

Давыдова Найля Асиятовна

**Метод аутофлюоресценции кожи в оценке сердечно-сосудистого
ремоделирования и прогноза у пациентов с клиническими проявлениями
атеросклероза**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лебедев Петр Алексеевич

Официальные оппоненты:

Олейников Валентин Эливич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», кафедра терапии Медицинского института, заведующий кафедрой.

Посненкова Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца научно-исследовательского института кардиологии, заведующий отделом.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово.

Защита состоится «09» октября 2024 г. в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165, Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2024>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) и летальность являются основной проблемой современной медицины. Термин заболевания периферических артерий (ЗПА), объединяет ассоциированное с атеросклерозом поражение сонных, почечных и артерий нижних конечностей (ЗАНК). Наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) эти заболевания характеризуются значительным бременем и негативной динамикой распространенности [М.Н. Criqui, 2021, R.E.Scully et al, 2017] особенно в течение последних трех лет [R.C. Woodruff, et al, 2023]. Наряду с ИБС, распространенность ЗПА, ЗАНК тесно связана с возрастом, обусловлена старением населения и распространенностью известных факторов риска, таких как артериальная гипертензия [Y. Lu, S.H. Ballew, 2020], курение [R.R. Huxley, 2012] и сахарный диабет (СД) [W.T. Meijer, 2000], которые являются мощными предикторами ЗПА [V.Aboyans V. Et al, 2017]. По оценкам, ЗПА страдают 10-20 % людей в возрасте 60 лет и старше и его наличие рассматривается в качестве независимого от других факторов риска маркера ССЗ и смертности. [S.M. Grundy, et al, 2019. M.D. Gerhard-Herman, et al, 2017].

Содержание конечных продуктов гликирования (КПГ) вследствие неэнзимного связывания белков с глюкозой тесно связано не только со старением кожи, но отражает воспалительные, дегенеративные процессы в жизненноважных органах [S.L. Fishman, 2018]. К фундаментальным механизмам сосудистого поражения с участием КПГ относят взаимодействия их со специфическими рецепторами. Исследование состояния сосудистой стенки легло в основу концепции современной кардиологии «сосудистого возраста». Доказано, что деградация эластина и коллагена - основных материалов аортальной стенки происходит благодаря образованию гликированных соединений. Эти процессы определяются генетическими факторами и факторами образа жизни, а также интенсивностью перекисного окисления, выраженностью и длительностью гликемии. Определение параметра аутофлюоресценции кожи (АФК), обусловленной накоплением в ней КПГ, может использоваться для стратификации сердечно-сосудистого риска [E.S´anchez et al, 2019] с тем, чтобы осуществлять наиболее активную терапевтическую стратегию воздействия при его высоких значениях.

Накопление КПГ в коже отражает метаболический стресс, воспалительную реакцию низкой интенсивности, способствующей атеросклерозу и дегенеративным процессам в жизненноважных органах – сердце, мозге, почках [V.P.Reddy et al, 2022]. В отличие от определения КПГ в крови биохимическими методами, требующих забора крови, дорогостоящих методов газовой-жидкостной хроматографии, использование аппаратов, фиксирующих АФК с поверхности предплечья абсолютно неинвазивно, не требует предварительной подготовки, затрат времени, безопасно и обеспечивает результат независимый от оператора. Важно и то, что содержание продуктов КПГ в поверхностных слоях кожи является стабильным и изменяется медленно, в отличие от крови.

Данное исследование является апробацией технологии определения АФК, реализованной в оригинальном приборе – ридере, с целью определения прогностической значимости этого параметра как фактора прогноза осложнений и выявления его взаимосвязей с известными параметрами ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Степень разработанности темы исследования

В зарубежной литературе параметр АФК в значительной степени изучен в популяции не имеющей клинических признаков заболеваний, обусловленных атеросклерозом [T.Du,2023,J.Pan,2022]. Этот факт отражает несомненную актуальность поиска неинвазивной, доступной технологии детекции субклинических форм атеросклероза с целью переквалификации риска ССЗ, первоначально определяемых по шкалам, учитывающим их основные факторы риска. Изучение связи АФК с ремоделированием сердца и сосудов у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза является необходимым этапом для понимания того, какие именно патогенетические звенья наиболее значимы как факторы прогноза исходов. Настоящее одноцентровое пилотное исследование посвящено изучению АФК у пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза, в том числе мультифокальным, способности этого параметра отражать процессы сердечно-сосудистого ремоделирования и вероятность неблагоприятных исходов. Несмотря на то, что АФК ридеры зарубежом применяются в течение последних 15 - 20 лет для стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска, в отечественной литературе мы не нашли освещения данной темы.

Цель исследования

Определить взаимосвязь АФК с основными параметрами клинического статуса, биохимическими, инструментальными, данными сердечно-сосудистого ремоделирования, а также создать модель прогноза для пациентов с ЗПА с последующей валидизацией применительно к пациентам, перенесшим ОКС.

Задачи исследования

1. В контрольной группе, представленной мужчинами, не имеющими признаков заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, определить АФК, а также взаимосвязи этого параметра с возрастом, курением, артериальным давлением (АД), массой тела, уровнем холестерина и глюкозы крови.
2. В условиях когортного кросс-секционного исследования изучить параметр АФК в группах пациентов с ЗПА и ОКС. Определить взаимосвязи антропометрических, биохимических, клинических параметров, инструментальных признаков ремоделирования сердца (ЭКГ и ЭХОКГ), сосудов (УЗДГ брахиоцефального ствола и артерий нижних конечностей), скорости распространения пульсовой волны аортобедренного сегмента с показателями АФК.
3. В ходе проспективного наблюдения оценить роль АФК как предиктора общей летальности и сердечно-сосудистых событий, требующих госпитализации.
4. На основе полученных данных создать математическую модель СС рисков с использованием наиболее значимых параметров, в т.ч. АФК.

Научная новизна исследования

Апробирована технология определения КПП методом АФК на основе оригинального инновационного устройства - ридера. Установлена связь параметра АФК с факторами риска и сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с периферическим, мультифокальным атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. Предложен оптимизированный способ оценки

прогноза у пациентов с периферическим атеросклерозом и перенесших ОКС, на основе параметра АФК.

По результатам исследования разработана модель для прогнозирования летальности и СС событий, требующих госпитализации у пациентов с атеросклерозом периферических артерий на основе параметра АФК (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023616565 от 29.03.2023 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре терапии с курсом функциональной диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в кардиологическом отделении и отделении сосудистой хирургии ГБУЗ СОКБ имени В. Д. Середавина.

На основании результатов работы сформированы практические рекомендации по определению конечных продуктов гликирования методом аутофлуоресценции кожи на основе инновационного устройства-ридера. Метод аутофлуоресценции кожи позволит оптимизировать прогноз у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза.

Методология и методы исследования

Теоретической основой исследования являются преимущественно научные работы зарубежных исследователей, т. к. в отечественной литературе мы не нашли описания данной темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, протоколы визитов, утвержден комплекс кардиологических инструментальных методик на основе ультразвукового сканирования.

Набор пациентов и формирование групп проводились в отделении сосудистой хирургии и кардиологическом отделении ГБУЗ СОКБ имени В. Д. Середавина, оказывающих ежедневно круглосуточную экстренную и плановую помощь пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При планировании дизайна исследования основополагающими явились принципы доказательной медицины.

Обследование проводилось в соответствии с разработанным протоколом, одобренным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (председатель – профессор, д.м.н. Л. Т. Волова). У всех пациентов был изучен анамнез и результаты обследования на момент поступления в отделение сосудистой хирургии и кардиологическое отделение ГБУЗ СОКБ имени В. Д. Середавина, г. Самара. Все данные о пациентах были собраны с использованием разработанной стандартизированной формы сбора данных, показатели учитывались на момент поступления в стационар и в динамике при наблюдении (метод телефонного контакта).

Положения, выносимые на защиту

1. Параметр АФК существенно увеличен у пациентов с ОКС и клиническими проявлениями периферического атеросклероза, без достоверных отличий между ними, что подтверждает

концепцию долговременных метаболических изменений тканей, под действием процессов, ассоциированных с атеросклерозом.

2. В основных группах установлены прямые связи параметра АФК с интегральным параметром клинического состояния, индексом коронарных стенозов, с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) и перенесенными операциями на артериях нижних конечностей. Выявлены отрицательные корреляции АФК с концентрацией гемоглобина и гематокритом.

3. Впервые установлено, что параметр АФК имеет прогностическую ценность как предиктор общей смертности и сердечно-сосудистых событий, требующих госпитализации у пациентов с ЗПА и может быть использован для прогноза у пациентов, перенесших ОКС. Отечественный оригинальный прибор - ридер для определения АФК апробирован в условиях клинического исследования, показавшего результаты, сопоставимые с исследованиями, в которых использовались коммерчески доступные прототипы данного устройства.

Степень достоверности

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, подтверждается всесторонним анализом выполненных ранее научных работ по предмету исследования, а также использованием современных методов статистической обработки данных и системой доказательств, исключившей внутренние противоречия. Статистический анализ данных осуществлялся в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия № 5725-A54).

Апробация результатов

Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на конгрессах и конференциях: «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2020 г., 2023 г.), 2-е место в региональном конкурсе «Проекты молодых кардиологов Поволжья» в рамках II Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Кардиология: традиции и инновации» (г. Саратов, 2020 г.), конкурс молодых ученых в рамках Форума молодых кардиологов «Спорные вопросы и инновации в современной кардиологии» (онлайн, 2021 г.), Российский национальный конгресс кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2021 г.), 18-й Национальный конгресс терапевтов (г. Москва, 2023 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина - акт внедрения результатов научной работы (2024 г.). По результатам работы получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023616565 от 29.03.2023 г. Результаты проведенного исследования включены в программу практических занятий и лекционного курса для ординаторов и врачей -терапевтов на кафедре терапии с курсом функциональной диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором на основе собственных наблюдений и анализа современной научной медицинской литературы под руководством научного руководителя сформирована тема диссертационной работы, разработан дизайн исследования, поставлены цель и задачи работы. Автор работает врачом-кардиологом в ГБУЗ СОКБ имени В. Д. Середавина, имеет специализацию по Функциональной диагностике.

Автором самостоятельно проведен поиск литературных источников по теме диссертации и выполнен обзор литературы; проведено обследование и выборка пациентов, включенных в исследование, осуществлен метод телефонного контакта. Материал, представленный в настоящей диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован лично автором. Текст диссертации полностью написан автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры терапии с курсом функциональной диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Неинвазивная инструментальная диагностика сердечно-сосудистых и кардиосоматических заболеваний» (04.06.2024 г.). НИОКТР № 124060400007-6.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности: 3.1.20. Кардиология.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 9 работ в печати, из них – 3 работы в журналах, включенном ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, в том числе 1-в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus. Получено свидетельство ФИПС о регистрации программы ЭВМ (2023 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 134 литературных источника: 16 отечественных и 118 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами, 27 рисунками.

Благодарность

Автор приносит благодарность коллективу кафедры лазерных и биотехнических систем ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С. П. Королева», в котором под руководством доктора технических наук, профессора Валерия Павловича Захарова разработана линейка приборов-ридеров АФК. В исследовании использована оптимизированная модификация ридера, спроектированного Дмитрием Владимировичем

Корнилиным-профессором кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета, PhD, и Владимиром Николаевичем Гришановым – доцентом кафедры кандидатом технических наук.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проведено на кафедре терапии с курсом функциональной диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, на базе отделения сосудистой хирургии и кардиологического отделения Самарской областной клинической больницы им В. Д. Середавина. Соответственно задачам, выделены две основные группы пациентов мужского пола: группа с ЗПА, которая состояла из 122 мужчин пациентов отделения сосудистой хирургии и 31 пациент с ишемической болезнью сердца, экстренно госпитализированный с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) в кардиологическое отделение. Возраст пациентов составил от 42 до 78 лет.

Критериями включения первой основной группы были клинические признаки периферического атеросклероза как минимум в одном артериальном бассейне, информированное согласие.

Критериями включения для второй основной группы были достоверные инструментальные признаки ИБС, выявленные у 31 пациента, подвергнутых коронарографии- стенозирование субэпикардиальных коронарных артерий, информированное согласие. Клинически ИБС манифестировала острым инфарктом миокарда левого желудочка без “Q”- у 10 (подтвержден повышением уровня тропонина I); нестабильная стенокардия у 21; ранее перенесенный инфаркт миокарда у 12. Процедуре стентирования в период госпитализации или ранее были подвергнуты 25 пациентов.

Основные критерии исключения для обеих групп: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 б стадии и выше, хроническая болезнь почек (ХБП) 4 стадии и выше, анемия с концентрацией гемоглобина менее 90 г/л, а также тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания, деменция, невозможность самообслуживания. Клиническая характеристика пациентов основных групп представлена в таблице 1.

Необходимо отметить значительную распространенность гипертонической болезни (84 %), форм хронического коронарного синдрома - стабильной стенокардии в 40 % и перенесенного инфаркта миокарда - у 33 % включенных в исследование. Среди проявлений ЗПА преобладали стенозы экстракраниальных артерий у 78 % пациентов и признаки хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАН) у 38 %. В группе ЗПА операции на артериях нижних конечностей (бедренно-подколенное шунтирование, бифуркационное аорто-бедренное шунтирование, бедренно-подколенное протезирование) выполнены у 31 (25,4 %), аортокоронарное шунтирование выполнено у 15 (12,2 %), каротидная эндартерэктомия у 27 (22,1 %), стентирование экстракраниальных артерий у 3 (2,4 %), стентирование коронарных артерий проведено у 17 (13,9 %).

Также была сформирована группа контроля, которую составили 62 участника в возрасте от 42 до 68 лет без клинических признаков заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Тем не менее 15 из них имели диагноз гипертонической болезни; из них у 7 заболевание диагностировано во 2 стадии. Эта группа была выделена из тех, кто проходил профилактический медицинский осмотр, в соответствие с требованиями которого определялись общий холестерин и глюкоза крови, а также статус курения и индекс массы тела, проводилась стратификация сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE1. Основная задача этой группы сводилась к оценке АФК в сопоставлении с аналогичным параметром основной группы. Поскольку участники группы контроля в целом были моложе пациентов основной группы (таблица 1), то из последней были выделены сопоставимые по возрасту 35 пациента.

В основных группах изучены клинические, антропометрические, биохимические, инструментальные параметры сонных артерий, сердца методами ультразвукового исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом

Заболевания, локализация атеросклеротического поражения	Пациенты ОКС n (%)	Пациенты ЗПА n (%)	p значение
Гипертоническая болезнь	27 (87,09)	103 (84,43)	0,928
Сахарный диабет 2 типа	8 (25,80)	23 (18,85)	0,542
Стенокардия напряжения в анамнезе*	5 (16,13)	49 (40,16)	0,012
Перенесенный инфаркт миокарда	12 (38,71)	40 (32,79)	0,682
ОНМК в анамнезе*	0 (0)	19 (15,57)	0,014
ХАН 1 А, 1 Б, 2 А, 2 Б, 3, 4 стадии*	0 (0)	47 (38,52)	<0,001
Атеросклероз экстракраниальных артерий	7 (22,58)	95 (77,87)	<0,001
Аневризма артерий*	0 (0)	2 (1,64)	1
Стеноз почечных артерий*	0 (0)	3 (2,46)	1
ХСН IIА, 2 фк	6 (19)	12 (9,8)	0,14

Примечания: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХАН – хроническая артериальная недостаточность; ХСН-хроническая сердечная недостаточность. *Статистическая значимость определена по точному критерию Фишера, в остальных случаях по критерию χ^2 Пирсона.

Перспективное исследование проводилось в сроки до 1043 дней (в среднем 736 дней). Информация была получена методом телефонного опроса с самим пациентом или с членом семьи: из 31 пациента, перенесших ОКС, были доступны сведения от 27; из 122 пациентов с ЗПА информация была собрана у 112. Единственной конечной точкой была кумулятивная летальность/сердечно-сосудистые осложнения и события, в т. ч. операции, требовавшие госпитализации. Также оценивалась частота использования основных сердечно-сосудистых лекарственных препаратов как потенциальных модификаторов прогноза.

Этапы исследования



Рис. 1. Дизайн исследования

Ридер и методика АФК

Оптическая схема портативного диагностического флуориметра медицинского назначения функционирующего как измеритель флуоресценции с опорным каналом на упругом рассеянии представлена на рис. 2. Возбуждение АФ продуктов AGE осуществляется излучением ультрафиолетового (УФ) светодиода EOLD-365-525 с пиковой длиной волны в области 365 нм 1, которое проходит через очищающий светофильтр 2 из цветного оптического стекла и защитное стекло 3, к которому с внешней стороны прикладывается внутренняя сторона предплечья - флуоресцирующий объект исследования 4. Часть рассеянного кожей предплечья возбуждающего и флуоресцентного излучений 10 через отрезающий светофильтр 5 падает на кремниевый фотодиод 6. Другая часть рассеянного излучения падает на фотодиод 11, который и является частью канала упругого рассеяния. Все элементы оптической схемы размещены внутри светонепроницаемого металлического кожуха 8. Внутри кожуха размещена и плата электроники 7. Флуориметр представлен выносным блоком, соединённым кабелем с ноутбуком. На время диагностических процедур выносной блок располагается на столе отверстием вверх. К отверстию на время измерения прикладывается внутренняя сторона предплечья. Подобное конструктивное решение является типичным и прошло апробацию в клинике [Kornilin D.V., Grishanov V.N., 2016]. Результаты диагностики записываются в память ПК и сохраняются в ней в виде файла, содержащем таблицу отсчётов с каждого из двух каналов флуориметра и компьютерном временем записи этих отсчётов, данными о пациенте и результатами диагностики. Усредненный коэффициент вариации составил 7,5 %, что сопоставимо с коммерчески доступным прототипом: [R.Meerwaldt, 2004].

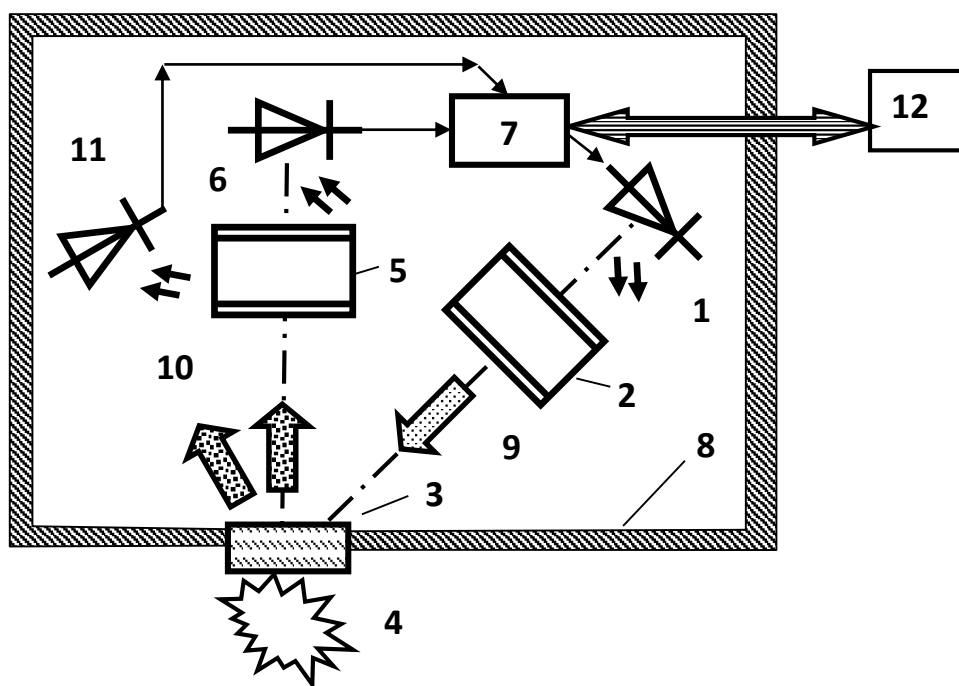


Рис. 2. [D.V.Kortilin , 2016] Оптическая схема портативного измерителя флуоресценции с опорным каналом на упругом рассеянии: 1 – светодиод EOLD-365-525; 2 - очищающий светофильтр из цветного оптического стекла УФС6; 3 - защитное стекло; 4 - объект исследования; 5 - отрезающий светофильтр FGL435; 6 - фотодиод BPW21R; 7 - плата электроники; 8 – металлический кожух; 9 - поток энергии возбуждения; 10 – рассеянный в сторону фотоприёмников поток излучения; 11 – фотодиод SFH 229; ПК – персональный компьютер.

Методика получения параметра АФК состоит в последовательной аппликации внутренней поверхности предплечья в его верхней трети на верхнюю панель прибора с облучением различных локусов трижды. Искомым параметром АФК является среднее арифметическое из трех полученных значений. Параметр АФК определялся с помощью оригинального прибора (ридера), внешний вид которого представлен на рис. 3. После аппликации внутренней поверхности предплечья на панель прибора в течение 1 минуты производилось облучение слабым световым потоком с длиной волны 365 нм и происходило считывание показателей аутофлуоресценции и компьютерная обработка. Затем процедура проводилась дважды на других участках кожи. Параметр АФК определялся как среднее арифметическое из трех измерений.



Рис. 3. Оригинальный АФК ридер.

Результаты

В группе контроля установлена связь АФК с возрастом: $r = 0,33$, $p = 0,02$. Эта связь по данным литературы имеет фундаментальное значение и ее подтверждение с использованием оригинального некоммерческого прибора косвенно подтверждает его валидность. Также в этой группе АФК коррелировала с концентрацией общего холестерина: $r = 0,40$, $p = 0,01$, и балльной оценкой по шкале риска SCORE1: $r = 0,36$, $p = 0,02$. Важным результатом является существенное увеличение АФК в основных группах в сравнении с контрольной, сопоставимой по возрасту (таблица 2).

Особенностью включенных в исследование пациентов основных групп была мультифокальность атеросклероза и полиморбидность. С целью учета основных клинических параметров и событий, сопряженных с негативным прогнозом сердечно-сосудистых исходов по данным литературы мы использовали собственный суммарный показатель, выраженный в баллах. ХАН 2 а соответствовала 1 баллу, ХАН 2 б – 2 баллам, ХАН 3-4 ст. - 3 баллам, перенесенный инфаркт миокарда – 1 баллу, сахарный диабет 2 типа – 1 баллу, инсульт в анамнезе - 1 баллу, стенокардия – 1 баллу, каротидный стеноз более 50% - 1 баллу, ХБП 3 стадии и выше - 1 баллу, ХСН II А-1 баллу, возраст 55 – 65 лет соответствовал 1 баллу, старше 65 лет - 2 баллам. Среднее значение балльной оценки составило в группе ИБС $4,93 \pm 1,17$ в диапазоне 3-11 баллов, в группе ЗПА: $7,57 \pm 1,85$ в диапазоне от 4 до 14 баллов ($p = 0,03$).

Таблица 2. Основные параметры в обследованных группах

Признаки	Контроль (n = 35) М (SD)	Группа ОКС (n=31) М (SD)	Группа ЗПА (n=72) М (SD)	Статистическая значимость отличий			
				p к-у	p (К-ОКС)	p (К-ЗПА)	p (ОКС-ЗПА)
Возраст, лет	56,20 (5,73)	61,42 (9,29)	58,36 (4,95)	0,171	0,021	0,064	0,583
АФК, отн.ед	4,93 (0,98)	6,13 (1,13)	6,47 (1,15)	<0,001	<0,001	<0,001	0,159
АД сист, мм. рт.ст.	131,33 (12,91)	129,31 (9,78)	140,40 (19,61)	0,005	0,662	0,036	0,003
АД диаст, мм. рт.ст.	80,71 (8,69)	80,03 (5,76)	80,44 (9,21)	0,982	0,861	0,979	0,753
Холестерин, ммоль/л	5,64 (1,10)	5,30 (2,10)	5,05 (1,23)	0,069	0,405	0,036	0,637
Глюкоза, ммоль/л	5,51 (0,88)	7,00 (2,31)	5,91 (1,85)	0,002	<0,001	0,947	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,86 (3,38)	30,12 (10,80)	28,30 (4,74)	0,919	0,527	0,735	0,850

Примечание: p_{к-у} – статистическая значимость отличий трех групп в целом по результатам дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

В основной группе параметр АФК положительно и достоверно коррелировал с баллами по шкале клиничко - прогностических признаков: $r = 0,36$, $p < 0,001$; отрицательные корреляции получены с концентрацией гемоглобина: $r = -0,2$, $p = 0,038$, гематокрита $r = -0,25$, $p = 0,008$. В общей группе пациентов АФК прямо коррелировал с индексом коронарных стенозов Syntax: $r = 0,25$, $p = 0,04$, (в группе ОКС такая связь была более тесной: $r = 0,40$, $p = 0,03$), с ХЛПНП: $r = 0,20$, $p = 0,04$; общим холестерином: $r = 0,21$, $p = 0,03$. Из качественных признаков АФК обнаруживал связь с ХАН: r

= 0,23, $p < 0,013$ и перенесенными операциями на артериях нижних конечностей: $r = 0,3$, $p < 0,002$. Необходимо отметить множественные значимые корреляции предложенной нами балльной шкалы с параметрами крови, метаболического статуса и сердечно-сосудистого ремоделирования (ИММЛЖ; ЛП; S'; СРПВ; ЛПИ), перечисленные в таблице 3.

Таблица 3. Статистически значимые парные корреляции клинико-прогностической тяжести (выраженной в баллах)

Параметр	Парная корреляция (r)	p-значение
Возраст	0,25	0,008
АФК	0,356	<0,001
СРПВ	0,407	0,019
Эритроциты	-0,195	0,040
Моноциты	0,272	0,024
Креатинин	0,215	0,033
СКФ	-0,24	0,018
Мочевина	0,36	0,030
Окружность бедер	-0,327	0,004
ИМТ	-0,193	0,040
ТМЖПд	0,343	0,003
ТЗСд	0,34	0,009
ИММЛЖ	0,37	0,001
ЛП	0,264	0,026
S' ЛЖ,	-0,44	0,006
ЛПИ справа	-0,465	0,006
ЛПИ слева	-0,609	0,001
QRS,	0,213	0,038

Примечание: СРПВ-скорость распространения пульсовой волны; СКФ-скорость клубочковой фильтрации; ИМТ - индекс массы тела; ТМЖПд - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ИММЛж - индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП - диаметр левого предсердия; S' - систолическая скорость движения кольца митрального клапана; ЛПИ-лодыжечно-плечевой индекс; QRS-ширина желудочкового комплекса ЭКГ.

Были изучены параметры общего и биохимического анализа крови, а также параметры ЭХОКГ в группах ЗПА и ОКС, которые выявили высокую распространенность гипертрофии левого желудочка и предсердия при умеренных диастолических нарушениях, без статистических различий в этих группах. ЭХОКГ параметры, отражающие кардиальное ремоделирование: конечно-диастолический размер левого желудочка; конечно-систолический размер; толщина

межжелудочковой перегородки в диастолу; толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ФД- фракция укорочения диаметра левого желудочка и его фракции выброса-ФВлж; индекс массы миокарда левого желудочка; диаметр левого предсердия; скорость трансмитрального потока в раннюю (Е) и позднюю диастолу (А); систолическая скорость движения кольца митрального клапана (S'); скорость движения кольца митрального клапана в раннюю (Е') диастолу и систолу предсердий (А'), а также индекс производительности миокарда ЛЖ (Tei index) не имели достоверных отличий в основных группах.

За время наблюдения в группе ЗПА произошло 7 летальных случаев, не менее чем одна госпитализация по сердечно-сосудистым причинам у 42 (37,5 %) пациентов, у 11 из них - повторно. Из них наиболее частыми были госпитализации с целью консервативного лечения при обострении ХАН у 12 пациентов (12 %). Потребность в проведении АКШ была реализована у 11 (10 %), стентирование коронарных артерий у 6 (5,3 %), потребность в других операциях возникала реже: бифуркационное аорто-бедренное шунтирование проведено у 2 (2 %), ампутации у 3 (3 %), стентирование почечных артерий у 3 (3 %), стентирование сонных артерий у 4 (4%), эмболектomia из артерий конечностей выполнена у 2 (2 %). Инсульты за время наблюдения перенесли 2 (2 %) пациента.

Для изучения факторов, влияющих на наступление комбинированной конечной точки (ККТ), проводилось изучение частот распределения клинических синдромов и состояний методом χ^2 . Значимые статистические различия наступления ККТ выявлены с АФК кожи: $\chi^2(1,112)=4,436$; $p=0,028$ при его значении 6.4 усл.ед; функциональными классами ХСН: $\chi^2(3,112)=8,628$; $p=0,0035$ при ФК: 0-1 в сравнении с ХСН II, ФК 2; ранее перенесенными операциями $\chi^2(1,112)=24,746$; $p=0,000$. Достоверное увеличение числа этих учтенных событий у оперированных пациентов косвенно связано с тяжестью их состояния, требовавшего оперативного вмешательства. Другим объяснением может быть недостаточный эффект оперативного лечения на прогноз. Число СС событий/смертности увеличивалось и у пациентов с ранее проведенными операциями на артериях нижних конечностей с осложненным течением: $\chi^2(1,112)=5,277$; $z=0,029$, подтверждая данные литературы. Перенесенное ОНМК также высоко достоверно сопряжено с увеличением СС событий/смерти: $\chi^2(1,112)=8,768$; $p=0,0004$.

Прогностическая модель в группе пациентов с ЗПА

Для построения модели прогноза использовался пошаговый метод с включением предикторов. Общая характеристика модели: $\chi^2=16,4$, $p<0,001$.

Таблица 4. Параметры прогностической модели множественной логистической регрессии в группе ЗПА

Предикторы в модели	Коэффициент регрессии b	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ)	P
АФК	0,538	8,78	1,71 (1,20–2,45)	0,003
Глюкоза	0,208	3,99	1,23 (1,004–1,51)	0,046
Константа	-5,104	14,34	—	<0,001

Исходя из данной модели, вероятность риска повторной госпитализации может быть рассчитана по формуле:

$$P = \exp(0,538 \times \text{АФК} + 0,208 \times \text{Глюкоза} - 5,104) / (1 + \exp(0,538 \times \text{АФК} + 0,208 \times \text{Глюкоза} - 5,104)),$$

Где $\exp()$ -- число e в указанной степени (экспонента)

Методом множественной логистической регрессии определено, что факт госпитализации или летальности был связан с АФК [ОШ = 1,71 (95 % ДИ: 1,20–2,45), $p = 0,003$] и глюкозой плазмы крови [ОШ = 1,23 (95 % ДИ: 1,004–1,51), $p = 0,046$]. Качество прогнозирования модели - чувствительность 68 %, специфичность 71 % при пороговой вероятности 0,4, площадь под ROC-кривой – AUC = 0,76 (95 % ДИ: 0,68–0,84, $p < 0,001$) (рис.4).

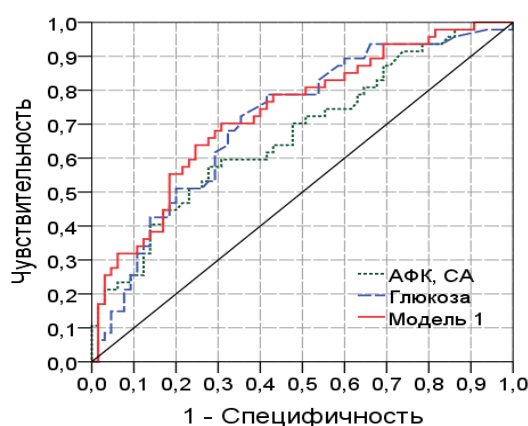


Рис. 4. ROC-кривые для прогнозирования госпитализации по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и общей смертности АФК (А), глюкоза сыворотки крови (Б), построенной модели 1, все вместе (В)

Также нами учитывался не только сам факт кумулятивного события: смерти/госпитализации, но и время до его наступления с использованием метода моделирования – множественной (многомерной) регрессии Кокса. Кривые Каплана-Мейера, учитывающие данные события и время до их наступления, были достоверно менее благоприятны для повышения АФК более 6,4 отн. единиц (медианы дожития: 1000 сут и 716 сут), гликемии натошак (медианы дожития: 1054 сут и 716 сут), наличия функционального класса хронической сердечной недостаточности выше 1 класса (медианы дожития: 1000 сут и 510 сут). Все три указанных признака вошли в качестве независимых предикторов в многомерную регрессию Кокса со следующими относительными рисками: АФК в отн.ед. – ОР = 1,34 (95% ДИ: 1,05–1,71), $p = 0,018$, глюкоза в ммоль/л – ОР = 1,13 (95% ДИ: 1,02–1,25), $p = 0,016$, ХСН (ХСН II, 2 ФК vs ХСН 0-1, 0-1 ФК) – ОР = 2,93 (95% ДИ: 1,35–6,38), $p = 0,007$.

Таблица 5. Параметры множественной регрессионной модели Кокса в группе с ЗПА

Вариант построения модели	Общая характеристика модели	Предикторы в модели	ОШ (95% ДИ)	p
Пошаговый с включением предикторов, ХСН из двух градаций	$\chi^2=29,3$, $p<0,001$	АФК, увеличение на отн.ед.	1,34 (1,05–1,71)	0,018
		Глюкоза, увеличение на 1 ммоль/л	1,13 (1,02–1,25)	0,016
		ХСН 2 ФК против отсутствия ХСН или 1 ФК	2,93 (1,35–6,38)	0,007

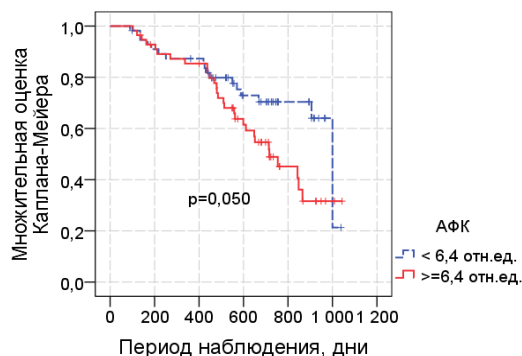


Рис. 5. Кривые Каплана – Мейера: доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от уровня параметра АФК в группе с ЗПА

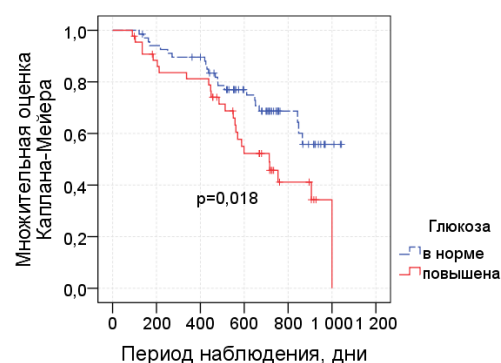


Рис. 6. Кривые Каплана – Мейера: доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от уровня параметра гликемии в группе с ЗПА.

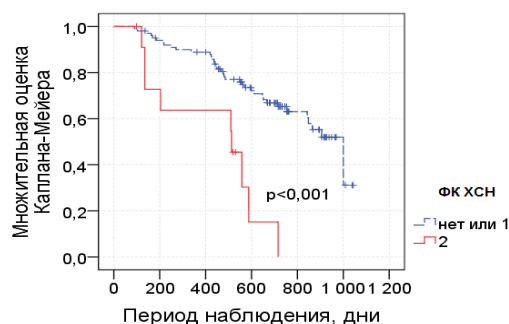


Рис. 7. Кривые Каплана – Мейера: доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от параметра ХСН в группе с ЗПА

Прогностическая модель в общей группе пациентов с периферическим атеросклерозом и перенесших ОКС

Срок наблюдения за пациентами, поступившими с обострением ИБС, значительно превышал установленный временной диапазон, принятый как критерий ОКС-28 дней, что дает основание отнести эту группу к хронической форме ИБС. Из включенных 31 пациента группы ОКС отклик в ходе наблюдения (от 904 до 1050 дней) получен у 27. За период наблюдения случаев смерти в этой группе не зарегистрировано. По крайней мере одна госпитализация была у 14 (52%) пациентов, из них повторная- у 6. Основным поводом для госпитализаций было проведение оперативного лечения

у 12 пациентов. Операция аортокоронарного шунтирования выполнена у 7 (26 %) из них, чрескожное коронарное вмешательство у 4 (15%). У одного пациента выполнена операция бифуркационного аорто-бедренного шунтирования. В течении всего периода наблюдения летальности в этой группе не было. Зарегистрировано 2 инфаркта миокарда. Частота ККТ составила 23 % в группе перенесших ОКС (ИБС) и 18 % в группе ЗПА ($p=0,541$).

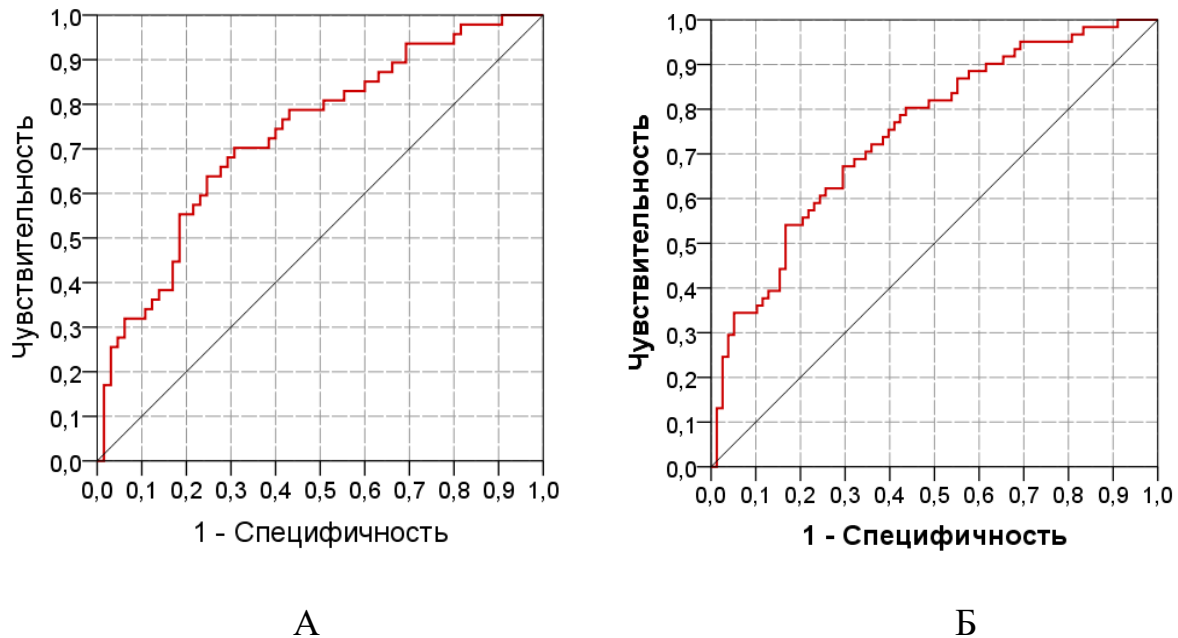


Рис. 8. А) Качество прогноза повторных госпитализаций/смертности только по группе ЗПА (ROC-кривая); Б) Качество прогноза повторных госпитализаций/смертности по группе ЗПА + ОКС (ROC-кривая)

Визуально – модели имеют одинаковое качество, а таблица 6 подтверждает этот вывод.

Таблица 6. Характеристики ROC- кривых для пациентов различных групп

Группа	AUC	SE AUC	P	95% ДИ
Только ЗПА	0,734	0,048	<0,001	0,640-0,827
ЗПА + ОКС	0,748	0,041	<0,001	0,667-0,829
Только ОКС	0,802	0,085	0,008	0,635-0,969

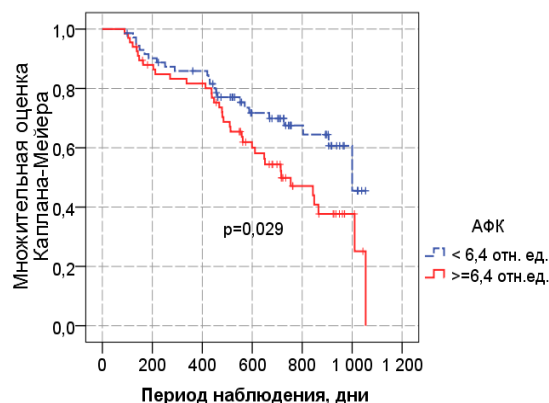


Рис. 9. Кривые Каплана – Мейера: доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от уровня параметра АФК: среди больных общей группы (ЗПА+ОКС).

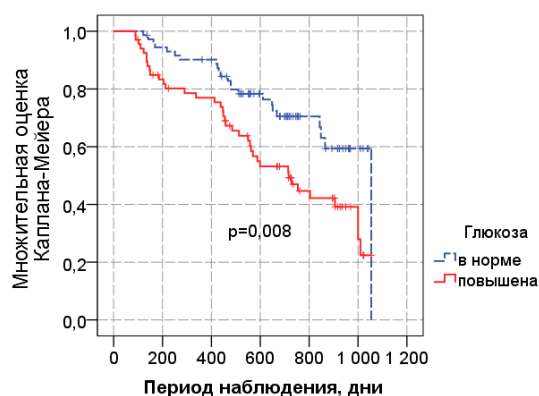


Рис. 10. Кривые Каплана – Мейера: доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от уровня параметра гликемии в общей группе (ЗПА+ОКС).

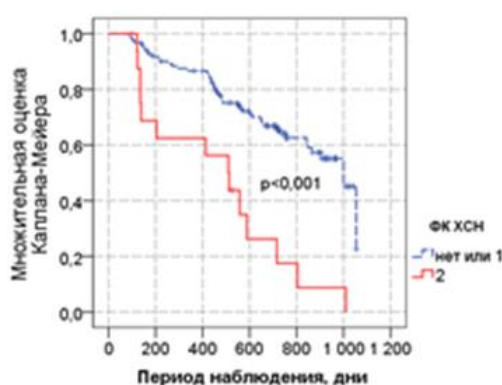


Рис. 11. Кривые Каплана – Мейера: доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от выраженности ХСН среди больных общей группы (ЗПА+ОКС).

Нами также изучена частота принимаемых постоянно препаратов у пациентов, перенесших ОКС в сопоставлении с группой ЗПА. В своей основе список препаратов, применяемых для лечения обеих групп мало отличим. В нашу задачу входило оценить факт приема препарата как модификатора прогноза. В группе ИБС статины использовались пациентами чаще (100 % против 50%), также, как и клопидогрел как элемент двойной дезагрегантной терапии: 22 % против 5 % (точный критерий Фишера $<0,05$). Частота использования β -блокаторов имела четкую тенденцию к увеличению в группе ИБС ($p=0,052$). Частота использования той или иной группы препаратов не вошла в модель прогноза как независимый признак.

Выводы

1. В группе пациентов без клинических проявлений атеросклероза параметр АФК связан с возрастом, уровнем холестерина и балльной оценкой шкалы SCORE 1.
2. Параметр АФК существенно увеличен (в среднем на 30%) у пациентов, перенесших ОКС и клиническими проявлениями периферического атеросклероза, без достоверных отличий между ними, что подтверждает концепцию долговременных метаболических изменений тканей, под действием процессов, ассоциированных с атеросклерозом.
3. В группе пациентов с ЗПА значения параметра АФК положительно и достоверно коррелировал с баллами по шкале клиничко - прогностических признаков $r = 0,36$, $p < 0,001$, с

индексом коронарных стенозов Syntax $r=0,25$, $p=0,04$, (в группе ОКС такая связь была более тесной: $r=0,40$, $p=0,03$), отрицательные корреляции получены с концентрацией гемоглобина: $r = -0,2$, $p = 0,038$, гематокрита: $r = -0,25$, $p = 0,008$. Из качественных признаков АФК обнаруживал связь с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) $r = 0,23$, $p < 0,013$ и перенесенными операциями на артериях нижних конечностей: $r = 0,3$, $p < 0,002$.

4. Методом множественной логистической регрессии определено, что факт летальности/госпитализации в группе ЗПА связан с АФК [ОШ = 1,71 (95 % ДИ: 1,20–2,45), $p = 0,003$] и глюкозой плазмы крови [ОШ = 1,23 (95 % ДИ: 1,004–1,51), $p = 0,046$]. Качество прогнозирования модели: AUC = 0,76 (95 % ДИ: 0,68–0,84, $p < 0,001$) – чувствительность 68 % [95 % ДИ: 52,9–80,9 %], специфичность 71 % [95 % ДИ: 58,2–81,4 %]. Параметр АФК имеет прогностическую ценность как предиктор общей смертности и сердечно-сосудистых событий, требующих госпитализации у пациентов с ЗПА и может быть использован для прогноза у пациентов, перенесших ОКС с параметрами ROC-кривой: AUC = 0,75 (95 % ДИ: 0,67–0,83, $p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. Всем пациентам, поступающим в стационар с сердечно-сосудистым заболеванием (клиническими проявлениями атеросклероза), проводить измерение АФК для определения прогноза СС осложнений, требующих госпитализации и общей смертности.

2. Применение калькулятора оценки риска «Прогнозирование летальности и сердечно-сосудистых осложнений, требующих госпитализации у пациентов с атеросклерозом периферических артерий на основе параметра аутофлюоресценции кожи» (программа для ЭВМ) целесообразно для идентификации пациентов повышенного индивидуального риска независимо от топических форм атеросклеротического поражения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты проведенного исследования открывают перспективу для выявления пациентов в том числе и с субклиническим атеросклерозом. Представляется целесообразным сопоставить значения АФК с параметрами атеросклероза коронарных артерий определяемыми методом мультиспиральной компьютерной томографии. Такое сопоставление в случае высокой степени соответствия позволит рекомендовать АФК в качестве неинвазивного подхода для раннего выявления коронарного атеросклероза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Давыдова, Н. А. Метод аутофлюоресценции кожи в оценке сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза / П. А. Лебедев, Н. А. Давыдова, А. В. Чернышев // Сборник тезисов 9-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара, 23-24 октября 2020.-2020.-С. 49.

2. Давыдова, Н. А. Аутофлюоресценция кожи- новый предиктор сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза / Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, г. Санкт-Петербург, 21-23 октября 2021 г.-2021.-С. 719.

3. Давыдова, Н. А. Новые параметры сердечно-сосудистого ремоделирования в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с клинически явным атеросклерозом / Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, В. Н. Гришанов // Сборник тезисов XXIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 4-7 апреля 2022 г. Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск.- 2022.-Т. 21.- № 2S.- С.11. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-S2.

4. Давыдова, Н. А. Параметр аутофлуоресценции кожи как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с периферическими формами атеросклероза / Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, А. М. Аюпов, Д. В. Корнилин, В. Н. Гришанов, М. В. Комарова // Саратовский научно-медицинский журнал.-2022.-Т.18.-№ 4.-С. 568-575. (Перечень ВАК).

5. Давыдова, Н. А. Аутофлуоресценция кожи-новый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с периферическими формами атеросклероза / Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, Д. В. Корнилин, В. Н. Гришанов, М. В. Комарова // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием. Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы». Нижний Новгород, 3-4 февраля 2023 г. Сборник тезисов.-Нижний Новгород, 2023.-С. 12.

6. Лебедев, П. А. Аутофлуоресценция кожи как индикатор аккумуляции конечных продуктов гликирования в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом: обзор литературы / П. А. Лебедев, Н. А. Давыдова, Е. В. Паранина, М. А. Скуратова // CardioСоматика.- 2023.- Т. 14.- №1.- С. 37-48.- DOI: 10.17816/CS225838. (Перечень ВАК, Scopus).

7. Давыдова, Н. А. Аутофлуоресценция кожи-новый метод стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, В. Н. Гришанов, Д. В. Корнилин // Сборник тезисов 12-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара, 20-21 октября 2023. Российский кардиологический журнал. Образование. Дополнительный выпуск - 2023.- Т. 28.-№ 8S.-С. 88.

8. Давыдова, Н. А. Клиническое и прогностическое значение параметра аутофлуоресценции кожи у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических артерий/ Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, А. В. Чернышев, Д. В. Корнилин, В. Н. Гришанов, М. В. Комарова// Терапия.-2024.-Т. 2.- С. 32-40. (Перечень ВАК).

9. Давыдова, Н. А. Неинвазивное определение конечных продуктов гликирования в прогнозе кумулятивной летальности и сердечно-сосудистых событий во вторичной профилактике./ Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, В. Н. Гришанов, Д. В. Корнилин// Материалы XI Форума молодых кардиологов Российского кардиологического общества с международным участием «Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения», 31 мая- 1 июня 2024 года, Краснодар. Российский кардиологический журнал. 2024.-Т. 29.-№ 5S -С. 15. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5S.

Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ

Программа «Прогнозирование летальности и сердечно-сосудистых осложнений, требующих госпитализации у пациентов с атеросклерозом периферических артерий на основе параметра аутофлуоресценции кожи». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023616565 от 29.03.2023 г./ П. А. Лебедев, Н. А. Давыдова, Д. В. Корнилин, В. Н. Гришанов, М. В. Комарова.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АФК – аутофлюоресценция кожи
ДИ – доверительный интервал
ЗАНК-заболевания артерий нижних конечностей
ЗПА - заболевания периферических артерий
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМТ - индекс массы тела
ККТ-комбинированная конечная точка
КПГ – конечные продукты гликирования
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ОКС-острый коронарный синдром
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СС – сердечно-сосудистые
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭХОКГ – эхокардиография
AUC – Area Under Curve
ROC – Receiver Operator Characteristic