемых для определения показаний к каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Как известно, целью проведения КЭЭ является профилактика неблагоприятных сосудистых событий (НСС) (инсульт, транзиторной ишемической атаки, смерти); в связи с этим актуальной задачей становится долгосрочный прогноз выживаемости и наступления НСС после данного оперативного вмешательства. Существуют несколько вариантов КЭЭ, в частности — «классическая» и эверсивная [1].

Однако КЭЭ не является панацеей: атеросклеротический процесс продолжает прогрессировать в постоперационном периоде, и можно ожидать неблагоприятные конечные точки (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), которые могут быть как следствием системного атеросклероза, так и локального прогрессирования атеросклероза в сонной артерии в зоне вмешательства [2]. В ряде работ выявлены факторы риска, которые могут ускорять наступление НСС в период до трех лет после проведения КЭЭ. В частности, в работе А. Н. Казанцева и соавторов (2019) были проанализированы конечные точки у 1035 пациентов после КЭЭ и были определены следующие предикторы риска развития НСС: фракция выброса левого желудочка < 39%, наличие нестабильной бляшки в сонной артерии, наличие окклюзии сонной артерии, длительность пережатия артерии более 40 минут во время хирургического вмешательства и наличие аорто- или маммарнокоронарного шунтирования в анамнезе [3]. Для углубленного анализа выживаемости необходимо использовать создание кривых Каплана–Майера в течение длительного периода времени после вме-

шательства. Так, предиктивный анализ появления рестеноза, контралатерального каротидного развития болезни, инсульта и смерти в периоды 2, 5 и 10 лет, проведенный с использованием регрессии Кокса, описан в работе [4]. Авторами было выявлено, что на увеличение риска появления рестеноза в долгосрочной перспективе влияет наличие артериальной гипертензии, женский пол и проведение КЭЭ в возрасте < 65 лет. На основе проведенного анализа также было выявлено, что риск развития контралатеральной атеросклеротической болезни в период до 10 лет повышается у курящих людей, риск развития инсульта увеличивает наличие неврологической очаговой симптоматики и почечной недостаточности, уменьшает его постоянная медикаментозная терапия с приемом статинов. В работе E. D. Avgerinos и соавторов (2015) на основе данных о проведенных КЭЭ у 1639 пациентов было показано, что способ хирургического вмешательства не оказывает влияние на развитие НСС в долгосрочной перспективе [5]. По данным тех же авторов, при анализе 5- и 10-летней выживаемости и развития НСС у пациентов, перенесших КЭЭ, выявили, что на долгосрочную выживаемость положительно влияет регулярный прием статинов и то, что проведение КЭЭ позволяет снизить риск инсульта в относительно долгосрочной перспективе, но не снижает вероятность появления таких событий, как инсульт или рестеноз, которые требуют серьезных сосудистых вмешательств [6]. Таким образом, опубликованы данные о различных факторах риска наступления НСС у больных с атеросклерозом, перенесших КЭЭ, и во многих исследованиях указывается различная продолжительность катамнеза послеоперационно наблюдения.

**Цель исследования** — выявление и количественная оценка факторов риска развития НСС после перенесенной КЭЭ в среднесрочные (5 и 7 лет) и долгосрочные (10 лет) периоды.

**Материалы и методы**

Дизайн исследования представлен на рисунке. У 257 пациентов были проведены операции КЭЭ в период с 2007 по 2010 год в стационарах города Уфы по методу эверсионной или классической КЭЭ. Отслеживались долгосрочные НСС (смерть или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 10 лет после хирургического вмешательства. В качестве метода отслеживания использовались устный опрос и выкопировка данных из медицинской документации пациентов. В общей сложности, в базу данных внесены сведения о 257 больных, из них со 129 была потеряна связь на разных этапах, 47 умерли за исследуемый период (30 из них умерло по причине сердечно-сосудистых заболеваний), у 37 было ОНМК.

Оценку долгосрочной выживаемости (5, 7 и более 10 лет) больных после перенесенной КЭЭ проводили с использованием инструментов анализа выживаемости. В анализе используется функция выживания:  $S(t) = P(T \geq t)$ , которая определяет вероятность того, что пациент проживет как минимум  $t$  единиц времени после проведенного оперативного вмешательства. Помимо определения переменной, отвечающей за период времени от проведения операции до наступления события (смерти или повторного ОНМК) или отсутствия данных осложнений в рассматриваемые временные промежутки, была сформирована цензурированная переменная, содержащая неполные данные, то есть

информацию о пациентах, связь с которыми была потеряна по различным причинам (рис.), либо наступила их смерть, не обусловленная сосудистыми причинами (рис.).

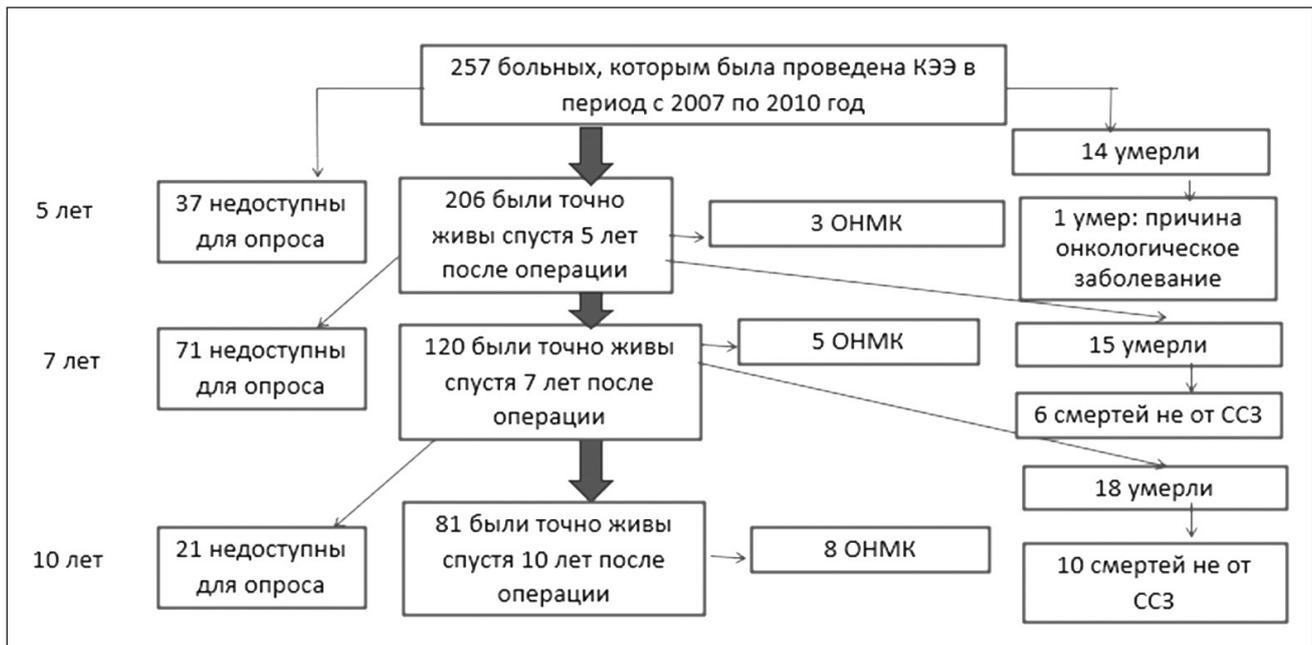
В качестве предварительного анализа использовали метод множительных оценок Каплана–Мейера, позволяющий выявить факторы риска смерти и развития инсульта у больных после КЭЭ в рассматриваемые периоды. Также проводился анализ различий в функциях выживаемости с помощью критерия Гехана–Вилкоксона, тестирующего нулевую гипотезу об отсутствии различий в функциях выживаемости по группам, сформированным по альтернативам категориальных признаков. Нулевую гипотезу отвергали и считали, что различия в выживаемости существенные, если  $p < 0,05$ . Таким образом, на данном этапе окончательно был определен набор факторов риска, влияющих на выживаемость в различных группах.

После предварительного анализа, целью которого являлось определение пула предикторов, были оценены регрессионные уравнения пропорциональных рисков Кокса, основывающиеся на предположении мультипликативного влияния предикторов на функцию выживания [7]:

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) \varphi(x'\beta),$$

где  $\lambda_0(t)$  — средний риск смерти пациентов, перенесших КЭЭ, в перспективе 5, 7 и 10 лет, равный функции риска в предположении отсутствия влияния предикторов ( $x = 0$ ),  $\varphi(x)$  — функция, опреде-

**Рисунок. Дизайн проводимого исследования**



**Примечание:** КЭЭ — каротидная эндартерэктомия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ляющая риск смерти с учетом факторов влияния  $x$  (здесь под  $x$  понимается вектор признаков). В настоящем исследовании в качестве связующей функции использовали:  $\varphi(x) = e^x$ . Изменение предиктора  $x_j, j = 1, \dots, k$  на единицу своего измерения означает изменение  $x'_j$  на оценку  $\beta_j$  и изменение функции выживания в точке  $t$  в  $e^{\beta_j}$  раз, то есть таким образом можно определить мультипликативный эффект риска для каждого предиктора — рассчитать соответствующее значение отношения рисков (HR). Оценку коэффициентов модели проводили методом частичного правдоподобия Эфрона.

Оценка качества моделей пропорциональных рисков Кокса осуществлялась на основе метрики, являющейся мерой объясненной случайности  $R^2_{mer}$ : чем ближе значение метрики к 1, тем лучше объясняет модель изменение переменной, определяющей длительность состояния до наступления НСС. Статистическую значимость оцененной модели Кокса в целом проверяли с помощью критерия отношения правдоподобия ( $LR$ -тест) с нулевой гипотезой об отсутствии влияния отобранных предикторов на выживаемость. Оценка моделей регрессий Кокса, а также проведение тестов Гехана–Уилкоксона и нахождение множительных оценок Каплана–Майера проводились средствами R Studio.

На основании данных ретроспективного наблюдения за больными, перенесшими КЭЭ, в период до 10 лет были сформированы 6 переменных, выраженных в количестве месяцев жизни до наступления события «смерть» или «смерть/ОНМК» в периоды 5, 7 и 10 лет наблюдений. В таблице 1 отражено количество наступивших случаев НСС для каждого рассматриваемого периода. Здесь учитывались только смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, то есть на каждом этапе отбрасывались недоступные пациенты и пациенты, умершие не от них; при этом смерти, произошедшие в предыдущие периоды исследования, также учитывались.

Анализ клинических исследований, посвященных долгосрочному выживанию и наступлению НСС после перенесенной КЭЭ [2–6, 8–13], и собственные наблюдения позволили определиться с факторами

риска. Данные были собраны на основе анкетирования, проведенного в период 12–15 месяцев после КЭЭ. В результате был сформирован пул признаков, полученных на момент операции, в том числе в качестве бинаризованных переменных (1 — наличие признака, 0 — отсутствие признака): возраст на момент операции (переменная дискретизирована в виде возрастных пятилетних когорт), статус курения (да/нет), злоупотребление алкоголем более чем 300 мл в сутки ежедневно в течение 5 дней в неделю, наличие ишемической болезни сердца, наличие стенокардии напряжения, наличие сахарного диабета, семейное положение (холост/женат), наличие до операции ОНМК (инсульта или транзиторной ишемической атаки). Также были получены признаки по результатам опроса и обследования, выполненного через 1–1,5 года после операции: прием препаратов ацетилсалициловой кислоты (длительный прием других антиагрегантов и антикоагулянтов в данном исследовании не учитывался), статинов или антигипертензивных средств после операции, регулярность приема назначенных препаратов, регулярность посещения невролога, ангиохирурга, а также оценки активности жизнедеятельности с использованием следующих инструментов: это индекс Бартел, шкала функциональной независимости FIM (двигательные функции), шкала FIM (интеллектуальные функции), шкала тревоги (HADS, часть I), шкала депрессии (HADS, часть II) [7], шкала оценки психического статуса MMSE, индекс атерогенности как отношение разности концентрации общего холестерина в крови и липопротеинов высокой плотности к липопротеинам высокой плотности. Конечными точками для данной работы определены смерть и/или развитие ОНМК.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие.

Таблица 1

**ОТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НАСТУПИВШИХ РАССМАТРИВАЕМЫХ СОБЫТИЙ К ОБЩЕМУ ЧИСЛУ НАБЛЮДЕНИЙ**

Событие — смерть больного			Событие — смерть или инсульт больного		
5 лет $n = 219 = 206 + 13$	7 лет $n = 219 - 71 - 6 = 142$	10 лет $n = 142 - 21 - 10 = 111$	5 лет $n = 219$	7 лет $n = 142$	10 лет $n = 111$
13/5,9%	22/15,5%	30/27%	16/7,3%	30/21,1%	46/41,4%

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДУЕМОЙ КОГОРТЫ БОЛЬНЫХ

Параметр	Медиана (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), или%
n	220
Возраст на момент операции, годы	60 (56; 67)
Пол (мужской), %	93 %
Злоупотребление алкоголем более чем 300 мл в сутки ежедневно в течение 5 дней в неделю, %	46 %
Курение, %	42 %
Количество лет курения (для курящих)	33 (30; 40)
Сахарный диабет, %	3 %
Наличие инсульта в анамнезе, %	7 %
Наличие транзиторной ишемической атаки в анамнезе, %	9 %
<b>Прием препаратов, рекомендованных после выписки</b>	
Прием антикоагулянтов, %	75 %
Прием статинов, %	80 %
Прием антигипертензивных препаратов, %	67 %
Регулярность приема (ответ — да), %	46 %
Эверсионная каротидная эндартерэктомия, %	27 %
Регулярность посещения невролога, %	16 %
Регулярность посещения ангиохирурга, %	16 %
<b>Результаты по оценке активности жизнедеятельности</b>	
Индекс Бартел, баллы	95 (90; 100)
Шкала FIM (двигательные функции), баллы	89 (86; 90)
Шкала FIM (интеллектуальные функции), баллы	33 (30; 34)
Шкала тревоги (HADS, часть I), баллы	9 (8; 11)
Шкала депрессии (HADS, часть II), баллы	7 (6; 8)
Шкала оценки психического статуса MMSE, баллы	28 (27; 29)
<b>Липидный спектр</b>	
Концентрация холестерина в крови, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,3)
Концентрация триглицеридов в крови, ммоль/л	1,8 (1,6; 2,4)
Индекс атерогенности	3,0 (2,4; 3,7)

**Результаты**

В таблице 2 представлены медианные значения и межквартильный размах (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>) исследуемых признаков для больных, сведения о которых были известны спустя 5 лет после операции.

Результаты первого (анализа множественных оценок Каплана–Майера) и второго (проведение теста Гехана–Уилкоксона) этапов проведения исследования совпали в оценке значимости влияния факторов риска развития НСС. Так, на выживаемость в 5-летний период после проведения КЭЭ при уровне значимости  $p < 0,05$  влияют следующие факторы: возраст, статус курения, наличие ишемической болезни сердца, инсульта или транзиторной

ишемической атаки до операции и сведения, полученные через 1–1,5 года после операции: регулярность потребления рекомендованных медикаментов, индекс Бартел, баллы шкалы FIM как для двигательной, так и для интеллектуальной активности, баллы шкал тревожности и депрессии, а также значение индекса атерогенности. На появление НСС (ОНМК/смерть) в 5-летний период помимо перечисленных факторов также оказывают влияние употребление пациентом алкоголя, регулярность посещения им невролога и ангиохирурга, а также результат оценки психического статуса согласно шкале MMSE. При построении обобщающих моделей выживаемости было принято решение учитывать факторы, для

которых уровень значимости отклонения нулевой гипотезы об отсутствии влияния составлял  $p < 0,1$ : баллы шкалы депрессии и постоянный прием ацетилсалициловой кислоты.

На основании результатов первичного анализа по отбору статистически значимых предикторов выживаемости и наступления НСС были проведены оценки уравнений регрессий выживаемости Кокса. В таблице 3 приведены результаты оценивания для статистически значимых факторов при  $p < 0,05$  влияния на выживаемость в периоды 5, 7 и 10 лет. Модели регрессии для всех рассматриваемых периодов выживаемости статистически значимы и имеют высокую оценку «объясняющей» способности (более 90%).

Интерпретацию результатов моделирования удобно проводить на основе расчета отношения рисков (HR). В полученной модели было показано, что каждый дополнительный год возраста относительно среднего (60 лет) на момент операции увеличивает риск смерти в период до 5 лет после проведения КЭЭ в 1,106 раза, в 7-летний период и 10-летний соответственно — в 1,137 и 1,182 раза; фактор курения увеличивает риск смерти в течение 5 лет после проведе-

ния КЭЭ в 2,963 раза, а в течение 7 и 10 лет — в 2,419 и в 2,44 раза соответственно; диагностированная по шкале HADS депрессия увеличивает риск смерти после проведения КЭЭ в сравнении с существующим средним риском в 1,176 раза до 5 лет, но не влияет на выживаемость до 7 и 10 лет; возрастание коэффициента атерогенности на единицу относительно среднего значения (3,0) приводит к росту риска смертельного исхода в период 5 лет после проведенной операции в 1,915 раза, 7 лет — в 1,966, и 10 лет — в 1,991 раза; повышение значения индекса Бартел снижает риск смерти в 5-летний период на 7% по сравнению с базовым риском, а в 7- 10-летний периоды — на 4,5 и 10% соответственно; снижение комплаенса приема назначенных после оперативного вмешательства медикаментозных средств увеличивает риск смертельного исхода до 7 лет после проведения операции в 1,406 раза, до 10 лет — в 1,426 раза; увеличение баллов по шкале MMSE на 1 балл относительно среднего значения (28 баллов) уменьшает риск смерти в период до 10 лет КЭЭ по сравнению с базовым риском в 1,51 раза. На среднесрочную выживаемость больных в 5 и 7 лет после операции показатели по шкале MMSE не влияли.

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МОДЕЛИ ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ КОКСА НА ДАННЫХ ПО ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОДЫ 5, 7 И 10 ЛЕТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ**

Фактор влияния	5-летняя выживаемость		7-летняя выживаемость		10-летняя выживаемость	
	коэффициент	HR	коэффициент	HR	коэффициент	HR
Возраст на момент операции (годы)	0,101*** ( $p < 0,0001$ )	1,106	0,129*** ( $p < 0,0001$ )	1,137	0,167*** ( $p < 0,0001$ )	1,182
Курение	1,086** ( $p = 0,0014$ )	2,963	0,883* ( $p = 0,0107$ )	2,419	0,892* ( $p = 0,0107$ )	2,440
Индекс Бартел	-0,071* ( $p = 0,0246$ )	0,932	-0,056. ( $p = 0,0602$ )	0,945	-0,102** ( $p = 0,0041$ )	0,903
Результат по шкале депрессии	0,163* ( $p = 0,0486$ )	1,176	—	—	—	—
Индекс атерогенности	0,652** ( $p = 0,0019$ )	1,915	0,668** ( $p = 0,0016$ )	1,966	0,818** ( $p = 0,0011$ )	1,991
Регулярность приема препаратов	—	—	0,341. ( $p = 0,0738$ )	1,406	0,355. ( $p = 0,0738$ )	1,426
Результат по шкале оценки психического статуса MMSE	—	—	—	—	- 0,416* ( $p = 0,0199$ )	0,660
LR-тест	LR = 63,1; $p < 0,0001$		LR = 65,6; $p < 0,0001$		LR = 77,8; $p < 0,0001$	
$R^2_{мер}$	0,916		0,916		0,901	

**Примечание:** \*\*\*, \*\*, \*, ‘.’ — статистическая значимость при уровне значимости  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,1$  соответственно.

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МОДЕЛИ ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ КОКСА НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ В ПЕРИОДЫ 5, 7 И 10 ЛЕТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ**

Фактор влияния	5-летний период наступления НСС		7-летний период наступления НСС		10-летний период наступления НСС	
	коэффициент	HR	коэффициент	HR	коэффициент	HR
Возраст на момент операции (лет)	0,219*** ( $p < 0,0001$ )	1,245	0,221*** ( $p < 0,0001$ )	1,247	0,167*** ( $p < 0,0001$ )	1,182
Женский пол	1,561* ( $p = 0,0249$ )	4,762	1,374* ( $p = 0,0488$ )	3,952	0,248. ( $p = 0,0756$ )	3,484
Индекс Бартел	-0,099. ( $p = 0,0637$ )	0,905	- 0,094. ( $p = 0,0751$ )	0,910	-0,109* ( $p = 0,0418$ )	0,897
Отсутствие приема ацетилсалициловой кислоты	0,187* ( $p = 0,0336$ )	3,278	1,061 ( $p = 0,0516$ )	2,892	1,043. ( $p = 0,0543$ )	2,837
Индекс атерогенности	0,769. ( $p = 0,0571$ )	2,159	0,781. ( $p = 0,0512$ )	2,183	0,818** ( $p = 0,0402$ )	2,264
LR-статистика	LR = 39,9; $p = 0,000$		LR = 40,6; $p = 0,000$		LR = 40,9; $p = 0,000$	
$R^2_{mer}$	0,659		0,657		0,652	

**Примечание:** \*\*\*, \*\*, \*, ‘.’ — статистическая значимость при уровне значимости  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,1$  соответственно.

Результаты оценки моделей появления НСС (инсульт или смерть) в виде регрессий пропорциональных рисков Кокса по данным 5-, 7- и 10-летнего периодов наблюдения за больными после перенесенной КЭЭ и выборка в модели только статистически значимых факторов при  $p < 0,05$  представлены в таблице 4.

Так же, как и с моделями выживаемости, интерпретацию результатов моделирования удобно проводить на основе расчета отношения рисков. Таким образом, модель наступления НСС показала, что увеличение возраста на один год относительно среднего значения (60 лет) увеличивает риск НСС в 5-летний период после проведения операции в 1,245 раза, 7-летний — в 1,247, в 10-летний — в 1,182 раза; женский пол увеличивает риск НСС в 5-летний период после проведения КЭЭ в 4,762 раза, в 7- и 10-летний период — в 3,952 и 3,484 раза; отказ от приема ацетилсалициловой кислоты увеличивает для пациента риск развития НСС в 5-летний период после проведения операции в 3,278 раза, в 7-летний — в 2,892 раза, 10-летний — в 2,837 раза; увеличение индекса атерогенности на единицу относительно среднего значения (3,0) увеличивает риск развития НСС через 5, 7 и 10 лет после КЭЭ в 2,159, 2,183 и 2,264 раза соответственно; повышение значения индекса Бартел на 1 балл относительно среднего значения (95) снижает риск наступления

НСС в 5-летний период на 9,5% по сравнению с базовым риском смерти, в 7-летний период — на 9%, в 10-летний — на 10,5%.

### Обсуждение

Операция КЭЭ при атеросклеротическом поражении сонных артерий способствует восстановлению проходимости крови по артериям к головному мозгу, предотвращает развитие ишемического инсульта и когнитивных нарушений [1]. Однако атеросклеротический процесс не прекращается, и для развития стратегий профилактики наступления НСС после проведенной операции необходимо стратифицировать риск смерти и данных событий. Для этого нужно определить факторы риска развития НСС в отдаленном периоде. Проведенный для периодов 5, 7 и 10 лет анализ выживаемости у 219 больных после КЭЭ позволил получить следующие результаты.

Фактором риска, увеличивающим и риск смерти, и развитие НСС в относительно долгосрочной перспективе, является более пожилой возраст пациента, что соответствует большинству проведенных исследований [3–6, 9–14]. Фактор курения увеличивает вероятность смерти в период до 10 лет после проведения операции, о чем было также сказано в работах J. R. Schneider и соавторов (2015), а E. D. Avgerinos и соавторы (2015) показали вли-

яние данного фактора на развитие НСС в период до 5 лет после КЭЭ. Увеличение индекса атерогенности является неблагоприятным предиктором для выживаемости после КЭЭ в период до 10 лет, что соответствует результатам ранее опубликованных исследований [11]. Фактором, снижающим риск смерти в периоды 5, 7 и 10 лет после операции, является результат оценки индекса Бартел выше среднего уровня (95 баллов). Отсутствие комплаенса в отношении приема лекарственных препаратов является негативным долгосрочным предиктором выживаемости в 7- и 10-летний периоды, что соответствует имеющимся данным по лечению сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Увеличение результатов по шкале оценки психического статуса MMSE уменьшает риск смертельного исхода только для долгосрочного периода (10 лет) после операции. Депрессия является среднесрочным предиктором выживаемости и увеличивает риск недолговечия лишь до 5 лет после проведения операции.

На основе построения моделей регрессии наступления НСС (смерть и/или инсульт) для периодов 5, 7 и 10 лет можно сделать следующие выводы: факторами риска развития НСС являются более пожилой возраст на момент операции (старше 60 лет), женский пол, отказ от приема ацетилсалициловой кислоты и высокий индекс атерогенности, что согласуется, в частности, с данными исследований S. M. Morales-Gisbert и соавторов [13] о влиянии антитромбоцитарной терапии в качестве защитного фактора при среднесрочной выживаемости до 3 лет. Фактором, снижающим риск появления НСС в периоды 5, 7 и 10 лет после операции, является высокий показатель индекса Бартел. С увеличением срока наблюдения после операции влияние на появление НСС оказывает фактор женского пола пациента, но через 10 лет данный фактор уже не воздействует на развитие данных событий, что соответствует выводам S. M. Morales-Gisbert и соавторов (2017) о том, что женский пол является фактором риска смерти в 3-летний период после операции. Для возможности проведения динамического наблюдения за больными после КЭЭ, анализа собираемой в динамике информации о нем и расчета риска наступления НСС (смерть/инсульт) в период до 5, 7 и 10 лет было разработано специальное программное приложение, зарегистрированное в Федеральной службе по интеллектуальной собственности [15]. Примечательно, что в работе [13] авторы также создали программу стратификации на основе 3-летнего анализа развития НСС.

### Заключение

Таким образом, длительное изучение катамнеза пациентов после перенесенной КЭЭ позволило нам

выделить описанные в работе факторы риска развития НСС, которые помогут врачу в рекомендациях по персонифицированной профилактике развития НСС после операции для сохранения жизни и здоровья пациентов.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Larson A, Nardi V, Brinjikji W, Benson J, Lanzino G, Savastano L. Endarterectomy for symptomatic non-stenotic carotids: a systematic review and descriptive analysis. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(1):6–12. doi:10.1136/svn-2021-001122
2. Голохвастов С. Ю., Янишевский С. Н., Цыган Н. В., Мирная Д. А., Одинак М. М., Ерофеев А. А. Отдаленные исходы каротидной эндартерэктомии. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019; S3:195. doi:10.17816/rmmar26191 [Golokhvastov SYu, Yanishevsky SN, Tsygan NV, Mirnaya DA, Odinak MM, Erofeev AA. Long-term outcomes of carotid endarterectomy. *Bull Russ Military Medical Academy.* 2019; S3:195. doi:10.17816/rmmar26191. In Russian].
3. Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н., Шабаяев А. Р., Миронов А. В., Лидер Р. Ю. Предикторы осложнений в отдаленном периоде после каротидной эндартерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2019;6:20–25. doi:10.17116/hirurgia201906120 [Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Shabaev AR, Mironov AV, Lider RYU. Predictors of complications in the long-term period after carotid endarterectomy. *Surgery. J NI Pirogov.* 2019;6:20–25. doi:10.17116/hirurgia201906120. In Russian].
4. Avgerinos ED, Go C, Ling J, Naddaf A, Steinmetz A, Abou Ali AN et al. Carotid artery disease progression and related neurologic events after carotid endarterectomy. *J Vascular Surgery.* 2016;64(2):354–360. doi:10.1016/j.jvs.2016.02.026
5. Avgerinos ED, Go C, Ling J, Makaroun MS, Chaer RA. Survival and long-term cardiovascular outcomes after carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency. *Annals Vascular Surgery.* 2015;29(1):15–21. doi:10.1016/j.avsg.2014.07.029
6. Go C, Avgerinos ED, Chaer RA, Ling J, Wazen J, Marone L et al. A long-term clinical outcomes and cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Annals Vascular Surgery.* 2015;29(6):1265–1271. doi:10.1016/j.avsg.2015.03.031
7. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370
8. Chen MH, Ibrahim JG, Qi-ManShao. Maximum likelihood inference for the cox regression model with applications to missing covariates. *J Multivar Anal.* 2009;100(9):2018–2030. doi:10.1016/j.jmva.2009.03.013
9. Schneider JR, Helenowski IB, Jackson CR, Verta MJ, Zamor KC, Patel NH et al. A comparison of results with eversion versus conventional carotid endarterectomy with the vascular quality initiative and the Mid-America. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1216–1222. doi:10.1016/j.jvs.2015.01.049
10. Nam HJ, Heo SH, Kim BJ, Lee JS, Youn HCh, Lee JS et al. Long-term outcome after carotid endarterectomy in patients with ischemic heart disease. *World Neurosurg.* 2018;110:e806–e814. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.092
11. Ruiz-Carmona C, Diaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clara A. Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:153–158. doi:10.1016/j.avsg.2016.01.059

12. Avgerinos ED, Farber A, Abou Ali AN, Rybin D, Doros G, Eslami MH et al. Early carotid endarterectomy performed 2 to 5 days after the onset of neurologic symptoms leads to comparable results to carotid endarterectomy performed at later time points. *J Vasc Surg.* 2017;66(6):1719–1726. doi:10.1016/j.jvs.2017.05.101

13. Morales-Gisbert SM, Zaragoza Garcia JM, Plaza Martinez A, Gomez Palones FJ, Ortiz-Monzon E. Development of an individualized scoring system to predict mid-term survival after carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg.* 2017;58(4):535–542. doi:10.23736/S0021-9509.16.08198-2

14. Sridharan ND, Chaer RA, Wu BB, Eslami MH, Makaroun MS, Avgerinos ED. An accumulated deficits model predicts perioperative and long-term adverse events after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:97–103. doi:10.1016/j.avsg.2017.06.150

15. Бикбулатова Л. Ф., Лакман И. А., Ахмадеева Л. Р., Гатиятуллин Л. Р. Программа долгосрочного прогноза выживаемости после перенесенной каротидной эндартерэктомии. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019613815, 22.03.2019 [Bikbulatova LF, Lakman IA, Akhmadeeva LR, Gatiyatullin LR. Program for long-term survival prediction after carotid endarterectomy. Certificate of registration of the computer program RU 2019613815, 03.22.2019. In Russian].

#### Информация об авторах

Бикбулатова Лариса Флюоровна — ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8896–5760, e-mail: larisafurovna@list.ru;

Лакман Ирина Александровна — кандидат технических наук, доцент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологии», ORCID: 0000–0001–9876–9202, e-mail: lackmania@mail.ru;

Ахмадеева Лейла Ринатовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1177–6424, e-mail: leila\_ufa@mail.ru;

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2386–6707, e-mail: znaufal@mail.ru;

Плечев Владимир Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6716–4048, e-mail: angio02@mail.ru;

Уразбахтина Юлия Олеговна — кандидат технических наук, доцент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологии», ORCID: 0000–0001–7715–302X, e-mail: urjuol@mail.ru.

#### Author information

Larisa F. Bikbulatova, assistant, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0001–8896–5760, e-mail: larisafurovna@list.ru;

Irina A. Lakman, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Ufa University of Science and Technology, ORCID: 0000–0001–9876–9202, e-mail: lackmania@mail.ru;

Leila R. Akhmadeeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Neurology of the Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0002–1177–6424, e-mail: leila\_ufa@mail.ru;

Naufal Sh. Zagidullin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0003–2386–6707, e-mail: znaufal@mail.ru;

Vladimir V. Plechev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Hospital Surgery of the Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0002–6716–4048, e-mail: angio02@mail.ru;

Yulia O. Urazbakhkina, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Ufa University of Science and Technology, ORCID: 0000–0001–7715–302X, e-mail: urjuol@mail.ru.