

Прогностическое значение параметра аутофлуоресценции кожи у пациентов, получающих программный гемодиализ

Д.Ю. Коновалова¹, П.А. Лебедев¹, А.А. Логинов², Р.А. Поваляева², Д.В. Корнилин³, В.Н. Гришанов³, М.В. Комарова³

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;

² Самарская областная клиническая больница им В.Д. Середавина, Самара, Россия;

³ Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева, Самара, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Программный гемодиализ (ПГД) до сих пор остаётся наиболее распространённой формой заместительной почечной терапии, потребность в которой значительна. Эта высокочатратная технология усовершенствована в последние десятилетия, однако уровень смертности всё ещё высок. В настоящее время выявлен целый ряд параметров, ассоциированных с негативным прогнозом, среди которых аутофлуоресценция кожи (АФК) — доступный способ определения в тканях конечных продуктов гликирования (гликотоксинов).

Цель. Установить прогностическую роль АФК, а также ее взаимосвязи с клиническими показателями и метаболическими сдвигами у пациентов, получающих ПГД.

Материал и методы. В проспективное наблюдение (средний срок 49 мес.) включены 88 пациентов (47 из них — мужчины), получающих ПГД, средний возраст — $58,01 \pm 13,79$ года. Оригинальный ридер использован для неинвазивного определения АФК. Первичной конечной точкой выбрана общая летальность.

Результаты. Подтверждено значительное увеличение АФК у пациентов, получающих ПГД. Параметр АФК детерминирован ($R^2=46\%$) индексом коморбидности Чарльсона, табакокурением (годы) и калием крови. Также установлены высокозначимые прямые коррелятивные связи с параметрами гипертрофии левого желудочка и отрицательные — с его фракцией выброса. Смертельный исход зарегистрирован у 38 пациентов, наиболее часто ассоциирован с острой сердечно-сосудистой недостаточностью у 23 (61%). Уровень АФК, измеренный исходно в сочетании с альбумином, щелочной фосфатазой, С-реактивным белком крови, в модели прогноза общей смертности обеспечили чувствительность 72%, специфичность 84%. Модель с включением параметра динамики АФК обеспечивает чувствительность 89%, специфичность — 91%, точность прогноза — 89,9%.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать АФК как интегральный независимый параметр прогноза общей летальности, отражающего воспалительный, метаболический, электролитный профиль и ремоделирование сердечно-сосудистой системы у пациентов ПГД.

Ключевые слова: параметр аутофлуоресценции кожи; программный гемодиализ; прогноз; общая летальность; сердечно-сосудистая смертность.

Как цитировать:

Коновалова Д.Ю., Лебедев П.А., Логинов А.А., Поваляева Р.А., Корнилин Д.В., Гришанов В.Н., Комарова М.В. Прогностическое значение параметра аутофлуоресценции кожи у пациентов, получающих программный гемодиализ // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. XX–XX. DOI: 10.17816/CS636905 EDN: AMXZKA

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS636905>

EDN: AMXZKA

Darya Y. Konovalova¹, Petr A. Lebedev¹, Andrey A. Loginov², Raisa A. Povalyayeva²,
Dmitriy V. Kornilin³, Vladimir N. Grishanov³, Marina V. Komarova³

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

³ Korolev Samara National Research University, Samara, Russia

ABSTRACT

Keywords:

To cite this article:

Konovalova DY, Lebedev PA, Loginov AA, Povalyayeva RA, Kornilin DV, Grishanov VN, Komarova MV. *CardioSomatics*. 2025;16(1):XX–XX.
DOI: 10.17816/CS636905 EDN: AMXZKA

Submitted: 10.10.2024

Accepted: 03.04.2025

Published online: 10.04.2025

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в общей популяции расчёт численности населения с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), последняя из которых ассоциирована с сердечно-сосудистой смертностью, превышающей в 10–20 раз популяционный уровень [1]. Для продления общей выживаемости населения разработаны методы заместительной почечной терапии (ЗПТ), в частности программный гемодиализ (ПГД): на него приходится около 69% всех видов ЗПТ и 89% всех видов диализа [2, 3].

К факторам риска, характерным для ХБП, относят уремические токсины, фосфатемию, перегрузку объёмом, окислительный стресс и хроническое воспаление, способствующие ускорению развития атеросклероза и повышению смертности [4]. Окислительный стресс возникает на ранних стадиях ХБП, прогрессирует со снижением почечной функции и ещё больше усугубляется на её финальной стадии. К разновидности метаболического стресса относят задержку в организме большого количества токсинов, в том числе конечных продуктов гликирования (КПГ), или гликотоксинов.

КПГ — соединения, образующиеся вследствие неэнзимной связи углеводов с белками, жирами, нуклеиновыми кислотами. Биологическая роль их многообразна: соединяясь с соответствующими рецепторами клеток эндотелия, они промотируют его дисфункцию; кроме того, реагируя с ядерными рецепторами, способны влиять на экспрессию генов, усиливая воспалительный ответ, напрямую воздействуя на протеом человека. Определение концентрации КПГ в тканях представляет важную информацию с клинической точки зрения, поскольку она более тесно связана с ремоделированием органов, сосудистой системы и прогнозом [5]. В процессе приготовления пищи нутриенты активно взаимодействуют между собой. Особо значение среди этих процессов имеет взаимодействие сахаров и белков, так называемое гликирование, или реакция Майяра. Процесс многоступенчатый: включает этапы конденсации, распада и разложения, полимеризации с образованием КПГ. Поступление экзогенных КПГ с пищей и в процессе курения, образование эндогенных субстанций в результате карбонильного стресса активирует воспалительную активность, свойственную терминальной почечной недостаточности на фоне выраженной азотемии. Элиминация КПГ происходит за счёт связывания с растворимыми циркулирующими рецепторами к ним, а также медленно текущими реакциями распада. Почки в значительной степени вовлечены в процесс элиминации, и снижение их функции приводит к быстрому увеличению тканевого пула КПГ. Именно поэтому клиническая оценка содержания КПГ в тканях достоверно установлена в первую очередь для пациентов с сахарным диабетом (СД) (акселерация гликирования) и ХБП [6].

Метод определения аутофлюоресценции кожи (АФК) достоверно отражает аккумуляцию КПГ в коже, несмотря

на то что не все депозиты КПГ способны к флюоресценции. В России коммерческие отечественные аппараты — ридеры АФК недоступны, хотя в литературе описано клиническое применение оригинальных приборов, в том числе в сопоставлении с наиболее известным ридером АФК (Diagnoptics Technologies BV, Гронинген, Нидерланды) [7].

Имеющаяся литература позволяет рассматривать АФК в качестве интегрального параметра, отражающего процессы воспаления, функционального и структурного ремоделирования жизненно важных органов — сердца и почек, а также артериальной системы у пациентов с различными стадиями ХБП. Поэтому клиническая апробация оригинальных приборов — ридеров АФК, обладающих простотой применения, неинвазивностью, низкими трудозатратами, несомненно, актуальна [8].

Цель исследования — определить значимость АФК как предиктора общей смертности у пациентов, получающих ПГД, с использованием оригинального прибора — ридера. В задачи исследования входило получение модели прогноза с использованием АФК в динамике и ее характеристика во взаимосвязи с актуальными биохимическими, клиническими и инструментальными параметрами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу: пациенты с терминальной почечной недостаточностью обоего пола в возрасте от 23 до 80 лет, находящиеся на ЗПТ методом ПГД не менее года.

Критерии не включения: известные острые инфекционные, онкологические заболевания в активной фазе, цирроз печени, тяжёлая сердечная и лёгочная недостаточность, неспособность к самообслуживанию, деменция, острые сердечно-сосудистые состояния, беременность, кормление грудью, отсутствие информированного согласия.

Условия и продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование осуществлен с июня по декабрь 2017 г. Период наблюдения ограничен мартом 2024 г. и составил от 16 до 67 мес., в среднем 49,5 мес. Исследование проводили на базе Самарского областного центра нефрологии и диализа на территории Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Согласно целям исследования выделена одна основная группа.

Методология исследования

Под наблюдением находились 88 пациентов в возрасте от 23 до 80 лет, средний возраст $58,01 \pm 13,79$ года, с терминальной почечной недостаточностью 5-й стадии,

находящимися на ПГД, среди них мужчин — 47 (53,4%). Около 60% пациентов относились к возрастной категории 56–77 лет. Распространённость курения была значительной — 36% с явным преобладанием мужчин — 87,5%.

Стаж получения интервенционной ЗПТ составляет от 1 года до 30 лет, в среднем $7,66 \pm 5,61$ года. 67 (76%) пациентов получали ПГД в срок от 1 года до 10 лет и ещё 17 (19%) пациентов — в срок от 11 до 20 лет. Самыми распространёнными причинами терминальной почечной недостаточности были хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз в 32 (36%) случаях, хронический гломерулонефрит в 22 (25%) случаях, а также поликистоз — 16 (18%) случаев, мочекаменная болезнь — 9 (10%), диабетическая нефропатия у 6 (7%) пациентов, удвоение почки у 3 пациентов (3%), у 1 пациента миеломная болезнь (1%).

Методы регистрации исходов

Изучены клинические, антропометрические, биохимические параметры, основные эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры. На первом визите собрана вся анамнестическая информация, проведена регистрация АФК, антропометрии, изучена история болезни и результаты лабораторных исследований, в течение 1 мес. от регистрации первого показателя выполнена ЭхоКГ, заполнена карта исследуемого пациента по сформированной заранее форме. Через год этим пациентам вновь измерена АФК и в течение 4 лет велось наблюдение за исходом заболевания (развитием осложнений, вторичными событиями) и регистрация летального исхода.

Параметр АФК определяли с помощью оригинального прибора (ридера), разработанного коллективом кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета им. акад. С.П. Королева [9]. Для возбуждения флюоресценции использовали светодиод с пиковой длиной волны 365 нм. В отличие от аналогов спектральная селекция осуществляется абсорбционными светофильтрами. Освещаемый участок кожи имеет форму круга диаметром 10 мм. Аналоговая электроника флюориметра включает два фотоприёмных канала на кремниевых фотодиодах, работающих в импульсном режиме с целью повышения помехоустойчивости. Программное обеспечение управляет режимами работы флюориметра, обеспечивает проведение количественной обработки результатов, визуализирует и сохраняет диагностические данные. Диагностический показатель — АФК — определяется отношением интенсивности автофлюоресцентного излучения к интенсивности отражённого ультрафиолетового излучения. Само измерение производится в течение 2 мин. после аппликации внутренней поверхности предплечья на панель прибора. Параметр АФК определялся как среднее арифметическое из 3 последовательных измерений.

Для оценки коморбидного статуса использовали шкалу Charlson [10]. Нутритивный индекс риска: Nutritional Risk index (RNI), в основу которого положены концентрация

альбумина и соотношение веса пациента к идеальному, рассчитывался по методике E. Barge-Caballero и соавт. [11].

Этическая экспертиза

Протокол исследования получил одобрение Комитета по этике при Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середавина согласно выписке из протокола №123 от 22 марта 2017 г. с применением оригинального ридера АФК.

Статистическая обработка

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия № 5725-A54. Описательные статистики представили в виде медианы и квартилей: Me [Q1; Q3]. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена и Пирсона. Применяли моделирование с помощью множественного линейного и логистического регрессионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

Для всех включённых в исследование пациентов рассчитан индекс коморбидности Чарльсона: максимальное количество баллов, а именно 5, — у 67 (76,2%) человек, 4 балла — у 15 (17%), 3 балла — у 6 (6,8%), 2 и менее баллов не зарегистрировано ни у одного участника (Критерий Пирсона $\chi^2 = 78,8$, $p < 0,001$).

По критериям нутритивного статуса по RNI распределение следующее: у 69 (78,4%) наблюдаемых — индекс более 97,5, что подтверждает отсутствие нутритивной недостаточности. У 14 (15,9%) пациентов — умеренная нутритивная недостаточность (RNI 83,6–97,5), у 5 (5,7%) наблюдаемых — тяжёлая нутритивная недостаточность (RNI <83,5, Критерий Пирсона $\chi^2 = 0,941$, $p = 0,625$). Индекс массы тела для всех пациентов составил $25,66 \pm 3,33$ кг/м². Систолическое ($137,15 \pm 15,08$ мм рт. ст.) и диастолическое артериальное давление ($83,41 \pm 11,83$ мм рт. ст.) свидетельствовали об удовлетворительном уровне гипотензивной терапии. Эритроциты, гемоглобин, гематокрит достоверно ниже референсных значений у большинства пациентов, получающих ПГД. Наблюдали ярко выраженную воспалительную реакцию (оценённую с помощью С-реактивного белка, ферритина), хотя она и не сопровождалась лейкоцитозом. Метаболические сдвиги имели типичные изменения по параметрам креатинина и мочевины, которые многократно превышают контрольные значения, также как активность паратиреоидного гормона (ПТГ) на фоне фосфатемии и гиперкалиемии (табл. 1).

В ходе наблюдения выявлены несмертельные осложнения, большинство из которых относились к неинфекционным (табл. 2).

Таблица 1. Данные общего и биохимического анализов крови. Медианы и квартили
Table 1. Data of general and biochemical blood tests. Medians and quartiles

Параметры	Me [Q1; Q3]	Референсные значения
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,60 [5,70; 7,70]	3,9–8,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,61 [3,22; 4,00]	4,04–5,5
Гемоглобин, г/л	106,00 [97,00; 117,75]	122–175
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	190,00 [160,75; 220,00]	160–400
Гематокрит, л/л	0,32 [0,29; 0,37]	0,36–0,48
MCV, фл	91,50 [86,95; 96,13]	80–97
MCH, пг	30,60 [28,78; 32,18]	27–31,2
MCHC, г/дл	329,00 [309,25; 350,00]	320–360
Общий белок, г/л	66,95 [60,88; 71,98]	66–83
Альбумин, г/л	39,80 [35,00; 41,78]	35–52
Ферритин, мкг/л	408,50 [232,20; 500,00]	20–250
Холестерин, ммоль/л	5,20 [4,43; 6,35]	3,5–5,2
СРБ, мг/л	6,22 [2,34; 15,82]	<5
Глюкоза, ммоль/л	5,18 [4,61; 6,36]	4,1–5,9
Креатинин, мкмоль/л	764,65 [590,00; 953,45]	58–96
Мочевина, ммоль/л	20,55 [15,70; 24,30]	2,8–7,2
ПТГ, пг/мл	208,70 [94,95; 400,00]	15–65
ЩФ, ед/л	92,75 [65,35; 168,15]	30–120
Фосфор, ммоль/л	1,60 [1,36; 1,91]	0,87–1,45
Натрий, ммоль/л	136,30 [132,10; 138,58]	136–146
Калий, ммоль/л	5,09 [4,66; 5,60]	3,5–5,1
Кальций, ммоль/л	2,28 [2,10; 2,45]	2,2–2,65

Примечание. MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, MCHC — средняя концентрация гемоглобина, СРБ — С-реактивный белок, ПТГ — паратгормон, ЩФ — щелочная фосфатаза.
Note. MCV — mean corpuscular volume, MCH — mean corpuscular hemoglobin, MCHC — mean hemoglobin concentration, СРБ — C-reactive protein, ПТГ — parathyroid hormone, ЩФ — alkaline phosphatase.

Таблица 2. Несмертельные осложнения за период наблюдения
Table 2. Non-fatal complications during the follow-up period

Признаки	ХБП	
	Абс.	%
<i>Осложнения в период наблюдения</i>		
Анемия	12	14
Вторичная АГ	15	17
Фибрилляция предсердий	3	3
ИБС в виде приступа стенокардии	8	9
Тромбоз фистулы	4	4
Тромбоз вен нижних конечностей	1	1
Инфаркт миокарда	9	1
Язвенная болезнь желудка и ДПК	4	4
Сахарный диабет	8	9
Подагры обострение	2	2
Синдром беспокойных ног	1	1
Деструктивная пневмония	3	3
Паратиреоидэктомия	9	10
Хронический вирусный гепатит С	5	6

Таблица 2. Окончание
Table 2. The ending

Признаки	ХБП	
	Абс.	%
Хронический вирусный гепатит В	1	1
Цитомегаловирусная инфекция	1	1

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек (в данном случае 5 стадия), находящихся на гемодиализе, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДПК — двенадцатипёрстная кишка.
Note. ХБП — chronic kidney disease (in this case stage 5) undergoing hemodialysis, АГ — arterial hypertension, ИБС — coronary artery disease, ДПК — duodenum.

Основные результаты исследования

Среднее значение АФК в группе ПГД составило 6,23±1,30 отн. ед., что существенно выше референсных значений, которые мы получили с помощью того же прибора в предыдущих исследованиях ($p < 0,001$) [6]. Далее изучены детерминанты АФК, наиболее важными из которых

признаны возраст и курение. Такие связи подтверждены многократно у пациентов с терминальной ХБП и отражают факт накопления КПГ в тканях, так называемую метаболическую память. В нашем исследовании установлено статистически значимое влияние на АФК фактора возраста ($p < 0,001$; $p = 0,40$) среди пациентов, находящихся на ЗПТ.

АФК имела существенную связь с курением: в группе ПГД $r = 0,48$; $p = 0,001$. Поэтому неудивительно, что курение вошло в модель детерминирующих АФК признаков (табл. 3).

Среди обследованных коморбидность была распространённой и выраженной, индекс коморбидности Чарльсона был независимым фактором, свидетельствующим об участии болезней различного профиля (включая и СД) в накоплении КПГ в коже, определяемых АФК. Выраженность мальнутриции, которая соответствовала меньшему значению NRI, коррелировала с АФК ($r = -0,39$; $p < 0,001$), но небольшая распространённость выраженных стадий мальнутриции, очевидно, не позволила NRI выступить детерминантой и предиктором АФК. Другой параметр, калий крови, несомненно, отражает эффективность ПГД; гиперкалиемия — негативный параметр, ассоциированный со смертностью (см. табл. 3).

Модель множественной линейной регрессии, характеризующая наиболее существенные факторы, определяющие параметр АФК, статистически значима в целом ($F = 23,5$; $p < 0,001$) и по отдельным предикторам, представленным в табл. 3. Коэффициент детерминации АФК в этой модели не был высоким по параметру R^2 (46%). Это говорит о том, что АФК нельзя предсказать с высокой точностью каким-либо отдельным параметром или совокупностью параметров пациента, следовательно, она вполне может иметь самостоятельное значение.

Между параметрами ЭхоКГ и исходной АФК мы выявили высокодостоверные корреляции: толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковой перегородки, размеров полости ЛЖ в диастолу и систолу, диаметра левого предсердия — от 0,43 до 0,49; $p < 0,001$. Эти взаимосвязи вылились в корреляцию с интегральным параметром индекса массы миокарда левого желудочка $r = 0,5$; $p < 0,001$. АФК обнаруживал обратную связь с фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) — 0,466; $p = 0,001$. Несомненно, эти связи важны, поскольку каждый из этих параметров

имеет прогностическое значение и АФК поэтому может быть представлена как интегральный параметр прогноза, что подтверждается литературными источниками [7, 12].

Среди самых частых состояний, которые ухудшали качество жизни и стимулировали к обращению за помощью, отмечали клинические проявления анемии, высокие показатели артериального давления, приступы нестабильной стенокардии, декомпенсация СД, случаи заражения новой коронавирусной инфекцией.

В нашей работе самой распространённой причиной летальности стала острая сердечная недостаточность, согласно формулировке акта свидетельства о смерти без детализации её механизма. Вторая значимая причина — новая коронавирусная инфекция, с которой связаны 8 летальных случаев. Сепсис и онкологические заболевания были на третьем месте как причины летальности и наблюдались одинаково часто (табл. 4).

Для прогнозирования общей смертности использовали множественную логистическую регрессию с пошаговым включением предикторов. Включались те переменные, которые статистически значимо различались по общей смертности и не имели тесных корреляций друг с другом (табл. 5). Переменными на входе были: возраст; длительность ПГД, разность АФК; индекс массы тела; лейкоциты; среднее содержание гемоглобина в эритроцитах; общий белок; альбумин; щелочная фосфатаза (ЩФ); натрий;

Таблица 4. Структура смертности ($n = 38$)

Table 4. Mortality pattern ($n = 38$)

Причина смерти	Абс.	%
Острая сердечная недостаточность	23	61
Новая коронавирусная инфекция	8	21,1
Онкология	2	5,2
Сепсис	2	5,2
Декомпенсация СД	1	2,5
ДТП	1	2,5
ОНМК	1	2,5

Примечание. СД — сахарный диабет, ДТП — дорожно-транспортное происшествие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. СД — diabetes mellitus, ДТП — road traffic accident,

ОНМК — acute cerebrovascular accident.

Таблица 3. Детерминанты аутофлуоресценции кожи

Table 3. Determinants of the skin autofluorescence

Независимые переменные в модели (предикторы)	b	$SE\ b$	β	t	p
Константа	2,07	0,91	—	2,28	0,025
Индекс коморбидности Чарльсона	0,32	0,07	0,39	4,51	<0,001
Табакокурение, лет	0,04	0,01	0,39	4,57	<0,001
Калий, ммоль/л	0,39	0,18	0,18	2,17	0,033

Примечание. b — размерный коэффициент регрессии; $SE\ b$ — стандартная ошибка коэффициента регрессии, β — стандартизованный коэффициент регрессии, t — статистика критерия, p — значимость коэффициента регрессии.

Notes. b — dimensional regression coefficient; $SE\ b$ — standard error of regression coefficient, β — standardized regression coefficient, t — criterion statistic, p — significance of regression coefficient.

Таблица 5. Модель прогноза общей смертности с участием исходного параметра аутофлюоресценции кожи
Table 5. Prediction model for total mortality involving the baseline skin autofluorescence parameter

Независимые переменные в модели	<i>b</i>	<i>SE b</i>	<i>Wald</i>	Me (95% ДИ)	<i>p</i>
АФК исходная	1,14	0,35	10,46	3,12 (1,57–6,23)	0,001
Альбумин	–0,18	0,07	6,21	0,84 (0,73–0,96)	0,013
ЩФ	0,008	0,004	5,54	1,01 (1,00–1,02)	0,019
СРБ (логарифмированный)	0,97	0,36	7,35	2,63 (1,31–5,29)	0,007
Константа	–3,41	3,65	0,87	0,03	0,351

Примечание. *b* — коэффициент регрессии, *SE b* — стандартная ошибка коэффициента регрессии, *Wald* — статистика Вальда, ДИ — доверительный интервал, *p* — достигнутый уровень значимости предиктора, АФК — аутофлюоресценция кожи, ЩФ — щелочная фосфатаза, СРБ — с-реактивный белок.

Note. *b* — is the regression coefficient, *SE b* — is the standard error of the regression coefficient, *Wald* — is the Wald statistic, ДИ — confidence interval, *p* — is the achieved significance level of the predictor, АФК — skin autofluorescence, ЩФ — alkaline phosphatase, СРБ — C-reactive protein.

Таблица 6. Параметры аутофлюоресценции кожи, измеренные исходно и повторно в зависимости от исхода (общая смертность)
Table 6. Skin autofluorescence parameters measured at baseline and again as a function of outcome (total mortality)

Параметры АФК, отн. ед.	Жив (<i>n</i> =50)	Умер от любой причины (<i>n</i> =38)	<i>p</i>
АФК 1	5,71±1,29	6,92±0,97	<0,001
АФК 2	5,11±1,23	7,83±0,80	<0,001
ΔАФК	–0,60±1,03	0,91±1,14	<0,001
<i>p</i> в динамике	<0,001	<0,001	

Примечание. АФК — аутофлюоресценция кожи, АФК 1 — АФК, измеренная при 1-м визите, АФК 2 — АФК, измеренная при 2-м визите через год, ΔАФК — разность значений АФК через год, *p* — достигнутый уровень значимости предиктора.

Note. АФК — skin autofluorescence, АФК 1 — skin autofluorescence measured at 1 visit, АФК 2 — skin autofluorescence measured at 2 visits after 1 year, ΔАФК — difference in skin autofluorescence values after 1 year, *p* — achieved significance level of the predictor.

Таблица 7. Модель прогноза общей смертности с участием динамики аутофлюоресценции кожи
Table 7. A model for predicting total mortality involving Skin autofluorescence dynamics

Независимые переменные в модели	<i>b</i>	<i>SE b</i>	<i>Wald</i>	Me (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст	0,11	0,04	7,40	1,12 (1,03–1,21)	0,007
ΔАФК	2,59	0,76	11,70	13,28 (3,02–58,44)	0,001
Альбумин	–0,34	0,12	7,53	0,72 (0,56–0,91)	0,006
ЩФ	0,011	0,005	4,49	1,01 (1,00–1,02)	0,034
Калий	1,78	0,85	4,44	5,94 (1,13–31,12)	0,035
Курение	3,69	1,27	8,44	40,19 (3,33–485,60)	0,004
Константа	–5,85	6,17	0,90	0,003	0,343

Примечание. *b* — коэффициент регрессии, *SE b* — стандартная ошибка коэффициента регрессии, *Wald* — статистика Вальда, ДИ — доверительный интервал, *p* — достигнутый уровень значимости предиктора, ΔАФК — разность значений аутофлюоресценции кожи, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. *b* — is the regression coefficient, *SE b* — is the standard error of the regression coefficient, *Wald* — is the Wald statistic, ДИ — confidence interval, *p* — is the achieved significance level of the predictor.

калий; кальций; С-реактивный белок логарифмированный; пол; табакокурение; ФВЛЖ.

Такая модель множественной логистической регрессии статистически значима в целом ($\chi^2=64,9$; $p<0,001$) и по отдельным предикторам. Аналог коэффициента детерминации — R^2 Нагелькерке — составляет 57%. Модель обладает хорошим качеством прогнозирования: чувствительность и специфичность при пороговой вероятности 0,5 равны 72,2 и 83,7% соответственно при общей точности 78,5%.

АФК, измеренная исходно, и ΔАФК — разность значений, полученных через год, и исходных — можно считать независимыми критериями прогноза. Табл. 6 фиксирует оба этих положения.

В табл. 7 приведены параметры модели с участием ΔАФК, в которую вошли также возраст, ЩФ, курение и калий крови, обеспечившие высокую чувствительность (89%) и специфичность (90,7%).

Модель статистически значима в целом ($\chi^2=73,1$; $p < 0,001$) и по отдельным предикторам. Аналог коэффициента детерминации — R^2 Нагелькерке — составляет 81%, а общая точность прогноза — 89,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск биомаркёров, предсказывающих исходы у пациентов с тяжёлыми проявлениями ХБП, — актуальная задача не только нефрологии, но и кардиологии, так как высокая смертность у пациентов с терминальной почечной недостаточностью объясняется внезапной кардиальной смертью, инфарктом миокарда, инсультом или ХСН [12]. Вероятнее всего, биомаркёр должен обладать связями с параметрами системной воспалительной реакции, ремоделирования сердечно-сосудистой системы, метаболическими и электролитными нарушениями. Вместе с тем в своей величине он должен объединять эти изменения, предсказывая с приемлемой точностью исходы. Основной задачей этого одноцентрового исследования было выяснить, насколько величину АФК можно использовать как предиктор общей смертности и какие факторы наиболее тесно с ней связаны.

На первом этапе оценены детерминанты АФК. Выявленное увеличение АФК у пациентов с ПГД следует оценивать как закономерный результат, ранее полученный неоднократно у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на ЗПТ методом ПГД и методом перитонеального диализа [13].

Поиск параметров, определяющих величину АФК, выявил среди них индекс коморбидности, курение и калий крови. Индекс Чарльсона — хорошо известный инструмент оценки коморбидности, 76% наблюдаемых пациентов имели не менее 5 баллов по этой шкале. Наиболее частой коморбидностью обладали артериальная гипертензия, анемия, хронические формы ишемической болезни сердца, СД 2-го типа. Все они, как ранее показали исследования, в том числе и наше, выступают факторами, увеличивающими АФК [14]. Другой важный результат — подтверждение взаимосвязи АФК со статусом курения, учитывая тот факт, что его распространённость составила 44% среди пациентов, получающих ПГД. Действительно, курение, являясь источником КПП, существенно увеличивает параметр АФК, что расценивается как один из механизмов сердечно-сосудистого и почечного поражения. Так, АФК связана с фактом курения, интенсивностью, выраженной в пачках-лет, и уменьшается после прекращения курения [15].

Оксидативный и карбонильный стрессы ответственны за аккумуляцию КПП в тканях и системную воспалительную реакцию у пациентов с тяжёлой ХБП [16]. С другой стороны, в ряде работ отмечено, что процедура гемодиализа сама по себе усугубляет окислительный стресс, приводя к более выраженному накоплению продуктов гликирования — окисленных протеинов, жиров, оксидативного

повреждения ДНК, что сопровождается ростом маркёров системной воспалительной реакции, например С-реактивного белка, интерлейкинов [16, 17]. Поэтому все факты, приведённые выше, объясняют высокий уровень АФК у пациентов с терминальной ХБП.

Второй этап представлен впервые осуществлённым в России проспективным исследованием, в котором устанавливалась прогностическая роль АФК у пациентов, получающих ПГД. В нашем исследовании выраженность мальнутриции, которая соответствовала меньшему значению NRI, коррелировала с АФК ($p < 0,001$). В индексе, мы учли 3 параметра — альбумин крови и отношение массы тела пациента к идеальной, рассчитанной по росту массе. Тестирование на достаточно большой популяции пациентов, получающих ПГД, продемонстрировало эффективность 8 различных индексов мальнутриции в прогнозировании события, в том числе и NRI, включающего концентрацию альбумина как наиболее значимого предиктора смертности [18].

В работах Н. Viramontes и соавт. выраженность мальнутриции достоверно предсказывает негативный прогноз у пациентов с терминальной ХБП и связана с величиной АФК [19]. Более того, сделан вывод о том, что именно эта связь определяет вклад АФК как предиктора летальности. Но в нашем исследовании распространённость выраженной мальнутриции была небольшой, и, вероятно, по этой причине NRI не вошёл как предиктор смертности.

В предложенных нами моделях прогноза фигурируют параметры, хорошо известные как предикторы смертности у пациентов с ПГД: ЩФ, гипоальбуминемия и С-реактивный белок. В большом исследовании, включавшем 3502 пациента на ПГД со сроком наблюдения 10 лет, выявлено, что те, кто относятся к 4-му квартилю по концентрации ЩФ крови, имеют повышенный в 1,7 раза риск смерти от инфекционных заболеваний [20]. В другом исследовании установлено, что повышенный уровень ЩФ в сыворотке крови ассоциируется с риском кровоизлияния в мозг [21].

Воспаление, оцениваемое по уровню С-реактивного белка, не только связано с кардиометаболическими изменениями, но и является одним из ключевых моментов в развитии недостаточности питания, усугубляемым состоянием окислительного стресса, как это выявлено в группе ПГД [22]. Оба фактора — гипоальбуминемия и увеличение С-реактивного белка — связаны с риском смерти при терминальной ХБП, этот риск повышается особенно значительно при их сочетании [23].

Представляется важным недавно установленный феномен влияния на прогноз динамики АФК. Δ АФК, измеренная за период 1 года, можно считать независимым предиктором летальности. Это подтверждено статистическим различием Δ АФК: так, среди выживших этот параметр составил 0,60 отн. ед., а среди умерших — 0,91; $p < 0,001$. В предложенной модели прогноза Δ АФК — второй по значимости фактор после курения (см. табл. 7). Не должен

остаться без внимания и факт устойчивых корреляций АФК с параметрами гипертрофии ЛЖ и обратными взаимоотношениями с ФВЛЖ в группе ПГД, учитывая негативное прогностическое значение гипертрофии ЛЖ и сниженной сократимости у пациентов с терминальной ХБП.

Ограничения исследования

Ограничения исследования могут быть связаны с большим возрастным диапазоном среди пациентов, получающих ПГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получающих ПГД, параметр АФК прямо связан с возрастом, статусом курения, со степенью нутритивного дефицита, индексом коморбидности Чарльсона, системной воспалительной активностью, с параметрами гипертрофии ЛЖ и негативно — с ФВЛЖ. Однако учёт этих факторов позволяет объяснить лишь 46% вариабельности параметра АФК в предложенной нами модели. Это говорит о том, что АФК нельзя с высокой точностью предсказать известными клиничко-инструментальными параметрами пациента, что косвенно подтверждает ее самостоятельное значение. Показано, что исходный параметр АФК — независимый предиктор кумулятивной летальности, как и его значение в динамике, измеренное через год, что позволило создать модели прогноза, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью. Результаты позволяют рассматривать АФК как важный независимый фактор прогноза, как новый интегральный параметр ремоделирования сердца и метаболического профиля у пациентов, получающих ПГД, мониторинг которого актуально для выбора оптимальной тактики лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Коновалова Д.Ю. — проведение исследования, работа с медицинской документацией, создание базы данных, написание

текста рукописи, переработка научного и интеллектуального содержания, переписка с редакцией; Лебедев П.А. — разработка дизайна исследования, интерпретация данных, переработка интеллектуального содержания; Логинов А.А. — организация и координация повторных визитов пациентов, участие в интерпретации данных; Поваляева Р.А. — организация и проведение инструментальных исследований, переработка и участие в интерпретации данных; Корнилин Д.В. — разработка схемотехники ридера, переработка интеллектуального содержания; Гришанов В.Н. — разработка оборудования для исследования, переработка интеллектуального содержания; Комарова М.В. — статистическая обработка данных, участие в интерпретации данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу центра нефрологии и диализа Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина и коллективу кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета под руководством д-ра физ.-мат. наук, профессора Валерия Павловича Захарова.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution: Konovalova D.Yu. — conducting research, working with medical documentation, creating a database, writing the text of the manuscript, processing scientific and intellectual content, correspondence with the editors; Lebedev P.A. — development of research design, interpretation of the data obtained, processing of intellectual content; Loginov A.A. — organization and coordination of repeated visits of patients, participation in interpretation; Povalyeva R.A. — organization and conduct of instrumental research, processing and participation in data interpretation; Kornilin D.V. — development of reader circuitry, processing of intellectual content; Grishanov V.N. — development of research equipment, processing of intellectual content; Komarova M.V. — statistical data processing, participation in data interpretation.

Acknowledgments. The authors would like to thank the staff of the Center for Nephrology and Dialysis of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin and the staff of the Department of Laser and Biotechnical Systems of Samara State University under the leadership of Dr. Valery P. Zakharov, Doctor of Physical and Mathematical Sciences.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Echefu G, Stowe I, Burka S, et al. Pathophysiological concepts and screening of cardiovascular disease in dialysis patients. *Front Nephrol.* 2023;3:1198560. doi: 10.3389/fneph.2023.1198560 EDN: JESBPM
2. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease. *Circulation.* 2016;133(5):518–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713
3. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):378–395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7
4. Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, et al. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6651367. doi: 10.1155/2021/6651367 EDN: KXCZKP
5. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856
6. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004;47:1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2 EDN: FTKNVQ
7. Davydova NA, Lebedev PA, Ayupov AM, et al. Skin autofluorescence parameter as an adverse prognosis factor in patients with peripheral forms of atherosclerosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2022;18(4):568–575. EDN: JLLCQS
8. Golubev RV, Papayan GV, Glazunova AA, et al. Examination of skin autofluorescence for the determination of glycation end-products in patients on chronic hemodialysis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(6):65–72. doi: 10.17116/terarkh201688665-72 EDN: WAIPAJ
9. Kornilin DV, Grishanov VN, Cherepanov KV. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes. *Proc. SPIE, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI.* 2018;10685:1068515. doi: 10.1117/12.2306588 EDN: YBTJXV

10. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(6):1813–1823. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9
11. Barge-Caballero E, García-López F, Marzosa-Rivas R, et al. Prognostic Value of the Nutritional Risk Index in Heart Transplant Recipients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed.)*. 2017;70:639–645. doi: 10.1016/j.recesp.2016.11.015
12. Lebedev PA, Davydova NA, Paranina EV, Skuratova MA. Skin autofluorescence as an indicator of advanced glycation end-product accumulation in the prognosis of age-related cardiovascular disease: literature review. *CardioSomatika*. 2023;14(1):37–48. doi: 10.17816/CS225838 EDN: OVLYWI
13. Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, et al. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201118. doi: 10.1371/journal.pone.0201118
14. Gopal P, Reynaert NL, Scheijen JL, et al. Plasma advanced glycation end-products and skin autofluorescence are increased in COPD. *Eur Respir J*. 2014;43:430–438. doi: 10.1183/09031936.00135312
15. Viramontes HD, Selby NM, Taal MW. Factors Associated With Change in Skin Autofluorescence, a Measure of Advanced Glycation End Products, in Persons Receiving Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):654–662. doi: 10.1016/j.ekir.2020.02.003 EDN: EQOFPO
16. Vareesangthip K, Fan S, Davenport A. Is the measurement of tissue advanced glycosylation products by skin autofluorescence associated with mortality in patients treated by peritoneal dialysis? *J Nephrol*. 2023;36(1):217–224. doi: 10.1007/s40620-022-01415-9 EDN: YFDZZK
17. Epifânio APS, Balbino KP, Ribeiro SMR, et al. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):461–468. doi: 10.20960/nh.1266
18. de Rooij van Zijdewijn CL, ter Wee PM, Chapdelaine I, et al. A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2015;25(5):412–419. doi: 10.1053/j.jrn.2015.02.005
19. Hörner DV, Selby NM, Taal MW. Skin autofluorescence and malnutrition as predictors of mortality in persons receiving dialysis: a prospective cohort study. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(6):852–861. doi: 10.1111/jhn.12764 EDN: LTLQAN
20. Kitamura H, Yotsueda R, Hiyamuta H, et al. Serum alkaline phosphatase and infection-related mortality in hemodialysis patients: ten-year outcomes of the Q-cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26(11):1119–1129. doi: 10.1007/s10157-022-02255-4 EDN: VZIOJZ
21. Kitamura H, Yamada S, Hiyamuta H, et al. Serum Alkaline Phosphatase Levels and Increased Risk of Brain Hemorrhage in Hemodialysis Patients: The Q-Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(6):923–936. doi: 10.5551/jat.62885
22. Epifânio APS, Balbino KP, Ribeiro SMR, et al. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):461–468. doi: 10.20960/nh.1266
23. Alves FC, Sun J, Qureshi AR, et al. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190410. doi: 10.1371/journal.pone.0190410

ОБ АВТОРАХ

* Коновалова Дарья Юрьевна;

адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;
ORCID: 0009-0002-2964-2675;
eLibrary SPIN: 2059-9769;
e-mail: snowflake0605@mail.ru

Лебедев Петр Алексеевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3501-2354;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Логинов Андрей Александрович;

ORCID: 0009-0009-6167-5507;
e-mail: loginovaa1970@yandex.ru

Поваляева Раиса Александровна, канд. мед. наук;

ORCID: 0009-0008-9387-508X;
e-mail: raisa.poval@rambler.ru

Корнилин Дмитрий Владимирович, канд. техн. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-0694-4016;
eLibrary SPIN: 6245-0760;
e-mail: kornilin@mail.ru

Гришанов Владимир Николаевич, канд. техн. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-6675-4396;
eLibrary SPIN: 1728-9104;
e-mail: vladgrishanov@yandex.ru

Комарова Марина Валериевна, канд. биол. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-6545-0035;
eLibrary SPIN: 4359-2715;
e-mail: marinakom@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Darya Yu. Konovalova;

address: 89 Chapayevskaya st, Samara, Russia, 443099;
ORCID: 0009-0002-2964-2675;
eLibrary SPIN: 2059-9769;
e-mail: snowflake0605@mail.ru

Petr A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-3501-2354;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Andrey A. Loginov, MD;

ORCID: 0009-0009-6167-5507;
e-mail: loginovaa1970@yandex.ru

Raisa A. Povalyaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0009-0008-9387-508X;
e-mail: raisa.poval@rambler.ru

Dmitriy V. Kornilin, Cand. Sci. (Technology), Professor;

ORCID: 0000-0002-0694-4016;
eLibrary SPIN: 6245-0760;
e-mail: kornilin@mail.ru

Vladimir N. Grishanov, Cand. Sci. (Technology), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-6675-4396;
eLibrary SPIN: 1728-9104;
e-mail: vladgrishanov@yandex.ru

Marina V. Komarova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-6545-0035;
eLibrary SPIN: 4359-2715;
e-mail: marinakom@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author