

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Давыдова Найля Асиятовна

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

Специальность: 3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лебедев Петр Алексеевич

Самара, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность темы исследования	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	155
1.1. Способы стратификации риска у пациентов с клиническими проявлениями заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.....	155
1.1.1. Прогностические шкалы у пациентов с острым коронарным синдромом.....	155
1.1.2. Стратификация риска осложнений у пациентов с атеросклерозом периферических артерий	188
1.2. Параметр АФК-перспективный биомаркер в кардиологии.....	255
1.2.1. Конечные продукты гликирования, их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.....	255
1.2.2. Валидизация АФК как метода измерения аккумулированных конечных продуктов гликирования	2929
1.2.3. Параметр АФК и сердечно-сосудистое ремоделирование	311
1.2.4. Параметр АФК как фактор прогноза сердечно-сосудистых заболеваний	366
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	3939
2.1. Характеристика исследуемых групп, дизайн исследования.....	3939
2.2. Ридер и методика АФК. Конструкция и программное обеспечение флюориметра	433
2.3. Методы оценки параметров ремоделирования сердечно-сосудистой системы	4848
2.4. Статистический анализ данных	522
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	533

3.1. АФК в обследованных группах	533
3.2. Связь АФК с факторами риска и параметрами ремоделирования ССС.....	5959
3.3. Прогностическая модель исходов у пациентов с периферическим атеросклерозом.....	666
3.4. Применимость прогностической модели в группе группы пациентов, перенесших ОКС.....	822
3.5. Прогностическая модель в общей группе пациентов с периферическим атеросклерозом и с перенесенным ОКС.....	8989
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	9696
ВЫВОДЫ	10808
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	11010
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) возглавляют список приоритетных направлений мировой и отечественной медицины. Более 500 млн человек в мире страдают от болезней системы кровообращения, которые ответственны за 20,5 млн смертей в 2021г, что составило почти 1/3 кумулятивной летальности [131]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как наиболее актуальная часть хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) обуславливают 38% преждевременной смертности в возрасте от 30 до 70 лет. Наметившийся за последнее десятилетие тренд в уменьшении заболеваемости ССЗ на 100 тыс. населения приобрел обратную динамику. Например, смертность в 2019 г. составила 18,6 млн в глобальном масштабе. Увеличение смертности в 2020-22 гг. в значительной степени объясняется пандемией COVID-19 и сердечно-сосудистой (СС) смертность ассоциирована с данным инфекционным заболеванием, риск которой повышен в течение по крайней мере 1 года после перенесенного COVID-19 [108].

Современный этап в кардиологии требует смещения фокуса с экстренной медицинской помощи, осуществляемой с применением высокотехнологичных вмешательств, на модель долгосрочного управления факторами риска (ФР) ССЗ в группах с наиболее распространенными болезнями, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевания периферических артерий (ЗПА) имеют наибольший риск осложнений [91]. В РФ разработана трехуровневая концепция управления СС рисками на основе условий для объективного контроля факторов риска, информатизации, фармакотерапии в соответствии с имеющимися стандартами, интегрированная в федеральные проекты.

ЗПА атеросклеротического генеза являются одной из актуальных проблем здравоохранения и, к сожалению, распространенность их неуклонно растет [76, 52].

С 2000 года по 2010 год количество пациентов с диагнозом ЗПА увеличилось на 25% и составило более 202 миллионов человек. Большая часть (две трети) проживали в странах с высоким распространением кардиоваскулярных ФР – курения и диабета, которые также являются и ФР развития ЗПА [18]. Возраст также вносит свой вклад в распространенность ЗПА: до 20 % лиц старше 60 лет имеют этот диагноз [121].

Наличие ЗПА рассматривается в качестве независимого ФР ССЗ и смертности [46, 19]. ЗПА имеет факторы риска общие с другими ССЗ, например гиподинамию [83], сахарный диабет (СД) [79, 80], курение [29, 64], повышенный уровень холестерина (ХС) [31], артериальную гипертензию (АГ) [17, 47], а также маркеры системной воспалительной реакции С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин -6 (ИЛ-6) [66].

Предсказанная продолжительность жизни по данным на 2022 г. в РФ составляет 72,98 лет (78,15 лет для женщин и 67,62 года для мужчин). По этому показателю РФ занимает 113 место из 193 стран мира [73]. Учитывая значительный вклад ССЗ в преждевременную смертность мужчин, представляется особенно актуальным исследование именно в этой целевой популяции. Концентрация конечных продуктов гликирования (КПГ) – неферментативного соединения белков с глюкозой, - тесно связана не только со старением кожи, но и свидетельствует об активности воспаления и процессах дегенерации в тканях и органах. Исследование состояния сосудистой стенки легло в основу концепции «сосудистого возраста» современной кардиологии. Известно, что разрушение волокон эластина и коллагена стенки аорты происходит вследствие образования гликированных соединений. Активность этих процессов зависит от генетических и средовых факторов: особенностей питания, курения и пр. Параметр аутофлюоресценции кожи (АФК), отражающий концентрацию в ней КПГ, может быть использован для стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и последующей активной коррекции выявленных ФР.

Накопление КПГ в коже является отражением метаболического стресса, следствием которого будут процессы деградации тканей сердца, мозга, почек. Определение КПГ известными биохимическими методами в сыворотке крови требуют использования трудоемких методов газовой-жидкостной хроматографии, при этом концентрация КПГ подвержена значительным колебаниям. В противоположность этому определение параметра АФК с помощью прибора-ридера производится с кожи предплечья без предварительной подготовки, необременительно для пациента и исследователя, при этом дает связанные данные о концентрации КПГ в поверхностных слоях кожи.

Представленная работа является клинической апробацией разработанного авторами прибора – ридера. Нами предпринято проспективное исследование пациентов с ЗПА и острым коронарным синдромом (ОКС). В настоящей работе мы опираемся на определение ЗПА, данное в Клинических рекомендациях ЕОК/ЕОСХ от 2017г (цитата): «Термин ... охватывает все артериальные заболевания, кроме заболеваний коронарных артерий и аорты». В научной литературе термин «заболевание периферических артерий» хотя и используется как синоним заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК), все же последний термин предпочтителен, так как не допускает двойного толкования.

Степень разработанности темы исследования

В зарубежной литературе параметр АФК в значительной степени изучен в популяции не имеющей клинических признаков заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [32,98,101,102,103,109]. Этот факт отражает несомненную актуальность поиска неинвазивной, простой, доступной технологии детекции субклинических форм атеросклероза с целью переквалификации риска ССЗ, первоначально определяемых по шкалам, учитывающим их основные факторы риска (возраст, пол, курение, АД, параметры липидов крови). С другой стороны, 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. Например, известными факторами СС ремоделирования, по сути – биомаркерами - являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) аорто-бедренного сегмента, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), наличие атеросклеротической бляшки, толщина интима-медиа (ТИМ) сонной артерии, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), ультразвуковые признаки систолической и диастолической дисфункции, индексированная масса миокарда левого желудочка. Данные литературы свидетельствуют о наличии умеренной корреляционной связи АФК с большинством из перечисленных параметров [104,105,106], а также с традиционными факторами ССР в разрозненных исследованиях. С другой стороны, установлена роль параметра АФК в прогнозе ССЗ как независимого предиктора [90,100,107]. В этой ситуации роль АФК видится в том, что он может быть оценен как интегральный фактор СС ремоделирования или представлять собой параметр, отражающий еще мало известные механизмы атерогенеза. Однако, в любом случае наибольший интерес представляют его связи со степенью атеросклеротического поражения сосудистой стенки [36,89,110].

Эти соображения лежат в основе концепции настоящего одноцентрового пилотного исследования, в котором изучается параметр АФК у пациентов с гемодинамически значимыми проявлениями атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов, оценивается корреляция этого параметра с процессами сердечно-сосудистого ремоделирования и значимость его в качестве прогностического фактора. Анализаторы АФК давно и широко используются зарубежом для скрининга ХНИЗ и оценки прогноза [113,114,115,134]. В отечественной же научной литературе представлены единичные публикации, касающиеся обсуждаемого метода.

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), СРПВ 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

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 ИБС. 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 ССО, 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 внедрены в учебную работу кафедры терапии с курсом функциональной диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Итогом работы явились практические рекомендации по определению КПП методом АФК на основе инновационного устройства-ридера. Наряду с информативностью, практическое значение внедряемой технологии обусловлено абсолютной неинвазивностью, безопасностью, низкими трудозатратами, удобством для пациента и получением результата, независимого от квалификации оператора.

Метод АФК позволит оптимизировать способ оценки СС ремоделирования и прогноза у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза.

Методология и методы исследования

Теоретической основой исследования являются преимущественно научные работы зарубежных исследователей, т. к. в российских источниках мы не нашли обсуждения данной темы.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан дизайн исследования, определены объекты и комплекс необходимых методов исследования. Отбор пациентов и формирование групп осуществлялись в отделениях сосудистой хирургии и кардиологии ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина, оказывающих ежедневно круглосуточную экстренную и плановую помощь пациентам с ССЗ.

При планировании дизайна исследования основополагающими явились принципы доказательной медицины [7]. Обследование проводилось в соответствии с протоколом исследования, принятым и 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 им. 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 группах пациентов с ЗПА и перенесших ОКС установлены прямые связи параметра АФК с интегральным параметром клинического состояния, индексом коронарных стенозов, с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) и операциями на артериях нижних конечностей в анамнезе. Выявлены отрицательные корреляции АФК с концентрацией гемоглобина и гематокритом.
3. Во впервые проведенном в РФ проспективном исследовании установлено, что параметр АФК имеет прогностическую ценность как предиктор общей смертности и СС событий, требующих госпитализации у пациентов с заболеваниями периферических артерий 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.); региональный конкурс «Проекты молодых кардиологов Поволжья» в рамках II Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Кардиология: традиции и инновации» (2-е место, 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.).

Апробация диссертации состоялась 3 мая 2024 года на совместном заседании коллективов кафедры терапии с курсом функциональной диагностики ИПО, кафедры внутренних болезней, кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, кафедры семейной медицины с курсом телемедицинских технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 18 от «3» мая 2024 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина (акт внедрения результатов научной работы от 2024г.). По результатам работы получен патент РФ на регистрацию программы для ЭВМ: 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 им. 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 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, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, в том числе 1- в журналах, входящих 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.

Благодарности

Автор приносит благодарность коллективу кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета, в котором под руководством д.ф.-м. н. 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. Также автор

выражает благодарность доценту кафедры, кандидату биологических наук Марине Валериевне Комаровой за консультирование в вопросах статистической обработки.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Способы стратификации риска у пациентов с клиническими проявлениями заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом

1.1.1. Прогностические шкалы у пациентов с острым коронарным синдромом

Пациенты с ОКС представлены гетерогенной группой с существенно различающимися рисками госпитальной и отдаленной смертности. Задача выбора оптимальной стратегии и тактики лечения у них может быть решена исключительно на базе как можно более точного определения риска осложнений, что представляется актуальным на современном этапе. Наиболее известным и ранним инструментом определения прогноза у пациентов с ОКС: нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST являлась шкала TIMI, основанная на значительном статистическом материале [127]. В нее вошли: возраст, наличие не менее трех ФР (гиперхолестеринемия, анамнез ИБС, статус курения, использование аспирина в течение последних 7 дней, более 2 эпизодов стенокардии в течение последних суток, девиация ST 0,5 мм и более, повышенный тропонин крови [85]. Последующие исследования подтвердили прогностическую ценность этой шкалы [49, 91].

Наибольшая клиническая польза обсуждаемой шкалы состояла в ее способности быть основой для тактики ведения пациентов. В исследовании TACTICS-TIMI 18 сравнивались исходы у пациентов с ОКС, которым проводились ранние инвазивные вмешательства или консервативное медикаментозное лечение. После стратификации пациентов по степени риска они обнаружили, что у пациентов промежуточного и высокого риска, которым проводилось инвазивное вмешательство на сердце, наблюдалось значительное снижение смертности, несмертельного ОИМ и повторной госпитализации по поводу ССС по сравнению с теми, кто получал медикаментозное лечение. Не было выявлено существенной разницы в исходах между пациентами с низким риском, получившими раннее вмешательство, и теми, кто получал медикаментозное

лечение [44]. Важной особенностью TIMI было и то, что с ее помощью можно было прогнозировать и отдаленные последствия. Трайлы TIMI 11b и ESSENCE показали, что почти одна треть ОИМ и половина смертей происходят после первой недели после поступления в клинику, а почти четверть неблагоприятных ССС происходит в течение 6 недель после выписки. Пациенты, отнесенные к группе высокого риска, имели большую вероятность развития неблагоприятных ССС в отдаленном периоде [63]. Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events – Глобальный регистр острых коронарных событий) предназначена для фиксации внутрибольничных и отдаленных исходов пациентов с ОКС. Разработана в виде приложения и интегрирована в системы электронных медицинских записей с 2010г. Шкала позволяет оценить вероятность неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов при консервативном ведении с помощью известных клинических, лабораторных и инструментальных данных [95].

В недавнем исследовании продемонстрирована способность этой модели отражать тяжесть коронарных поражений, оцененных по системе SYNTAX [35].

Хотя сама шкала разработана 2 десятилетия назад, она до сих пор наиболее широко применима. Известны исследования, показывающие ее клиническую ценность, которая может быть улучшена перекалибровкой. Оценка риска по шкале GRACE была доступна у 6 594 из 7 487 пациентов с ОКС, среди которых 1743, 2823 и 2028 пациентов были классифицированы как пациенты с низким, умеренным и высоким риском, соответственно. В течение 1 года смертность от всех причин наступила у 120 пациентов (1,8%). Дискриминационная способность модели GRACE была умеренной (C-статистика = 0,742), в то время как риск 1-летней смертности был завышен (средний предсказанный уровень смертности: 3,9%; χ^2 : 21,47; $p = 0,006$) [55].

В другом подобном исследовании подтверждено, что оценка риска по шкале GRACE выявила пациентов с повышенным риском внутрибольничной и 1-летней смертности, но переоценила абсолютные уровни риска у современных пациентов. Оптимальная рекомендованная терапия обеспечивала более низкую смертность у

пациентов с промежуточным и высоким риском, но была менее эффективна при увеличении риска смертности [56].

Интересно, что среди специалистов, занятых в оказании высокотехнологичной специализированной помощи при ОКС, растет понимание того, что задействование чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с возможностью имплантации высококачественных стентов и фармакотерапии, соответствующей современным стандартам, достигли фактически предела, и дальнейшее снижение летальности должно быть связано с коррекцией ФР ССЗ как до ОКС, так и после [13].

Если шкала GRACE учитывает параметры в основном связанные прямо или косвенно с тяжестью ишемического повреждения в ходе индексного ОИМ, то большой интерес вызывают параметры, характеризующие наличие коморбидности и ФР как до ОИМ, так и эффективность их коррекции в постинфарктном периоде. В популяции г. Кемерово, 40% всех ОИМ за пятилетний срок наблюдения после индексного ОИМ приходится на первый год. В среднем, в популяции РФ среди перенесших ОИМ в течение первого года смертность составляет 10 % [8]. Наличие мультифокального атеросклероза наряду с ФР следует рассматривать как независимый фактор повторного ОИМ [1]. Установлено, что распространенность классических ФР атеросклероза негативно влияет на прогноз после перенесенного ОИМ, наряду с низкой комплаентностью к основным фармакопрепаратам [13]. Таким образом, острая фаза ИБС представляет собой ступень ее развития - атеротромбоз, выступающий причиной последующих осложнений. Поэтому необходимы дополнения к существующим инструментам оценки риска в виде интегральных параметров (биомаркеров), позволяющих повысить эффективность прогноза.

Одним из существенных недостатков лечения в популяции пациентов с хроническими формами ИБС является низкая эффективность коррекции ФР, особенно АГ [12].

Другим современным направлением является привлечение дополнительных параметров, которые могут наряду с тропонином рассматриваться как биомаркеры миокардиального стресса, эндотелиальной дисфункции (ЭД), сосудистой воспалительной активности и т.д. для усовершенствования подобных прогностических моделей. Это фактически отражает персонифицированную стратегию в риск-стратификации [118, 25, 43].

1.1.2. Стратификация риска осложнений у пациентов с атеросклерозом периферических артерий

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) входят в тройку наиболее распространенных заболеваний атеросклеротического генеза наряду с ИБС и инсультом. Систематический обзор более 30 исследований показал как высокую распространенность ЗАНК в разных возрастных группах, увеличивающуюся с возрастом, так и неуклонный рост за 10-летний период наблюдений, особенно отчетливый в странах с низким и средним уровнем дохода [76]. В целом, глобальная распространенность ЗПА среди людей в возрасте 25 лет и старше составила 5,56 %, и оценка распространенности была выше в странах с высоким уровнем дохода (7,37 %), чем в странах с низким уровнем дохода (5,09 %). Табакокурение, СД, АГ и гиперхолестеринемия (ГХС) были основными ФР развития ЗПА. В 2015 году в мире в общей сложности 236,62 миллиона человек в возрасте 25 лет и старше страдали ЗПА, из них 72,91 % проживали в странах с низким уровнем дохода [58].

Многочисленные исследования, выполненные в различных популяциях, показали, что лица с ЗАНК имеют более высокий риск развития других ССЗ, таких как ИБС, инсульт и аневризма брюшной аорты, а также сердечную недостаточность (СН). Было показано, что повышенный риск ССЗ лишь частично объясняется общими ФР ССЗ, так что при любом заданном уровне ФР ССЗ, ЗАНК независимо связано с общим риском СС событий и смертностью [30, 60].

Также было показано, что наличие ЗАНК предсказывает будущие СС события независимо от других маркеров субклинического атеросклероза. В

результате, в руководстве АНА/АСС 2018 года по липидам, не только наличие клинических проявлений в виде перемежающейся хромоты, но даже низкий ЛПИ $\leq 0,9$ рассматривается как фактор, повышающий расчетный риск, который следует учитывать при назначении липидснижающей терапии.

Значимость атеросклероза артерий нижних конечностей состоит в его частом сочетании с другими локализациями поражений этого типа, клинически явными или субклиническими. Это обстоятельство, свидетельствующее о мультифокальном атеросклерозе, подтвержденное высоким уровнем осложнений, и позволяет оценивать ЗАНК как злокачественную форму. В крупных исследованиях, касающихся способов профилактики ССЗ [124], пациенты с мультифокальным атеросклерозом характеризовались более высоким СС риском, чем пациенты без них. Например, в исследовании FOURIER [74] как и ожидалось, ЗАНК в комбинации с ОИМ или инсультом имели самый высокий риск основных фатальных ССС (смертность от ССЗ, ОИМ и инсульт) с 2,5-летним риском 14,9 %. Важно, что ЗАНК без ОИМ и инсульта определяет более высокий риск основных неблагоприятных ССС (10,3 %), чем ОИМ или инсульт без ЗАНК (7,6 %). Поскольку ведущей концепцией в области ХНИЗ, в том числе и сердечно-сосудистых, является концепция ФР, то становится понятным, что агрессивное снижение этих факторов у пациентов с перемежающейся хромотой является чрезвычайно важным.

В целом ряде исследований изучалась приверженность пациентов современным рекомендациям по распознаванию и снижению ФР атеросклероза при ЗАНК. Например, в Польше были включены 126 пациентов с ЗАНК II стадии по классификации Фонтена, которые в течение 2 лет посещали ангиологическую амбулаторную клинику и были направлены на физическую реабилитацию. Распространенность ФР оказалась высокой: у 77 % пациентов была диагностирована дислипидемия (ДЛП), у 72 % - АГ и у 31 % - СД. Субоптимальное лечение получали 85,5 % пациентов с дислипидемией, 26 % пациентов с АГ и 95 % с СД. В данном исследовании диагноз ДЛП, АГ и СД был поставлен впервые у

22 %, 7 % и 4 % пациентов соответственно. До 17,5 % пациентов с перемежающейся хромотой не получали никакой антитромбоцитарной терапии. Таким образом, диагностика ДЛП была недостаточной (около 1/3 пациентов были недиагностированы), а у большинства пациентов лечение не обеспечивало эффективный контроль ФР осложнений, не соответствовало современным стандартам [67].

Общепринятой модели прогнозирования ССС и СС смерти у пациентов с установленным ССЗ не существует. Это обусловлено тем, что клинические проявления атеросклероза являются как бы вершиной айсберга, зачастую не отражая существования атеросклеротических бляшек других локализаций, неявных клинически. Другое объяснение может быть в том, что наряду с локализацией бляшки большое значение имеет возможность ее дестабилизации. Например, у пациента с клиническими проявлениями ХАН нижних конечностей вследствие фиксированного стеноза артерии стабильной бляшкой, первичное коронарное событие вызванное разрывом клинически немой бляшки, может привести к внезапной смерти или к ОИМ.

Первой из наиболее известных систем стратификации риска является построенная на большом проспективном реестре REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) [132]. Регистр представлял собой глобальную популяцию амбулаторных пациентов с известными ССЗ на момент вступления. Сердечно-сосудистые модели прогнозирования были оценены на основе данных 2-летнего наблюдения за 49 689 участниками со всего мира. Модель прогноза была оценена на основе данных 33 419 случайно отобранных участников (2394 ССС и 1029 сердечно-сосудистых смертей) из 49 689 участников. Количество сосудистых русел с клиническими заболеваниями, СД, курением, низким индексом массы тела (ИМТ), ФП в анамнезе, СН и ССС в течение 1 года до базового обследования повышало риск последующего ССС. Значительное снижение ССР было достоверно связано с лечением статинами (ОШ= 0,75; 95 % ДИ 0,69-0,82) и терапией ацетилсалициловой кислотой (ОШ= 0,90; 95 % ДИ 0,83-0,99). Модель

прогнозирования была проверена на оставшихся 16 270 испытуемых REACH (1172 ССС, 494 сердечно-сосудистых смертей). Риск сердечно-сосудистой смерти был оценен аналогичным образом с использованием того же набора ФР.

Включались амбулаторные пациенты в возрасте 45 лет и старше с установленной ИБС, цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ) или ЗПА, которые были зарегистрированы их лечащим врачом в течение 7-месячного периода по всему миру в период с декабря 2003 года по июнь 2004 года. Подтвержденным заболеванием коронарных артерий (КА) считалось наличие как минимум одного из следующих критериев: стабильная стенокардия напряжения с верифицированным поражением коронарных артерий, наличие в анамнезе нестабильной стенокардии с документально подтвержденным заболеванием КА, ЧКВ и/или операции шунтирования КА, или предшествующего ОИМ. Документально подтвержденное кардиоваскулярное заболевание включало больничное или неврологическое заключение с диагнозом «транзиторная ишемическая атака» или ишемический инсульт. Документально подтвержденное ЗАНК включало один или оба из следующих критериев: текущая перемежающаяся хромота с ЛПИ менее 0,9 или перемежающаяся хромота в прошлом, с последующими вмешательствами, таким как ангиопластика, стентирование, атерэктомия, шунтирование периферических артерий, или другое сосудистое вмешательство, включая ампутацию. Ключевыми детерминантами рецидивирующих кардиоваскулярных событий были возраст, мужской пол, курение, СД, низкий ИМТ, количество вовлеченных сосудистых русел, ССЗ в предшествующем году, СН в анамнезе (наиболее сильный предиктор), фибрилляция предсердий (ФП), отсутствие приема статинов и прием антитромбоцитарной терапии.

Позднее из этого регистра были выделены пациенты с перенесенным ОИМ. У них риск ишемических событий составил 4,7 % в течение первого года после индексного события и постоянно возрастал приблизительно на 3,5 % в год в течение 4 лет. Установлено, что значимыми независимыми факторами риска

повторных ишемических событий у них были застойная СН (ОШ=1,93, 95 % ДИ: 1,69-2,20, $P < 0,01$), многососудистые поражения (ОШ=1,49, 95 % ДИ: 1,25-1,77, $P < 0,01$), СД в анамнезе (ОШ=1,38, 95 % ДИ: 1,22-1,56, $P < 0,01$), ФП или трепетание предсердий (ТП) (ОШ= 1.35, 95 % ДИ: 1,14-1,59, $P < 0,01$) и более старший возраст (на дополнительный год: HR: 1,02, 95 % ДИ: 1,01-1,03, $P < 0,01$). Применение статинов снижало риск ишемических событий (ОШ=0,77, 95 % ДИ: 0,67-0,90, $P < 0,01$) [90].

В другом также проспективном исследовании SMART ставилась задача стратификации риска у повторных сосудистых событий у пациентов с различными типами атеросклеротического поражения артерий на основе факторов риска, параметров ультразвуковой визуализации артерий или обоих факторов.

В это исследование включено 5788 пациентов, направленных с различными клиническими проявлениями артериальной патологии в период с января 1996 года по февраль 2010 года. За время наблюдения (в среднем 4,7 лет) произошло 788 повторных ССС (т.е. ОИМ, инсульт или сосудистая смерть). Были разработаны три модели пропорциональных рисков Кокса для прогнозирования 10-летнего риска повторных сосудистых событий на основе возраста и пола в дополнение к клиническим параметрам (модель А), результатам ультразвукового исследования сонных артерий (модель В) или с сочетанием этих параметров (модель С). Клиническими параметрами были история болезни, текущее курение, систолическое АД и лабораторные биомаркеры. В отдельной части набора данных статистика согласованности модели А составила 0,68 (95 % ДИ 0,64 - 0,71), по сравнению с 0,64 (0,61 - 0,68) для модели В и 0,68 (0,65 - 0,72) для модели С. Хорошая подгонка и калибровка модели А были адекватными, также в отдельных подгруппах пациентов с поражением коронарных, цереброваскулярных, периферических артерий или аневризмой аорты. Модель А предсказала риск < 20 % у 59 % пациентов, риск 20-30 % у 19 % и риск > 30 % у 23 %. Сделан вывод о том, что пациенты с высоким риском повторных сосудистых событий могут быть определены на основе легкодоступных клинических характеристик [48].

Другой более узкой, по сути хирургической задачей, является определение прогноза осложнений на уровне конечности пациентов с ЗАНК, подвергнутых операциям реваскуляризации. В последних работах используется технология машинного обучения для прогнозирования локальных осложнений путем изучения определенных закономерностей на основе имеющихся данных. В когорте 392 пациентов изучена возможность машинного обучения в предсказании 2-летней выживаемости без неблагоприятных событий после чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) и стентирования при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей. Демографические, клинические и визуализационные данные были использованы для построения моделей. Эти переменные включали возраст > 80 лет [ОШ = 1,984, 95 % ДИ: 1,153-3,412, $P = 0,013$], боль в покое или изъязвление (ОШ = 1,658, 95 % ДИ: 1,062-2,589, $P = 0,026$), ЛПИ $< 0,4$ (ОШ = 2,599, 95 % ДИ: 1,633-4,137, $P < 0,001$), локализацию поражения (ОШ = 1,648, 95 % ДИ: 1,007-2,697), проходимость протезированных артерий < 3 (ОР = 2,164, 95 % ДИ: 1,371-3,417, $P = 0,001$), длина пораженного участка сосуда > 20 см (ОР = 3,143, 95 % ДИ: 1,857-5,320, $P < 0,001$), индекс кальциноза артериальной стенки PACSS = 4 (ОШ = 11,687, 95 % ДИ: 5,279-25,876, $P < 0,001$), и минимальный диаметр стента < 6 мм (ОР = 2,047, 95 % ДИ: 1,285-3,259, $P = 0,003$). Эти переменные были включены в модель. Кроме того, тип поражения также эмпирически считался сильно связанным с плохим исходом и был включен в модели машинного обучения, хотя P -значение ОШ не является статистически значимым (ОШ = 0,653, 95 % ДИ: 0,392-1,089, $P = 0,102$). В результате получена модель (ROC-кривая имела площадь под кривой : AUC = 0,80, 95 % ДИ: 0,68-0,89), с хорошими показателями калибровки ($P = 0,73$ и $P = 0,28$), что делает ее пригодной для отбора кандидатов на стентирование периферических артерий [83].

В Корее было проведено ретроспективное исследование, изучавшее факторы прогноза у оперированных 1263 пациентов обоего пола по поводу атеросклероза нижних конечностей в течение 4 лет. Исходно 59,6 % включенных пациентов имели перемежающуюся хромоту, а 32 % критическую ишемию.

Распространенность АГ составила 68,6 %, СД- 54,2 %, а ДЛП – 45 %. Оценивался прогноз осложнений со стороны конечностей: большая ампутация, необходимость в проведении шунтирования, эндоваскулярных вмешательств, смерть в стационарном периоде, то есть хирургические осложнения (конечные точки). К главным СС осложнениям (конечным точкам) относили ОИМ, ишемический инсульт и СС смерть. В последствии, хирургические осложнения возникли у 36,8 %, ССО у 12,5 %. Исходно наблюдаемая критическая ишемия нижних конечностей увеличивала главные хирургические исходы в 2,16 раза (95 % ДИ 1,79-2,61). Частота ССО была в 2,07 раза выше в группе в группе с СД, соблюдающими регулярные физические нагрузки; 95 % ДИ 1,18-3,64) и в 2,73 раза выше в группе СД и нерегулярными физическими нагрузками; 95 % ДИ 1,63-4,56) по сравнению с пациентами без СД. Возраст, женский пол, критическая ишемия конечностей, хроническая болезнь почек (ХБП), застойная СН и большая продолжительность СД были факторами, связанными с повышенным риском ССО. Кроме того, гипертония (ОШ = 1,83, 95 % ДИ: 1,25-2,69) и ИБС (ОШ =1,63, 95 % ДИ,19-2,23) также повышали риск ССО [77].

Отечественными авторами предпринято изучение риска ОИМ у 519 пациентов с периферическим атеросклерозом. Выявлены независимые предикторы: предшествующий ОИМ, функциональный класс стенокардии, низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), наличие поражения правой КА и поражение 2 и более КА [6].

В Российских национальных рекомендациях по кардиопрофилактике приводятся прогностические шкалы SMART для оценки 10-летнего риска у пациентов с ССЗ, включая ЗПА. Шкала EUROASPIRE используется для оценки риска событий у пациентов со стабильной ИБС. Общими параметрами для них являются возраст, СД, курение, вариант ССЗ, креатинин или рСКФ, липидный параметр [5].

Большой научный и практический интерес вызывают исследования, направленные на повышение точности стратификации риска с использованием

биомаркеров сосудистого поражения, например, СРПВ, ультразвуковой детекции атеросклеротических бляшек, а также неинвазивного определения КПГ, аккумулированных в коже.

1.2. Параметр АФК-перспективный биомаркер в кардиологии

1.2.1. Конечные продукты гликирования, их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Под термином биомаркер понимают индикатор физиологических или патологических состояний, который может быть использован для диагностики заболеваний или как прогностический параметр, предсказывающий исход заболевания или эффективность лечения. Параметры, отражающие накопление в тканях КПГ, вполне могут претендовать на роль биомаркеров при заболеваниях, ассоциированных со старением, к которым относятся АГ, СД 2 типа, клинические формы атеросклероза. КПГ - это химически неоднородная группа сложных молекул. Процесс их образования сопряжен с неэнзимной реакцией гликирования между карбонильными группами простых сахаров (фруктоза, глюкоза) и белками, липидами или нуклеиновыми кислотами с последующей многоступенчатой молекулярной трансформацией [27].

КПГ могут образовывать поперечные связи, формируя стабильные высокомолекулярные комплексы, продуцировать активные формы кислорода и флюоресцировать. Концентрация КПГ повышается с возрастом, у больных с СД, атеросклеротическими заболеваниями, ХБП, нейродегенеративными заболеваниями [97]. КПГ классифицируются в зависимости от принципа сшивки и наличия/отсутствия флюоресценции на три категории: 1) поперечносшитые флюоресцирующие КПГ (пентазидин, димер глиоксаль-лизина GOLD); 2) поперечносшитые нефлюоресцирующие (димер метилглиоксаль-лизина (MOLD), аргинин-лизин амидазол (MOLD); 3) непоперечносшитые нефлюоресцирующие (N-карбоксиметил лизин (CML), пирралин).

Эндогенные и экзогенные КПГ могут образовываться несколькими путями из ряда предшественников. Каскад реакций, приводящих к образованию КПГ,

получил название реакций Майяра в честь французского химика Луи Камиля Майяра (1912). Механизм реакции Майяра начинается с образования N-замещенного глюкозамина в результате реакции между свободной аминогруппой аминокислоты, белками, нуклеиновыми кислотами и липидами и карбонильной группой глюкозы. Далее глюкозамин превращается в кетозамины посредством перегруппировки Амадори.

Эти кетозамины вступают в дальнейшую реакцию по нескольким путям и могут образовывать редуктоны, бутандион, метилглиоксаль и некоторые другие продукты короткоцепочечного гидролитического деления. Промежуточная реакция Майяра состоит из распада продукта Амадори, который может высвободить аминогруппу и продукты фрагментации сахара, включая высокореакционноспособные α -дикарбонильные соединения. Заключительная стадия реакции Майяра включает реакции конденсации, дегидратации, фрагментации и полимеризации, приводящих к образованию флюоресцирующих КПП [26, 92].

Первый изученный ранний продукт гликирования Амадори - гликированный гемоглобин (HbA1c) – интегральный показатель гликемии за 3 месяца, используется для мониторинга долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с СД.

Экзогенные и эндогенные КПП не отличаются между собой. Экзогенные КПП обнаруживаются в пищевых продуктах в результате длительной термической обработки при условии низкой влажности, на открытом огне, на гриле, при карамелизации. Другим источником экзогенных КПП является сигаретный дым. 50 – 80 % поступившего извне CML концентрируется в организме, остальное количество выводится через кишечник с калом. К избыточному поступлению КПП ведут окислительный стресс и воспаление [27, 96]. Известно также, что пища, приготовленная на пару, или продукты в сыром виде, фрукты, овощи, травы, специи обладают антигликирующими свойствами и защищают от чрезмерного

накопления КПП, что признано одной из стратегий воздействия на прогрессирование хронических неинфекционных заболеваний [96].

Негативное воздействие КПП может осуществляться несколькими способами [87]:

напрямую за счет захвата и перекрестного связывания белков внутри клеток, что ведет к деградации нуклеиновых кислот, ферментов, липидов;

опосредованно как катализатор окислительно-восстановительных реакций с усиленной продукцией активных форм кислорода и в результате связывания с определенными рецепторами на клеточных поверхностях, стимулируют нуклеарный фактор каппа-в (NF-κB), сигнальные пути MAPK и митоген-активируемые протеинкиназы, регулирующие транскрипцию белков.

Действие КПП реализуется за счет взаимодействия со специфическими рецепторами. Рецепторы КПП (RAGE) представляют собой иммуноглобулины, способные связывать широкий набор лигандов и состоящие из внеклеточной, трансмембранной и цитозольной областей: полноразмерный RAGE, N-усеченный RAGE и C-концевой RAGE [78].

Общий растворимый sRAGE состоит из cRAGE и esRAGE. Стимуляция RAGE приводит к активации ядерного фактора транскрипции (NFκB), за которой следует транскрипция провоспалительных генов, например, белков адгезии (ICAM-1, VCAM-1), цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) и ферментов, связанных с окислительным стрессом. Растворимый RAGE может действовать как внеклеточный «рецептор-ловушка», противодействуя трансмембранному RAGE и другим рецепторам путем связывания эндогенного лиганда DAMP и других лигандов и блокирования иммунцитов при различных острых и хронических воспалительных процессах [87, 62]. RAGE экспрессируется на высоких уровнях в легких и коже здорового человека, тогда как экспрессия в других тканях либо практически отсутствует — например, в скелетных мышцах — либо низкая — например, в клетках сердечно-сосудистой, иммунной системах. Однако при

кардиометаболических, воспалительных или возрастных заболеваниях экспрессия RAGE увеличивается в разных типах клеток.

КПГ в значительном количестве обнаруживаются в макрофагах вокруг некротического ядра бляшки. Активация TNF- α макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа приводит к ускорению апоптоза. Таким образом, КПГ являются ключевыми игроками в развитии и прогрессировании провоспалительной активности, способствуя дестабилизации бляшки [62].

КПГ и дикарбонильные группы способствуют развитию СД, в основе патогенеза которого лежит хроническая гипергликемия. Даже у здоровых плазменные концентрации дикарбониллов метилглиоксаля (MGO), глиоксаля (GO) и 3-дезоксиглюкозона (3-DG) увеличиваются после перорального глюкозотолерантного теста. Отсюда ясно, что высокоуглеводная пища способствует аккумуляции дикарбониллов и КПГ в клетках [61].

В развитии феномена сосудистой жесткости принимают участие клетки эндотелия, гладкой мускулатуры, экстрацеллюлярный матрикс, перивазальная жировая ткань и другие составляющие сосудистой стенки [42].

Артериальная жесткость признана самостоятельным фактором ССР. Непропорциональность высокого пульсового давления в мелких сосудах паренхиматозных органов и низкого периферического сопротивления приводит к повреждению органов - мишеней, например, к ремоделированию, дисфункции и недостаточности левого желудочка [72]. Поперечные сшивки в процессе гликирования волокон коллагена и эластина в сосудистой стенке приводит к образованию стабильных соединений, с одной стороны. С другой, взаимодействие КПГ с RAGE влечет за собой выработку провоспалительных молекул, активных форм кислорода и металлопротеиназ, которые инициируют и поддерживают воспаление [126]. Еще одним механизмом, усугубляющим развитие ЭД, является ингибирование реакций фосфорилирования и экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [129,118].

У пациентов с резистентной АГ концентрация КППГ в плазме крови наиболее высока, при этом концентрация sRAGE, наоборот, снижена. sRAGE взаимосвязаны с циркулирующими эндотелиальными клетками и эндотелиальными прогениторными клетками и могут рассматриваться как потенциальный биомаркер воспаления и дисбаланса гомеостаза эндотелия [33]. Отсюда ясно, что лица с АГ более подвержены негативным эффектам КППГ, т.к. sRAGE не достаточно конкурирует против оси КППГ-RAGE [93]. Кроме того, известно, что избыток КППГ и недостаток растворимой формы рецепторов sRAGE может являться фактором риска развития ЭД [86].

В работах на животных показано, что системное введение sRAGE нормализует АД и препятствует гипертрофии неоинтимы [27]. То есть, ось КППГ-RAGE участвует в регуляции АД и эндотелиальной функции. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) обратно пропорциональна концентрации sRAGE в плазме крови [94].

Наиболее распространенной и клинически значимой аритмией у лиц старших возрастных групп признана ФП. Показано, что содержание КППГ и sRAGE в сыворотке крови у пациентов с ФП и СД были независимым предиктором аритмогенного структурного ремоделирования предсердий, положительно коррелируя с их размерами [53]. Очевидно, что новыми направлениями воздействия на параметры артериальной жесткости могут быть коррекция процессов образования и накопления КППГ, ингибирование оси КППГ-RAGE и экспрессии RAGE, и, напротив, экзогенное системное введение sRAGE [82].

1.2.2. Валидизация АФК как метода измерения аккумулярованных конечных продуктов гликирования

Накопление КППГ – неизбежный компонент процесса старения. В коже он проявляется повреждением кожного барьера, нарушением целостности рогового слоя, способствует фотостарению. Визуально отмечаются морщины, тусклость, пигментация, снижение эластичности, тургора. Наиболее свойственными коже

КПГ являются (в порядке убывания концентрации) глюкозепан, карбоксиметил-лизин CML, пентозидин и кардоксиптил-лизин CEL, Доказано, что методом АФК можно определить степень аккумуляции КПГ в коже [97].

Существует несколько методов измерения содержания КПГ в коже человека с помощью приборов – ридеров. Практически во всех анализируемых работах использовался полностью автоматизированный прибор AGE Reader™ (DiagnOptics Technologies BV, Гронинген, Нидерланды) [111]. Источником света с пиком возбуждения 370 нм ультрафиолетовым спектром низкой интенсивности облучается участок кожи площадью 1 см². С помощью спектрометра и программного обеспечения измерялось отношение между эмиссией флуоресценции в диапазоне длин волн от 420 до 600 нм и отраженным иницирующим световым потоком с длиной волны от 300 до 420 нм, что было определено как параметр АФК. Определение параметра АФК проводилось на внутренней поверхности предплечья в положении сидя при комнатной температуре. На различных участках кожи предплечья последовательно трижды измерялся параметр АФК в течение менее одной минуты. Затем рассчитывалось среднее значение АФК. Коэффициент вариации серий измерений, выполненных у каждого пациента составил 5 %, что предполагает его использование в биологических исследованиях.

Обсуждаемый способ определения АФК неинвазивен, полностью автоматизирован, работает в режиме реального времени, не требует специальной подготовки, точность измерений не зависит от квалификации исследователя, может быть быстро реализован у постели больного. При этом метод дает возможность получить клинически и прогностически важную информацию (см. ниже). Такие приборы представляются востребованными в отечественной практике. Коллективом кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета разработан промышленный образец ридера, имеющий технические преимущества в виде дополнительного канала, позволившего увеличить чувствительность при сопоставимой погрешности [71].

В настоящей работе представлены результаты клинической апробации ридера, целью которой было определение значимости параметра АФК для прогноза у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [11].

1.2.3. Параметр АФК и сердечно-сосудистое ремоделирование

В современной зарубежной литературе накоплен значительный объем данных о наличии взаимосвязей АФК с традиционными факторами ССР, а также с параметрами ремоделирования сердца и сосудов, преимущественно среди тех, кто не имеет перенесенных ССЗ.

В когортном исследовании, проведенном в Китае и включившем 906 больных без СД 2 в анамнезе, возраст, систолическое АД, HbA1c, глюкоза натощак, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС), сниженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и мочевая кислота (МК), разделенные на терцили, коррелировали с параметром АФК: значения ОШ составили 1,09 (95 % ДИ: 1,42, 2,86), 2,61 (95 % ДИ: 1,11, 6,14) и 5,41 (95 % ДИ: 2,42, 12,07) соответственно [51], что было расценено как возможность АФК быть предиктором ССР у пациентов с различным сочетанием традиционных факторов риска.

В систематическом обзоре и метаанализе двадцати пяти исследований (n=6306) до 2020 года включительно АФК коррелировал со СРПВ и толщиной интима-медиа (ТИМ) сонной артерии [32].

В наблюдательном Маастрихтском исследовании (n=862), были изучены корреляции между параметром АФК с одной стороны, и КППГ сыворотки крови и сосудистой ригидностью, с другой. Целью исследования было изучение влияния КППГ на сосудистую жесткость у лиц с нормогликемией (n=469), нарушенной толерантностью к глюкозе (n=140) и СД 2 типа (n=253). Более высокое значение АФК и пентозидина в плазме, были независимо связаны с более высокой СРПВ в каротидно-бедренной области и центральным пульсовым давлением и более выражены у лиц с СД 2 типа. Авторы сделали вывод, что эти результаты подтверждают гипотезу о том, что накопление КППГ способствует процессам

ремоделирования артерий и может частично объяснить повышенный риск ССЗ у людей с СД 2 типа [100].

В Европейском проспективном исследовании (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ($n = 3535$), включавшем участников с нормогликемией, преддиабетом и СД 2 типа, выявлены корреляции АФК с СРПВ, индексом аугментации и ЛПИ. Ассоциации были наиболее сильными у мужчин и более молодых людей и были постоянными во всех группах: для скорости каротидно-бедренной пульсовой волны 0,36 (0,12; 0,60) при нормогликемии, 0,33 (-0,01; 0,67) при предиабете и 0,45 (0,09; 0,80) при СД. Индекс аугментации был связан с АФК в группах с нормогликемией и СД, ЛПИ обратно связан с АФК во всех возрастных и половых группах при всех вариантах нарушения гликемии [28].

В шведском исследовании участникам с субклиническим атеросклерозом сонных артерий с помощью ультразвукового исследования определялась общая площадь атеросклеротического повреждения в бассейне правой каротидной артерии. Каждый прирост АФК на 1 стандартное отклонение соответствовал более вероятному обнаружению более крупных бляшек (отношение шансов, 1,32; 95 % доверительный интервал, 1,05-1,66; $p = 0,018$) независимо от наличия СД 2 типа и факторов ССР. В верхнем квинтиле АФК риск наличия бляшек наибольшего размера был увеличен вдвое (верхний квинтиль с общей площадью бляшек ≥ 35 мм²) ОШ= 1,88; 95 % ДИ: 1,05-3,39; $p = 0,027$ в полностью скорректированном анализе. Показано, что у пожилых пациентов АФК была связана с увеличением тяжести атеросклеротического поражения сонных артерий, независимо от наличия СД и факторов ССР [102].

Особый интерес представляет анализ исследований выявления факторов, определяющих сердечно-сосудистые исходы у пациентов умеренного риска без клинических признаков заболеваний, связанных с атеросклерозом. Например, 23637 пациентам низкого и умеренного риска, которым была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА, были под

наблюдением в течение 11,4 лет, в течение которых увеличение коронарного кальциевого индекса (CACS) от 1 до 100 увеличивало риск ОИМ в 2,2 раза, инсульта - в 1,4, главных ССС в 1,4 раза и смерти в 1, 2 раза. [45]. Применение ставшей доступной технологии МСКТ коронарных артерий открывает новую эру в применении визуализации для оценки СС прогноза, делая стратификацию риска более точной. Тем не менее, данная методика связана с воздействием ионизирующего излучения, трудоемка и финансово затратна. Поэтому востребованы неинвазивные технологии, обладающие приемлемой предсказующей ценностью, независимые от навыков оператора, к числу которых можно отнести АФК.

У 4416 человек (в возрасте 50-64 лет) без клинических проявлений атеросклероза в исследовании Swedish CArdioPulmonary BioImage Study (SCAPIS) определяли АФК и параметры субклинического атеросклероза. В 13,9 % случаев выявлено CACS >100, а у 30,3 % обследованных выявлены двусторонние бляшки сонных артерий. Увеличение параметра АФК на 1 стандартное отклонение было сопряжено с ростом числа пациентов с параметром CACS >100: отношение шансов (ОШ) = 1,17, 95 % ДИ: 1,06-1,29, $p = 0,001$, с большей общей площадью каротидных бляшек и наличием двусторонней локализации: ОШ = 1,10, 95 % ДИ: 1,01-1,19, $p = 0,02$), подтверждая независимую связь АФК с субклиническим атеросклерозом. Эти данные дают возможность рассматривать АФК как маркер для выявления лиц среднего возраста с повышенным риском ССЗ [48].

В другом когортном поперечном исследовании у 2 568 лиц обоего пола без СД 2 и ССЗ была оценена способность АФК отражать выраженность атеросклеротического ремоделирования. Методом ультрасонографии исследованы бассейны сонных и бедренных артерий. Кроме того, пентозидин, карбоксиметил-лизин (CML) и AGE-рецепторы (RAGE) в сыворотке крови оценивались в гнездовом исследовании случай-контроль с участием 41 человека без бляшек и 41 человека с субклиническими признаками атеросклероза. АФК

коррелировал с общим количеством пораженных областей ($p < 0,001$), пропорционально увеличиваясь с 1,8 (1,6-2,1) отн. ед. у лиц без наличия бляшек до 2,3 (1,9-2,7) отн. ед. у пациентов с ≥ 8 бляшками ($p < 0,001$). Также наблюдалась корреляция между АФК и общей площадью бляшек ($p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой составила 0,65 (от 0,61 до 0,68). Многовариантная логистическая регрессия показала значительную и независимую связь между АФК и наличием субклинических признаков атеросклероза. Однако значимых различий в показателях пентозидина, CML и RAGE в сыворотке крови не наблюдалось. Авторы делают акцент на особенности параметра АФК отражать именно долговременную аккумуляцию стабильных флуоресцирующих молекул КПП, что дает возможность адекватно оценивать ССР, особенно у мужчин [108].

В высокотехнологичном исследовании с целью изучения взаимосвязи между АФК и составом бляшки у пациентов с ССЗ, как критерием ее нестабильности, применялась оптическая когерентная томография (ОКТ). Пациентам с ССЗ во время ЧКВ проводилась ОКТ. Все пациенты разделены на две группы: с высоким уровнем АФК (более или равным 2,6 отн. ед) и низким уровнем АФК (менее 2,6 отн.ед). В группе с высоким уровнем АФК было выявлено гораздо больше нестабильных бляшек по типу фиброатеромы с тонкой покрышкой (ФТП), кальцифицированных или разорванных бляшек по сравнению с группой с низким уровнем АФК. При мультифакторном анализе АФК (ОШ=4,28; ДИ 1,86 - 9,84; $p < 0,001$) наряду с ХС ЛПНП, ТГ были независимыми факторами ФТП, а АФК (ОШ=2,61; 1,02 - 6. 70; $p = 0,047$) и рСКФ были независимыми предикторами разрыва бляшек. Можно сделать вывод, что АФК может дать ценную клиническую информацию для определения высокого риска сердечно-сосудистых событий [36].

Способность АФК и КПП крови отражать процессы сосудистого ремоделирования у пациентов с СД 2 типа тестировалась в кросс-секционном

исследовании, проведенном в Японии. АФК положительно коррелировала с возрастом, полом, длительностью СД, СРПВ, систолическим АД, сывороточным креатинином и САСС. Кроме того, АФК отрицательно коррелировала с ИМТ, рСКФ и концентрацией С-пептида в сыворотке крови. Множественный линейный регрессионный анализ выявил тесную корреляцию АФК и САСС независимо от возраста, пола, длительности СД, HbA1c, ИМТ, АД. Интересно, что связи между АФК и сывороточными уровнями КПГ не наблюдалось. Это послужило основанием для заключения: тканевое содержание КПГ более значимо для определения прогноза диабетических макрососудистых поражений, чем определение сывороточных КПГ [34].

В группах пациентов с начальной и умеренной ХБП было проведено исследование случай-контроль, в котором участникам определялась АФК, проводилось ультразвуковое сканирование сонных и бедренных артерий для оценки их ремоделирования, определялся сосудистый возраст и риск по шкале SCORE. В группе пациентов с СКФ от 89 до 30 мл/мин/1,73 м² выявлено увеличение АФК по сравнению с контрольной группой: $2,5 \pm 0,6$ отн. ед. против $2,2 \pm 0,4$ отн. ед. Значение АФК $> 2,0$ отн. ед. сопровождалось трехкратным увеличением риска обнаружения атеросклеротической бляшки (ОШ = 3,0, 95 % ДИ 1,4-6,5, $p = 0,006$). Когда сосудистый возраст оценивался по АФК (такая аппроксимация заложена в функцию ридера), субъекты с ХБП были почти на 12 лет старше контрольной группы ($70,3 \pm 25,5$ против $58,5 \pm 20,2$ лет, $p = 0,001$). АФК отрицательно коррелировала с рСКФ ($r = -0,354$), и ХСЛПНП ($r = -0,269$, $p = 0,001$) и положительно коррелировала с возрастом ($r = 0,472$, $p = 0,002$), пульсовым АД и риском SCORE ($r = 0,451$, $p = 0,002$). Таким образом, можно судить об АФК как способе для оценки ССР при ХБП [102].

Доказано также, что у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на программном гемодиализе, существенно увеличивается концентрация КПГ, что может быть связано с резким уменьшением их экскреции с мочой. Тем самым объясняется прогностическая ценность АФК у этой группы пациентов [130].

1.2.4. Параметр АФК как фактор прогноза сердечно-сосудистых заболеваний

В крупном проспективном популяционном наблюдении, охватывающем 72880 участников голландского когортного исследования Lifelines была изучена роль АФК как предиктора развития СД 2 типа, ССЗ и смертности в общей популяции. На момент начала исследования участники не имели установленных диагнозов СД 2 типа или ССЗ. За 4 года у 1,4 % развился СД 2 типа, у 1,8 % ССЗ, а 1,3 % умерли. Исходно АФК была повышена у участников с развившимся СД 2 типа и/или ССЗ, а также у умерших (все $p < 0,001$). Очевидно, что параметр АФК позволяет предсказать развитие СД 2 типа, ССЗ, оценить вероятность смертельного исхода, независимо от традиционных ФР [111].

В другой когорте того же исследования, в которую были включены пациенты с установленным диагнозом СД 2 (2349 обследованных), большинство из которых (2071) исходно не имело проявлений ССЗ, оценивалась возможность АФК предсказывать летальность и новые случаи ССЗ и их осложнений. В группе с более длительным анамнезом СД 2 типа выявлено более высокое значение АФК, чем в группе пациентов с недавно выявленным СД 2 типа (АФК Z-score $0,56 \pm 0,99$ против $0,34 \pm 0,89$ отн. ед., $p < 0,001$), что является следствием более длительной гипергликемии в первой группе. Пациенты с ССЗ и СД 2 имели самый высокий показатель АФК Z-score: $0,78 \pm 1,25$ отн. ед. В течение 3,7 лет наблюдения у 7,6 % участников развилось атеросклеротическое ССЗ, а 5,4 % умерли. Параметр АФК был тесно связан с комбинированным исходом нового ССЗ или смертности (ОШ = 2,59, 95% CI 2,10-3,20, $p < 0,001$), а также с частотой ССЗ (ОШ = 2,05, 95 % CI 1,61-2,61, $p < 0,001$) и смерти (ОШ = 2,98, 2,25-3,94, $p < 0,001$). И ценность параметра АФК в отношении предсказанных ССЗ и смертностью была выше, чем значения ХС ЛПНП или АД [81].

В недавнем проспективном исследовании 3806 пациентов с СД 2 типа показано достоверное увеличение ССЗ ОШ=1,18; ИБС ОШ=1,25 и ХСН ОШ=1,53 на каждое стандартное отклонение параметра АФК [112].

Помимо СД 2 типа с повышенным риском ССЗ и смертности ассоциируется ХБП. Снижение СКФ менее 60 мл/мин соответствует 3 стадии ХБП, что позволяет распределить пациента в группу высокого ССР. В проспективном исследовании пациентов с ХБП 3 стадии доказана предсказательная роль параметра АФК в отношении сердечно-сосудистой смертности. В течение 3,6 лет 10 % участников умерли. В 41 % случаев причиной смерти были ССЗ. Навысшие значения АФК ассоциированы с ростом общей смертности: ОШ=2,64. ДИ 1,71-4,08, $p<0,001$. Авторы отмечают, что 3 стадия ХБП является наиболее распространенной и при этом гетерогенной в части сопутствующих атеросклеротических заболеваний и факторам прогрессирования ХБП, поэтому в этом направлении необходимы дополнительные исследования [120].

В британском исследовании 1747 пациентов с ХБП 3 стадии каждое увеличение исходного значения АФК на одно стандартное отклонение сопровождалось увеличением смертности на 16 %, а кардиальных осложнений на 12 % ($p<0,01$) [100].

У пациентов с ХБП 5 стадии параметры АФК были предикторами смертности [106].

В метанализе ($n = 4189$), включившем 10 исследований групп высокого и очень высокого ССР, включая пациентов с ЗАНК, АФК коррелировала с ростом риска сердечно-сосудистой смерти $OR = 2,06$; ДИ 1,58-2,67, и общей смертности $ОШ = 1,91$; ДИ 1,42-2,56 [28].

В исследовании случай-контроль 492 пациентов с ЗАНК показано, что параметр АФК статистически значимо выше, независимо от известных факторов ССР и сопутствующим СД 2 типа и ХБП [104].

Также в наблюдательном исследовании 252 пациентов с ЗАНК увеличение АФК на 1 единицу было связано с увеличением риска ампутации в 3,05 раз, независимо от наличия СД 2 типа или стадии ХАН [107].

Известно, что частота ХСН также увеличивается с возрастом. В задачи проспективного исследования входило изучение параметра АФК как фактора

прогноза основных ССС. 204 пациента (средний возраст пациентов составил 68,1 года) обоего пола были разделены на две группы с высоким и низким уровнем АФК. Пациенты в первой группе были значительно старше, имели АФК выше медианы и более высокую распространенность ХБП, а также чаще перенесли операцию шунтирования КА. Однако между группами не было значительных различий по полу, распространенности СД, ФВ ЛЖ и толерантности к физической нагрузке. В течение 590 дней наблюдения в группах фиксировали кумулятивную летальность и госпитализацию по поводу обострения ХСН, которые чаще достигались у пациентов в группе с высоким АФК. Кроме того, АФК была независимо связана с частотой развития летальности и госпитализаций (ОШ= 1,86; 95 % ДИ 1,08-3,12; P = 0,03) [90].

Таким образом, представленные данные призваны привлечь внимание к процессам неферментативного гликозилирования, тесно связанными с избытком глюкозы и оксидативным стрессом. Кожа – орган, практически всегда доступный для неинвазивного исследования. Будучи отражением интенсивности старения, развития и прогрессирования ХНИЗ, аккумуляция КППГ в коже формирует так называемую метаболическую (гликемическую, сосудистую) память. Несколько значимых факторов: аккумуляция КППГ во всех тканях организма, доказанное их участие в процессах иммуностарения и воспаления позволяет считать эти соединения неотъемлемой частью процесса, получившего название “inflammaging”, создающего основу для атеросклероза.

К настоящему времени на большом клиническом материале доказано, что параметр АФК является независимым прогностическим фактором неблагоприятных ССС, отражающим процессы сосудистого ремоделирования. Однако в российской научной литературе статьи и исследования с освещением данной методики практически не представлены, а опыт применения АФК - ридеров единичен. Представляется актуальной разработка доступных технологий стратификации риска наиболее значимых ХНИЗ в области кардиологии, нефрологии, эндокринологии с помощью метода АФК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследуемых групп, дизайн исследования

Соответственно задачам, выделены две основные группы из контингента госпитализированных мужчин в ГБУЗ СОКБ им В. Д. Середавина: 31 пациент с ИБС, экстренно госпитализированный с диагнозом ОКС в кардиологическое отделение и группа с ЗПА, которая состояла из 122 мужчин пациентов отделения сосудистой хирургии. Возраст пациентов составил от 42 до 78 лет.

Распределение по возрастным группам представлено в таблице 1. Контрольная группа (см ниже) отличалась более молодым возрастом, а больные ЗПА и ИБС были практически сопоставимы по возрасту.

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

Критериями включения второй основной группы были клинические признаки периферического атеросклероза как минимум в одном артериальном бассейне, информированное согласие. Основные критерии исключения для обеих групп: ХСН 2Б стадии и выше, ХСН выше 2 ФК, ХБП 4 стадии и выше, анемия с концентрацией гемоглобина менее 90 г/л, а также тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания, деменция, невозможность самообслуживания, отсутствие письменного согласия на участие в исследовании. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 1. Распределение по возрасту мужчин в обследованных группах

Возраст	Описательные статистики, абс (%)			р-значения		
	Контрольная группа n=62	ЗПА n=122	ИБС n=31	р К-ЗПА	р К-ИБС	р ЗПА-ИБС
35-39	12 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001	0,007	1
40-45	19 (31%)	1 (1%)	2 (6%)	<0,001	0,009	0,105
46-50	9 (15%)	5 (4%)	2 (6%)	0,018	0,326	0,630
51-55	11 (18%)	16 (13%)	3 (10%)	0,509	0,372	0,766
56-60	5 (8%)	24 (19%)	8 (26%)	0,053	0,028	0,464
61-65	3 (5%)	29 (23%)	2 (6%)	0,001	1,000	0,043
66-70	3 (5%)	33 (26%)	10 (32%)	<0,001	0,001	0,655
71-76	0 (0%)	14 (11%)	4 (13%)	0,003	0,011	0,762

Примечание: для таблицы сопряженности в целом $\chi^2 = 108,3$, $p < 0,001$.

Межгрупповые сравнения приведены по точному критерию Фишера.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом

Заболевания, локализация атеросклеротического поражения	Пациенты ОКС n (%)	Пациенты ЗПА n (%)	р 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.

Обращает на себя внимание высокая распространенность гипертонической болезни (ГБ) (84 %), стабильной стенокардии у 40 % и перенесенного ОИМ - у 33 % участников. Среди проявлений ЗПА чаще выявлялись стенозы экстракраниальных артерий (78 % пациентов) и симптомы ХАН (38 %). В группе ЗПА операции на артериях нижних конечностей выполнены у 31 (25,4 %), аортокоронарное шунтирование проведено 15 (12,2 %), каротидная эндартерэктомия у 27 (22,1), экстракраниальные артерии стентированы у 3 (2,4 %), а стентирование коронарных артерий выполнено 17 (13,94 %). В основных группах изучены клинические, антропометрические, биохимические, инструментальные параметры сонных артерий, сердца методами ультразвукового исследования (рисунки 1,4-6).

Также была сформирована группа контроля, которую составили 62 мужчины в возрасте от 42 до 68 лет без клинических признаков заболеваний, обусловленных атеросклерозом. 15 из них имели диагноз ГБ; из них у 7 заболевание диагностировано во 2 стадии. Эта была группа сформированная из участников профилактического медицинского осмотра, в соответствии с требованиями которого определялись ОХС и глюкоза крови, а также статус курения и ИМТ,

проводилась стратификация ССР 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 пациентов.

Параметр АФК определялся с помощью оригинального прибора (ридера), разработанного коллективом кафедры лазерных и биотехнических систем (заведующий профессор ДТН В. П. Захаров) Самарского национального исследовательского университета им академика С. П. Королева. После аппликации на внутреннюю сторону предплечья на панели прибора в течение двух минут производилось облучение низкоинтенсивным потоком света с длиной волны 365 нм, затем данные о аутофлюоресценции были считаны и обработаны компьютером в течение двух минут. После этого процедура была повторена дважды на других участках кожи. Значение параметра АФК было определено как среднее арифметическое из трех измерений.

Этапы исследования



Рисунок 1. Дизайн исследования

Было выполнено наблюдение, рассчитанное на промежуток времени до 1043 дней, в среднем 736 дней. Информация была получена путем проведения телефонных опросов с самими пациентами или их близкими родственниками: из 31 пациента, перенесших ОКС были доступны сведения от 27; из 122 пациентов с ЗПА информация собрана от 112. Были оценены случаи смертности, госпитализаций, их причины, включая проведенные операции, даты госпитализаций, наличие заболевания коронавирусной инфекцией и использованные лекарственные препараты.

2.2. Ридер и методика АФК. Конструкция и программное обеспечение флуориметра

В настоящее время в РФ не существует коммерчески доступных аппаратов – ридеров АФК. В литературных есть лишь единичные упоминания о разработанных ридерах и исследований с их применением в клинических исследованиях. Причем все они выполнены по схеме без параллельного канала, задействование которого позволяет повысить чувствительность и помехоустойчивость ридера [14]. Рисунок 2 демонстрирует оптическую конфигурацию нового портативного измерителя флуоресценции, который выполнен с использованием опорного канала на основе упругого рассеяния.

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 УФС6 толщиной 2 мм и защитное стекло 3 (предметное стекло микроскопа толщиной 1 мм). К защитному стеклу с внешней стороны прикладывается внутренняя сторона предплечья - флуоресцирующий объект исследования 4. Этим требованиям удовлетворяет оптическая схема флуориметра, представленная на рисунке 2 и реализованная в диагностическом флуориметре медицинского назначения.

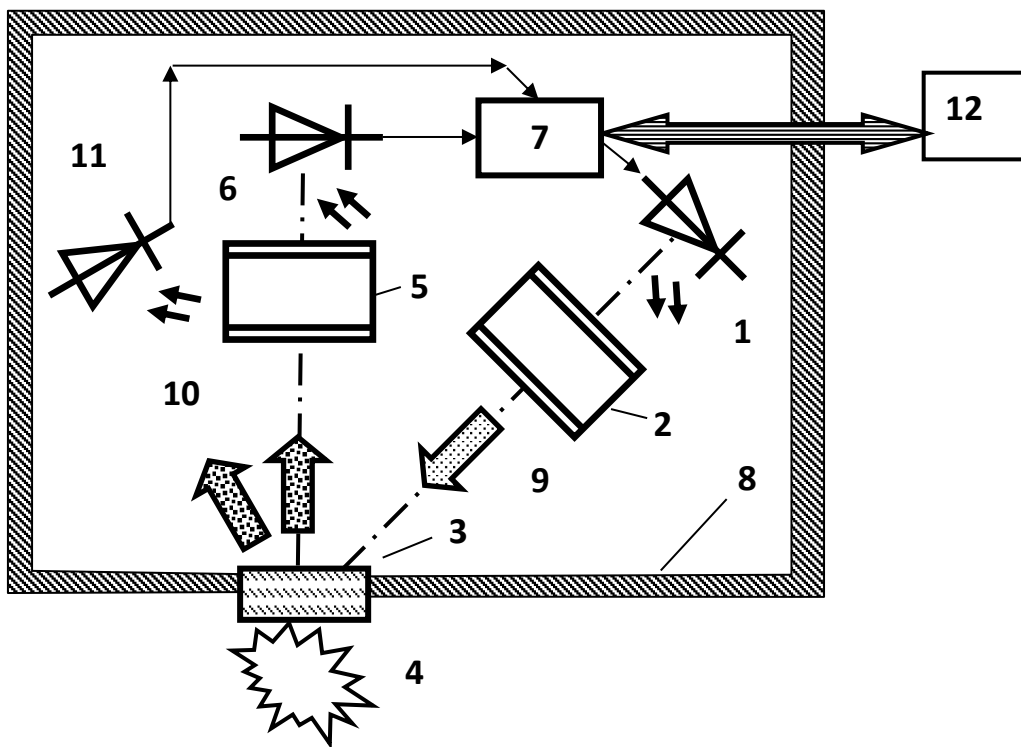


Рисунок 2. Оптическая схема портативного измерителя флюоресценции с опорным каналом на упругом рассеянии: 1 – светодиод EOLD-365-525; 2 - очищающий светофильтр из цветного оптического стекла УФС6; 3 - защитное стекло; 4 - объект исследования; 5 - отсекающий светофильтр FGL435; 6 - фотодиод BPW21R; 7 - плата электроники; 8 – металлический кожух; 9 - поток энергии возбуждения; 10 – рассеянный в сторону фотоприёмников поток излучения; 11 – фотодиод SFH 229; 12 – персональный компьютер [70]

Принята геометрия измерения флюоресценции $45^\circ/0^\circ$. Часть рассеянного кожей предплечья возбуждающего и флюоресцентного излучений 10 через отсекающий светофильтр FGL435 фирмы Thorlabs из стекла GG435 Schott Glass толщиной 2 мм 5 падает на кремниевый фотодиод BPW21R 6. Другая часть рассеянного излучения падает на фотодиод SFH 229, который и является частью канала упругого рассеяния. Все элементы оптической схемы размещены внутри светонепроницаемого металлического кожуха 8. Внутри кожуха размещена и плата электроники 7, функциональная схема которой описана ниже.

Флюориметр представляет собой совокупность двух элементов -

портативного блока и персонального компьютера, соединенных специальным кабелем. Во время диагностической процедуры портативный блок размещается на столе с отверстием, направленным вверх. Внутренняя сторона предплечья прикладывается к отверстию для проведения измерений, хотя блок также может быть приложен к любой части тела (см. Рисунок 3). Данное конструктивное решение является стандартным и получило положительные отзывы в клинической практике. [70].



Рисунок 3 – Ридер АФК

Главной опорной частью является верхняя крышка корпуса, на которой прикреплена плата электроники. Между платой электроники и верхней крышкой расположены компоненты флуориметра, связанные с оптикой и электроникой. В верхней крышке корпуса находится окно размером 10 мм, предназначенное для активации флуоресценции кожи пациента и приема излучения, вызванного флуоресценцией.

Основной несущей конструкцией является верхняя крышка корпуса, на которой крепится плата электроники. Между платой электроники и верхней крышкой располагаются оптико-электронные компоненты флуориметра. В верхней крышке корпуса имеется окно $\varnothing 10$ мм для возбуждения флуоресценции кожи пациента и приёма излучения флуоресценции. Корпус выносного блока

имеет размеры 153×83×51 мм.

Программное обеспечение флюориметра через порт USB и внутренний микроконтроллер платы электроники управляет параметрами каналов возбуждения и приёма АФ, продолжительностью диагностической процедуры и передачей оцифрованных сигналов каналов интенсивности АФ упруго рассеяния в компьютер. Предусмотрены три режима управления диагностической процедурой: 1) старт-стоп, когда оператор управляет началом и концом измерений путём нажатия соответствующих виртуальных клавиш на экране ПК; 2) временной, когда предварительно задаётся время измерений в секундах; 3) по количеству пар отсчётов, полученных с обоих каналов флюориметра, которое предварительно задаётся. Результаты диагностики записываются в память ПК и сохраняются в ней в виде файла, содержащем таблицу отсчётов с каждого из двух каналов флюориметра и компьютерном временем записи этих отсчётов, данными о пациенте и результатами диагностики (таблица 3).

Таблица 3. Параметры АФК у мужчин в сериях по 3-4 измерения у каждого пациента

Пациент, №	Возраст, лет	АФК,отн.ед М	SD	KB
1	79	7,67	0,49	6,4%
2	62	6,75	0,66	9,8%
3	30	4,58	0,28	6,1%
4	69	6,92	0,76	11,0%
5	69	7,21	0,31	4,3%
6	42	6,40	0,21	3,3%
7	60	4,26	0,28	6,6%
8	68	4,55	0,43	9,5%
9	65	5,28	0,32	6,1%
10	64	7,10	0,93	13,1%

11	54	9,57	1,11	11,6%
12	59	5,05	0,31	6,1%

Примечания: SD – стандартное отклонение; KB – коэффициент вариации.

Усредненный коэффициент вариации составил 7,5% и эта величина несколько выше в сопоставлении с коммерчески доступным прототипом [98], однако следует учитывать большую чувствительность предлагаемого нами прибора. К тому же, мы использовали разное положение руки на поверхности прибора для того, чтобы сигнал снимался с разных локусов. В этой ситуации можно говорить о том, что обсуждаемый параметр обусловлен не погрешностью прибора, а погрешностью измерений, связанных с неоднородными свойствами биологического объекта-кожи. При этом большая чувствительность приводит и к большей погрешности.

В процессе поступления отсчётов производится их усреднение и стандартная статистическая обработка. По средним значениям сигналов каналов измерения интенсивности АФ и упругого рассеяния рассчитывается значение критерия AUF , как отношение сигналов фотодиодов 6 и 11 (см. рисунок 2) с учётом взаимовлияния каналов. На экране компьютера появляются временные графики сигналов аф и упругого рассеяния, текущие значения средних арифметических и критерия AUF , что позволяет медицинскому специалисту отслеживать изменения сигналов во время проведения диагностических процедур. Временной промежуток, в течение которого регистрируется около 1000 пар измерений, составляет всего 20 единиц времени.

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. Определенное ограничение применимости метода АФК связано с естественной пигментацией кожи. Согласно Fitzpatrick et al выделяют 6 типов кожи от цвета слоновой кожи до темно-коричневого [57]. В частности, у европейцев

распространены от 1 до 4 типа с равномерным распределением по частоте. Поскольку инсоляция влияет на результат, увеличивая параметр АФК, то используют наименее подверженный ей участок внутренней поверхности предплечья.

2.3. Методы оценки параметров ремоделирования сердечно-сосудистой системы

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vivid E9 (2001) для диагностики параметров, характеризующих внутрисердечную гемодинамику (рисунок 4). Исследование было проведено в различных режимах М, В и D в положении пациента "лежа на левом боку". Данные были собраны с помощью электронных линейных датчиков с частотами сканирования 3,5 и 5 МГц. Также использовалась импульсная доплерография с постоянной волной (частота 2,5-3,5 мГц) и цветовая доплерография.



Рисунок 4 – Эхокардиограф Vivid E9

Определялись основные параметры ЭхоКГ: размеры камер сердца, наличие зон а - и гипокинезии, фракция выброса (ФВ).

В М - режиме определялись следующие показатели:

1. конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ);
2. конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ);
3. толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в систолу и диастолу;

4. толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и диастолу;
5. передне-задний размер левого предсердия (ЛП).

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ППТ – площадь поверхности тела, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ.

ППТ рассчитывалась по формуле D. Du Bois и соавт. [53]:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{Вес}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{Рост}^{0,725} (\text{м}^2)$$

ММЛЖ рассчитывалась по формуле R.B. Devereux, S. Alonso с соавт.

$$\begin{aligned} \text{ММЛЖ} = & 0,8 \times (1,04 \times ((\text{КДРЛЖ}(\text{см}) + \text{ТЗСЛЖ}(\text{см}) + \\ & + \text{ТМЖП}(\text{см}))^3 \text{КДРЛЖ}(\text{см})^3)) + 0,6 (\text{г}) \end{aligned}$$

Была использована импульсная эходоплерокардиография для оценки диастолической функции левого желудочка. Исследование проводилось в 4-камерном сечении из апикального доступа с позиционированием на уровне смыкания створок митрального клапана (см. рисунок 5). С целью определения диастолического наполнения ЛЖ использовались:

1. максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (Е),
2. максимальная скорость позднего наполнения (А),
3. их соотношение (Е/А).

Для определения наличия и выраженности диастолической дисфункции нами использовался современный алгоритм, изложенный в последней редакции рекомендаций ЕОК, 2020г.

Tei индекс или индекс производительности миокарда (по фамилии автора) - это показатель функции левого желудочка во время систолы и диастолы, который рассчитывается как сумма фаз высокого и низкого давления внутри желудочка, деленная на время выброса клапана. Модифицированный индекс Tei вычисляли в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии в верхушечном 4-х камерном срезе сердца (рисунок 6).

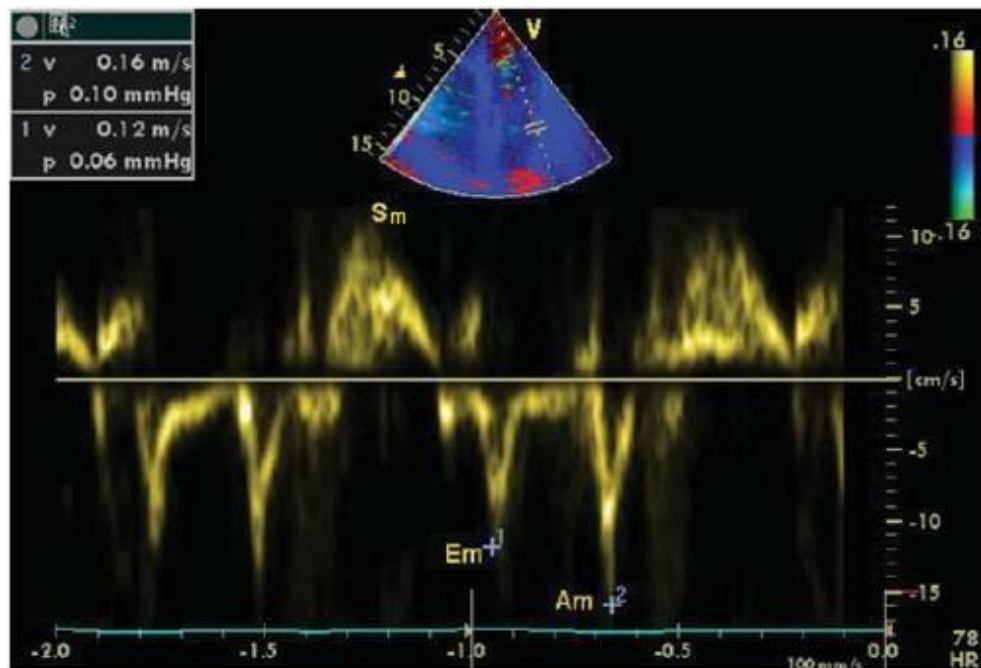


Рисунок 5 – Допплерограмма латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, полученная из апикальной 4-камерной позиции: Sm – пиковая скорость систолического смещения МК; Em – пиковая скорость смещения кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения; Am – пиковая скорость смещения кольца митрального клапана в фазу систолы предсердий

Каждому пациенту проводилось изучение трансмитрального потока и определение производительности миокарда с использованием импульсного режима тканевой доплерографии, при этом они находились в положении на левом боку. Используя наилучшую качество записи, каждый фазовый или амплитудный параметр был вычислен путем усреднения трех последовательных комплексов. СРПВ связана с жесткостью артерий и является важным прогностическим маркером ССС. В клинической практике СРПВ обычно определяется с помощью артериальной тонометрии, когда неинвазивный датчик давления последовательно накладывается на сонную и бедренную артерии.

ЭКГ использовалась в качестве временного эталона для определения временной задержки или "времени прохождения" между восходящими пульсовыми волнами сонной и бедренной артерий.

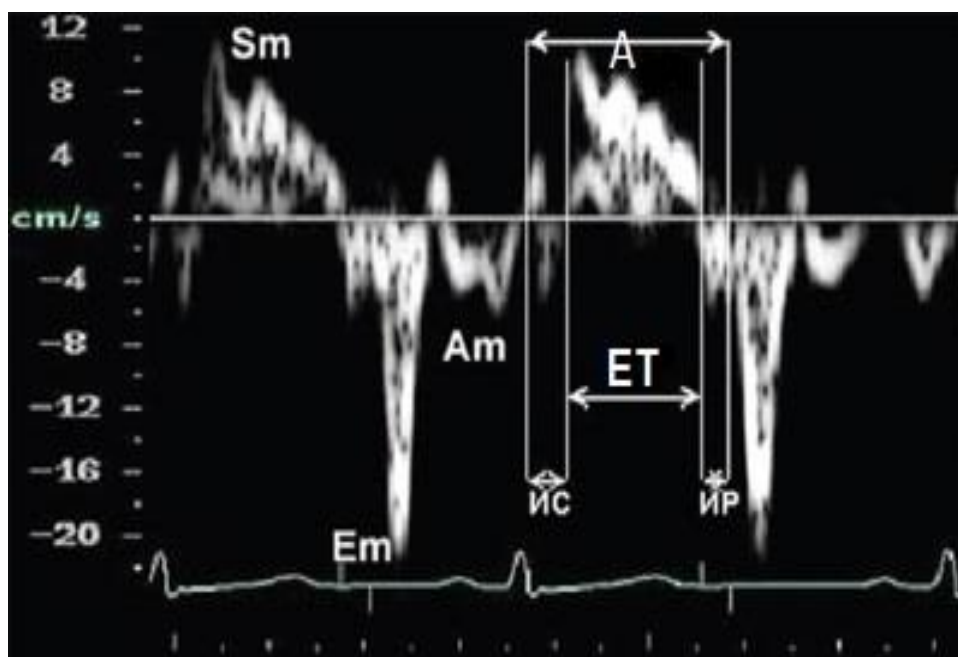


Рисунок 6 – Расчёт Теі индекса в режиме тканевого доплера латеральной части фиброзного кольца митрального клапана

ИПМлж рассчитывается по формуле:

$$ИПМлж = \frac{A - ET}{ET},$$

Где А – длительность периода изгнания ЛЖ в сумме с фазой извольномического сокращения (ИС) и фазой извольномического расслабления (ИР), ET– время изгнания левого желудочка.

Нами использован ультразвуковой сканер Vivid 9 в режиме импульсно-волнового доплеровского сигнала с частотой 8 мГц, который в режиме синхронной с ЭКГ записи позволил определить время от вершины зубца R до начала волны кровотока в сонной артерии. Затем датчик перемещался на локацию кровотока на бедренной артерии и измерялось время от зубца R ЭКГ до начала доплеровского сигнала пульсовой волны.

При локации кровотока сонной и бедренной артерии трижды определялись искомые интервалы, измеренные относительно зубца R с вычислением среднего

арифметического параметра. Далее длина, измеряемая от места локации сонной артерии до места локации на бедренной артерии, делилась на разность этих двух интервалов, представлявшую собой время каротидно-феморального транзита. Таким образом определяя СРПВ в м/с. Этот метод был валидирован путем сравнения с эталонной методикой определения каротидно-феморальной СПВ с помощью тонометрии [63]. Авторами для проверки внутрисубъектной и межнаблюдательной вариации десять испытуемых были просканированы одним наблюдателем дважды с разницей в 2 недели и двумя наблюдателями в один и тот же день. PWV по данным тонометрии варьировалась от 5,3 до 15,0 м/с. Не было существенной разницы между средними значениями PWV, полученными двумя методами (средняя разница: 0,3 м/с, стандартное отклонение разницы: 1,5 м/с), которые тесно коррелировали ($r = 0,83$, $p < 0,001$). Коэффициент вариации при повторных измерениях на одном и том же объекте одним и тем же наблюдателем составил 10,1%, а межнаблюдательный коэффициент вариации - 5,8 %. Высокая надежность данной методики подтверждена [50]. ЛПИ с обеих сторон определялся в положении лежа рутинным способом методом ультразвуковой детекции кровотока с измерением соотношения систолического давления артерий стопы к наибольшему значению систолического давления на брахиальных артериях [18].

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий осуществлялось на сканере Vivid E9 сертифицированным специалистом по стандартной методике с определением ТИМ, наличия атеросклеротических бляшек и степени выраженности стеноза [14].

2.4. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия № 5725-A54). Для проверки соответствия нормальному закону распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Информация о характеристиках данных представлена в виде среднего и стандартного отклонения: $M (SD)$, либо, если распределение имеет

резко асимметричную форму, в виде медианы и квартилей: Медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль).

Для сопоставления групп, независимых друг от друга, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Если же требовалось сравнить три группы, был применен непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для изучения связей между переменными был использован корреляционный анализ Спирмена.

Сравнение частот номинальных признаков выполняли по критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2), в том числе с поправкой Йетса в случае размерности таблицы сопряженности два на два, а также используя точный критерий Фишера (ТКФ) в случаях, когда абсолютные частоты были меньше 5.

Для изучения влияния разнообразных факторов на вероятность госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми инцидентами использовались методы логистической регрессии и регрессии Кокса. Кроме того, проводили анализ с использованием ROC-кривых и кривых Каплана-Мейера. Сравнили кривые Каплана-Мейера, используя тест на логарифмический ранг. В работе были получены отношения шансов (ОШ) или относительные риски (ОР) с их 95% интервалами достоверности (ДИ), которые приведены в тексте. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. АФК в обследованных группах

Как описано в главе 2, группу контроля составили 62 мужчины без признаков клинических проявлений атеросклероза. Большой возрастной диапазон включенных в эту группу позволил установить связь АФК с возрастом. Эта связь по данным литературы имеет фундаментальное значение и ее подтверждение с использованием оригинального некоммерческого прибора косвенно подтверждает

его валидность. В этой группе АФК коррелировало с возрастом $r = 0,33$, $p = 0,02$, концентрацией общего холестерина $r = 0,40$, $p = 0,01$, и балльной оценкой по шкале риска SCORE1: $r = 0,36$, $p = 0,02$.

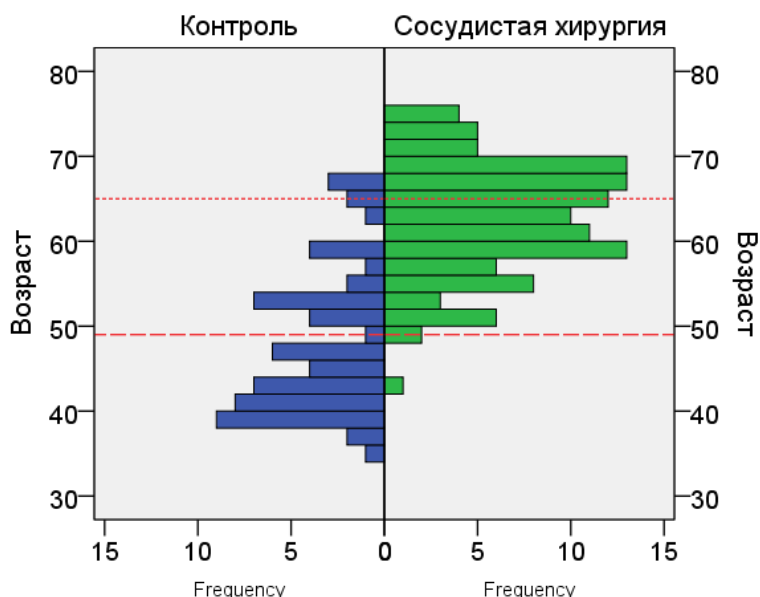


Рисунок 7 – Распределение по возрасту в группе контроля и пациентов с ЗПА.

Красными пунктирными линиями выделен диапазон от 49 до 65 лет, необходимый для формирования сопоставимых по возрасту когорт

Как видно из рисунка 7 распределение по возрасту в группе контроля существенно отличалось от группы ЗПА за счет преобладания пациентов моложе 50 лет. Поэтому для сравнительного анализа было принято решение не использовать пациентов старше 65 лет и моложе 49 лет в обеих группах. Это позволило выровнять обследованных по возрасту, соответственно уменьшилось количество сравниваемых пациентов (таблица 4).

В таблице 4 приведены параметры контрольной группы и части основных групп: ОКС и ЗПА, сопоставимых по возрасту. В группе контроля выявлена значительно меньшая величина АФК по сравнению с основной группой.

Таблица 4 – Основные параметры в обследованных группах

Признаки	Контроль (n = 35) М (SD)	Группа ИБС (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
АДсисст, мм рт.ст.	131,33 (12,91)	129,31 (9,78)	140,40 (19,61)	0,005	0,662	0,036	0,003
АДдиаст, 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

С целью учета основных клинических параметров и событий, сопряженных с негативным прогнозом сердечно-сосудистых исходов по данным литературы [2,7] мы использовали суммарный показатель, выраженный в баллах. ХАН 2 а соответствовала 1 баллу, ХАН 2 б – 2 баллам, ХАН 3-4ст - 3 баллам, перенесенный ОИМ – 1 баллу, СД 2 типа – 1 баллу, инсульт в анамнезе – 1 баллу, стенокардия – 1 баллу, каротидный стеноз более 50% - 1 баллу, ХБП 3 стадии - 1 баллу, возраст 55 – 65 лет соответствовал 1 баллу, старше 65 лет - 2 баллам, ХСН IIА- 1 балл. Среднее значение балльной оценки составило в группе ИБС 4,93 (1,17) в диапазоне 3-11 баллов, в группе ЗПА: 7,57 (1,85) в диапазоне от 4 до 14 баллов (p= 0,03).

Результаты общего и биохимического анализов крови у пациентов

изучаемых групп больных представлены в таблице 5.

Таблица 5. Параметры крови в основных группах

Параметры	ОКС (n=31) М (SD)	Пациенты с ЗПА (n = 122) М (SD)	р-зна- чение
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,73 (0,53)	4,54 (0,64)	0,340
Гемоглобин, г/л	143,84 (16,33)	136,91 (19,49)	0,228
Гематокрит, %	41,88 (3,66)	40,41 (5,92)	0,345
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	231,40 (56,22)	218,49 (71,51)	0,628
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,25 (3,69)	8,35 (2,67)	0,326
СОЭ, мм/час	13,41 (7,67)	16,58 (15,07)	0,840
Биохимические параметры			
Тропонин I, нг/мл	4,74 (13,58)	2,51 (7,53)	0,065
Тропонин I, нг/мл *	0,14 (0,01; 1,31)	0,01 (0,00; 1,12)	
СК-МВ, ед/л	51,37 (86,81)	40,84 (45,29)	0,929
СК-МВ, ед/л *	22,45 (12,48; 37,40)	21,70 (14,43; 54,63)	
КФК общ, ед/л	518,94 (858,85)	944,33 (2108,89)	0,793
КФК общ, ед/л *	166,70 (108,60; 586,35)	186,00 (103,00; 1041,50)	
Холестерин, ммоль/л	5,30 (2,10)	5,02 (1,22)	0,637
ХЛВП, ммоль/л	1,11 (0,24)	1,15 (0,26)	0,440
ХЛНП, ммоль/л	3,30 (1,01)	3,13 (0,99)	0,824
Триглицериды, ммоль/л	1,68 (0,86)	1,76 (0,84)	0,168
АЛАТ, ед/л	27,24 (13,67)	25,65 (20,14)	0,077
АЛАТ, ед/л *	23,00 (18,00; 34,65)	19,00 (14,10; 32,00)	
АСАТ, ед/л	57,88 (78,25)	27,86 (23,37)	<0,001

АСАТ, ед/л *	35,40 (23,45; 59,75)	22,10 (15,50; 32,00)	
Креатинин, мкмоль/л	95,96 (18,22)	105,99 (31,07)	0,028
Мочевина, ммоль/л	6,38 (1,75)	6,49 (2,87)	0,608
СКФ, мл/мин	75,46 (14,54)	69,32 (18,15)	0,047

Примечание: СК-МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы; КФК-креатинфосфокиназа общая; ХЛВП-холестерин липопротеинов высокой плотности; ХЛНП-холестерин липопротеинов низкой плотности; АЛАТ-аланинаминотрансфераза; АСАТ-аспартатаминотрансфераза; СКФ-скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ; * – признаки со значительной асимметрией и скосом вправо дополнительно охарактеризованы медианой и квантилями: Me (Q1; Q3).

В основной выборке была обнаружена положительная связь между параметром АФК и набранными баллами по клинико-прогностической шкале $r = 0,36$, $p < 0,001$, отрицательные корреляции получены с концентрацией гемоглобина $r = -0,2$, $p = 0,038$, гематокрита $r = -0,25$, $p = 0,008$. Из качественных признаков АФК обнаруживал связь с ХАН $r = 0,23$, $p = 0,013$ и перенесенными операциями на артериях нижних конечностей: $r = 0,3$, $p = 0,002$.

Данные ЭхоКГ пациентов основных групп представлены в таблице 6.

Ни один из перечисленных в таблице 6 параметров ЭХОКГ не имел достоверных отличий в основных группах. Следует отметить значительное увеличение индексируемой массы миокарда за счет гипертрофии МЖП и ТЗСЛЖ в обеих группах, что свидетельствует о концентрической гипертрофии ЛЖ и соответствует 2 стадии гипертензивного сердца с учетом высокой частоты АГ (таблица 2). Тей индекс также был выше верхней границы нормы (0,42), отражая преимущественно диастолическую дисфункцию левого желудочка, что также подтверждается низким средним параметром E' , нижний уровень референтного значения для которого 10 см/с. Следует также отметить, что СРПВ в группе ОКС

составила 9,51(1,99) м/с , не отличаясь от параметра в группе ЗПА: 9,65(2,47) м/с, $p=0,159$.

Таблица 6. Параметры ЭхоКГ в основных группах

Параметры	ОКС (n = 31) М (SD)	Пациенты с ЗПА (n = 122) М (SD)	р-зна- чение
КДРЛЖ, мм	51,73 (5,18)	49,81 (5,74)	0,128
КСРЛЖ, мм	34,42 (5,37)	32,75 (5,38)	0,269
ТМЖПд, мм	13,27 (2,72)	13,96 (3,15)	0,172
ТЗСЛЖд, мм	11,65 (1,65)	12,01 (2,47)	0,369
ФД, %	33,31 (6,30)	33,30 (5,98)	0,696
ИММЛЖ, г/м ²	133,82 (33,36)	129,35 (32,15)	0,990
ЛП, мм	42,31 (5,61)	42,68 (6,05)	0,555
Аорта, мм	36,61 (4,99)	35,68 (5,15)	0,602
ФВЛЖ, %	57,77 (9,26)	55,59 (8,23)	0,437
Е, м/с	0,68 (0,21)	0,67 (0,16)	0,952
А, м/с	0,76 (0,17)	0,75 (0,18)	0,979
Е/А	0,96 (0,39)	0,90 (0,35)	0,283
S', см/с	7,01 (1,40)	7,86 (2,00)	0,179
Е', см/с	8,18 (3,08)	8,84 (2,61)	0,363
А', см/с	10,43 (2,56)	10,59 (2,30)	0,503
Tei индекс	0,60(0,16)	0,58(0,11)	0,667

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер; ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ФД – фракция укорочения диаметра левого

желудочка; ИММлж – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП – диаметр левого предсердия; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е – скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу; А – скорость трансмитрального потока в систолу предсердий; S' – систолическая скорость движения кольца митрального клапана; E' – скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу; A' – в фазу систолы предсердий.

3.2. Связь АФК с факторами риска и параметрами ремоделирования ССС

Нами обнаружены парные корреляции АФК с инструментальными параметрами ремоделирования ССС. Прежде всего, следует отметить взаимосвязь с индексом коронарных стенозов, отмеченную как в группе с ОКС, так и в объединенной группе : ОКС+ЗПА (рисунок 8, 9). Очевидно, в определенной степени это наблюдение подтверждается и зависимостью АФК от ХЛПНП, ввиду известного влияния этого биомаркера на атерогенез (рисунок 10, 11).

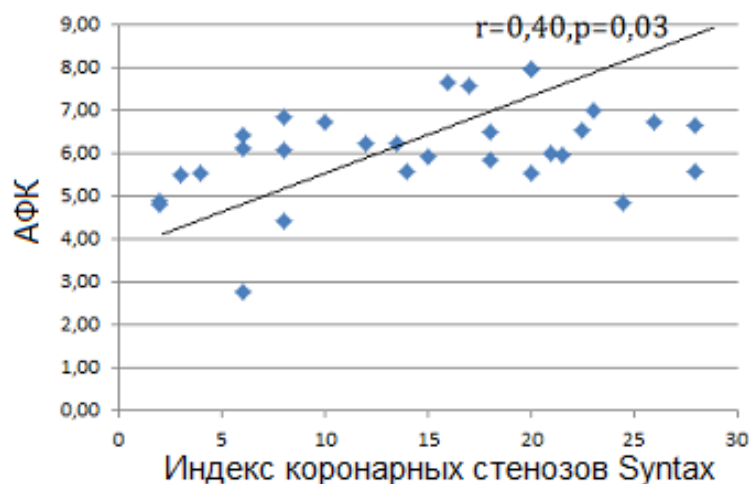


Рисунок 8. Корреляция АФК и индекса коронарных стенозов Syntax в группе пациентов с ОКС

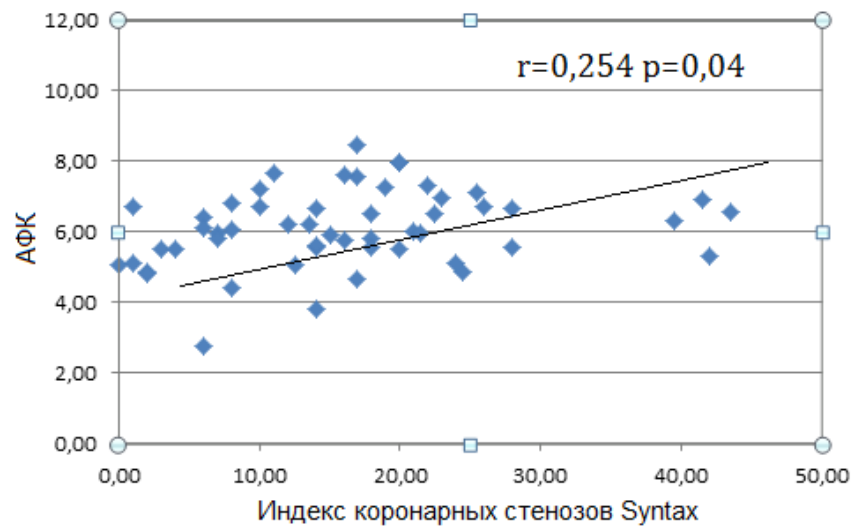


Рисунок 9. Корреляция АФК и индекса коронарных стенозов Syntax в группах ОКС и ЗПА

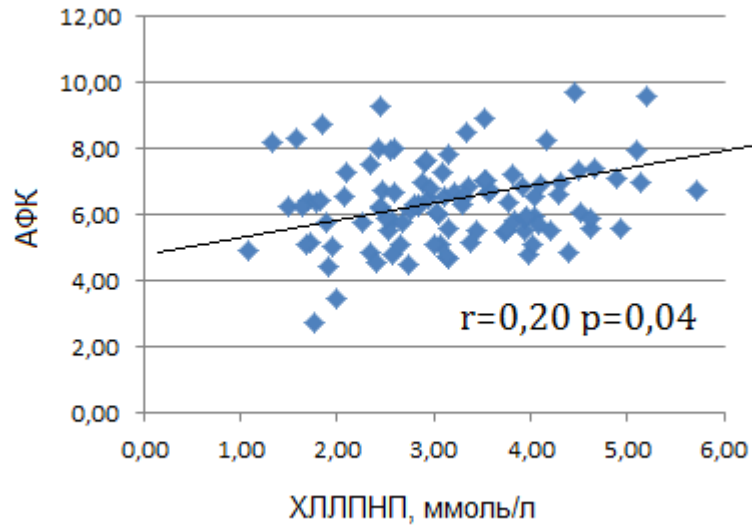


Рисунок 10. Корреляция АФК с параметром ХЛЛПНП в объединенной группе ОКС и ЗПА

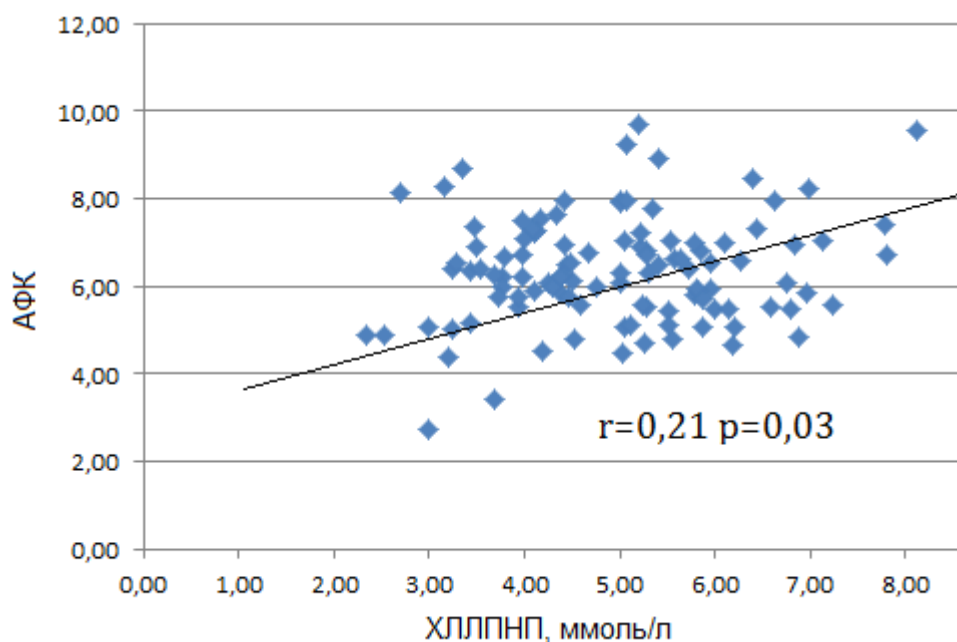


Рисунок 11. Корреляция АФК с параметром общего холестерина в объединенной группе ОКС и ЗПА

Значимость связи между оценкой клинико-прогностической шкалы в баллах и параметром АФК (см. рисунок 12) важна, потому что клинический профиль пациентов основных групп был разнообразным: высока распространенность мультифокального атеросклероза и полиморбидности. В связи с этим мы применили оценочную шкалу с целью комплексной оценки здоровья каждого пациента, с использованием параметров, которые доказанно влияют на его прогноз. Балльная оценка клинико-прогностической шкалы связана положительной связью и с СРПВ: $r = 0,36$, $p=0,04$ (рисунок 13).

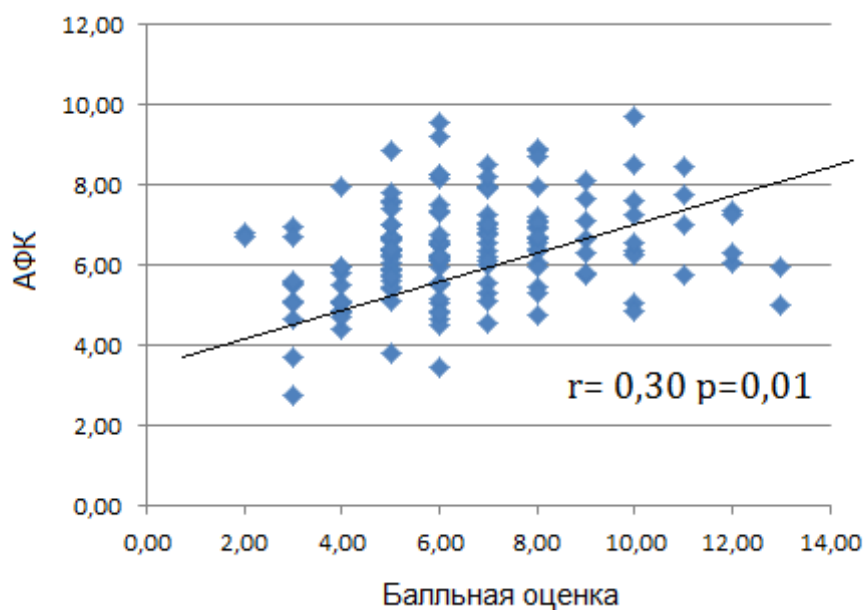


Рисунок 12. Корреляция балльной оценки клинико-прогностической шкалы с параметром АФК

Параметр АФК продемонстрировал связь со стадиями ХАН $r = 0,23$, $p = 0,013$ и операциями на артериях нижних конечностей в анамнезе: $r = 0,3$, $p = 0,002$. Факт перенесенных операций отражает тяжесть обструкции артериального кровотока.

Следует отметить отрицательные корреляции полученные с концентрацией гемоглобина $r = -0,2$, $p = 0,038$, гематокрита $r = -0,25$, $p = 0,008$. Вероятно, пациенты изучаемого профиля с признаками анемии имеют худший прогноз и клиническую тяжесть состояния, независимо от причин анемии.

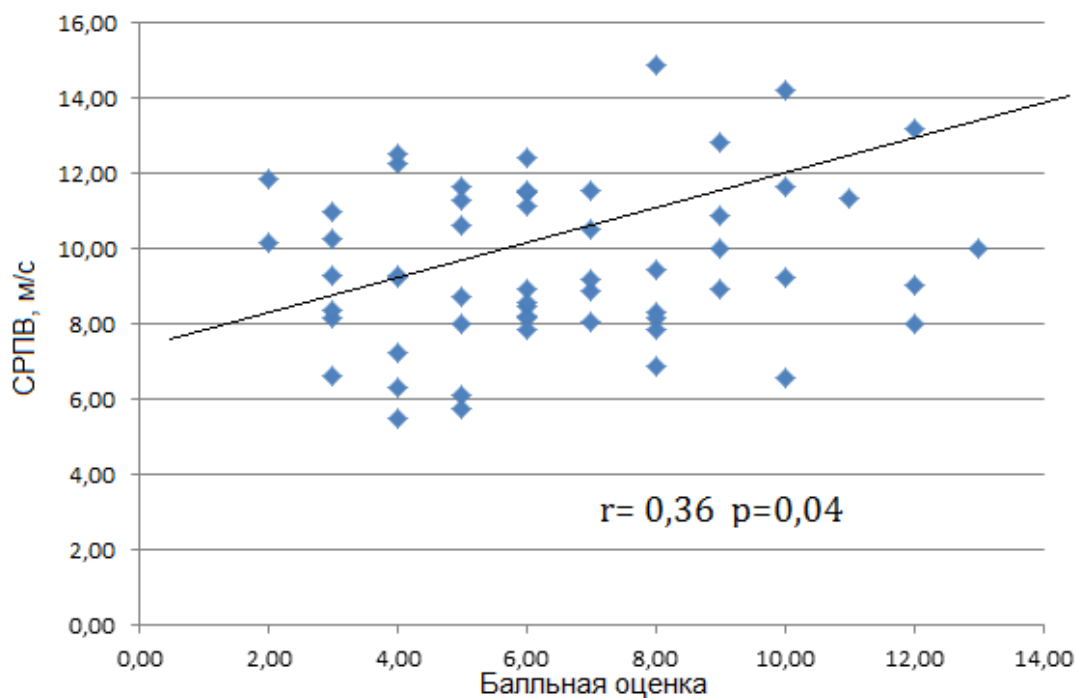


Рисунок 13. Корреляция балльной оценки(х) клинико-прогностической шкалы с параметром СРПВ(у)

Необходимо отметить, что мы использовали клинико-прогностическую шкалу, которая продемонстрировала множество статистически значимых связей с существенными количественными биохимическими и инструментальными показателями (таблица 7). Эти взаимосвязи не случайны и логичны с точки зрения патогенеза ССЗ. Например, снижение эритроцитов обратно соотносилось с клинической тяжестью, а концентрация моноцитов – прямо коррелировал с ней. Известно, что моноциты трансформируются в макрофаги, которые участвуют в формировании липидного ядра атеросклеротической бляшки, выступая скавенджерами липидов низкой плотности. Не вызывает удивления корреляции с креатининемией и снижением СКФ. На таких данных базируется концепция хронической болезни почек. Тяжесть клинического состояния была в обратных соотношениях с ИМТ, окружностью талии, что легко объясняется катаболическими процессами, особенно свойственными ХАН. ЭХОКГ параметры, отражающие ГЛЖ (ТМЖП; ТЗС; ММЛЖ; ЛП) также были связаны с балльной

оценкой тяжести, также как и сниженная подвижность латерального кольца митрального клапана, отражающая систолическую глобальную функцию левого желудочка.

Таблица 7. Статистически значимые парные корреляции клинико-прогностической тяжести (выраженные в баллах)

Параметр	Парная корреляция (r)	p-значение
Возраст	0,25	0,008
АФК	0,356	<0,001
СРПВ	0,407	0,019
Эритр	-0,195	0,040
Моноц	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
ММЛЖ	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.

Важные параметры ремоделирования артерий - СРПВ, увеличение которой соответствует медиакальцинозу, с которым связана жесткость центральной аорты и ЛПИ, уменьшение которого свидетельствует о стенозировании артерий нижних конечностей, также коррелировали с баллами клинико-прогностической шкалы. очкового комплекса ЭКГ.

Среди параметров ЭХОКГ наибольший интерес вызывают те, что характеризуют систолическую и диастолическую функции левого желудочка. Такой интегральный параметр был предложен Тей в 1995г [75]. Это по сути фазовый параметр, представляющий отношение периода изгнания к суммарному периоду фаз изгнания и фаз систолического и диастолического напряжения. В последующем были собраны доказательства в отношении валидности этого параметра, увеличение которого соответствовало выраженности как диастолических, так и систолических расстройств.

В нашей работе у пациентов с ОКС индекс Тей имел статистически значимые корреляции с возрастом $r=0,51$; с ХЛПВП $r=-0,46$; СКФ $r=-0,475$; ЛП $r=0,51$, ФВлж $r=-0,44$; E/A $r=-0,43$; S' $r=-0,59$; Am $r=0,4$. Эти взаимосвязи следует разделить на те, которые отражают морфофункциональные параметры сердца и другие. Взаимосвязь с возрастом закономерна, поскольку старение приводит к диастолическим изменениям по своей направленности мало отличимой от СС патологии. Эту мысль подтверждают корреляции с увеличением диаметра левого предсердия, увеличением механической волны А, уменьшения соотношения трансмитрального потока пиков Е и А. Не удивляет и отрицательная взаимосвязь индекса Тей с фракцией выброса левого желудочка и скоростью систолического

движения кольца митрального клапана, поскольку оба они отражают сократимость левого желудочка.

3.3. Прогностическая модель исходов у пациентов с периферическим атеросклерозом

За время наблюдения в группе ЗПА произошло 7 смертельных исходов, 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 %), эмболэктомия из артерий конечностей выполнена у 2. Инсульты за время наблюдения перенесли 2 (2 %) пациента.

Единственной кумулятивной конечной точкой (ККТ) в нашем исследовании выбрана: общая смертность/сердечно-сосудистые события, требующие госпитализации. Для изучения факторов, связанных с возникновением ККТ, проводилось изучение частот распределения клинических синдромов и состояний с помощью таблиц сопряженности и оценка их различий в группах методом хи-квадрат (χ^2). Среди факторов, перечисленных в таблице 8, не оказалось статистической связи с наступлением исходов.

Тем не менее, прямые статистические связи кумулятивной конечной точки (ККТ): смертность/госпитализации выявлены с АФК кожи, ХСН, перенесенными после выписки операциями, осложнениями операций, выполненных на артериях нижних конечностей, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) (таблицы 9–13).

Таблица 8. Категориальные факторы, не связанные с кумулятивной конечной точкой

Клинические состояния и синдромы	Назначенные препараты
Нестабильная стенокардия	Ингибиторы превращающего фермента
Стабильная стенокардия	Блокаторы рецепторов к АГ2
Сахарный диабет 2 типа	В-блокаторы
Атеросклероз БЦС	АСК
Коронарография	Амлодипин
Стентирование коронарных артерий	Статины
Гипертоническая болезнь	Нитраты
Инфаркт миокарда	Тикагрелор
инфаркт миокарда в анамнезе	Клопидогрел
Курение; алкоголь	Пероральные антикоагулянты
Бляшка сонных артерий	
Операции на сонных артериях	
Хроническая артериальная недостаточность	
ОНМК в анамнезе	
Перенесенный КОВИД-19	
Стационарное лечение КОВИД-19	

Таблица 9. Уровень АФК у пациентов с наличием или отсутствием кумулятивной конечной точки

АФК	Без ККТ	Наличие ККТ
<6,4	38 (58%)	18 (38%)
>6,4	27 (42%)	29 (62%)

χ^2 (df=1, n=112)=3,666; p=0,056; χ^2 Likelihood Ratio = 4,469, p=0,035 ; ТКФ: p=0,055

Таблица 10. Стадия ХСН у пациентов с наличием или отсутствием кумулятивной конечной точки

ХСН, стадия	Без ККТ	Наличие ККТ
0	20 (40%)	22 (47%)
I	36 (55%)	16 (34%)
IIA	3 (5%)	8 (17%)

$\chi^2(df=3, n=112)=8,628; p=0,0035$

Таблица 11. Операции после выписки у пациентов с наличием или отсутствием кумулятивной конечной точки

Операции после выписки	Без ККТ	Наличие ККТ
Не было	60 (92%)	24 (51%)
Были	5 (8%)	23 (49%)

$\chi^2(df=1, n=112)=22,596; p<0,001, \text{ТКФ: } p<0,001$

Таблица 12. Наличие осложнений в операциях на нижних конечностях у пациентов с наличием или отсутствием кумулятивной конечной точки

Осложнения операций на нижних конечностях	Без ККТ	Наличие ККТ
Не было	25 (89%)	17 (63%)
Были	3 (11%)	10 (37%)

$\chi^2(df=1, n=112)=3,919; p=0,048, \text{ТКФ: } p=0,029$

Таблица 13. ОНМК после выписки у пациентов с наличием или отсутствием кумулятивной конечной точки

ОНМК после выписки	Без ККТ	Наличие ККТ
Не было	65 (100%)	41 (87%)
Было	0	6 (13%)

$\chi^2(df=1, n=112)=6,430; p=0,011; \text{ТКФ } p=0,004$

Антропометрические показатели, оценка состояния артерий и данные ЭКГ в зависимости от наличия или отсутствия кумулятивной конечной точки представлены в таблице 14. Такие параметры как возраст, масса тела и ИМТ, окружности талии и бедер, а также их соотношение, величина АД не отличались. У больных с госпитализациями или смертью выявлены более высокий уровень АФК и угол α в ЭКГ.

Таблица 14. Антропометрические и инструментальные параметры в зависимости от наличия или отсутствия ККТ у пациентов с ЗПА

Параметры	Без ККТ, М (SD), n=65	Наличие ККТ, М (SD), n=47	р-значе- ние
Возраст, лет	62,14 (6,24)	62,30 (7,42)	0,892
Баллы по шкале	6,66 (2,06)	6,98 (2,36)	0,650
Вес, кг	84,03 (16,11)	84,64 (15,42)	0,829
Окружность талии, см	104,83 (10,47)	103,00 (9,39)	0,558
Окружность бедер, см	100,83 (7,28)	100,00 (6,60)	0,851
Соотношение талия/бедра	1,04 (0,06)	1,03 (0,07)	0,483
ИМТ, кг/м ²	28,01 (4,24)	28,08 (5,05)	0,827
Стаж курения, лет	34,41 (13,81)	35,62 (12,76)	0,792
АДс	139,38 (18,99)	140,83 (21,34)	0,834
АДд	79,51 (8,91)	79,15 (9,83)	0,969
Дополнительные инструментальные параметры			
АФК, отн.ед.	6,17 (1,13)	6,97 (1,25)	0,002
СРПВ, м/с	9,62 (2,65)	9,69 (2,32)	0,759
ЛПИ слева	0,54 (0,27)	0,60 (0,25)	0,885
ЛПИ справа	0,38 (0,15)	0,71 (0,26)	0,083
Syntax индекс	18,58 (13,47)	18,65 (13,20)	0,869

Параметры ЭКГ			
RR, с	0,823 (0,136)	0,808 (0,098)	0,609
PQ, с	0,157 (0,028)	0,159 (0,021)	0,721
Угол а	34,57 (38,65)	54,76 (39,10)	0,006
QRS, с	0,095 (0,013)	0,101 (0,019)	0,114
QTс, мс	418,11 (26,99)	416,53 (43,16)	0,950
Sv ₁ +Rv ₅ , мм	21,41 (7,34)	20,13 (7,71)	0,320
RaVL, мм	4,20 (2,17)	3,22 (2,54)	0,173

Результаты общего анализа крови у больных с ЗПА с наличием и отсутствие кумулятивной конечной точки были статистически сопоставимы (таблица 15). У всех пациентов был в среднем нормальный уровень гемоглобина и гематокрита, отсутствовали существенные сдвиги в лейкоцитарной формуле.

Таблица 15. Показатели общего анализа крови в зависимости от наличия или отсутствия ККТ среди пациентов с ЗПА

Параметры	Без ККТ, М (SD), n=65	Наличие ККТ М (SD), n=47	р-значение
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,55 (0,66)	4,54 (0,63)	0,962
Гемоглобин, г/л	138,23 (19,07)	135,19 (20,09)	0,527
Гематокрит, %	40,80 (5,67)	39,83 (6,31)	0,521
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	218,61 (72,69)	218,33 (70,84)	0,868
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,20 (2,62)	8,53 (2,76)	0,713
СОЭ, мм/ч	15,39 (13,45)	18,59 (17,60)	0,478
СОЭ, мм/ч*	11,50 (6,00; 21,25)	11,00 (7,00; 24,00)	
Лимфоциты, %	25,61 (12,58)	27,60 (7,65)	0,417
Лимфоциты, %*	26,25 (17,88; 36,13)	26,00 (21,70; 34,90)	

Нейтрофилы п/я, %	0,50 (1,04)	0,80 (2,11)	0,752
Нейтрофилы п/я, % *	0,00 (0,00; 0,25)	0,00 (0,00; 1,00)	
Нейтрофилы с/я, %	62,59 (11,45)	61,46 (8,57)	0,627
Нейтрофилы с/я, %*	63,00 (53,23; 69,08)	61,20 (56,65; 66,10)	
Эозинофилы, %	1,95 (2,30)	2,36 (2,16)	0,212
Эозинофилы, %*	1,20 (0,00; 2,85)	2,00 (0,90; 2,75)	
Базофилы, %	0,21 (0,33)	0,29 (0,35)	0,333
Базофилы, %*	0,00 (0,00; 0,30)	0,10 (0,00; 0,60)	
Моноциты, %	6,09 (3,03)	7,25 (2,60)	0,207
Моноциты, %*	6,55 (4,00; 8,00)	6,70 (5,30; 9,10)	

Примечание: * показатели с скошенной вправо формой распределения, для них приведены медиана и квартили

По данным биохимического анализа крови у пациентов с госпитализациями был более низкий уровень ТГ и мочевины и более высокий – глюкозы (таблица 16). Активности сердечных и печеночных ферментов, а также тропонин I статистически значимых отличий не имели.

Таблица 16. Показатели биохимического анализа крови в зависимости от наличия или отсутствия ККТ среди пациентов с ЗПА

Параметры	Без ККТ, М (SD), n=65	Наличие ККТ, М (SD, n=47)	р-зна- чение
Тропонин I, нг/мл	3,44 (9,63)	1,37 (3,99)	0,567
Тропонин I, нг/мл*	0,010 (0,002; 1,274)	0,010 (0,002; 0,110)	
СК-МВ, Ед/л	42,62 (48,58)	39,05 (44,30)	0,677
СК-МВ, Ед/л *	24,60 (13,35; 60,08)	19,30 (14,65; 64,05)	
КФК общ, Ед/л	589,58 (681,19)	1395,83 (3109,69)	0,978
КФК общ, Ед/л *	261,25 (113,43; 867,75)	186,00 (91,00; 1294,00)	

Холестерин, ммоль/л	4,91 (1,25)	5,18 (1,17)	0,352
ХЛВП, ммоль/л	1,11 (0,21)	1,19 (0,31)	0,212
ХЛНП, ммоль/л	2,96 (1,01)	3,35 (0,95)	0,131
Триглицериды, ммоль/л	1,93 (0,92)	1,54 (0,68)	0,037
АЛАТ, Ед/л	23,42 (15,75)	28,82 (25,04)	0,624
АЛАТ, Ед/л *	19,00 (14,13; 32,00)	19,00 (14,10; 33,10)	
АСАТ, Ед/л	28,98 (25,91)	26,27 (19,50)	0,522
АСАТ, Ед/л *	23,50 (16,08; 32,00)	18,80 (14,00; 34,70)	
Глюкоза, ммоль/л	5,56 (2,13)	6,64 (2,36)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	108,73 (33,81)	102,49 (27,17)	0,332
Мочевина, ммоль/л	6,86 (2,92)	6,00 (2,35)	0,045
СКФ, мл/мин	67,83 (18,97)	71,26 (17,06)	0,476

Примечение: * показатели со скошенной вправо формой распределения, для них приведены медиана и квантили.

Показатели ЭхоКГ в изучаемых группах оказались статистически сопоставимыми (таблица 17) за исключением пика А, который был выше у пациентов с последующими госпитализациями или смертями.

Таблица 17. Параметры ЭХОКГ в зависимости от наличия или отсутствия ККТ среди пациентов с ЗПА

Параметры	Без ККТ, М (SD), n=65	Наличие ККТ, М (SD), n=47	р-значение
КДР ЛЖ, мм	49,80 (5,25)	49,81 (6,39)	0,982
КСР ЛЖ, мм	32,90 (5,53)	32,55 (5,25)	0,762
ТМЖПд, мм	13,39 (2,97)	14,71 (3,27)	0,101
ТЗСЛЖд, мм	11,79 (2,26)	12,32 (2,74)	0,696
Фуд, %	33,58 (6,04)	32,88 (6,00)	0,367
ММЛЖ, г/м ²	124,77 (30,86)	135,55 (33,32)	0,329

ЛП,мм	42,10 (5,08)	43,42 (7,13)	0,523
Аорта,мм	35,68 (5,53)	35,68 (4,71)	0,963
ФВ,%	55,71 (8,54)	55,42 (7,96)	0,597
Е,м/с	0,69 (0,15)	0,64 (0,16)	0,368
А,м/с	0,69 (0,13)	0,82 (0,20)	0,010
Е/А	0,95 (0,33)	0,82 (0,37)	0,065
С', м/с	7,89 (1,88)	7,83 (2,18)	0,842
Е' lat, м/с	9,53 (2,87)	8,11 (2,14)	0,163
А' lat, м/с	10,63 (2,19)	10,56 (2,48)	0,866
Теі индекс	0,556 (0,102)	0,609 (0,121)	0,176
ТИМ справа,мм	1,09 (0,18)	1,08 (0,14)	0,800
ТИМ слева,мм	1,09 (0,18)	1,09 (0,13)	0,926
Стенозы ОСА справа	40,22 (18,01)	40,80 (9,52)	0,278
Стенозы ВСА справа	65,03 (22,06)	58,83 (18,71)	0,231
Стенозы ОСА слева	43,45 (13,99)	41,50 (14,02)	0,440
Стенозы ВСА слева	55,20 (19,12)	64,91 (23,70)	0,239

В таблице 18 приведена частота принимаемых основных сердечно-сосудистых препаратов. Эти данные получены методом опроса, который проводился по единой методике по анкете, в которой требовалось назвать те препараты, который пациент принимает постоянно. Суммарно иАПФ принимали только в 55 % случаев. Это явно недостаточно, учитывая хотя бы распространенность АГ на уровне 90 %. Хотя гипотензивный эффект у них мог быть достигнут селективными брадикардическими β -адреноблокаторами, которые принимали 48 % пациентов. Очевидно, такое частое назначение было связано с перенесенным ОИМ и сопутствующей ИБС. Следует отметить низкую частоту приема статинов - только у 50%, что подтверждает неоднократные наблюдения

низкой комплаентности к этой группе препаратов в реальной клинической практике, несмотря на хорошо доказанные эффекты в плане уменьшения сердечно-сосудистой летальности и общей смертности, и что не менее важно-частоты ампутаций конечностей на 35-25 % [117]. Из дезагрегантов АСК использовали 76 % пациентов и еще 12 % пользовались другими препаратами этой группы, а также пероральными антикоагулянтами. Учитывая клинический профиль наших пациентов, общая частота использования антитромботических препаратов должна превышать 100 %, учитывая и то, что у ряда пациентов были показания к использованию комбинаций этих средств. Тем не менее, ни один из классов препаратов, перечисленный в таблице не был связан с частотой госпитализации по СС причинам.

Таблица 18. Частота назначения сердечно-сосудистых препаратов и антитромботических средств в группе с ЗПА (n = 122)

Группы, названия препаратов	Пациенты, (n)	%
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	45	40%
Блокаторы рецепторов к ангиотензину 2	17	15%
β-адреноблокаторы	54	48%
Блокаторы кальциевых каналов	25	22%
Статины	56	50%
Нитраты	1	1%
Ацетилсалициловая к-та	85	76%
Тикагрелор	1	1%
Клопидогрел	6	5%
Новые оральные антикоагулянты	7	6%
Диуретики	9	8%

Для прогнозирования вероятности риска госпитализаций и смертей использовали метод множественной логистической регрессии (таблица 19). Применяли пошаговый вариант построения модели с включением предикторов.

Таблица 19. Параметры прогностической модели множественной логистической регрессии в группе ЗПА

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

Общая характеристика модели: $\chi^2=16,4$, $p<0,001$. Исходя из найденной зависимости, вероятность риска повторной госпитализации/смерти может быть рассчитана по формуле:

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

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

АФК – аутофлуоресценция кожи в усл. ед.

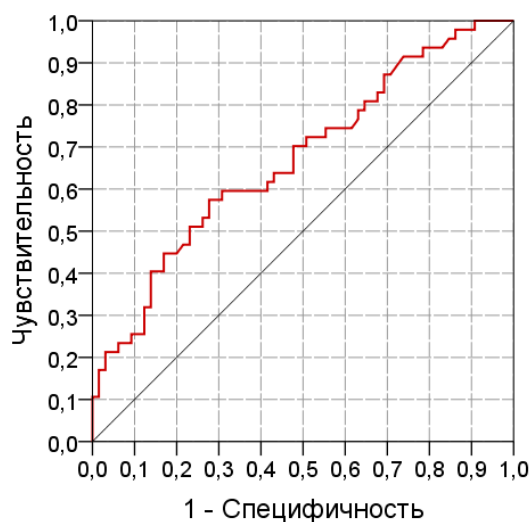
Глюкоза – концентрация глюкозы крови в ммоль/л.

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 (таблица 20) – чувствительность 68 % [95% ДИ: 52,9–80,9%], специфичность 71 % [95% ДИ: 58,2–81,4%] при пороговой вероятности 0,4. Доверительные интервалы для чувствительности и специфичности рассчитаны по методу Клоппера–Пирсона.

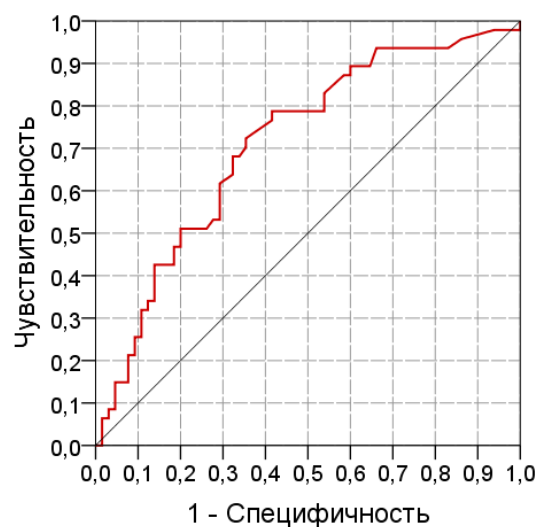
Таблица 20. Качество прогностической модели в группе ЗПА

Наблюдаемые исходы	Прогнозируемые исходы		Процент верных классификаций
	Госпитализации / смертности не было	Госпитализация / смертность была	
Госпитализации /смертности не было	46	19	$46/(46+19)*100\%=$ $= 71\%$ Специфичность
Госпитализация /смертность была	15	32	$32/(15+32)*100\%=$ $=68\%$ Чувствительность

Площадь под ROC-кривой – AUC = 0,76 (95 % ДИ: 0,68–0,84, $p < 0,001$) (рисунок 14).



А)



Б)

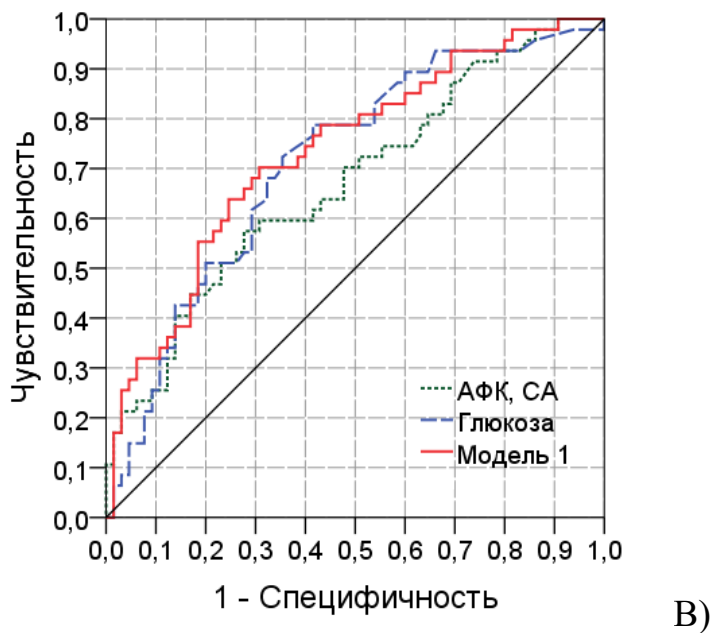


Рисунок 14. ROC-кривые для прогнозирования госпитализации по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и общей смертности АФК (А), глюкоза сыворотки крови (Б), построенной модели 1, все вместе (В)

Также нами учитывался не только сам факт наступления ККТ, но и время до его наступления с использованием иного метода моделирования – множественной (многомерной) регрессии Кокса (таблица 21). Следующие переменные были включены во многомерную регрессию Кокса в качестве независимых предикторов, с указанием относительных рисков: 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 (2 ФК vs 0–1 ФК) – ОР = 2,93 [95% ДИ: 1,35–6,38], $p = 0,007$.

В отличие от логистической модели, ХСН в регрессии Кокса имеет существенное значение, в связи с тем, что у пациентов со 2 ФК госпитализации наступают раньше, хотя их количество имеет только тенденцию к большей частоте в сравнении с 1 ФК.

Иллюстрациями к модели Кокса служат кривые дожития Каплана-Мейера. Параметры глюкозы и АФК в этом анализе были дихотомизированы. Из рисунков 15–17 следует, что влияние АФК и глюкозы на выживаемость по расхождению трендов отмечалось со второго года наблюдения.

Таблица 21 – Параметры множественной регрессионной модели Кокса в группе с ЗПА

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

Кривые Каплана-Мейера, учитывающие данные о наступлении событий и времени до их возникновения, демонстрировали статистически значимо меньшую благоприятность в отношении повышения АФК более 6,4 отн. единиц (рисунок 15) (медианы дожития: 1000 сут и 716 сут), гликемии натощак (медианы дожития: 1054 сут и 716 сут), наличия функционального класса ХСН выше 1 класса (медианы дожития: 1000 сут и 510 сут).

Количество больных с различными исходами в зависимости от уровня АФК, для которых строились кривые выживаемости Каплана-Мейера, а также медианное и среднее время дожития при разном уровне АФК представлены в таблицах 22 и 23.

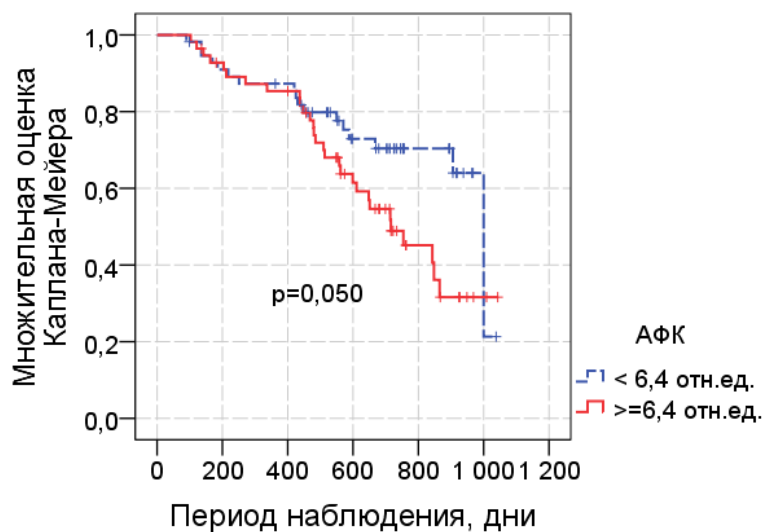


Рисунок 15. Кривые Каплана – Мейера: доля пациентов без событий (ККТ), в зависимости от уровня параметра АФК в группе с ЗПА

Таблица 22. Основные статистические параметры в группе ЗПА в анализе выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от величины АФК

АФК, отн.ед.	Всего, n	Смертность/Госпитализации		Цензурировано (без госпитализаций / смертей)	
		n	%	n	%
АФК < 6,4	56	18	32,1%	38	67,9%
АФК ≥ 6,4	56	29	51,8%	27	48,2%
Итого	112	47	42,0%	65	58,0%

Различия кривых, разделенных по параметру АФК, было статистически значимым в группе ЗПА по логранговому тесту: $\chi^2=3,8; p=0,050$.

Таблица 23 – Медианы и среднее время дожития в группе ЗПА при различном уровне АФК

Параметр	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
АФК,отн.ед. < 6,4	1000,0	38,9	816,0	43,3
АФК,отн.ед. ≥6,4	716,0	89,0	706,1	43,1
Overall	906,0	54,1	760,1	31,5

Кривые Каплана–Мейера в зависимости от концентрации глюкозы крови для событий связанных с госпитализацией и смертностью в группе с ЗПА представлены на рисунке 16. Пациенты с нормальным уровнем глюкозы (до 5,5 ммоль/л) имели более высокий уровень «выживаемости» при сравнении кривых Каплана-Мейера по лог-ранговому тесту: $\chi^2=5,63$, $p=0,018$. Медиана дожития у больных с повышенной концентрацией глюкозы составила 714 сут, а у пациентов с нормальной гликемией не была достигнута (таблица 24).

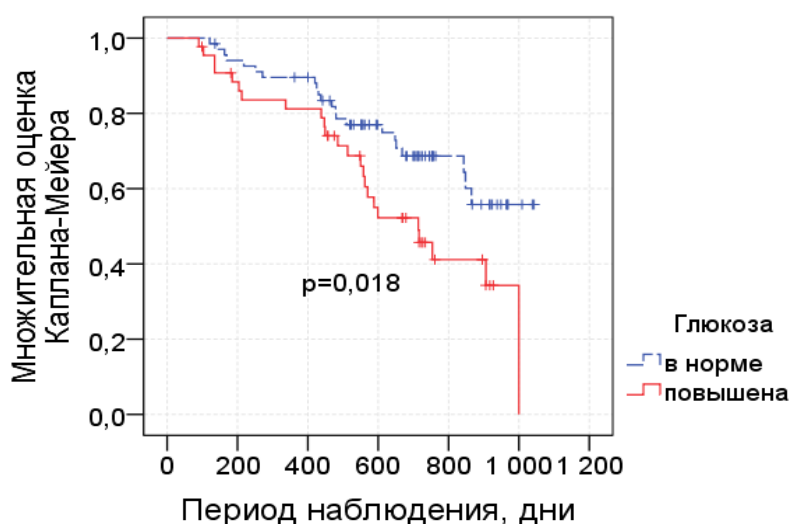


Рисунок 16. Кривые Каплана–Мейера: доля пациентов без событий (ККТ), в зависимости от концентрации глюкозы крови в группе с ЗПА

Таблица 24. Медианы и среднее время дожития в группе ЗПА при различной концентрации глюкозы сыворотки крови

Параметр	Смерть/Госпитализация n (%)	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
Глюкоза в норме	22 (32,4 %)	—	—	822,6	38,9
Глюкоза повышена	25 (56,8 %)	714,0	90,6	671,7	50,3
Итого	47 (100 %)	906,0	54,1	760,1	31,5

Кривые Каплана–Мейера в зависимости от функционального класса ХСН для событий связанных с госпитализацией и смертностью в группе с ЗПА представлены на рисунке 17.

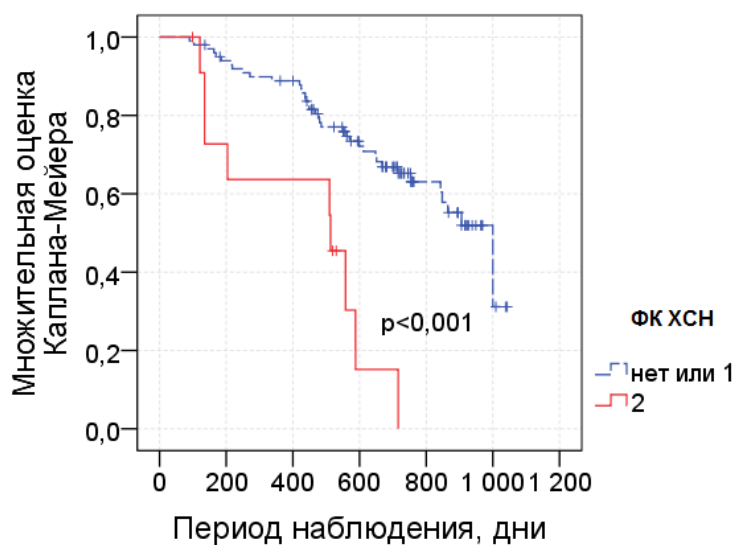


Рисунок 17. Кривые Каплана–Мейера: доля пациентов без событий (ККТ), в зависимости от ФК ХСН в группе с ЗПА

Пациенты без СН или с ее 1 функциональным классом имели более высокий уровень «выживаемости», чем со 2 функциональным классом при сравнении кривых Каплана-Мейера по логранговому тесту: $\chi^2=16,5$, $p<0,001$. Медиана дожития у больных со 2 ФК ХСН составила 513 сут, а у пациентов без ХСН или 1 ФК – 1000 сут (таблица 25).

Таблица 25. Медианы и среднее время дожития в группе ЗПА в зависимости от ФК ХСН

Параметр	Смерть/Госпитализация, n	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
Нет ХСН или ХСН 1 ФК	38	1 000,0	67,9	794,4	31,8
2 ФК ХСН	9	513,0	159,4	429,2	71,8
Итого	47	906,0	54,1	760,1	31,5

3.4. Применимость прогностической модели в группе пациентов, перенесших ОКС.

Из первично обследованных 31 пациента группы ОКС отклик в ходе наблюдения (от 904 до 1050 дней) получен у 27.

В группе пациентов, перенесших ОКС летальных случаев не было. По крайней мере одна госпитализация имела место у 16 (59%) человек; среди них повторной госпитализации подверглись 6 участников исследования. Основным поводом для госпитализаций служило выполнение оперативного лечения - у 12 пациентов. Операция АКШ была проведена 7 (26 %) из этих больных, чрескожное коронарное вмешательство- 4 (15 %), еще 1 пациент подвергся бифуркационному аорто-бедренному шунтированию. В течение всего периода наблюдения летальных исходов в группе ИБС не произошло, при этом было зарегистрировано 2 ОИМ.

Нами также изучена частота принимаемых постоянно препаратов у пациентов группы ИБС в сопоставлении с группой ЗПА. В своей основе список препаратов, применяемых для лечения пациентов с ЗПА и ИБС мало отличим. Однако, своей целью мы ставили оценить комплаентность к основным препаратам, а не корректность их назначения, поскольку изначально лечение назначалось на основе действующих клинических рекомендаций и соответствовало им. Также, в нашу задачу входило оценить факт приема препарата как модификатора прогноза. В группе ИБС статины использовались 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 (точный критерий Фишера 0,052).

Как следует из таблицы 26, частота госпитализаций/смерти в ходе наблюдения в группах с ИБС и пациентов с ЗПА статистически значимо не различались. Частота комбинированной конечной точки составила 23 % в группе ИБС и 18 % в группе ЗПА ($p=0,541$).

Таблица 26. Сравнение комбинированной конечной точки в группах ЗПА и ИБС

Группа	Без ККТ		Наличие ККТ		χ^2	р-значение
	n	%	n	%		
ИБС	13	48 %	14	52 %	2,15	0,541
Пациенты с ЗПА	65	58 %	47	42 %		

По найденным ранее факторам риска (АФК и концентрация глюкозы крови) и коэффициентам логистической регрессии в группе ЗПА мы рассчитали вероятности госпитализаций/смертей в группе ИБС. Затем по рассчитанной вероятности была построена ROC-кривая (рисунок 18). Следует подчеркнуть, что выборка больных ЗПА выступала в роли обучающей для построения матмодели, а выборка больных ИБС – в роли тестовой. Как часто бывает при моделировании и последующей проверке матмоделей на новой выборке, качество прогноза

снижается. Тем не менее, получившаяся ROC-кривая имеет площадь под графиком $AUC=0,802$ (0,085, что статистически значимо отличается от бесполезного классификатора ($p=0,008$)).

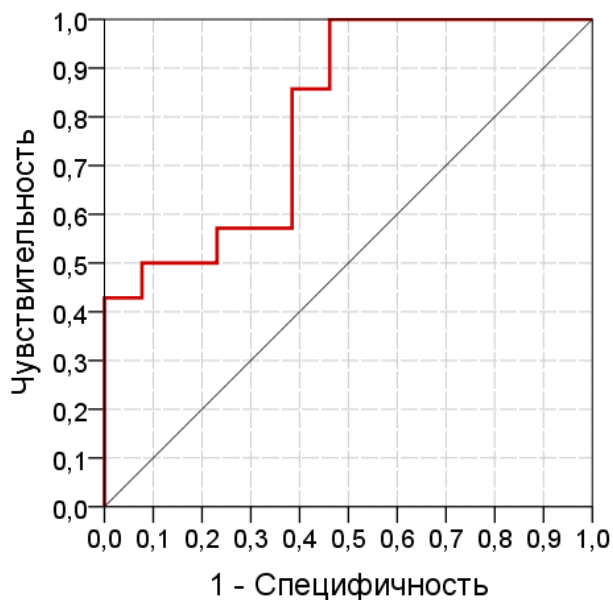


Рисунок 18. ROC-кривая оценной вероятности неблагоприятных событий для пациентов перенесших ОКС

Затем был выполнен анализ выживаемости с помощью кривых Каплана-Мейера для пациентов группы ИБС в зависимости от уровня АФК, глюкозы и ФК ХСН. Похожим образом, что и среди больных ЗПА, показатель АФК прогнозирует неблагоприятные исходы в группе больных ОКС (рисунок 19). Тенденция в частоте ККТ в обсуждаемой группе, по параметру АФК была схожей с той, которая наблюдались в группе ЗПА, однако из-за меньшего размера выборки различия в кривых Каплана Мейера оказались статистически незначимы ($\chi^2=1,3$; $p=0,265$).

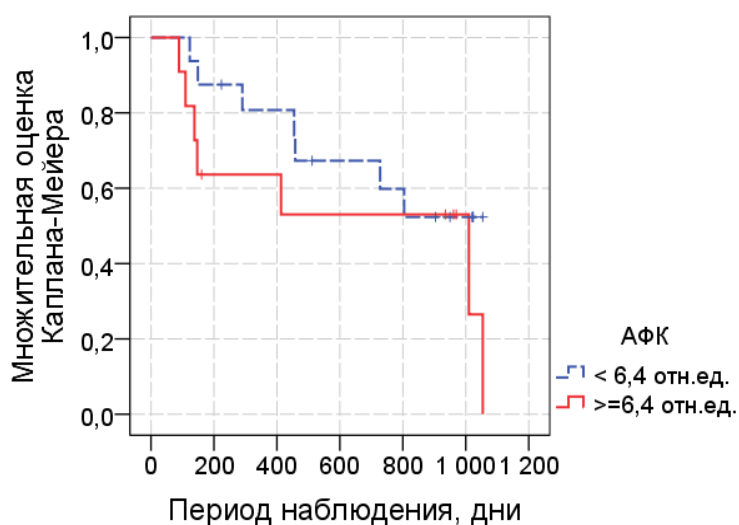


Рисунок 19. Кривые Каплана – Мейера : доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от уровня параметра АФК в группе больных с ОКС

Количество больных ИБС с различными исходами в зависимости от уровня АФК, для которых строились кривые выживаемости Каплана-Мейера, а также медианное и среднее время дожития при разном уровне АФК представлены в таблицах 27 и 28.

Таблица 27. Основные статистические параметры в группе ОКС в анализе выживаемости Каплана-Мейера

АФК ,отн.ед.	Всего, n	Смертность/ Госпитализации		Цензурировано (без госпитализаций / смертей)	
		n	%	n	%
АФК < 6,4	16	7	43,8 %	9	56,3 %
АФК ≥ 6,4	11	7	63,6 %	4	36,4 %
Итого	27	14	51,9 %	13	48,1 %

Таблица 28. Медианы и среднее время дожития в группе ОКС при различном уровне АФК

АФК, отн.ед.	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
АФК < 6,4	—	—	764,3	89,3
АФК ≥ 6,4	1010,0	471,6	635,1	142,5
Итого	1010,0	104,8	712,8	79,6

Результаты анализа выживаемости методом кривых Каплана-Мейера для больных ИБС с различным уровнем гликемии представлены на рисунке 20 и в таблицах 29, 30. Различия кривых Каплана-Мейера по параметру гликемии статистически незначимо по логранговому тесту $\chi^2=2,0$; $p=0,162$.

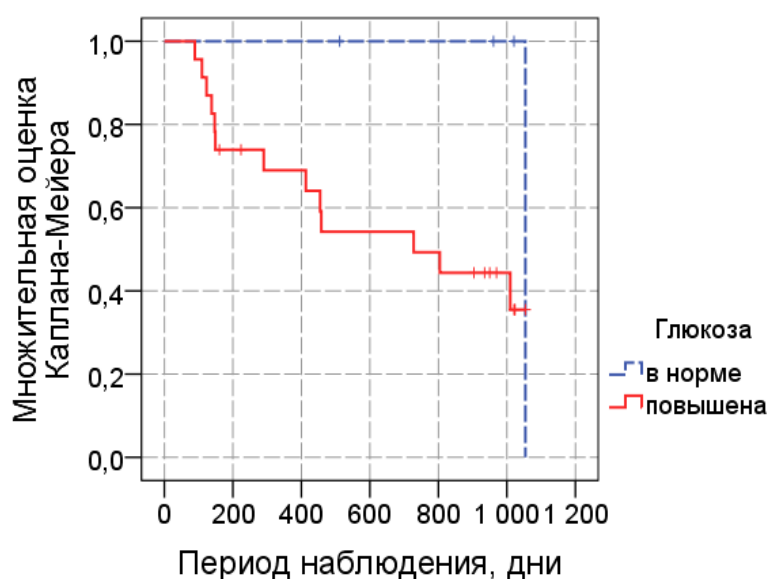


Рисунок 20. Кривые Каплана-Мейера: доля пациентов без событий (ККТ), в зависимости от уровня гликемии среди больных, перенесших ОКС

Таблица 29. Основные статистические параметры в группе ОКС в анализе выживаемости Каплана-Мейера при различном уровне гликемии

Параметр	Всего, n	Госпитализировано		Цензурировано (без госпитализаций / смертей)	
		n	%	n	%
Глюкоза в норме	4	1	25,0 %	3	75,0 %
Глюкоза повышена	23	13	56,5 %	10	43,5 %
Итого	27	14	51,9 %	13	48,1 %

Таблица 30. Медианы и среднее время дожития в группе ОКС при различном уровне гликемии

Параметр	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
Глюкоза в норме	1054,0	—	1054,0	0,0
Глюкоза повышена	728,0	256,7	651,5	84,3
Итого	1010,0	104,8	712,8	79,6

Результаты анализа выживаемости методом кривых Каплана-Мейера для больных ИБС при различных ФК СН представлены на рисунке 21 и в таблицах 31, 32. Выявлены статистически значимые различия кривых Каплана-Мейера в зависимости от ФК ХСН по логранговому тесту $\chi^2=5,2$; $p=0,022$. Худшую выживаемость имели больные со 2 ФК ХСН с медианой дожития 413,0 сут, чем с отсутствием ХСН или 1 ФК с медианой дожития 1 054,0.

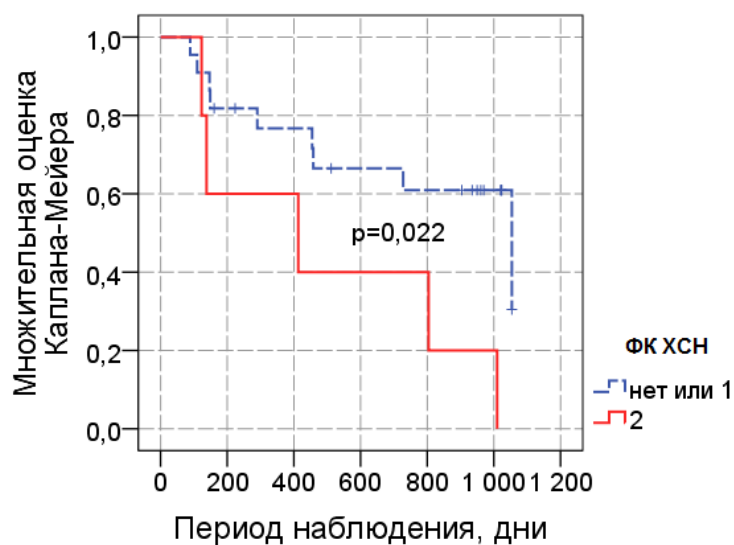


Рисунок 21. Кривые Каплана–Мейера: доля пациентов без событий (ККТ) в зависимости от уровня ФК ХСН в группе ОКС

Таблица 31. Основные статистические параметры в группе ОКС в анализе выживаемости Каплана-Мейера по параметру ХСН

ХСН, Ф К	Всего, n	Госпитализировано		Цензурировано (без госпитализаций / смертей)	
		n	%	n	%
0 или 1 ФК	22	9	40,9 %	13	59,1 %
2 ФК	5	5	100,0 %	0	0,0 %
Итого	27	14	51,9 %	13	48,1 %

Таблица 32. Медианы и среднее время дожития в группе перенесших ОКС при различных ФК ХСН

АФК, отн.ед.	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
АФК < 6,4	1 054,0	237,8	766,6	88,9
АФК ≥ 6,4	413,0	301,2	497,6	177,9
Итого	1 010,0	104,8	712,8	79,6

3.5. Прогностическая модель в общей группе пациентов с периферическим атеросклерозом и с перенесенным ОКС

Ранее нами была построена модель прогноза на основе логистической регрессии в которой использовались параметры пациентов группы ЗПА. В предыдущей главе приведены параметры разработанной модели, протестированные на группе пациентов перенесших ОКС, которая с точки зрения статистического подхода рассматривается как тестовая. Другой тестовой выборкой можно считать объединенную группу пациентов с ЗПА и ИБС. ROC – характеристики всех трех моделей представлены в таблице 33, а визуально на рисунке 22.

Таблица 33 – 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

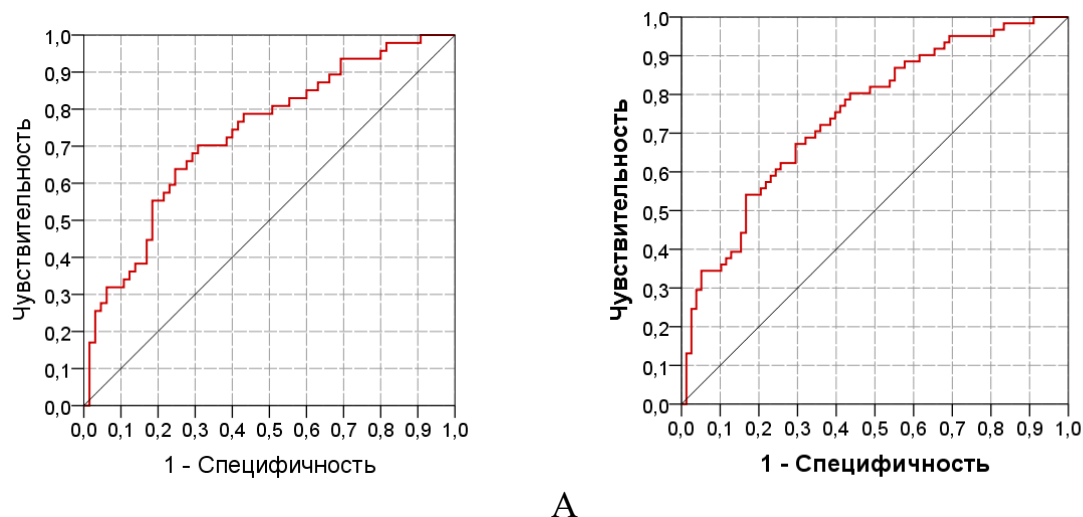


Рисунок 22. А) Качество прогноза повторных госпитализаций/смертности только по группе ЗПА (ROC-кривая); Б) Качество прогноза повторных госпитализаций по группе ЗПА + ОКС (ROC-кривая)

Визуально – модели имеют одинаковое качество, а таблица подтверждает этот вывод. На следующем этапе мы проанализировали кривые выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от уровня АФК и глюкозы, а также функционального класса ХСН в объединенной группе ЗПА + ОКС.

Для пациентов с более высоким уровнем АФК (6,4 отн.ед и выше) выявлена более низкая «выживаемость» (рисунок 23), чем для пациентов с меньшим уровнем АФК ($\chi^2=4,78$, $p=0,029$) с медианами «выживаемости», соответственно 716 сут и 1000 сут (таблицы 34, 35).

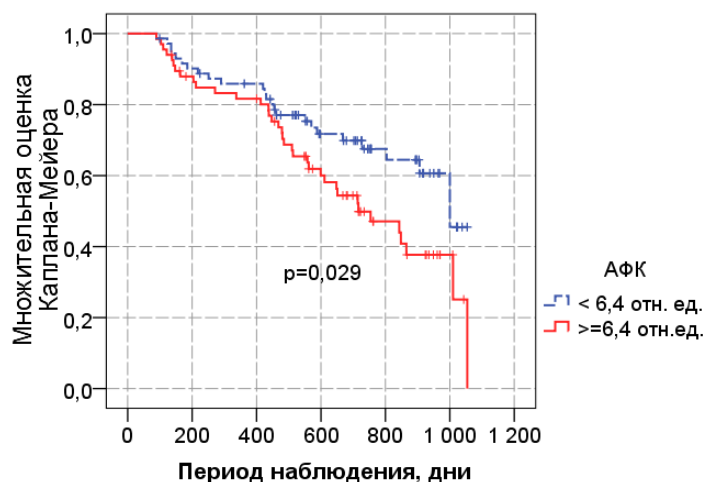


Рисунок 23. Кривые Каплана–Мейера: доля пациентов без событий (ККТ), в зависимости от уровня параметра АФК среди больных общей группы (ЗПА+ОКС)

Таблица 34 – Основные статистические параметры в общей группе (ЗПА+ОКС) в анализе выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от уровня АФК

АФК,отн.ед.	Всего, n	Госпитализировано		Цензурировано (без госпитализаций / смертей)	
		n	%	N	%
АФК < 6,4	72	25	34,7%	47	65,3%
АФК ≥ 6,4	67	36	53,7%	31	46,3%
Итого	139	61	43,9%	78	56,1%

Кривые Каплана–Мейера для комбинированной конечной точки в зависимости от концентрации глюкозы крови представлены на рисунке 24, а их основные характеристики в таблицах 36 и 37.

Таблица 35. Медианы дожития в общей группе (ЗПА+ОКС) в зависимости от уровня АФК

АФК,отн.ед	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
АФК < 6,4	1 000,0	—	813,6	40,4
АФК >=6,4	716,0	105,6	699,2	43,2
Итого	906,0	69,6	757,7	30,1

Как и в группе только с ЗПА, в объединенной выборке выявлена меньшая «выживаемость» у пациентов с уровнем глюкозы крови выше 5,5 ммоль/л, с медианами «выживаемости» 716 сут. против 1054 сут. у пациентов с нормальной гликемией. Различия кривых статистически значимы по логранговому тесту: $\chi^2=7,0$; $p=0,008$.

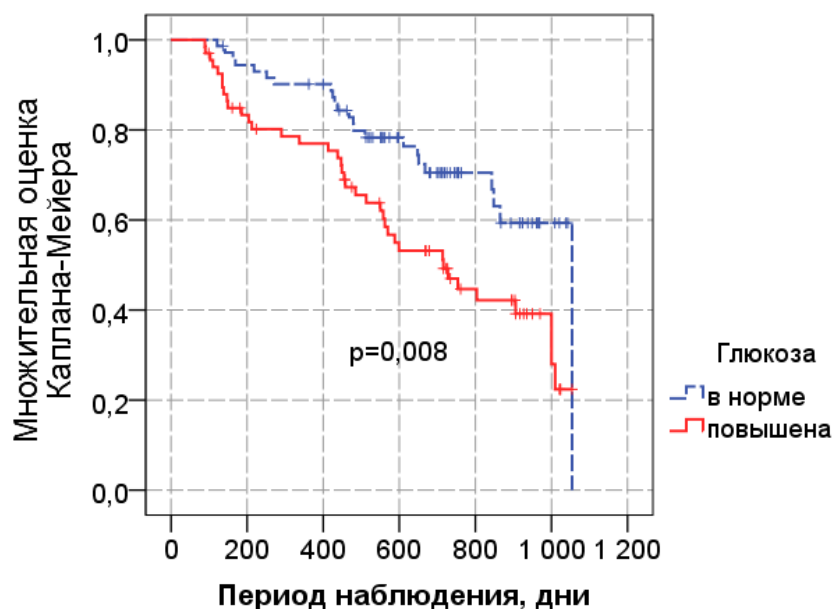


Рисунок 24. Кривые Каплана–Мейера: доля пациентов без событий (ККТ), в зависимости от уровня параметра гликемии среди больных общей группы (ЗПА+ОКС)

Таблица 36. Основные статистические параметры в общей группе (ЗПА+ОКС) в анализе выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от гликемии

Параметр	Всего, n	Наличие ККТ		Цензурировано (без ККТ)	
		n	%	n	%
Концентрация глюкозы в норме	72	23	31,9%	49	68,1%
Концентрация глюкозы повышена	67	38	56,7%	29	43,3%
Итого	139	61	43,9%	78	56,1%

Таблица 37. Медианы и среднее время дожития в общей группе при различном уровне гликемии

Параметр	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
Концентрация глюкозы в норме	1054,0	0,0	843,8	38,6
Концентрация глюкозы повышена	716,0	99,4	672,6	44,5
Итого	906,0	69,6	757,7	30,1

Кривые Каплана–Мейера для комбинированной конечной точки в зависимости от ФК ХСН представлены на рисунке 25, а их основные характеристики в таблицах 38 и 39. Совершенно закономерно в объединенной выборке выявлена меньшая «выживаемость» у пациентов со 2 ФК ХСН по сравнению с ее отсутствием или 1 ФК ХСН. Медианы «выживаемости» составили, соответственно 510 сут. и 1000 сут. Различия кривых Каплана–Мейера

статистически значимо по логранговому тесту: $\chi^2 = 19,8$; $p < 0,001$

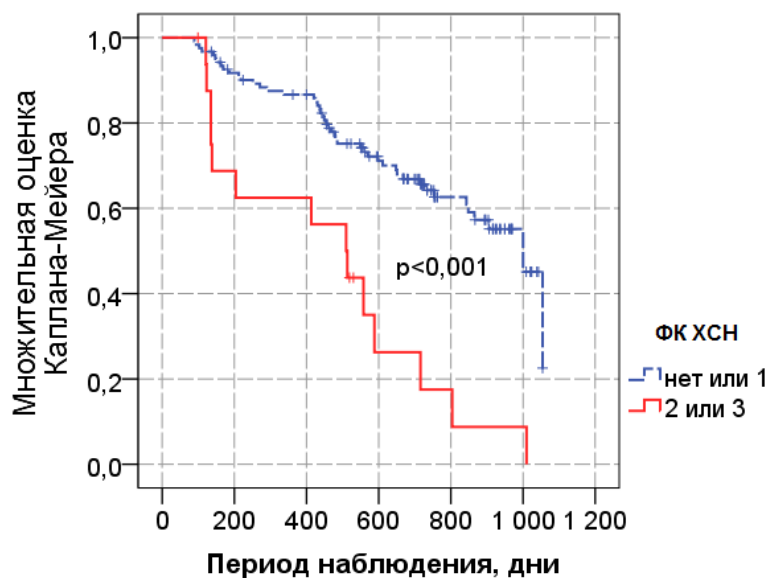


Рисунок 25. Кривые Каплана–Мейера: доля пациентов без событий (ККТ), в зависимости от ФК сердечной недостаточности среди больных общей группы (ЗПА+ОКС)

Таблица 38. Основные статистические параметры в общей группе (ЗПА+ОКС) в анализе выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от ФК ХСН

ХСН, ФК	Всего, n	Наличие ККТ		Цензурировано (без ККТ)	
		n	%	n	%
0 или 1	122	47	38,5%	75	61,5%
2	17	14	82,4%	3	17,6%
Итого	139	61	43,9%	78	56,1%

Таблица 39. Медианы и среднее время дожития в общей группе (ЗПА+ОКС) при различных ФК ХСН

ХСН, ФК	Медиана	Ошибка медианы	Средняя	Ошибка средней
0 или 1	1000,0	35,7	798,8	31,0
2	510,0	100,0	464,9	77,0
Итого	906,0	69,6	757,7	30,1

Таким образом, получены доказательства участия АФК наряду с гликемией в прогнозе общей смертности и госпитализаций, необходимость в которых возникает в связи с СС осложнениями или необходимостью проведения оперативного лечения. Определенные ограничения дизайна этого проспективного наблюдения связаны с тем, что потребность в оперативном лечении и факт его проведения не могут быть оценены как эквиваленты. Однако, использование именно кумулятивной конечной точки позволяет уменьшить ошибку связанную с этим обстоятельством.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Методологически, наше исследование разделено на два этапа, первый из которых представлен кроссекционным. В его задачу входило установление различий между группами мужчин, сопоставимых по возрасту и выявление взаимосвязей АФК с основными параметрами и признаками ремоделирования СС системы. Мы не имели возможности исследовать пациентов контрольной группы также подробно, как пациентов основных групп, поскольку пользовались результатами первого этапа диспансерного осмотра у них. Наряду с существенно меньшей величиной АФК в контрольной группе, нами установлены прямые корреляции этого параметра с возрастом: $r = 0,33$, $p = 0,02$, концентрацией ОХС: $r = 0,40$, $p = 0,01$ и балльной оценкой по шкале SCORE-1: $r = 0,36$, $p = 0,02$. Надо сказать, что прямая корреляция с возрастом отмечена во всех работах при изучении АФК у практически здоровых лиц и отражает связь КППГ с процессами старения. Особенностью контрольной группы было то, что в нее включались практически здоровые мужчины и основным критерием исключения было клиническое проявление атеросклероза. 24 % включенных мужчин имели известный диагноз ГБ, а у половины из них АГ была второй стадии. В целом, пропорция с высоким риском (5-9 %) предсказанной СС смертности в течение 10 лет по шкале SCORE-1 была на уровне 25 %. Это подразумевает, что часть пациентов контрольной группы имела субклинические признаки атеросклероза, усиливая значимость результатов полученных нами в отношении АФК, косвенно подтверждая способность дискриминации групп по этому параметру с неявным атеросклерозом [48, 82, 109].

Тема выявления субклинического атеросклероза выходит за рамки нашей работы. В настоящее время классическим маркером сосудистой функции признана СРПВ [85]. Другим суррогатным параметром признана ТИМ, определяемая полуавтоматизированным способом при ультразвуковом исследовании, что позволяет повысить точность измерений [38]. Значение АФК в сопоставлении с этими хорошо известными методиками, отражающими возрастные аспекты СС

ремоделирования иллюстрирует недавняя работа. В достаточно крупном хорошо спланированном исследовании у практически здоровых лиц, опубликованном в 2023 г. показано, что АФК имеет более тесные взаимосвязи с возрастными изменениями сосудистой функции, чем ТИМ и СРПВ [110]. Также этими авторами показано, что наиболее значительными факторами, связанными с АФК являются возраст, креатинин крови и С-реактивный белок как маркер системной воспалительной реакции.

Определение АФК с помощью ридера хорошо изучено за рубежом. При этом исследования в области стратификации ССР продолжаются. Это объясняется уникальными свойствами методики: простотой, неинвазивностью, необременительностью для пациента.

Мы провели анализ группы контроля, в результате которого были обнаружены различия по показателю АФК. Также было выявлено, что этот показатель зависит от возраста, уровня ОХС и других ФР, которые используются в системе оценки риска SCORE-1. В литературе уже подробно описана взаимосвязь между возрастом и уровнем ОХС с одной стороны, и показателем АФК с другой. [51].

Наше исследование включало только лиц мужского пола, поскольку ССЗ в российской популяции обуславливают у них смертность в 1,8 раз более высокую, чем у женщин [4]. Важной особенностью работы является включение пациентов с ЗПА, подразумевающих разную локализацию атеросклеротического процесса. В ходе клинических исследований пациенты, у которых имеется значимый каротидный гемодинамический стеноз, и пациенты с ЗАНК обычно подвергаются отдельному анализу. Разумеется, эти группы отличаются друг от друга с точки зрения прогноза возникновения ССО и хирургической стратегии. В реальной практике встречаются ситуации, когда у одного пациента наблюдаются проявления различных форм атеросклеротического поражения. Можно утверждать, что клинические признаки атеросклероза в одной области предполагают поражение другой области, часто на неявном уровне, и могут быть обнаружены только с

помощью методов визуализации. Несмотря на различные симптомы, которые могут проявляться при периферическом атеросклерозе, причинами смерти или инвалидности чаще всего являются сердечно-сосудистые причины (например, ОИМ или внезапная сердечная смерть) и инсульт. В регистре REACH, включившем 44 стран мира, 39 % пациентов с ЗАНК также имели ИБС, 10 % - заболевание церебральных артерий, а 13 % - комбинацию этих заболеваний в дополнение к ЗАНК; менее 40 % пациентов с ЗАНК не имели сопутствующего заболевания коронарных или церебральных артерий [81].

Одной из основных групп в нашем исследовании были пациенты с ОКС, часть которых в последствие имела критерии ОИМ. В структуре смертности от ИБС ОИМ составляет 10-11,6 %. От первичного ИМ мужчины умирают в 8 раз чаще, чем женщины в РФ, а от повторного- в 13,7 раз чаще. По мировым и отечественным данным среди перенесших ОИМ наблюдается высокая смертность, особенно в течение первого года. Причем в качестве негативных предикторов выявлено наличие ИБС до индексного ОИМ, перенесенный ранее ОИМ [12].

С точки зрения стратификации ССР выявление у пациента с клиническими проявлениями атеросклероза какой-либо локализации признаков поражения других артерий означает существенное ухудшение прогноза [5]. Поэтому поливаскулярное поражение должно рассматриваться как повод для интенсивной коррекции факторов риска в виде интенсивной липидснижающей, антитромботической стратегий.

При анализе групп в нашем исследовании становится ясно, что 32,8 % участников перенесли ОИМ, стенокардия напряжения наблюдалась у 40 % участников, а инсульт произошел в анамнезе у 15,6 % участников. Интересно отметить, что у пациентов, у которых изначально установлен диагноз ИБС, вероятность развития периферического атеросклероза намного ниже, чем ИБС у пациента с признаками ЗПА. [14].

В исследовании, проведенном в РФ, у 80 % больных с ЗАНК выявляется гемодинамически значимое поражение как минимум одной КА, главным образом

бессимптомное, поскольку у 66 % таких пациентов отсутствуют кардиальные жалобы. Также, авторы считают, что у 45,6 % больных госпитализированных с ЗАНК требуется выполнение реваскуляризации миокарда [9].

В ретроспективном исследовании 33734 пациентов, наличие ЗАНК пропорционально степени тяжести характеризовалось увеличением риска фибрилляции предсердий, инсульта и общей смертности [117]. Понимание проблемы атеросклероза как системного заболевания с потенциально злокачественным исходом обосновало включение в исследование пациентов с разными видами ЗПА. Это подтверждается и значительной частотой госпитализаций, связанной с сердечно-сосудистыми причинами, в проспективной части нашего исследования. Настоящее одноцентровое пилотное исследование посвящено изучению АФК у пациентов с мультифокальным атеросклерозом периферических артерий. В ходе исследования была проведена оценка возможностей данного параметра отражать процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы и предсказывать неблагоприятные исходы. Особенность включенных пациентов с разнородными топическими проявлениями атеросклероза и частой поливаскулярностью поражений определило и потребность в методическом подходе, который достаточно необычен. Суть его в том, что нам понадобился интегральный параметр, который учитывал соматическую тяжесть пациента и его прогноз. Вполне логично, например, что факт перенесенного инфаркта миокарда способен повлиять на клиническое состояние пациента, так и существенно ухудшить прогноз для жизни. То же самое можно сказать и о ХАН, перенесенном инсульте, синдроме стенокардии, ХБП. Известные прогностические шкалы имеют тот недостаток, что по своей сути призваны оценивать именно прогноз, а не клиническое состояние пациента. Задача определения модели прогноза состоит именно в том, чтобы получить минимальный набор параметров, не коррелируемых между собой. Поэтому та задача, которая стояла перед нами не могла быть решена использованием готовых инструментов. Наиболее близкой следует считать шкалу SMART (secondary prevention of arterial disease) в которой

оценивается 10-летний риск ССЗ, включая пациентов с ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, ЗПА. Например, известная апробированная шкала полиморбидности Чарлсон в своей основной части использует градации возраста, перенесенный инфаркт миокарда, наличие ЗПА, сахарный диабет, ХБП, так же как и предложенная нами шкала. Однако, остальные параметры: солидная опухоль, лейкопения, лимфоцитоз, СПИД, деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, гемиплегия, заболевание соединительной ткани – входили в критерии исключения для наших пациентов. Именно поэтому ее использование вряд ли было целесообразным. Такие шкалы как TIMI, GRACE разработаны для ОКС и не могут быть использованы у пациентов с ЗПА и ЗАНК. Шкала EUROASPIRE предназначена для оценки 2-летнего риска повторных событий у пациентов со стабильной ИБС, что не позволяет ее применить у большинства наших пациентов. Конечно, следует признать, что предлагаемая нами шкала не валидирована для оценки прогноза, но то, что каждый из присвоенных баллов ассоциирован с худшим прогнозом и усугубляет клиническое состояние пациента несомненно. Кроме того, что АФК имеет определенную корреляцию с суммой баллов по предлагаемой шкале, следует отметить и то, что эта балльная оценка имеет множественные корреляции с параметрами ремоделирования сердца и сосудов (таблица 7). Особенно важно отметить корреляцию с СРПВ (рис. 13). Эта часть нашего исследования показывает эффективность методического приема, который заключается в суммировании факторов, имеющих негативное клиническое и прогностическое значение, не претендуя на роль валидированного инструмента прогноза.

Несмотря на то, что существуют биохимические методы, а также высокотехнологичные, к которым относится масс спектрометрия для определения КПП в крови, все же определение их в тканях представляется более значимым, поскольку отражает так называемую биологическую память и обусловлено эффектом накопления за многие годы. Определение КПП в крови отражает лишь сиюминутную ситуацию, подверженную существенным колебаниям [51].

Уместной аналогией было бы сопоставление гликированного гемоглобина с единичным параметром концентрации глюкозы крови.

Подавляющее большинство белков в циркуляции обладает высокой скоростью метаболизма по сравнению с большинством долгоживущих белков в тканях, таких как коллаген. Для оценки уровня AGE в тканях необходимо проводить биопсии, что малоприменимо на практике. Для оценки тканевого КПП используется прибор AGE Reader (DiagnOptics Technologies B.V.Groninging, Нидерланды), с которым проведено наибольшее количество крупных клинических исследований. Технология неинвазивной оценки КПП в коже человека отражает общий тканевой пул КПП. В основу метода положена способность этих веществ, накапливающихся в верхних слоях кожи, к флюоресценции при облучении кожи слабым ультрафиолетом. Несмотря на то, что не все КПП кожи способны к флюоресценции, все же параметр АФК характеризуется высокой коррелятивной связью с полным набором КПП с помощью AGE Reader. Кроме факторов, указанных выше, на АФК влияет рацион питания, статус курения, физическая активность, тип кожи, физическая активность, функция почек и хроническое воспаление. В нашей работе мы не выявили корреляции АФК ни с креатинином, ни с мочевиной, ни со скоростью клубочковой фильтрации, которые хорошо известны как детерминанты увеличения АФК.

Действительно, почечная элиминация КПП из организма выявлена как одна из основных детерминант АФК [132]. Отсутствие такой корреляции мы объясняем небольшой пропорцией пациентов с выраженной ХБП. Снижение СКФ от 59 до 45 мл/мин, что соответствовало 3а стадии ХБП в группе с ЗПА отмечено у 16 (13 %) пациентов и у 1 (3%) в группе ИБС. Снижение СКФ от 44 до 30 мл/мин, что соответствовало 3 б стадии ХБП в группе с ЗПА отмечено у 6 (5 %) пациентов и у 3 (9 %) в группе ИБС. Другим объяснением может быть полиморбидность пациентов, с которой связана многофакторность влияний на АФК, и отсутствие тяжелой ХБП в соответствии с критериями исключения.

Весьма интересным представляется обратная связь АФК с концентрацией

гемоглобина и эритроцитами крови. Такая зависимость выявлена ранее и представляет интересный феномен. В большом популяционном исследовании с участием 70634 пациентов, у 3128 (4,2 %) которых была выявлена анемия при первичном исследовании, а у 1296 (2,5 %) пациентов анемия развилась в ходе наблюдения [123]. В этой работе АФК независимо увеличивало на 40 % вероятность впервые выявленной анемии. Есть также указания на то, что КПП являются независимыми предикторами анемии у пожилых, что может быть объяснено их участием в инициировании воспалительного каскада, связанного с перекисным окислением липидов [41]. У мужчин в нашем исследовании снижение гемоглобина ниже 130 г/л выявлено у 22 (18 %) пациентов с ЗПА и у 3 (10 %) из группы ИБС. Умеренное снижение 129-110 у 11 с ЗПА и у 2 с ИБС. Менее 110 г/л у 11 (9 %) с ЗПА и у 1 (3 %) ИБС. Наименьшая величина гемоглобина составила 91 г/л. Мы не исследовали причину анемического синдрома у наших пациентов, но наличие корреляции между клинико-прогностической балльной оценкой и анемией позволяет предположить связи с полиморбидностью, ХБП, системной воспалительной реакцией.

Интересно, что в группах практически здоровых пациентов не выявлена связь АФК с возрастом в отличие от основных групп, что может быть объяснено большей зависимостью процесса аккумуляции КПП от интенсивности патологического процесса, чем от возраста.

АФК может быть применим в скрининге СД 2 типа. Благодаря своей высокой чувствительности и специальным алгоритмам, АФК может выявить даже небольшие изменения, которые свидетельствуют о начальных стадиях развития осложнений. Это означает, что пациенты с высоким риском будут обнаружены еще до появления осложнений и смогут получить необходимое лечение и поддержку на ранних этапах [77, 131].

В исследовании на материале пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности с/без СД 2 типа продемонстрировано, что метод АФК может быть валидирован как высоковоспроизводимый способ оценки КПП у пациентов с ЗПА в

коже, сосудах и нервной ткани [24]. Более того, данный метод является неинвазивным, что делает его более приемлемым для пациентов.

В метанализе 10 работ с общим количеством пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска 4189, включая пациентов с ЗАНК, высокие значения АФК соответствовали увеличению риска СС смерти $OR = 2,06$; 95 % ДИ 1,58-2,67, и общей смертности $OR = 1,91$; 95 % ДИ 1,42-2,56 [115].

В исследовании случай-контроль показано, что у 492 пациентов с ЗПА параметр АФК был статистически значимо выше, независимо от известных факторов ССР и коморбидности по диабету и ХБП. А в последствии СД 2 типа и ХБП способствовали прогрессирующему увеличению параметра АФК [105]. В нашем исследовании мы обратили внимание на связь полученных результатов с увеличением параметра АФК в сравнении с контролем, клиническим статусом и прогнозом. Также, в наблюдательном исследовании 252 пациентов с ЗАНК увеличение АФК на 1 единицу было связано с увеличением риска ампутации в 3,05 раз, независимо от наличия/отсутствия СД 2 типа или стадии ХАН [107].

В нашем исследовании АФК и концентрация глюкозы плазмы крови натощак были независимыми предикторами ССР (рис. 15, 16). Известно, что СД 2 типа и повышенная гликемия натощак (предиабет) в значительной мере влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений независимо от наличия и форм клинических проявлений атеросклероза [121, 20]. Процессы гликирования хорошо изучены при СД 2 типа [23, 51, 105, 116, 126]. Таким образом, в нашей работе подтверждается роль нарушений гликемического статуса как предиктора кардиоваскулярных осложнений.

Хорошо известно, что ЗАНК ассоциированы с увеличением частоты ХСН [59]. Мы исключали пациентов с ХСН выше 2 ФК со значительным ограничением толерантности к физической нагрузке. При этом у значительного числа участников были выявлены признаки ремоделирования миокарда - гипертрофия левых отделов сердца и диастолическая дисфункция, - критерии установления диагноза ХСН помимо клинических проявлений и АГ в анамнезе. Функциональный класс ХСН

стал еще одним выявленным нами фактором прогноза неблагоприятных исходов (рис. 17, 21). Безусловно, факт наличия тяжелой ХАН, не позволяющей в полной мере уточнить дистанцию ходьбы и, соответственно, тяжесть ХСН, мы можем считать ограничением значимости нашего вывода. ХАН 3-4 стадий выявлена у 17 пациентов (17 %), ХАН 2 б стадии – у 11 (9 %), то есть, вывод справедлив в отношении четверти пациентов. В связи с этим обстоятельством современные исследования у пациентов с ЗАНК проводятся на основании биохимических маркеров ХСН. В долгосрочном перспективном исследовании у пожилых пациентов с высокочувствительным тропонином Т и предшественником натриуретического пептида (NT-proBNP) было обнаружено, что эти показатели имеют более тесную связь с прогнозом смерти в сравнении с классическими сосудистыми признаками атеросклероза. [37]. Хорошо известно, что сам факт наличия ХСН имеет сравнимое значение с онкологической патологией в отношении неблагоприятного прогноза для жизни, в том числе у пожилых [40].

Тему взаимоотношений ХСН и АФК нельзя считать изученной и это не было задачей нашей работы. Но, с точки зрения концепции континуума, КПП в тканях сердца и сосудов вполне могут рассматриваться как морфо-функциональный субстрат ХСН разного фенотипа. Мы обнаружили лишь одно небольшое проспективное исследование в котором высокие значения АФК предсказывали негативный прогноз [90] у пациентов с ХСН.

Калькулятор

Прогнозирование летальности и сердечно-сосудистых осложнений, требующих госпитализации у пациентов с атеросклерозом периферических артерий на основе параметра аутофлюоресценции кожи

Аутофлюоресценция кожи, отн. ед
3,9

Концентрация глюкозы венозной крови, ммоль/л
4,7

Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс
1 функциональный класс

Рассчитать

Результат 0.12
Риск осложнений незначительный

Рисунок 26. Визуальное представление интерфейса калькулятора риска.

Пример1

Калькулятор

Прогнозирование летальности и сердечно-сосудистых осложнений, требующих госпитализации у пациентов с атеросклерозом периферических артерий на основе параметра аутофлюоресценции кожи

Аутофлюоресценция кожи, отн. ед
8,1

Концентрация глюкозы венозной крови, ммоль/л
11,3

Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс
2 функциональный класс

Рассчитать

Результат 0.87
Риск осложнений значительный: требуется немедикаментозная коррекция факторов риска и фармакотерапия в соответствии с требованиями клинических рекомендаций.

Рисунок 27. Визуальное представление интерфейса калькулятора риска.

Пример 2

В нашей работе задействована группа пациентов, госпитализированных по поводу ОКС. В дальнейшем эта группа может быть идентифицирована как группа с ИБС, ввиду того, что пациенты отличались по нозологии острых форм ИБС, а период наблюдения за этими пациентами превышал 1 год. В этой группе нам удалось выявить корреляцию АФК с индексом коронарных стенозов Syntax, который учитывает их количество, выраженность и локализацию. Эта зависимость подтверждена и в общей группе, с большим количеством тех, кому была проведена коронарография. Небольшой размер группы с ОКС представлял сложности для верификации модели прогноза, полученной на пациентах с ЗПА. Поэтому мы воспользовались приемом объединения двух основных групп. Сопоставление ROC кривых в группе ЗПА и группе ЗПА+ОКС продемонстрировал их сопоставимость. На этом основании мы сделали вывод о том, что влияние параметров АФК и глюкозии распространяется и на пациентов с ОКС. Работы, в которых использовался параметр АФК для стратификации риска при остром инфаркте миокарда немногочисленны. Так, например, АФК была измерена у 88 пациентов с ИМпСТ (средний возраст 64 (13 лет) в течение 72 часов и примерно через шесть месяцев после выписки, у 81 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (64 (10 лет) и у 32 здоровых лиц (63 (11 лет). Определялись кумулятивная годичная частота смертности от всех причин и госпитализации по поводу инфаркта миокарда или сердечной недостаточности. Установлено, что АФК была статистически значимо выше в ИМпСТ по сравнению с ХИБС и контролем, независимо от факторов, и была связана с уровнем гликированного гемоглобина и С-реактивным белком. Кожная АФ значительно снизилась у пациентов с ИМпСТ при измерении не менее чем через 200 дней после выписки. У пациентов с ИМпСТ АФК выше медианы предсказывала будущие события (коэффициент опасности 11,6, 95% ДИ от 1,5 до 90,8, $p=0,019$). Авторы считают, что повышение АФК при ИМпСТ ассоциируется с воспалением и гликемическим стрессом и предсказывает будущие основные неблагоприятные сердечные события [108]. В нашей работе АФК, измеренный в период

госпитализации по поводу ОКС не имел отличия от параметра группы ЗПА, хотя клинический статус пациентов с ОКС, оцененный по балльной шкале, был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ЗПА. К тому же, в общей группе пациентов выявлена прямая корреляция клинического статуса с АФК. Косвенно, это подтверждает факты, выявленные в данной статье о том, что воспалительный процесс, сопровождающий ИМпСТ может быть фактором повышения АФК. Об этом же говорит и снижение АФК в отдаленном периоде.

Вызывает интерес и другая работа, посвященная возможности применения АФК в качестве предиктора осложнений и смертности при операциях на сердце в сравнении с другими известными шкалами. В работе, опубликованной в 2020 г. под наблюдением находилось 758 пациентов, 67 % из которых перенесли операцию коронарного шунтирования, и 14,3 % в сочетании с заменой аортального клапана. АФК, как неинвазивный маркер гликирования тканей, обеспечила наилучшее прогнозирование в выявлении пациентов с риском серьезных осложнений после кардиохирургических операций (ОШ = 3,13; 95 % ДИ 2,16-4,54). В отношении прогнозирования смертности показатель STS (ОШ = 1,24; 95 % ДИ 1,03-1,5) превосходил шкалу EuroSCORE II (ОШ = 1,17; 95 % ДИ 0,96-1,43), но не превосходил по сравнению с параметром АФК (ОШ = 6,04; 95 % ДИ 2,44-14,95) [68].

Такие параллели важны для нас в интерпретации полученных нами данных, хотя профиль оперативного лечения у наших пациентов различался и был более разнообразным, включая операции на сонных артериях и на артериях нижних конечностей.

Авторы использованного в данном диссертационном исследовании прибора не имели возможности проводить сравнительные испытания с коммерчески доступным прибором, эквивалентным тем, которые были использованы в исследованиях, продемонстрировавших прогностическую пользу АФК. Однако мы считаем, что результаты, полученные нами как в сравнительной части работы, так и в проспективной, в значительной части совпадают с данными литературных

источников, косвенно подтверждая валидность ридера. Дополнительный вклад нашей работы именно в том, что прогностическая ценность параметра АФК установлена у пациентов с различными проявлениями атеросклероза, в том числе и мультифокальными формами.

Выше приводятся примеры использования разработанного нами калькулятора риска.

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 (на 32 %) у пациентов с ОКС и клиническими проявлениями периферического атеросклероза, без статистически значимых отличий между ними, что подтверждает концепцию долговременных метаболических изменений тканей под действием процессов, ассоциированных с атеросклерозом. АФК прямо коррелировал с индексом коронарных стенозов SYNTAX : $r = 0,40, p = 0,03$.
3. В группе пациентов с ЗПА значения параметра АФК положительно и статистически значимо коррелировал с баллами по шкале клинко-прогностических признаков $r = 0,36, p < 0,001$, отрицательные корреляции получены с концентрацией гемоглобина $r = -0,2, p = 0,038$, гематокрита $r = -0,25, p = 0,008$. Из качественных признаков АФК обнаруживал связь с ХАН $r = 0,23, p = 0,013$ и перенесенными операциями на артериях нижних конечностей: $r = 0,3, p = 0,002$.
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 ССО, 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 перспективы для выявления пациентов в том числе и с субклиническим атеросклерозом. Метод аутофлюоресценции кожи позволит переквалифицировать риск, персонифицируя прогноз в кардиопревенции. 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 выявления коронарного атеросклероза .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АФК – аутофлюоресценция кожи
ДИ – доверительный интервал
ЗАНК-заболевание артерий нижних конечностей
ЗПА - заболевания периферических артерий
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ-инфаркт миокарда
ИМТ - индекс массы тела
ККТ-кумулятивная конечная точка
КПГ – конечные продукты гликирования
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
СРПВ-скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССС – сердечно-сосудистые события
ССР-сердечно-сосудистый риск
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФП - фибрилляция предсердий

ФТП - фиброатерома с тонкой крышкой

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ - чрескожного коронарного вмешательства

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

3-DG - 3-дезоксиглюкозон

AGE- конечные продукты гликирования

CACS-коронарный кальциевый индекс

CEL - кардоксиэтил-лизин

CML - карбоксиметил лизин

eNOS - эндотелиальная синтаза оксида азота

GO - глиоксаль

HbA1c – гликированный гемоглобин

IL - интерлейкин

MGO – метилглиоксаль

NF-κB – ядерный фактор

RAGE - рецептор к конечным продуктам гликирования

sRAGE - растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования

TNF - фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш, О. Л. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда / О. Л. Барбараш, Д. Ю. Седых, Е. В. Горбунова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 10–50.
2. Влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда: данные амбулаторнополиклинического регистра «ПРОФИЛЬ-ИМ» / Н. П. Кутишенко, Д. П. Сичинава, Е. П. Калайджян [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 741–746.
3. Грачев, В. Г. Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 1: стратификация риска и диагностика / В. Г. Грачев, С. С. Веденская, О. Г. Смоленская // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 83–91.
4. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С. А. Бойцов, А. Е. Демкина, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 53–59.
5. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – 5452.
6. Кобзева, Н. Д. Современные подходы к прогнозированию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с периферическим атеросклерозом / Н. Д. Кобзева // Медицинский альманах. – 2022. – № 3(72). – С. 57–63.
7. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика : монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.

8. Марцевич, С. Ю. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, А. В. Загребельный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 3. – С. 323–329.
9. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий / Б. Г. Алекян, А. В. Покровский, Н. Г. Карапетян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 8–15.
10. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко, Д. П. Сичинава [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 432–438.
11. Параметр аутофлюоресценции кожи как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с периферическими формами атеросклероза / Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, А. М. Аюпов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 568–575.
12. Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф / И. А. Новикова, Л. А. Некрутенко, Т. М. Лебедева [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 135–143.
13. Результаты реализации проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в региональном сосудистом центре / О. О. Пантелеев, С. В. Демьянов, Е. В. Вышков [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 16–24.
14. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 8. – С. 164–221.

15. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы / Е. В. Шляхто, Н. Э. Звартау, С. В. Виллевальде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 11. – С. 69–82.
16. Спектрометр для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований / Г. В. Папаян, В. Б. Березин, Н. Н. Петрищев [и др.] // Оптический журнал. – 2013. – № 1. – С. 56–67.
17. 2017 ACC/AHA blood pressure classification and incident peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / Y. Lu, S. H. Ballew, H. Tanaka [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2020. – Vol. 27. – P. 51–59.
18. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J. B. Ricco, M. E. L. Bartelink [et al.]; ESC Scientific Document Group // Eur. Heart J. – 2018. – Mar. 1, vol. 39(9). – P. 763–816.
19. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/P CNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / S. M. Grundy, N. J. Stone, A. L. Bailey [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139(25). – P. e1082–e1143.
20. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 255–323.

21. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences / B. Sigvant, K. Wiberg-Hedman, D. Bergqvist [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1185–1191.
22. A Prognostic Risk Index for Long-term Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease / H. H. Feringa, J. J. Bax, S. Hoeks [et al.] // *Arch Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167(22). – P. 2482–2489.
23. Accumulation of advanced glycation end products is associated with macrovascular events and glycaemic control with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus / K. Yozgatli, J. D. Lefrandt, M. J. Noordzij [et al.]. – Text : electronic // *Diabet. Med.* – 2018. – Apr. 23. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687658/> (date of access: 09.04.2024).
24. Accumulation of Advanced Glycation Endproducts and Subclinical Inflammation in Deep Tissues of Adult Patients with and Without Diabetes / H. Hu, H. Jiang, L. Zhu [et al.] // *Can. J. Diabetes.* – 2018. – Vol. 42(5). – P. 525–532.
25. Adjustment of the GRACE Risk Score by Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio Improves Prediction of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention / X. Ma, K. Han, L. Yang [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – Jan. 26, vol. 8. – P. 755–806.
26. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects / A. Perrone, A. Giovino, J. Benny [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – Mar. 18, vol. 2020. – 3818196.
27. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives / J. Salazar, C. Navarro, A. Ortega [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18. – 7236.
28. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study / A. Birukov, R. Cuadrat, E. Polemiti [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Jun. 27, vol. 20(1). – 110.

29. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development / A. Planas, A. Clará, J. Marrugat [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 35. – P. 506–509.
30. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis / F. G. Fowkes, G. D. Murray, I. Butcher [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300. – P. 197–208.
31. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group / A. B. Newman, D. S. Siscovick, T. A. Manolio [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 837–845.
32. Are Advanced Glycation End Products in Skin Associated with Vascular Dysfunction Markers? A Meta-Analysis / A. Saz-Lara, C. Álvarez-Bueno, V. Martínez-Vizcaíno [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – vol. 17. – 6936.
33. Association between Advanced Glycation End Products, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mild and Resistant Hypertension / B. Gryszczyńska, M. Budzyń, B. Begier-Krasińska [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Aug. 13, vol. 20(16). – 3942.
34. Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence / N. Hangai, H. Takebe, A. Honma [et al.] // *J. Atherosclerosis Thromb.* – 2016. – Vol. 23. – P. 1178–1187.
35. Association of GRACE Risk Score with Coronary Artery Disease Complexity in Patients with Acute Coronary Syndrome / G. Sofidis, N. Otountzidis, N. Stalikas [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – May 20, vol. 10(10). – 2210.
36. Association of skin autofluorescence with plaque vulnerability evaluated by optical coherence tomography in patients with cardiovascular disease / Y. Fujino, G. F. Attizzani, S. Tahara [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 274. – P. 47–53.

37. Cardiac biomarkers but not measures of vascular atherosclerosis predict mortality in patients with peripheral artery disease / R. K. Clemens, W. Annema, F. Baumann [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2019. – Aug., vol. 495. – P. 215–220.
38. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients / P. Willeit, L. Tschiderer, E. Allara [et al.] ; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups // Circulation. – 2020. – Aug. 18, vol. 142(7). – P. 621–642.
39. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis / T. Sakaguchi, S. F. Yan, S. D. Yan [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111(7). – P. 959–972.
40. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem / A. Skrzypek, M. Mostowik, M. Szeliga [et. al.] // Folia Med. Cracov. – 2018. – Vol. 58(4). – P. 47–56.
41. Circulating selenium and carboxymethyl-lysine, an advanced glycation endproduct, are independent predictors of anemia in older community-dwelling adults / C. N. Roy, R. D. Semba, K. Sun [et al.] // Nutrition. – 2012. – Vol. 28. – P. 762–766.
42. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index / M. J. Budoff, B. Alpert, J. A. Chirinos [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2022. – May 10, vol. 35(5). – P. 441–453.
43. Combination of TyG Index and GRACE Risk Score as Long-Term Prognostic Marker in Patients with ACS Complicated with T2DM Undergoing PCI / Z. Qin, S. Xu, R. Yuan [et al.] // Diabetes. Metab. Syndr. Obes. – 2022. – Sep. 28, vol. 15. – P. 3015–3025.
44. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban / C. P. Cannon, W. S. Weintraub, L. A. Demopoulos [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Jun. 21, vol. 344(25). – P. 1879–1887.

45. Coronary artery calcium and long-term risk of death, myocardial infarction, and stroke: The Walter Reed Cohort Study / J. D. Mitchell, R. Paisley, P. Moon [et al.] // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2018. – Dec., vol. 11(12). – P. 1799–1806.
46. Correction to: 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. – 2017. – Vol. 135(12). – P. e791–e792.
47. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study / W. T. Meijer, D. E. Grobbee, M. G. Hunink [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 2934–2938.
48. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score / J. A. Dorresteijn, F. L. Visseren, A. M. Wassink [et al.] // Heart (British Cardiac Society). – 2013. – Jun., vol. 99(12). – P. 866–872.
49. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review / A. C. Fanaroff, J. A. Rymer, S. A. Goldstein [et al.] // JAMA. – 2015. – Nov. 10, vol. 314(18). – P. 1955–1965.
50. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method / J. Calabia, P. Torguet, M. Garcia [et al.] // Cardiovasc Ultrasound. – 2011. – Apr. 15, vol. 9. – 13.
51. Effectiveness of Early Advanced Glycation End Product Accumulation Testing in the Diagnosis of Diabetes: A Health Risk Factor Analysis Using the Body Mass Index as a Moderator / Y. Zhang, T. Jiang, C. Liu [et al.]. – Text : electronic // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 12. – 766778. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35370932/> (date of access: 09.04.2024).
52. Estimated annual health care expenditures in individuals with peripheral arterial disease / R. E. Scully, D. J. Arnaoutakis, A. DeBord Smith [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2018. – Vol. 67(2). – P. 558–567.

53. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation / S. Raposeiras-Roubín, B. K. Rodiño-Janeiro, L. Grigorian-Shamagian [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 157(3). – P. 397–402.
54. Examination of skin autofluorescence for the determination of glycation end-products in patients on chronic hemodialysis / R. V. Golubev, G. V. Papayan, A. A. Glazunova [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2016. – Vol. 88(6). – P. 65–72. Russian.
55. External validation of the GRACE risk score 2.0 in the contemporary all-comers GLOBAL LEADERS trial / M. Ono, H. Kawashima, H. Hara [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2021. – Oct., vol. 98(4). – P. E513–E522.
56. External validation of the GRACE risk score and the risk-treatment paradox in patients with acute coronary syndrome / N. M. R. van der Sangen, J. Azzahhafi, D. R. P. P. Chan Pin Yin [et al.] // *Open Heart.* – 2022. – Mar., vol. 9(1). – e001984.
57. Fitzpatrick, T. Ultraviolet-induced pigmentary changes: Benefits and hazards / T. Fitzpatrick // *Current Problems in Dermatology.* – 1986. – Vol. 15. – P. 25–38.
58. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis / P. Song, D. Rudan, Y. Zhu [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2019. – Aug., vol. 7(8). – P. e1020–e1030.
59. Gupta, D. K. Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health / D. K. Gupta, T. J. Wang // *Circ. J.* – 2015. – Vol. 79(8). – P. 1647–1655.
60. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities) / D. K. Gupta, H. Skali, B. Claggett [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2. – P. 447–454.
61. High dietary glycemic load is associated with higher concentrations of urinary advanced glycation endproducts: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) Study / K. Maasen, M. M. J. van Greevenbroek, J. L. J. M. Scheijen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2019. – Aug. 1, vol. 110(2). – P. 358–366.
62. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype / N. M. Hanssen, K. Wouters, M. S. Huijberts [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1137–1146.

63. Identification of patients at high risk for death and cardiac ischemic events after hospital discharge / M. S. Sabatine, C. H. McCabe, D. A. Morrow [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – Jun., vol. 143(6). – P. 966–970.
64. Impact of age at smoking initiation, dosage, and time since quitting on cardiovascular disease in African Americans and Whites: the Atherosclerosis Risk in Communities study / R. R. Huxley, H. Yatsuya, P. L. Lutsey [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 175. – P. 816–826.
65. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products / B. Xu, R. Chibber, D. Ruggiero [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17(10). – P. 1289–1291.
66. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study / I. Tzoulaki, G. D. Murray, A. J. Lee [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 354–362.
67. Insufficient modification of atherosclerosis risk factors in PAD patients / K. Skórkowska-Telichowska, K. Kropielnicka, K. Bulińska [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2018. – Jun., vol. 27(6). – P. 819–826.
68. It's all in our skin–Skin autofluorescence–A promising outcome predictor in cardiac surgery: A single centre cohort study / B. Hofmann, K. A. Gerull, K. Bloch [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15(6). – e0234847.
69. Kanauchi, M. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease / M. Kanauchi, N. Tsujimoto, T. Hashimoto // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 1620–1623.
70. Kornilin, D. V. Portable fluorescence meter for medical applications / D. V. Kornilin, V. N. Grishanov. – Text : electronic // SPIE Photonics Europe. – 2016. – Apr. 27. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Portable-fluorescence-meter-for-medical-Kornilin-Grishanov> (date of access: 09.04.2024).

71. Kornilin, D. V. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes / D. V. Kornilin, V. N. Grishanov, K. V. Cherepanov. – Text : electronic // Photonics Europe. – 2018. – May. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Pulse-excitation-fluorescence-meter-for-diagnostic-Kornilin-Grishanov> (date of access: 09.04.2024).
72. Laurent, S. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly / S. Laurent, P. Boutouyrie // Front Cardiovasc. Med. – 2020. – Oct. 29, vol. 7. – 544302.
73. Life Expectancy of the World Population. Life expectancy at birth. Data based on the latest United Nations Population Division estimates. – Text : electronic // Worldometer [website]. – URL: <https://www.worldometers.info/demographics/life-expectancy/> (date of access: 09.04.2024).
74. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) / M. P. Bonaca, P. Nault, R. P. Giugliano [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137(4). – P. 338–350.
75. Lower Extremity Arterial Disease as a Predictor of Incident Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events / A. S. Tseng, M. Girardo, C. Firth [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2021. – May, vol. 96(5). – P. 1175–1183.
76. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement from the American Heart Association / M. H. Criqui, K. Matsushita, V. Aboyans [et al.] // Circulation. – 2021. – Aug. 31, vol. 144(9). – P. e171–e191.
77. Major Adverse Events in Patients with Peripheral Artery Disease after Endovascular Revascularization: A Retrospective Study / M. Kim, Y. S. Yang, Y. G. Ko [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – May 1, vol. 11(9). – 2547.

78. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury / H. Yonekura, Y. Yamamoto, S. Sakurai [et al.] // *Biochem. J.* – 2003. – Vol. 370(Pt 3). – P. 1097–1109.
79. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome / E. B. Jude, S. O. Oyibo, N. Chalmers [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1433–1437.
80. Peripheral arterial disease in people with diabetes / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26(12). – P. 3333–3341.
81. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives / F. G. Fowkes, V. Aboyans, F. J. Fowkes [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14(3). – P. 156–170.
82. Physical activity and risk of peripheral arterial disease in the general population: Edinburgh Artery Study / E. Housley, G. C. Leng, P. T. Donnan [et al.] // *J. Epidemiol. Community Health.* – 1993. – Vol. 47. – P. 475–480.
83. Prasad, K. Do advanced glycation end products and its receptor play a role in pathophysiology of hypertension? / K. Prasad, M. Manish // *Int. J. Angiol.* – 2017. – Vol. 26. – P. 001–011.
84. Prediction of 2-Year Major Adverse Limb Event-Free Survival After Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting for Lower Limb Atherosclerosis Obliterans: A Machine Learning-Based Study / T. Pan, X. Jiang, H. Liu [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – 783336.
85. Pulse wave velocity assessment for cardiovascular risk prognostication in ESKD: Weighting recent evidence / P. I. Georgianos, V. Vaios, T. Eleftheriadis [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 19. – P. 4–11.
86. Rao, S. S. Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score / S. S. Rao, P. Agasthi. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – Jan. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556069/> (date of access: 09.04.2024).

87. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function / M. Kajikawa, A. Nakashima, N. Fujimura [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – P. 119–125.
88. Reddy, V. P. Advanced Glycation End Products in Health and Disease / V. P. Reddy, P. Aryal, E. K. Darkwah // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – 1848.
89. Relationship between cardiac tissue glycation and skin autofluorescence in patients with coronary artery disease / B. Hofmann, K. Jacobs, A. Navarrete Santos [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2015. – Vol. 41. – P. 410–415.
90. Relationship between skin autofluorescence levels and clinical events in patients with heart failure undergoing cardiac rehabilitation / M. Kunitomo, M. Yokoyama, K. Shimada [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Oct. 16, vol. 20(1). – P. 208.
91. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients with Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights from the REACH Registry / J. Abtan, D. L. Bhatt, Y. Elbez [et al.]; REACH Registry Investigators // *Clin. Cardiol.* – 2016. – Nov., vol. 39(11). – P. 670–677.
92. Risk stratification in acute coronary syndromes--does the TIMI risk score work in unselected cases? / R. L. Soiza, S. J. Leslie, P. Williamson [et al.] // *QJM*. – 2006. – Feb., vol. 99(2). – P. 81–87.
93. Rowan, S. Mechanistic targeting of advanced glycation end- products in age-related diseases / S. Rowan, E. Bejarano, A. Taylor // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2018. – Dec., vol. 1864(12). – P. 3631–3643.
94. Senatus, L. M. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases / L. M. Senatus, M. A. Schmidt // *Front. Genet.* – 2017. – Vol. 8. – 187.
95. Serum soluble RAGE level inversely correlates with left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients / Q. Liu, H. B. Chen, M. Luo [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2016. – Vol. 15(2). – 15.

96. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score / K. A. A. Fox, G. Fitzgerald, E. Puymirat [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – e004425.
97. Simm, A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease / A. Simm // *J. Proteomics*. – 2013. – Vol. 92. – P. 248–259.
98. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation / R. Meerwaldt, R. Graaff, P. H. Oomen [et al.] // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – P. 1324–1330.
99. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects / J. Uribarri, A. Stirban, D. Sander [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30(10). – P. 2579–2582.
100. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD / S. D. Fraser, P. J. Roderick, N. J. McIntyre [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1361–1368.
101. Skin autofluorescence and pentosidine are associated with aortic stiffening: the maastricht study / M. G. van Eupen, M. T. Schram, T. T. van Sloten [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Oct., vol. 68(4). – P. 956–963.
102. Skin autofluorescence and subclinical atherosclerosis in mild to moderate chronic kidney disease: a case-control study / E. Sanchez, A. Betriu, D. Arroyo [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – e0170778.
103. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population / A. Jujić, G. Ostling, M. Persson [et al.] // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2019. – Vol. 16(5). – P. 466–473.
104. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product deposition is elevated in peripheral artery disease / L. C. de Vos, M. J. Noordzij, D. J. Mulder [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 131–138.

105. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes / H. L. Lutgers, R. Graaff, T. P. Links [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Dec., vol. 29(12). – P. 2654–2659.
106. Skin autofluorescence is a predictor of cardiovascular disease in chronic kidney disease patients / F. Furuya, H. Shimura, K. Takahashi [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2015. – Feb., vol. 19(1). – P. 40–44.
107. Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease / L. C. de Vos, D. J. Mulder, A. J. Smit [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 933–938.
108. Skin autofluorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events / D. J. Mulder, P. L. van Haelst, R. Graaff [et al.] // *Neth Heart J*. – 2009. – Vol. 17. – P. 162–168.
109. Skin Autofluorescence Measurement in Subclinical Atheromatous Disease: Results from the ILERVAS Project / E. Sánchez, À Betriu, A. Yeramian [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2019. – Vol. 26(10). – P. 879–889.
110. Skin Autofluorescence Mirrors Surrogate Parameters of Vascular Aging: An Enable Study / T. Du, B. Brandl, H. Hauner [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – 1597.
111. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population / R. P. van Waateringe, B. T. Fokkens, S. N. Slagter [et al.] // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – P. 269–280.
112. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes / H. E. Boersma, R. P. van Waateringe, M. M. van der Klauw [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2021. – Jan. 12, vol. 21(1). – 14.
113. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus / H. L. Lutgers, E. G. Gerrits, R. Graaff [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52(5). – P. 789–797.

114. Skin autofluorescence, a measure of tissue accumulation of advanced glycation end products, is associated with subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries / J. Pan, X. Bao, I. Gonçalves [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 345. – P. 26–32.
115. Skin Autofluorescence–Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis / I. Cavero-Redondo, A. Soriano-Cano, C. Alvarez-Bueno [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7. – e009833.
116. Skin collagen advanced glycation endproducts (AGEs) and the long-term progression of sub-clinical cardiovascular disease in type 1 diabetes / V. M. Monnier, W. Sun, X. Gao [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Sep. 5, vol. 14. – 118.
117. Statins and Peripheral Arterial Disease: A Narrative Review / S. Jansen-Chaparro, M. D. López-Carmona, L. Cobos-Palacios [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – 777016.
118. Survival Rates in Peripheral Artery Disease / S. Y. Jang, S. W. Park, Y. W. Kim [et al.] // *J. Lipid. Atheroscler.* – 2017. – June, vol. 6(1). – P. 39–45.
119. Synergistic Effect of Lp(a) and GRACE Score on Cardiovascular Risk in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cohort Study from China / C. Hu, J. Liu, H. Han [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Feb. 19, vol. 8. – 637366.
120. Tei, C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function / C. Tei // *J. Cardiol.* – 1995. – Aug., vol. 26(2). – P. 135–136.
121. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors – 2022 / H. E. Bays, A. Kulkarni, C. German [et al.] // *American Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Apr. 6, vol. 10. – 100342.
122. Tessier, F. J. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation / F. J. Tessier // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2010. – Vol. 58(3). – P. 214–219.

123. The Association Between Anemia and Skin Autofluorescence, a Marker for Advanced Glycation End Product Accumulation / H. J. C. M. Wouters, M. M. van der Klauw, B. H. R. Wolffenbuttel [et al.] // *Hemasphere*. – 2020. – Oct. 26, vol. 4(6). – e470.
124. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study / A. Shardlow, N. J. McIntyre, N. V. Kolhe [et al.] // *PLoS Med*. – 2020. – Vol. 17(7). – e1003163.
125. The COMPASS Trial: net clinical benefit of low-dose rivaroxaban plus aspirin as compared with aspirin in patients with chronic vascular disease / J. Steffel, J. W. Eikelboom, S. S. Anand [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – P. 40–48.
126. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases / C. Y. Zhen, C. H. Lu, C. H. Wu [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Nov. 27, vol. 25(23). – 5591.
127. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review / S. L. Fishman, H. Sonmez, C. Basman [et al.] // *Mol. Med*. – 2018. – Nov. 23, vol. 24(1). – 59.
128. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E. M. Antman, M. Cohen, P. J. Bernink [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Aug. 16, vol. 284(7). – P. 835–842.
129. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic / W. Msemburi, A. Karlinsky, V. Knutson [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 613. – P. 130–137.
130. Tissue advanced glycation end products (AGEs), measured by skin autofluorescence, predict mortality in peritoneal dialysis / D. Siriopol, S. Hogas, G. Veisa [et al.] // *Int. Urol. Nephrol*. – 2015. – Vol. 47. – P. 563–569.

131. Trends in Cardiovascular Disease Mortality Rates and Excess Deaths, 2010-2022 / R. C. Woodruff, X. Tong, S. S. Khan [et al.] // Am. J. Prev. Med. – 2024. – Vol. 66(4). – P. 582–589.
132. Viramontes Hörner, D. Skin autofluorescence: an emerging biomarker in persons with kidney disease / D. Viramontes Hörner, M. W. Taal // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2019. – Nov., vol. 28(6). – P. 507–512.
133. Wilson, P. W. F. An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease / P. W. F. Wilson // The American Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 125. – P. 695–703.
134. Yamagishi, S. Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease / S. Yamagishi, K. Fukami, T. Matsui // Int. J. Cardiol. – 2015. – Apr. 15, vol. 185. – P. 263–268.