

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS636904>

Аутофлюоресценция кожи в интегральной оценке клинического и метаболического статуса пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Д.Ю. Коновалова¹, П.А. Лебедев¹, О.В. Ушакова², Е.Е. Потякина², 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. Хроническая болезнь почек (ХБП) — распространённое заболевание, в терминальной стадии требующее трансплантации почки или диализа, преобладающий вид которого — программный гемодиализ (ПГД). Эти высокочрезвычайно затратные технологии заместительной почечной терапии значительно усовершенствованы в последние десятилетия, однако качество жизни и смертность всё ещё высоки, особенно для пациентов, получающих ПГД. В настоящее время выявлен целый ряд параметров, ассоциированных с негативным прогнозом, среди которых аутофлюоресценция кожи (АФК) — доступный способ определения в тканях конечных продуктов гликирования (гликотоксинов), претендующий на роль интегрального биомаркера.

Цель. Установить взаимосвязь АФК с параметрами клинического, метаболического статуса у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Материалы и методы. Проведено исследование 88 пациентов, получающих ПГД, и 27 реципиентов трансплантированной почки (РТП). В работе использован оригинальный ридер АФК.

Результаты. АФК значительно выше у РТП и получающих ПГД. Установлена универсальная выраженная зависимость АФК от возраста и факта курения в группах контроля, ПГД и РТП. Предложены модели детерминантов АФК в каждой изученной группе. АФК связан со степенью нутритивного дефицита (по индексу NRI): $r=-0,39$, $p<0,001$; индексом коморбидности Чарлсона: $r=0,60$, $p<0,0001$; воспалительной активности по С-реактивному белку: $r=0,32$, $p<0,01$ в группе ПГД.

Заключение. Предложены модели детерминантов АФК в каждой изученной группе. Также в этой группе установлены высокозначимые прямые коррелятивные связи с параметрами гипертрофии левого желудочка и отрицательные с его фракцией выброса. Эти факты позволяют рассматривать АФК как интегральный параметр ремоделирования сердца и метаболического профиля, прежде всего у пациентов, получающих ПГД, намечая перспективы его оценки как параметра прогноза.

Ключевые слова: параметр аутофлюоресценции кожи; программный гемодиализ; реципиенты трансплантированной почки.

Как цитировать:

Коновалова Д.Ю., Лебедев П.А., Ушакова О.В., Потякина Е.Е., Корнилин Д.В., Гришанов В.Н., Комарова М.В. Аутофлюоресценция кожи в интегральной оценке клинического и метаболического статуса пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 4. С. 329–343. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS636904>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS636904>

Skin autofluorescence as part of the comprehensive assessment of clinical and metabolic status of patients with end-stage chronic kidney disease

Darya Y. Konovalova¹, Petr A. Lebedev¹, Olga V. Ushakova², Elena E. Potyakina², Dmitriy V. Kornilin³, Vladimir N. Grishanov³, Maria V. Komarova³

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;

³ Samara National Research University n.a. S.P. Korolev, Samara, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic kidney disease (CKD) is a common end-stage disease requiring kidney transplantation or dialysis, which main type is program hemodialysis (PHD). These high-cost technologies of renal replacement therapy have significantly improved over recent decades, but the quality of life remains low and mortality is still high, especially in patients receiving PHD. Currently, a number of parameters associated with poor prognosis have been identified, including skin autofluorescence (SAF), an affordable method to detect glycation end products (glycotoxins) in tissues, which claims to be an integral biomarker.

AIM: To assess relationship of SAF with clinical and metabolic status parameters in patients receiving renal replacement therapy.

MATERIALS AND METHODS: The study included 88 patients receiving PHD and 27 transplanted kidney recipients (TKR). The measurements were performed using the original SAF reader.

RESULTS: SAF was significantly higher in TKR and patients receiving PHD. A universal, pronounced relationship of SAF with age and smoking was found in the control, PHD, and TKR groups. Models of SAF determinants in each studied group were proposed. SAF was associated with malnutrition stages (by NRI; $r=-0.39$; $p<0.001$), the Charlson comorbidity index ($r=0.60$, $p<0.0001$), and inflammatory activity based on C-reactive protein in the PHD group ($r=0.32$, $p<0.01$).

CONCLUSION: Models of SAF determinants in each studied group were proposed. Furthermore, highly significant direct correlations with left ventricular hypertrophy and its negative ejection fraction were established in this group. These facts suggest that SAF is an integral parameter of cardiac remodeling and metabolic profile, primarily in patients receiving PHD, which promotes it as a prognostic parameter.

Keywords: skin autofluorescence; program hemodialysis; transplanted kidney recipients.

To cite this article:

Konovalova DY, Lebedev PA, Ushakova OV, Potyakina EE, Kornilin DV, Grishanov VN, Komarova MV. Skin autofluorescence as part of the comprehensive assessment of clinical and metabolic status of patients with end-stage chronic kidney disease. *CardioSomatics*. 2024;15(4):329–343. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS636904>

ОБОСНОВАНИЕ

Терминальные стадии хронической болезни почек (ХБП) ассоциированы с сердечно-сосудистой (СС) смертностью, превышающей в 10–20 раз популяционный уровень [1]. Программный гемодиализ (ПГД) — самая распространённая форма заместительной почечной терапии в мире: на него приходится около 69% всех видов заместительной почечной терапии и 89% всех видов диализа [2, 3]. Другая технология заместительной почечной терапии — аллогенная трансплантация почки — позволяет получить существенно лучшее качество жизни и выживаемость пациентов в сравнении с ПГД, поскольку аппаратный метод детоксикации сопряжён с различными электролитными, нутритивными диссоциациями [4]. Тем не менее СС-смертность у реципиентов трансплантированной почки (РТП) составляет 20–35% [5]. Нетрадиционные факторы риска, характерные для ХБП — уремические токсины, фосфатемия, перегрузка объёмом, окислительный стресс и хроническое воспаление, — рассматриваются как основные причины ускорения развития атеросклероза и повышения смертности [6]. Окислительный стресс, лежащий в основе клеточного повреждения, возникает на ранних стадиях ХБП, прогрессирует по мере развития почечной недостаточности и ещё больше усугубляется на её финальных стадиях. К разновидности метаболического стресса относят задержку в организме большого количества токсинов, в том числе конечных продуктов гликирования (КПГ), или гликотоксинов [7].

КПГ представлены соединениями, образующимися вследствие неэнзимной связи углеводов с белками, жирами, нуклеиновыми кислотами. Значение их многообразно, поскольку такая модификация нарушает энзимные и структурные свойства белков. Процесс образования КПГ в тканях происходит с разной скоростью, отражая процессы старения и вероятность возникновения заболеваний, с ним ассоциированных, среди которых сахарный диабет (СД), атеросклероз периферических артерий и ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, ХБП [8]. Несмотря на возможность детекции циркулирующих КПГ, определение их концентрации в тканях представляет более важную информацию с клинической точки зрения, поскольку она тесно связана с ремоделированием органов, сосудистой системы и прогнозом [9]. Источником КПГ в организме являются пищевые продукты, особенно приготовленные способом обжарки, которая инициирует реакцию Майяра, а также эндогенные соединения, образующиеся в результате патологических реакций. В отличие от промежуточных продуктов гликирования, например гликированного гемоглобина, период полураспада которого составляет около 2 нед, тканевой пул КПГ не склонен к быстрым изменениям, отражая «метаболическую память» [10]. Элиминация КПГ происходит из-за связывания с растворимыми циркулирующими рецепторами к ним, а также медленно текущими реакциями

распада [11]. Почки в значительной степени вовлечены в процесс элиминации, и снижение их функции приводит к быстрому увеличению тканевого пула КПГ [12]. Именно поэтому клиническое значение содержания КПГ в тканях достоверно установлено в первую очередь для пациентов с СД (акселерация гликирования) и ХБП [13].

Метод определения аутофлюоресценции кожи (АФК) достоверно отражает аккумуляцию КПГ в коже, несмотря на то что не все депозиты КПГ способны к флюоресценции. В РФ коммерческие отечественные аппараты — ридеры АФК недоступны. Хотя в литературе описано клиническое применение оригинальных приборов, в том числе в сопоставлении с наиболее известным ридером АФК (DiagnopticsTechnologies BV, Гронинген, Нидерланды) [14].

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 экспериментальных приборов — ридеров АФК, простых в применении, неинвазивных, с низкими трудозатратами, несомненно актуальна.

Цель исследования — анализ параметров АФК у пациентов с трансплантированной почкой и получающих ПГД во взаимосвязи с прогностически информативными биохимическими, клиническими и инструментальными параметрами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное кросс-секционное когортное исследование на базе отделения хронического гемодиализа Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина и отделения трансплантологии клиник Самарского государственного медицинского университета. Согласно целям исследования выделены 2 основные группы. Исследование выполняли с июня 2017 г. по март 2024 г.

Критерии соответствия

Критерий включения в основных группах — наличие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, ПГД либо РТП. *Критерии невключения* в основных группах: известные инфекционные, онкологические заболевания, способные повлиять на прогноз, цирроз печени, тяжёлая сердечная и лёгочная недостаточность, неспособность к самообслуживанию, деменция, острые сердечно-сосудистые состояния, беременность, кормление грудью, отсутствие информированного согласия.

Методология исследования

Первая основная группа представлена 88 пациентами с терминальной почечной недостаточностью 5-й стадии, находящимися на ПГД, в возрасте от 23 до 80 лет, среди них мужчин 47 (53,4%). Стаж получения интервенционной заместительной терапии составляет от 1 года до 30 лет (табл. 1), в среднем $7,66 \pm 5,61$ года. Перечень основных заболеваний, вызвавших окончательную утрату функции, представлен в табл. 2, клиническая характеристика — в табл. 3. Кроме перечисленных среднестатистических параметров, представленных в табл. 4, у всех пациентов данной группы определены в крови: ферритин $373,13 \pm 151,19$ мкг/л (референсные значения: 33–200 мкг/л), щелочная фосфатаза $127,40 \pm 92,60$ ЕД/л (референсные значения: <170 ЕД/л), паратиреоидный гормон $318,04 \pm 349,07$ пг/мл (референсные значения: 15,0–68,3 пг/мл), кальций $2,24 \pm 0,29$ ммоль/л (референсные значения: 2,25–2,75 ммоль/л).

Во вторую основную группу вошли 27 РТП в возрасте от 22 до 59 лет, по половому составу сопоставимые с группой ПГД. У двух из них трансплантация почки

проведена повторно, а ещё у одного пациента — трижды. Среди наблюдаемых пациентов 12 (44%) относились к курящим. Расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI соответствовала ХБП 2-й стадии у 7 (26%) человек, ХБП стадии 3а у 12 (44%) человек, ХБП стадии 3б у 6 (22%) человек, ХБП 4-й стадии — у 2 (7,4%).

Контрольная группа представлена 75 практически здоровыми добровольцами в возрасте от 27 до 76 лет: мужчин — 43 (57,3%) без клинических признаков атеросклероза, хронических воспалительных заболеваний, СД. Тем не менее 7 (9,3%) из них имели диагноз «гипертоническая болезнь», 3 (4%) — «хроническая обструктивная болезнь лёгких», 14 (18,7%) — «хронический бронхит вне обострения». Среди них курящих 18 (24%) с преобладанием мужчин (89%). Наименьший стаж курения 5–10 лет имели 61% курящих. Расчётная СКФ, определённая по формуле СКД-EPI, соответствовала 1-й стадии ХБП у 27 (36%), 2-й стадии ХБП у 48 (64%) человек.

Таблица 1. Общая характеристика групп
Table 1. General characterization of the groups

Признак	Общее количество наблюдаемых	
	абс.	%
<i>Гендерная принадлежность</i>		
Общее число	190	100
Мужчины	105	57,3
Женщины	85	42,7
<i>Анамнез курения</i>		
Общее число	62	24
Курящие мужчины	52	88,9
Курящие женщины	10	11,1
5–10 лет курения	32	61,1
15–20 лет курения	12	27,8
30–40 лет курения	18	11,1
<i>Возрастная группа</i>		
27–37 лет	27	18,7
38–48 лет	55	25,3
49–59 лет	52	20
60–70 лет	49	30,7
71–76 лет	7	5,3
<i>Стадия хронической болезни почек</i>		
1 ст.	45	60
2 ст.	9	4
3а ст.	40	36
3б ст.	6	0
4 ст.	2	0
5 ст.	88	46

Таблица 2. Клинические состояния, ассоциированные с терминальной хронической болезнью почек в основных группах
Table 2. Clinical conditions associated with terminal chronic kidney disease in the main groups

Заболевания и синдромы	Группы		Значимость (p) ТКФ
	ПГД, абс. (%)	РТП, абс. (%)	
Хронический гломеруло-нефрит	22 (25%)	15 (56%)	0,005
Поликистоз	16 (18%)	4 (15%)	0,780
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	32 (36%)	1 (4%)	0,001
Мочекаменная болезнь	9 (10%)	0	0,113
Удвоение почки	3 (3%)	0	1,000
Миеломная болезнь	1 (1%)	0	1,000
Сахарный диабет	6 (7%)	0	0,333
Рефлюкс-нефропатия	0	3 (11%)	0,012
Дисплазия почек	0	1 (4%)	0,235
Аномалия мочевыводящих путей, гидронефроз	0	1 (4%)	0,235
Гипоплазия почек	0	1 (4%)	0,235

Примечание. ПГД — пациенты, получающие программный гемодиализ; РТП — реципиенты трансплантированной почки; ТКФ — точный критерий Фишера.
Note. ПГД — programed hemodialysis patients, РТП — renal transplant recipients, ТКФ — Fisher's test.

Таблица 3. Распространённость клинически значимых синдромов и состояний в группах программного гемодиализа и трансплантированной почки**Table 3.** Prevalence of clinically significant syndromes and conditions in the program hemodialysis and transplanted kidney groups

Признаки	ПГД, абс. (%)	РТП, абс. (%)	$P_{\text{ТКФ}}$
Мужчины	47 (53,4)	15 (55,6)	1,000
<i>Курящие</i>			
Общее число	32 (36,4)	12 (44,4)	1,000
Курящие мужчины	28 (87,5)	8 (66,7)	0,184
<i>Стаж курения (лет): $\chi^2=5,4$, $p=0,067$</i>			
2–12	7 (21,9)	6 (50)*	0,045
15–30	23 (71,8)	4 (33,3)	0,127
31–46	2 (6,35)	0 (0)	1,000
<i>Основные заболевания и синдромы</i>			
Анемия	12 (13,6)	9 (33,3)*	0,042
Артериальная гипертензия	15 (17,04)	16 (59,3)***	0,000
Фибрилляция предсердий	3 (3,4)	0 (0)	1,000
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия	8 (9,03)	0 (0)	0,194
Инфаркт миокарда	9 (10,2)	0 (0)	0,113
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,1)	1 (3,7)	0,416
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	4 (4,5)	0 (0)	0,571
Сахарный диабет	8 (9,08)	2 (7,4)	1,000
Подагры обострение	2 (2,27)	1 (3,7)	0,555
Токсический гепатит	0	1 (3,7)	0,234
Синдром беспокойных ног	1 (1,1)	0	1,000
Рабдомиолиз	0	1 (3,7)	0,234
Тромбоэмболия лёгочной артерии	1 (1,1)	0	1,000
Хронический пиелонефрит	0	2 (7,4)	0,053
Пневмония деструктивная	3 (3,4)	0	1,000
Паратиреоидэктомия	9 (10,2)	0	0,113
Хронический вирусный гепатит С	5 (5,7)	1 (3,7)	1,000
Хронический вирусный гепатит В	1 (1,1)	1 (3,7)	0,416
Цитомегаловирусная инфекция	1 (1,1)	13 (48,1)***	0,000
Сепсис	1 (1,1)	3 (11,1)**	0,039
COVID-19 в анамнезе	7 (7,95)	1 (3,7)	0,678

Примечание. ПГД — пациенты, получающие программный гемодиализ, РТП — реципиенты трансплантированной почки, ТКФ — точный критерий Фишера.

Note. ПГД — programmed hemodialysis patients, РТП — renal transplant recipients, ТКФ — Fisher's test.

Таблица 4. Коморбидность и белково-энергетическая недостаточность в группах программного гемодиализа и трансплантированной почки**Table 4.** Comorbidity and protein-energy deficiency in the groups of programmed hemodialysis and transplanted kidney

Признаки	ПГД, абс. (%)	РТП, абс. (%)	$P_{\text{ТКФ}}$
<i>Длительность программного гемодиализа $\chi^2=7,88$, $p=0,019$</i>			
1–10 лет	67 (76)	27 (100)***	0,003
11–20 лет	17 (19,3)	0**	0,013
21–30 лет	4 (4,7)	0	0,571

Таблица 4. Окончание
Table 4. The ending

Признаки	ПГД, абс. (%)	РТП, абс. (%)	P ТКФ
<i>Коморбидность по Чарлсона: $\chi^2=78,8$, $p<0,001$</i>			
0–1 балл	0	0	1,000
2 балла	0	12 (44,4)***	0,000
3 балла	6 (6,8)	12 (44,4)***	0,000
4 балла	15 (17)	3 (11,2)	0,558
5 баллов	67 (76,2)	0***	0,000
<i>Критерии нутритивного статуса по RNI: $\chi^2=0,941$, $p=0,625$</i>			
Без нутритивной недостаточности >97,5	69 (78,4)	20 (74,1)	0,609
Умеренная нутритивная недостаточность 83,6–97,5	14 (15,9)	4 (14,8)	1,000
Тяжёлая нутритивная недостаточность <83,5	5 (5,7)	3 (11,1)	0,388

Примечание. ПГД — пациенты, получающие программный гемодиализ, РТП — реципиенты трансплантированной почки, ТКФ — точный критерий Фишера.

Note. ПГД — programmed hemodialysis patients, РТП — renal transplant recipients, ТКФ — Fisher's test.

Метод регистрации исходов

Параметр АФК определялся с помощью оригинального прибора (ридера), разработанного коллективом кафедры лазерных и биотехнических систем (заведующий кафедрой, профессор, д-р физ.-мат. наук В.П. Захаров) Самарского университета им. акад. С.П. Королева [17]. Для возбуждения флуоресценции используется 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 2 фотоприёмных канала на кремниевых фотодиодах. Импульсный режим работы светодиодов позволил подавить влияние посторонних световых помех до уровня менее одного младшего разряда в обоих каналах. Программное обеспечение управляет режимами работы флюориметра, обеспечивает проведение количественной обработки результатов, визуализирует и сохраняет диагностические данные. Диагностический показатель АФК определяется отношением интенсивности аутофлуоресцентного излучения к интенсивности отражённого ультрафиолетового излучения. После аппликации внутренней поверхности предплечья на панель прибора в течение 2 мин производилось облучение слабым излучением с длиной волны 365 нм и происходила одновременная регистрация интенсивностей аутофлуоресцентного и отражённого излучений. Параметр АФК определялся как среднее арифметическое из 3 последовательных измерений.

Этическая экспертиза

Протокол данного обсервационного 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.

Анализ в группах

В основных группах изучены клинические, антропометрические, биохимические параметры, а в группе ПГД были доступны основные ЭхоКГ-параметры. Для оценки коморбидного статуса использовали шкалу Charlson [15]. Нутритивный индекс риска Nutritional Risk index (RNI), в основу которого положены концентрация альбумина и соотношение массы тела пациента к идеальной, рассчитывался по источнику [16].

Статистическая обработка

Оценка необходимого объёма выборки выполнялась по результатам предварительного исследования и вычисленных по нему средних и стандартных отклонений ключевого показателя данной работы — АФК — с использованием калькулятора (<http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Means/2-Sample-Equality>). Вероятности ошибок 1-го и 2-го рода принимали равными $\alpha=0,05$ и $\beta=0,2$, что соответствует мощности исследования в 80%. Клинически значимое различие в АФК принимали равным 1 отн. ед., а отношение размеров выборки пациентов ПГД и РТП — 3:1. Такое соотношение обусловлено малочисленностью пациентов с трансплантированной почкой. В результате расчётов установлено, что для стандартного отклонения в объединённой выборке плотного исследования ПГД и РТП, равного 1,4 отн. ед., минимально необходимые объёмы выборок составляют 63 и 21 человек. С учётом действия возможных критериев исключения в исследование включены пациенты в несколько большем количестве, чем минимально необходимое.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия № 5725-A54), а построение графиков типа «усатый ящик» + «виолончель» — в среде пакета R 4.0

(<https://www.r-project.org/>), модуль ggplot2. Для сравнения групп применяли критерий Манна–Уитни и однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Для номинальных признаков использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точный критерий Фишера (ТКФ). Описательные статистики представлены в виде среднего и стандартного отклонения: в виде квартилей $M \pm SD$. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Применяли моделирование с помощью ковариационного (ANCOVA) и множественного регрессионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

Исследование проводилось в 3 наблюдаемых группах: первая целевая группа — 88 гемодиализных больных с почечной недостаточностью, вторая целевая группа — 27 трансплантированных пациентов, третья контрольная — 75 здоровых людей — добровольцев без системных заболеваний. Для каждого испытуемого проводилась стандартизированная регистрация спектральных характеристик кожи предплечья.

Первая наблюдаемая группа представлена 88 пациентами с терминальной почечной недостаточностью 5-й стадии, находящимися на ПГД, в возрастном диапазоне от 23 до 80 лет, среди них мужчин 47 (53,4%), женщин 41 (46,6%). Стаж получения интервенционной заместительной терапии составляет от 1 года до 30 лет. Среди наблюдаемых злоупотребляли курением 32 человека (36,4%), из них мужчин 28 человек (87,5%) и женщин 4 (12,5%). В перечне основных заболеваний, вызвавших окончательную утрату функции почек, зафиксированы хронический гломерулонефрит, аномалия развития почек — поликистоз и удвоение почки, мочекаменная болезнь, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, миеломная болезнь, СД. Критерии включения: достоверные анамнестические, лабораторные, инструментальные признаки ХБП 5-й стадии с необходимостью проведения хронического гемодиализа.

Вторая наблюдаемая группа представлена 27 пациентами с трансплантированной почкой в возрасте от 22 до 59 лет, среди них мужчин 15, женщин 12. Среди наблюдаемых пациентов 12 (44,4%) человек курили.

Расчёт СКФ и клиренс креатинина проводился с использованием формулы CKD-EPI. В группе со 2-й стадией ХБП — 7 человек, из них мужчин 3 (43%), женщин — 4 (57%). В группе с 3а стадией ХБП — 12 человек, из них мужчин 7 (58,3%), женщин 5 (41,7%). В группе с 3б стадией ХБП 6 человек, из них мужчин 4 (67%), женщин 2 (33%). В группе с 4-й стадией ХБП 2 человека, из них 1 мужчина (50%), 1 женщина (50%).

В основных группах изучены клинические, антропометрические, биохимические, инструментальные параметры

сердца, почечных сосудов методами ультразвукового исследования.

Контрольная группа представлена 75 здоровыми добровольцами в возрасте от 27 до 73 лет, среди них мужчин 43 (57,3%), женщин 32 (42,7%). Добровольцы — сотрудники областной клинической больницы, курсанты кафедры терапии Института последипломного образования, обучаемые на цикле по профессиональной переподготовке и повышению квалификации (табл. 1).

Расчёт СКФ и клиренс креатинина проводился с использованием формулы CKD-EPI. В группе с 1-й стадией ХБП 27 человек, из них мужчин 18 (66,7%), женщин 9 (33,3%). В группе со 2-й стадией 45 человек, из них мужчин 22 (48,9%), женщин 23 (51,1%). В группе с 3а стадией ХБП 3 человека, из них мужчин 2 (66,7%), женщина 1 (33,3%).

В контрольной группе при сборе анамнеза у 20 (26,7%) человек выявлены сопутствующие заболевания, из них у 2 — по 3 заболевания, у 4 — по 2 заболевания.

Основные результаты исследования

В табл. 2 представлены заболевания, ставшие причиной терминальной ХБП у пациентов основных групп. Хронический гломерулонефрит чаще наблюдался в группе ПГД, в то время как тубулоинтерстициальный нефрит и рефлюкс-нефропатия были чаще в группе РТП.

Как следует из табл. 3, распределение по полу, статусу курения и большому перечню клинически значимых синдромов в основных группах было одинаковым, за исключением того, что в группе РТП чаще наблюдалась анемия, артериальная гипертензия, цитомегаловирусная инфекция и сепсис.

Коморбидность этих пациентов в целом была ниже, что вполне объяснимо более молодым возрастом (см. табл. 4). Однако вызывает удивление тот факт, что нутритивный статус этих пациентов, оценённый по параметру индекса RNI, был неотличим от группы ПГД.

Следует считать важной особенностью различие групп по возрасту, особенно в отношении РТП, пациенты которой в среднем моложе на 11 лет группы контроля и на 18 лет группы ПГД (табл. 5).

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между аутофлюоресценцией кожи и возрастом в изучаемых группах
Table 5. Correlation coefficients between skin autofluorescence and age in the studied groups

Группа	r АФК и возраста	p	n
Все группы	0,43	<0,001	190
Группа ПГД	0,40	<0,001	88
Группа РТП	0,20	0,316	27
Группа контроля	0,52	<0,001	75

Примечание. ПГД — пациенты, получающие программный гемодиализ, РТП — реципиенты трансплантированной почки.

Note. ПГД — programmed hemodialysis patients, РТП — renal transplant recipients.

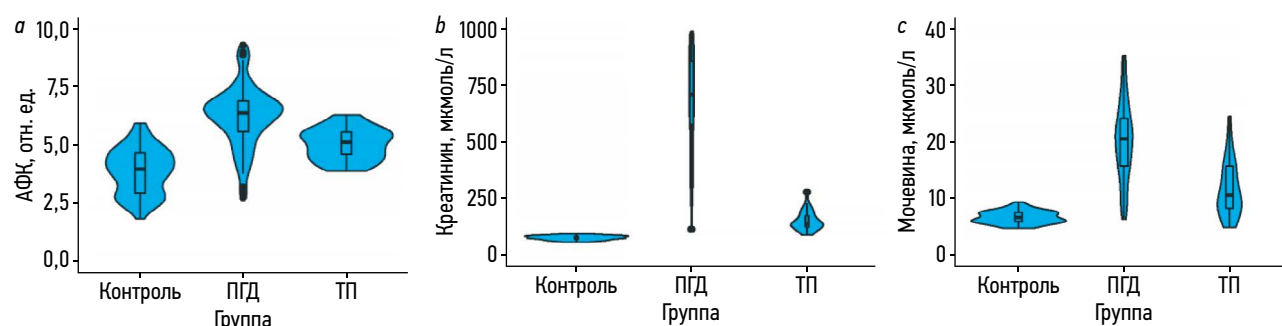


Рис. 1. Диаграммы распределения параметров аутофлюоресценции кожи (а); креатинина (b); мочевины крови (с) в обследованных группах. АФК — аутофлюоресценция кожи, ПГД — группа пациентов, находящихся на программном гемодиализе, ТП — трансплантированная почка.

Fig. 1. Diagrams of the distribution of parameters of autofluorescence of the skin (a); creatinine (b); blood urea (c) in the examined groups. АФК — autofluorescence of the skin, ПГД — group of patients undergoing programmed hemodialysis, ТП — transplanted kidney.

Эритроциты, гемоглобин, гематокрит были достоверно ниже у пациентов основных групп в сравнении с контролем, без достоверных отличий между РТП и группой ПГД. Средний объем эритроцитов не отличался от контроля в основных группах, но средняя концентрация гемоглобина в них была достоверно ниже, особенно у РТП, что логично объясняется анемией. Также воспалительная реакция преобладает в основных группах, о чём свидетельствует лейкоцитоз и существенное увеличение концентрации С-реактивного белка у них. Расчётные значения СКФ в группе контроля составили $79,56 \pm 16,33$ по формуле СКФ-EPI, в группе РТП $49,93 \pm 15,02$ ($p < 0,001$). Метаболические сдвиги особенно выражены в группе ПГД по параметрам креатинина и мочевины, которые многократно превышают контрольные значения и выше, чем у РТП (рис. 1). Также фосфатемия и калиемия у пациентов с ПГД существенно выше, чем у РТП, и отражает недостаточный почечный клиренс метаболитов и ионов. В основных группах определение расчётной СКФ имело смысл только в группе РТП.

На рис. 1 наглядно представлено распределение параметров АФК и основных классических метаболитов, характеризующих почечную функцию — креатинина и мочевины. Высота закрашенных фигур определяется размахом зарегистрированных значений — от наименьшего до максимального, а контур фигуры формируется гистограммой распределения, которая имеет полимодальный тип для АФК в группе контроля и РТП, унимодальный тип для АФК и мочевины в группе ПГД, для креатинина в группе контроля. Скошенное распределение характерно для креатинина и мочевины в группе РТП. Метка в прямоугольнике соответствует медиане, а горизонтальные стороны прямоугольника — границам нижнего (25%) и верхнего (75%) квантиля. Соответственно, бимодальное распределение отражает неоднородность распределения параметра, что вполне можно объяснить неоднородностью группы. Например, группа контроля включала пациентов пожилого возраста, часть из которых имели высокий СС-риск и ХБП 2-й стадии. Группа РТП представляется также неоднородной по АФК и мочевыделительной функции: большинство пациентов имеют концентрацию креатинина

чуть выше контрольных значений, но есть и те, у которых эти значения двукратно выше.

Важный вопрос — связь АФК с возрастом, которая подтверждена многократно, в том числе и в больших эпидемиологических исследованиях [18], и отражает факт накопления КПГ в тканях, так называемую метаболическую память. С другой стороны, раннее развитие таких тяжёлых заболеваний, к которым относится ХБП в терминальной стадии, сопровождается более высокой скоростью аккумуляции КПГ, что может ослаблять связь АФК с возрастом. Табл. 5 иллюстрирует взаимосвязь АФК с возрастом во всех группах, кроме РТП. Складывается впечатление о том, что трансплантация почки способствует улучшению клиренса токсинов, в том числе ХБП, разрушая зависимость от возраста.

Вместе с тем пациенты РТП существенно моложе групп ПГД и группы контроля. В этой ситуации принадлежность к специфической группе РТП и более молодой возраст наилучшим образом учитываются как факторы, определяющие АФК в ковариационном анализе (ANCOVA). Это вид исследования сочетает в себе линейный регрессионный и дисперсионный анализ. Фактически ANCOVA позволяет построить уравнение зависимости АФК от возраста с учётом группы, причём группа рассматривается как номинальный признак. Другим достоинством ковариационного анализа является возможность выявить эффект взаимодействия возраста и группы, который проявляется в разных углах наклона прямых зависимости АФК от возраста. Установлено статистически значимое влияние на АФК факторов возраста ($p < 0,001$) и группы ($p = 0,001$) по отдельности, однако эффект взаимодействия статистически не доказан. Выбор различных групп в качестве референсной — контроль, ПГД или РТП — не повлиял на выявление эффекта взаимодействия, его во всех случаях не было. Так, статистическая значимость различия углов наклона линий регрессии ПГД и контроля составила: $p = 0,982$, РТП и контроля: $p = 0,104$, ПГД и РТП: $p = 0,232$. Поэтому приведён перестроенный вариант ANCOVA, в котором незначимые эффекты не учитывались (табл. 6).

Согласно данной модели каждый год возраста пациента увеличивает АФК в среднем на 0,036 отн. ед.

Таблица 6. Параметры модели ковариационного анализа зависимости аутофлюоресценции кожи от возраста и группы больных
Table 6. Parameters of the model of covariance analysis of skin autofluorescence dependence on age and patient group

Переменные в модели	<i>b</i>	SE <i>b</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Константа	2,064	0,310	6,66	<0,001
Возраст	0,036	0,006	6,37	<0,001
Группа: ПГД	2,102	0,163	12,93	<0,001
Группа: трансплантация	1,563	0,235	6,64	<0,001
Группа: контроль	0	—	—	—

Примечание. ПГД — пациенты, получающие программный гемодиализ, *b* — коэффициент в модели, SE *b* — стандартная ошибка коэффициента, *t* — *t*-статистика для проверки статистической гипотезы о равенстве *b* нулю, *p* — достигнутый уровень значимости.

Note. ПГД — programmed hemodialysis patients, *b* — coefficient in the model, SE *b* — standard error of the coefficient, *t* — *t*-statistics for testing the statistical hypothesis that *b* is 0, *p* — significance value.

Принадлежность к группе с ПГД увеличивает АФК на 2,102 отн. ед., а к группе с РТП — на 1,563 отн. ед. Уравнение зависимости имеет следующий вид:

$$АФК = (2,064 + 0,036) \times \text{возраст} + b^2,$$

где $b^2=2,102$, если пациент из группы ПГД,

$b^2=1,563$, если пациент из группы РТП,

$b^2=0$, если пациент из группы контроля.

В итоге по результатам ANCOVA мы можем утверждать, что сила зависимости АФК от возраста одинакова в группе контроля, РТП и ПГД. При этом 95% доверительные интервалы средних значений АФК с учётом связи с возрастом немного перекрываются у групп ПГД и РТП: 5,83–6,27 и 5,10–5,92 ($p=0,047$) и значительно отличаются от контроля: 3,71–4,17 ($p=0,003$ для ПГД и контроля и $p < 0,001$ для РТП и контроля). Это говорит о том, что трансплантация почки, значительно улучшая клиренс мочевины, креатинина, не сопровождается ускоренной элиминацией КПП, накопленных в тканях в ходе временного диапазона, соответствующего прогрессированию ХБП вплоть до терминальной её фазы (рис. 2) и далее, включая периоды заместительной почечной терапии.

Во всех трёх группах АФК имела существенную связь с курением: в группе контроля $r=0,44$, $p=0,0032$; в группе ПГД $r=0,48$, $p=0,0001$; в группе РТП $r=0,77$, $p=0,0001$. Поэтому неудивительно, что курение вошло в модель детерминирующих АФК признаков для всех трёх изученных групп.

Сами модели, представленные в табл. 6, имеют достаточно высокое качество, но набор признаков различен в зависимости от группы. Например, в группе контроля фигурирует холестерин и параметр С-реактивного белка. Наряду с возрастом и табакокурением эти факторы известны как факторы СС-заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Из литературы известно, что АФК может быть рассмотрена как прогностический фактор артериального поражения, что частично объясняется и этими взаимосвязями.

В группе ПГД, где коморбидность была наиболее распространённой и выраженной, индекс коморбидности Чарлсона был существенным независимым фактором, свидетельствуя об участии болезней различного профиля

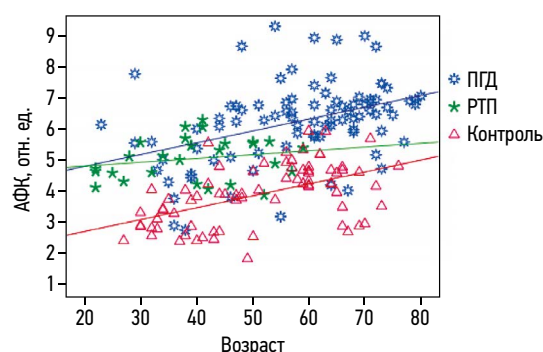


Рис. 2. Скаттерграмма зависимости АФК от возраста с линиями регрессии для групп программного гемодиализа, реципиентов трансплантированной почки и контроля. АФК — аутофлюоресценция кожи, ПГД — группа пациентов, находящихся на программном гемодиализе, РТП — реципиенты трансплантированной почки.
Fig. 2. Scatterogram of skin autofluorescence dependence on age with regression lines for groups of programmed hemodialysis, transplanted kidney recipients and controls. АФК — autofluorescence of the skin, ПГД — a group of patients undergoing programmed hemodialysis, РТП — recipients of a transplanted kidney.

(включая и СД) в накоплении КПП в коже, определяемых АФК. Другой параметр — калий крови — несомненно отражает эффективность гемодиализа и его рост — негативный параметр, ассоциированный со смертностью (табл. 7).

Полученные модели все высокозначимы в целом и по входящим в них регрессорам. В группе ПГД, где были доступны параметры ЭхоКГ, мы выявили высокодостоверные корреляции толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковой перегородки, размеров полости ЛЖ в диастолу и в систолу, диаметра левого предсердия с одной стороны и АФК с другой: гот 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 $-0,466$, $p=0,001$. Несомненно, эти связи важны, поскольку каждый из этих параметров имеет прогностическое значение, и АФК поэтому может быть представлен как интегральный параметр прогноза, что в общем подтверждается литературными источниками [19, 20].

Таблица 7. Детерминанты АФК в изученных группах
Table 7. Determinants of SAF in the studied groups

Группа	Качество модели в целом	Независимые переменные в модели (предикторы)	<i>b</i>	SE <i>b</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>
Контроль	F=39,2, <i>p</i> <0,001, R ² =69%	Константа	−0,09	0,58	—	−0,16	0,874
		Холестерин, ммоль/л	0,51	0,14	0,30	3,60	0,001
		СРБ логарифмированный	0,52	0,09	0,41	5,72	<0,001
		Возраст	0,022	0,005	0,29	4,01	<0,001
		Табакокурение, лет	0,027	0,009	0,21	2,90	0,005
ПГД	F=23,5, <i>p</i> <0,001, R ² =46%	Константа	2,07	0,91	—	2,28	0,025
		Индекс коморбидности Чарлсона	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
РТП	F=51,7, <i>p</i> <0,001, R ² =87%	Константа	−0,54	0,76	—	−0,71	0,486
		Табакокурение, лет	0,033	0,012	0,27	2,68	0,013
		САД, мм рт. ст.	0,045	0,006	0,70	7,00	<0,001
		Пол	−0,26	0,10	−0,19	−2,56	0,018

Примечание. ПГД — пациенты, получающие программный гемодиализ, РТП — реципиенты трансплантированной почки, *b* — размерный коэффициент регрессии, SE *b* — стандартная ошибка коэффициента регрессии, β — стандартизованный коэффициент регрессии, *p* — уровень значимости.
Note. ПГД — programmed hemodialysis patients, РТП — renal transplant recipients, *b* — dimensional regression coefficient, SE *b* — standard error of the regression coefficient, β — standardized regression coefficient, *p* — significance value.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск биомаркёров, отражающих СС-ремоделирование, системную воспалительную реакцию, предсказывающих исходы у пациентов с тяжёлыми проявлениями ХБП, является актуальной задачей не только нефрологии, но и кардиологии [21], поскольку наиболее часто летальность у пациентов с ГД объясняется внезапной кардиальной смертью, инфарктом миокарда, инсультом или хронической сердечной недостаточностью [22].

Основной задачей этого одноцентрового кросс-секционного когортного исследования было выяснить, насколько изменяется величина АФК в обследованных группах и то, какие факторы наиболее тесно с ней связаны. Выявленное увеличение АФК в основных группах в сравнении с контролем следует оценивать как закономерный результат, ранее полученный неоднократно. Высокие уровни АФК подтверждаются исследованиями: например, у 189 пациентов РТП с ХБП 1–4-й стадии (средний возраст 56 лет) среднее АФК соответствовало возрасту 90 лет. АФК была выше у мужчин, при диабетической нейропатии, использовании стероидов, коррелировало с ПТГ, уровнем фосфатов и отрицательно с гемоглобином и альбумином. АФК также негативно связано с почечным резистивным индексом и лодыжечно-плечевым индексом [23].

Особенностью включённых групп было различие по возрасту, которое достигало 18 лет в группе РТП в сравнении с группой ПГД. К сожалению, мы были ограничены в возможности создания сопоставимых по возрасту групп. Однако использование метода ANCOVA позволило

достоверно установить, что принадлежность к группе РТП не уменьшает степень увеличения АФК с возрастом. Эти данные вступают в противоречие с фактом гораздо менее скомпрометированной выделительной функции почек в группе РТП в сравнении с пациентами ПГД. Ожидаемым результатом было бы уменьшение АФК в связи с частично восстановленным почечным клиренсом, что должно привести к отрицательной динамике АФК после трансплантации почки. Этот эффект отмечен в работе [24].

В группе РТП время от начала ПГД до трансплантации колебалось от 1 года до 10 лет, в среднем 3,74±2,99 года, а время от трансплантации почки до измерения АФК колебалось от 1 года до 17 лет (в среднем 5,81±3,91 года). То есть суммарно в среднем длительность этих периодов составила около 10 лет, что больше, чем средняя длительность заместительной терапии в группе ПГД: 7,66±5,61 лет. АФК в основных группах не обнаруживал связи с креатинином, мочевиной, ПТГ, фосфором, натрием и кальцием крови. Вероятно, динамика АФК зависит и от уровня воспалительной активности. В группе РТП уровень воспалительной активности, оцененный по С-реактивному белку, лейкоцитам крови, был высоким и не отличался от параметров группы ПГД, к тому же чаще наблюдалась анемия, и выраженность её, измеренная по параметрам МСН и МСНС, была значительнее в группе РТП. Причиной такого феномена вполне может быть известная связь анемии с воспалительной активностью. Эту мысль подтверждает увеличение частоты цитомегаловирусной инфекции, случаев септического состояния, которые сопутствуют

неизбежной иммуносупрессивной терапии у РТП. Вероятно, именно воспалительная активность поддерживает накопление КПГ в коже, препятствуя обратному эффекту, связанному с восстановлением почечного клиренса. Например, проведено сравнение АФК у 66 пациентов РТП с аналогичным параметром 115 пациентов на гемодиализе [25]. АФК у РТП был существенно ниже, чем у пациентов на перитонеальном диализе или ПГД. Наибольшая связь её отмечена с возрастом, как и в нашей работе, не было корреляции АФК с СКФ. В небольшой когорте тех, кто получил ПГД, а потом трансплантацию почки, произошло уменьшение АФК через 16 мес.

Другим важным результатом было подтверждение взаимосвязи АФК со статусом курения во всех 3 группах, учитывая тот факт, что его распространённость составила 36% среди РТП, 44% среди пациентов ПГД и 24% в группе контроля. Действительно, курение является источником КПГ, существенно увеличивая параметр АФК, что рассценивается как один из механизмов СС и почечного поражения. Так, АФК связана с фактом курения, интенсивностью, выраженной в пачках/лет, и уменьшается после прекращения курения [26].

Важными аспектами в сравнительном плане являются сопутствующие заболевания в основных группах. Индекс Чарлсона — хорошо известный инструмент оценки влияния коморбидности. Как указывалось выше, РТП были моложе, и степень, а также распространённость коморбидности у них были существенно меньше. Тем не менее нутритивный статус в основных группах достоверно не отличался, несмотря на то что степень метаболических нарушений, оценённая по креатинину, мочеvine, фосфатемии и калиемии у пациентов ПГД были выше. Воспаление, оцениваемое по уровню С-реактивного белка, не только связано с кардиометаболическими изменениями, но и является одним из ключевых моментов в развитии недостаточности питания, усугубляемой состоянием окислительного стресса, как это выявлено в группе ПГД [27]. В проспективном исследовании из 26 клинических параметров, наряду с возрастом, гипертензией и СД, повышение лейкоцитов крови было определено как наиболее значимый предиктор исходов ПГД, что подчёркивает роль воспалительной системной реакции [28]. В другом исследовании только IL-6, лейкоциты крови и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) независимо от других биомаркёров предсказывали риск кумулятивной смертности у пациентов с ХБП 5-й стадии [29].

В индексе, который мы использовали, учитываются три параметра — альбумин крови и отношение массы тела пациента к идеальной, рассчитанной по росту и массе. Тестирование на достаточно большой популяции ПГД пациентов продемонстрировало эффективность 8 различных индексов мальнутриции предсказывать события, в том числе и индекса NRI, включающего концентрацию альбумина, как наиболее значимого предиктора смертности [30]. В связи с тем, что степень выраженности мальнутриции достоверно предсказывает негативный прогноз

у пациентов с терминальной ХБП, представляет несомненный интерес изучение корреляции с АФК [31]. В нашем исследовании индекс NRI обратно коррелировал с АФК ($r=-0,39$, $p<0,001$) и пропорционально индексу коморбидности Чарлсона ($r=0,60$, $p<0,0001$), что мы рассматриваем как доказательство связи с важнейшими детерминантами негативного прогноза пациентов ПГД. В группе РТП достоверных подобных связей не выявлено, несмотря на то что распространённость мальнутриции была сопоставимой, что можно объяснить небольшой численностью этой группы. В предыдущих исследованиях также была установлена связь мальнутриции с АФК, более того, был сделан вывод о том, что именно эта связь определяет вклад АФК как предиктора летальности [32]. Также не должен остаться без внимания факт устойчивых коррелирующих АФК с параметрами гипертрофии ЛЖ и обратными взаимоотношениями с фракцией выброса ЛЖ в группе ПГД, учитывая негативное прогностическое значение гипертрофии ЛЖ и сниженной сократимости у пациентов с терминальной ХБП [33].

Ограничения исследования

Ограничения исследования могут быть связаны с небольшим количеством пациентов в группе РТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из нашего исследования мы можем утверждать, что АФК значительно выше у пациентов РТП и получающих ПГД. Степень зависимости АФК от возраста одинакова в группах контроля, ПГД и РТП. Кроме того, нами установлена универсальная выраженная зависимость АФК от факта курения в группах контроля, ПГД и РТП. Предложены модели детерминантов АФК в каждой изученной группе. В группе ПГД АФК был связан со степенью нутритивного дефицита, индексом коморбидности Чарлсона и системной воспалительной активностью. Также в этой группе установлены высокозначимые прямые коррелятивные связи с параметрами гипертрофии левого желудочка и отрицательные с его фракцией выброса. Эти факты позволяют рассматривать АФК как интегральный параметр ремоделирования сердца и метаболического профиля, прежде всего у пациентов ПГД, перспективного для оценки прогноза неблагоприятных исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д.Ю. Коновалова — включение пациентов в исследование, проведение исследования, работа с медицинской документацией, создание базы данных, проведение теоретической работы, анализ данных, текстовое оформление, переработка

научного и интеллектуального содержания; П.А. Лебедев — идея дизайна исследования, создание протокола, интерпретация полученных данных, переработка интеллектуального содержания; О.В. Ушакова — организация пациентов и координация их во время исследования, участие в интерпретации данных; Е.Е. Потякина — организация лабораторных исследований, переработка и участие в интерпретации данных; Д.В. Корнилин — разработка схемотехники АФК-ридера, переработка интеллектуального содержания; В.Н. Гришанов — создание прибора АФК, испытание, переработка интеллектуального содержания; М.В. Комарова — статистическая обработка материала, участие в интерпретации данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу отделения гемодиализа 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.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Echфу G., Stowe I., Burka S., et al. Pathophysiological concepts and screening of cardiovascular disease in dialysis patients // *Front Nephrol.* 2023. N 3. P. 1198560. doi: 10.3389/fneph.2023.1198560
2. Tonelli M., Karumanchi S.A., Thadhani R. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease // *Circulation.* 2016. Vol. 133, N 5. P. 518–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713
3. Bello A.K., Okpechi I.G., Osman M.A., et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes // *Nat Rev Nephrol.* 2022. Vol. 18, N 6. P. 378–395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7
4. Devine P.A., Courtney A.E., Maxwell A.P. Cardiovascular risk in renal transplant recipients // *Journal of Nephrology.* 2019. Vol. 32, N 3. P. 389–399. doi: 10.1007/s40620-018-0549-4
5. 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. Vol. 2021. P. 6651367. doi: 10.1155/2021/6651367
6. Ryoji Nagai R., Mori T., Yamamoto Y., et al. Significance of Advanced Glycation End Products in Aging-Related Disease // *JAAM.* 2010. Vol. 7, N 10. P. 112–119. doi: 10.3793/jaam.7.112
7. Liakopoulos V., Roumeliotis S., Gorny X., et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature // *Oxid Med Cell Longev.* 2017. Vol. 2017. P. 3081856. doi: 10.1155/2017/3081856
8. Dekker M., Zwieters M., Heuvel E.R., et al. Skin Autofluorescence, a Non-Invasive Marker for AGE Accumulation, Is Associated with the Degree of Atherosclerosis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 12. P. e83084. doi: 10.1371/journal.pone.0083084
9. Meerwaldt R., Graaff R., Oomen P.H., et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation end product accumulation // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47, N 7. P. 1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2
10. Mulder D.J., van Haelst P.L., Graaff R., et al. Skin autofluorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events // *Netherlands Heart Journal.* 2009. Vol. 17, N 4. P. 162–168. doi: 10.1007/BF03086239
11. Reddy V.P., Aryal P., Darkwah E.K. Advanced glycation end products in health and disease // *Microorganisms.* 2022. Vol. 10, N 9. P. 1848. doi: 10.3390/microorganisms10091848
12. Dunaev A.V., Dremine V.V., Zherebtsov E.A., et al. Analysis of individual variability of parameters of laser fluorescence diagnostics // *Biotechnosphere.* 2013. Vol. 2, N 26. P. 39–47. doi: 10.1016/j.medengphy.2015.03.011
13. Burikov A., Cuadrat R., Polemiti E., et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals; a cross-sectional study // *Cardiovascular Diabetol.* 2021. Vol. 20, N 1. P. 110. doi: 10.1186/s12933-021-01296-5
14. Cavero-Redondo I., Soriano-Cano A., Alvares-Bueno C., et al. 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 // *Jam Heart Assoc.* 2018. Vol. 7, N 18. P. e009833. doi: 10.1161/JAHA.118.009833
15. Rattanasompattikul M., Feroze U., Molnar M.Z., Dukkipati R., et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients // *Int Urol Nephrol.* 2012. Vol. 44, N 6. P. 1813–1823. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9
16. Barge-Caballero E., García-López F., Marzoa-Rivas R., et al. Prognostic Value of the Nutritional Risk Index in Heart Transplant Recipients // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017. Vol. 70, N 8. P. 639–645. doi: 10.1016/j.recsep.2016.11.015
17. Kornilin D.V., Grishanov V.N., Cherepanov K.V. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes. *Proc. SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI*, 1068515 (17 May 2018). doi: 10.1117/12.2306588

18. Isami F., West B.J., Nakajima S., Yamagishi S.I. Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population // *J Int Med Res*. 2018. Vol. 46, N 3. P. 1043–1051. doi: 10.1177/0300060517736914
19. Viramontes Hörner D., Selby N.M., Taal M.W. Skin autofluorescence and malnutrition as predictors of mortality in persons receiving dialysis: a prospective cohort study // *J Hum Nutr Diet*. 2020. Vol. 33, N 6. P. 852–861. doi: 10.1111/jhn.12764
20. 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. Vol. 36, N 1. P. 217–224. doi: 10.1007/s40620-022-01415-9
21. Hayward S.J.L., Chesnaye N.C., Hole B., et al. EQUAL investigators. Protein Biomarkers and Major Cardiovascular Events in Older People with Advanced CKD: The European Quality (EQUAL) Study. *KidneyMed*. 2023. Vol. 6, N 1. P. 100745. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100745
22. O'Lone E., Howell M., Viecelli A.K., et al. Identifying critically important cardiovascular outcomes for trials in hemodialysis: an international survey with patients, caregivers and health professionals // *Nephrol Dial Transplant*. 2020. Vol. 35, N 10. P. 1761–1769. doi: 10.1093/ndt/gfaa008
23. 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. Vol. 13, N 8. P. e0201118. doi: 10.1371/journal.pone.0201118
24. Crowley L.E., Johnson C.P., McIntyre N., et al. Tissue advanced glycation end product deposition after kidney transplantation // *Nephron Clin Pract*. 2013. Vol. 124, N 1–2. P. 54–59. doi: 10.1159/000355692
25. Epifânio A.P.S., Balbino K.P., Ribeiro S.M.R., et al. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review // *Nutr Hosp*. 2018. Vol. 35, N 2. P. 461–468. doi: 10.20960/nh.1266
26. Gopal P., Reynaert N.L., Scheijen J.L., et al. Plasma advanced glycation end-products and skin autofluorescence are increased in COPD // *Eur Respir J*. 2014. Vol. 43. P. 430–438. doi: 10.1183/09031936.00135312
27. You X., Huang Y.Y., Wang Y., et al. Prediction model for cardiovascular disease risk in hemodialysis patients // *Int Urol Nephrol*. 2022. Vol. 54, N 5. P. 1127–1134. doi: 10.1007/s11255-021-02984-7
28. Sun J., Axelsson J., Machowska A., et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. Vol. 11, N 7. P. 1163–1172. doi: 10.2215/CJN.10441015
29. De Roij van Zijdewijn C.L., ter Wee P.M., Chapdelaine I., et al. A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients // *J Ren Nutr*. 2015. Vol. 25, N 5. P. 412–419. doi: 10.1053/j.jrn.2015.02.005
30. Kanda E., Kato A., Masakane I., Kanno Y. A new nutritional risk index for predicting mortality in hemodialysis patients: Nationwide cohort study // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 3. P. e0214524. doi: 10.1371/journal.pone.0214524
31. Chen X., Han P., Zhu X., et al. Comparison of three nutritional screening tools for detecting sarcopenia in patients with maintenance hemodialysis // *Front Public Health*. 2022. Vol. 10. P. 996447. doi: 10.3389/fpubh.2022.996447
32. Viramontes Hörner D., Selby N.M., Taal M.W. The Association of Nutritional Factors and Skin Autofluorescence in Persons Receiving Hemodialysis // *J Ren Nutr*. 2019. Vol. 29, N 2. P. 149–155. doi: 10.1053/j.jrn.2018.07.004
33. Shardlow A., McIntyre N.J., Kolhe N.V., et al. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study // *PLoS Med*. 2020. Vol. 17, N 7. P. e1003163. doi: 10.1371/journal.pmed.1003163

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
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. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of Nephrology*. 2019;32(3):389–399. doi: 10.1007/s40620-018-0549-4
5. 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
6. Ryoji Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of Advanced Glycation End Products in Aging-Related Disease. *JAAM*. 2010;7(10):112–119. doi: 10.3793/jaam.7.112
7. 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
8. Zwiers M, Heuvel ER, et al. Skin Autofluorescence, a Non-Invasive Marker for AGE Accumulation, Is Associated with the Degree of Atherosclerosis. *PLoS One*. 2013;8(12):e83084. doi: 10.1371/journal.pone.008308
9. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation end product accumulation. *Diabetologia*. 2004;47(7):1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2
10. Mulder DJ, van Haelst PL, Graaff R, et al. Skin autofluorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events. *Netherlands Heart Journal*. 2009;17(4):162–168. doi: 10.1007/BF03086239
11. Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK. Advanced glycation end products in health and disease. *Microorganisms*. 2022;10(9):1848. doi: 10.3390/microorganisms10091848
12. Dunaev AV, Dremine VV, Zherebtsov EA, et al. Analysis individual variability of parameters of laser fluorescence diagnostics. *Biotechnosphere*. 2013;2(26):39–47. doi: 10.1016/j.medengphy.2015.03.011
13. Burikov A, Cuadrat R, Polemiti E, et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals; a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetol*. 2021;20(1):110. doi: 10.1186/s12933-021-01296-5

14. Cavery-Redondo I, Soriano-Cano A, Alvares-Bueno C, et al. Skin autofluorescence-Indicated Advanced Glucation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jam Heart Assoc.* 2018;7(18):e009833. doi: 10.1161/JAHA.118.009833
15. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, 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
16. Barge-Caballero E, García-López F, Marzoa-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
17. Kornilin DV, Grishanov VN, Cherepanov KV. «Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes»; Proceedings SPIE 10685, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI, 1068515. 2018. doi: 10.1117/12.2306588
18. Isami F, West BJ, Nakajima S, Yamagishi SI. Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population. *J Int Med Res.* 2018;46(3):1043–1051. doi: 10.1177/0300060517736914
19. Viramontes Hörner D, 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
20. 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
21. Hayward SJL, Chesnaye NC, Hole B, et al. EQUAL investigators. Protein Biomarkers and Major Cardiovascular Events in Older People With Advanced CKD: The European Quality (EQUAL) Study. *KidneyMed.* 2023;6(1):100745. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100745
22. O'Lone E, Howell M, Vieceili AK, et al. Identifying critically important cardiovascular outcomes for trials in hemodialysis: an international survey with patients, caregivers and health professionals. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1761–1769. doi: 10.1093/ndt/gfaa008
23. 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
24. Crowley LE, Johnson CP, McIntyre N, et al. Tissue advanced glycation end product deposition after kidney transplantation. *Nephron Clin Pract.* 2013;124(1–2):54–59. doi: 10.1159/000355692
25. 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. English. doi: 10.20960/nh.1266
26. 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
27. You X, Huang YY, Wang Y, et al. Prediction model for cardiovascular disease risk in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(5):1127–1134. doi: 10.1007/s11255-021-02984-7
28. Sun J, Axelsson J, Machowska A, et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7):1163–1172. doi: 10.2215/CJN.10441015
29. De Roij van Zijldewijn 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
30. Kanda E, Kato A, Masakane I, Kanno Y. A new nutritional risk index for predicting mortality in hemodialysis patients: Nationwide cohort study. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214524. doi: 10.1371/journal.pone.0214524
31. Chen X, Han P, Zhu X, et al. Comparison of three nutritional screening tools for detecting sarcopenia in patients with maintenance hemodialysis. *Front Public Health.* 2022;10:996447. doi: 10.3389/fpubh.2022.996447
32. Viramontes Hörner D, Selby NM, Taal MW. The Association of Nutritional Factors and Skin Autofluorescence in Persons Receiving Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2019;29(2):149–155. doi: 10.1053/j.jrn.2018.07.004
33. Shardlow A, McIntyre NJ, Kolhe NV, et al. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003163. doi: 10.1371/journal.pmed.1003163

ОБ АВТОРАХ

* **Коновалова Дарья Юрьевна**, аспирант;
адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;
ORCID: 0009-0002-2964-2675;
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

Ушакова Ольга Вячеславовна, врач-нефролог;
ORCID: 0000-0002-2145-7216;
e-mail: ushakova80@yandex.ru

Потякина Елена Евгеньевна;
ORCID: 0000-0002-1382-1831;
e-mail: pee1981@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Darya Yu. Konovalova**, postgraduate student;
address: 89 Chapayevskaya street, 443099 Samara, Russia;
ORCID: 0009-0002-2964-2675;
e-mail: snowflake0605@mail.ru

Peter A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3501-2354;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Olga V. Ushakova, MD, nephrologist;
ORCID: 0000-0002-2145-7216;
e-mail: ushakova80@yandex.ru

Elena E. Potyakina;
ORCID: 0000-0002-1382-1831;
e-mail: pee1981@mail.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

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