На правах рукописи

КОНОВАЛОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА

МЕТОДЫ АУТОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ КОЖИ И ТКАНЕВОЙ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2026

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Лебедев Петр Алексеевич**

Официальные оппоненты:
Боровкова Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики, заведующий кафедрой;

Ефремова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», кафедра терапии и профессиональных болезней, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__ » _____ 2026 г. в __:00 на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г.Самара, пр.К.Маркса,165,Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г.Самара, ул.Арцыбушевская, 171) и на сайте (https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2026) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «_____»_____2026г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент **Губарева Ирина Валерьевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП)- клиническое состояние, определяемое структурными и функциональными нарушениями почек различной этиологии. Распространенность ХБП находится на уровне 10-12% в популяции и возрастает в связи с постарением населения [ZhuY. Etal, 2023, Kovasdy C.P.,2022]. ХБП - третья по темпам роста причина смерти во всем мире и, по прогнозам, станет пятой по распространенности причиной ограничения продолжительности жизни к 2040 году [Foreman, K.J. et al. 2018, GBD Chronic Kidney Disease Collaboration.Global, regional and national burden of chronic kidney disease, 2020.]. Ведение пациентов с терминальной ХБП требует заместительной почечной терапии, наиболее частым видом которой является программный гемодиализ [Нефрологическая служба Российской Федерации 2023/2024]. Прогнозирование исходов на этапах ПГД, большинство из которых обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с целью оптимизации терапии представляется сложной задачей, поскольку учет классических факторов риска утрачивает эффективность. Современная интернология располагает обширным материалом в отношении использования различных параметров для предсказания осложнений, известных как биомаркеры. Очевидно, что такие биомаркеры должны обладать связями с параметрами системной воспалительной реакции, метаболическими и электролитными нарушениями. Вместе с тем, биомаркер должен интегрировать эти изменения, предсказывая с приемлемой точностью исходы. Поиск новых биомаркеров осуществляется различными методами, среди которых оптическая спектроскопия биологических тканей представляется совершенно новой технологией с большим потенциалом. В настоящей работе нами использованы два метода: метод аутофлюоресценции кожи (АФК) и метод усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови (УРССК).

В методе АФК слабое ультрафиолетовое излучение, создаваемое прибором-ридером стимулирует флуоресценцию кожи, обусловленную накоплением в ней конечных продуктов гликирования (КПГ) [Meervald., 2009].Содержание КПГ отражает процессы гликирования-неэнзимного связывания белков с глюкозой, карбонильного и оксидативного стрессов , с которыми связано не только старение кожи, но и воспалительные, дегенеративные процессы в жизненноважных органах- сердце, мозге, почках, позволяя объяснить связь метаболических процессов с дегенеративными и воспалительными процессами, лежащими в основе старения и атерогенеза [V.P.Reddyetal, 2022]. Использование аппаратов, фиксирующих АФК с поверхности предплечья абсолютно неинвазивно, не требует предварительной подготовки, затрат времени, безопасно и обеспечивает результат независимый от оператора. Важно и то, что содержание продуктов КПГ в поверхностных слоях кожи является стабильным и изменяется медленно, в отличие от крови.

Второй использованный метод: УРССК - мультимодальная технология, аналитический метод характеризующий профиль биологических молекул в циркуляции, основанный на эффекте неэластического рассеивания элекромагнитного излучения молекулами исследуемой субстанции. Различие частот инициирующего излучения и рассеянного представляет собой полезный сигнал, обладающий различной частотно-амплитудной характеристикой, по сути представляющей "портрет" химической структуры или их множества. При анализе многокомпонентных биологических жидкостей,

полученные спектральные характеристики являются суперпозицией спектрального вклада всех компонентов, входящих в состав исследуемого образца. Мультимодальность данной технологии заключается в использовании различных математических подходов для целей усреднения спектров, устранении флюоресцентного фона, а также метода искусственного интеллекта для дискриминантного анализа. Многомерный анализ позволяет выявить специфические спектральные особенности сыворотки «ее портрет», связанный с ХБП, а также с негативным прогнозом у пациентов, получающих ПГД. Компьютеризация этих процессов обеспечивает привлекательность УРССК для клинического использования, обеспечивая низкую трудоемкость, информативность, быстроту получения результата.
Апробация новых технологий оптической спектроскопии на основе оригинальной отечественной аппаратной базы у пациентов , получающих заместительную почечную терапию представляется актуальной, оригинальной и инновационной стратегией в интернологии.

Степень разработанности темы исследования

Настоящее одноцентровое пилотное исследование посвящено изучению АФК и усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови у пациентов с терминальной стадией ХБП, способности этих методов отражать метаболические последствия утраты выделительной функции почек и прогнозировать вероятность неблагоприятных исходов. Несмотря на то, что АФК ридеры за рубежом применяются в течение последних 15 - 20 лет для стратификации СС риска и общей смертности при заболеваниях, ассоциированных со старением, к которым относится и ХБП, в отечественной литературе мы не нашли публикаций по данной теме. Использование УРССК для прогноза у пациентов с терминальной ХБП не имеет аналогов по изученным материалам доступной мировой и отечественной литературы, обладая несомненной новизной.

Цель исследования

Создать модель прогноза кумулятивной летальности и СС летальности для пациентов с терминальной ХБП, получающих программный гемодиализ на основе методов аутофлюоресценции кожи и усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови. Определить взаимосвязь АФК с основными параметрами клинического статуса, биохимическими, инструментальными, данными СС ремоделирования.

Задачи исследования

1. В контрольной группе обследованных, без критериев выраженной ХБП определить АФК, а также взаимосвязи этого параметра с классическими факторами риска СС летальности.
2. В группах реципиентов трансплантированной почки (РТП) и пациентов, получающих ПГД, изучить АФК в условиях кросс-секционного исследования. Определить факторы, детерминирующие величину параметра АФК среди поведенческих, биохимических, инструментальных параметров.
3. Оценить роль АФК и УРССК как независимых предикторов общей смертности у пациентов получающих ПГД в ходе проспективного наблюдения.
4. Определить наиболее информативные участки спектра УРССК, дискриминирующие группу пациентов с ПГД от группы сравнения, не имеющей выраженной ХБП, а также оценить их принадлежность к параметрам азотемии.
5. Создать модель прогноза кумулятивной летальности у пациентов, получающих ПГД с использованием наиболее значимых параметров, в т. ч. АФК и УРССК.

Научная новизна исследования

Впервые предложены модели детерминантов АФК у пациентов с терминальной ХБП- реципиентов трансплантированной почки и получающих ПГД, на основе данных, полученных с использованием оригинального отечественного инновационного устройства - ридера. Предложен и внедрен оптимизированный способ оценки прогноза у пациентов с терминальной ХБП, получающих ПГД. Впервые использован аналитический мультимодальный метод УРССК для целей стратификации риска летальности у пациентов с ТХБП, получающих ПГД. Впервые предложена модель прогноза кумулятивной летальности на основе усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови у пациентов, получающих ПГД с точностью 81%.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов работы сформированы практические рекомендации по определению КПГ методом аутофлюоресценции кожи на основе инновационного устройства- ридера. Методы АФК и УРССК позволили оптимизировать способ оценки прогноза у пациентов с терминальной ХБП, получающих программный ГД.

Методология и методы исследования

Теоретической основой исследования являются преимущественно научные работы зарубежных исследователей, т.к. в отечественной литературе мы не нашли описания данной темы.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, разработан протокол исследования, выбраны объекты исследования и подобран перечень современных методов исследования. Набор пациентов и формирование групп проводились в течение двух лет в отделении гемодиализа ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, оказывающих ежедневно круглосуточную экстренную и плановую помощь пациентам с терминальной ХБП.

При планировании дизайна исследования основополагающими явились принципы доказательной медицины. Обследование проводилось в соответствии с протоколом исследования, принятым и одобренным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (председатель – профессор, д.м.н. Л.Т.Волова). У всех пациентов был изучен анамнез и результаты обследования на момент поступления в отделение гемодиализа ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина г.Самара. Реципиенты трансплантированной почки обследованы в нефрологическом отделении Клиник Самарского государственного медицинского университета. Все данные о пациентах были собраны с использованием разработанной стандартизированной формы сбора данных, показатели учитывались на момент поступления в стационар и в динамике при наблюдении (метод телефонного контакта).

Основные принципы научно-обоснованной медицинской практики: непосредственное проспективное наблюдение с фиксацией исходов, статистический анализ полученных данных с применением методов доказательной медицины и логическое обобщение результатов, явились основой исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Параметр АФК существенно увеличен у пациентов с терминальной ХБП. Наибольшие его значения получены у пациентов на ПГД, меньшие- у пациентов с

трансплантированной почкой, что подтверждает концепцию долговременных метаболических изменений тканей. Установлены независимые детерминанты АФК в группе ПГД (R^2= 0,45), РТП (R^2=0,87) и группе контроля(R^2= 0,69).

2.Установлено, что исходный параметр АФК, а также его динамика являются независимыми предикторами общей смертности у пациентов на ПГД и могут быть использованы для прогноза летальности. Впервые отечественный оригинальный прибор-ридер для определения АФК апробирован в условиях проспективного клинического исследования, показавшего результаты, сопоставимые с исследованиями, в которых использовались коммерчески доступные прототипы данного устройства.

3. Усиленная рамановская спектроскопия сыворотки крови имеет прогностическое значение в отношении кумулятивной летальности для пациентов , получающих ПГД.

Степень достоверности

Достоверность научных выводов и положений диссертационной работы основана на достаточном по количеству клиническом материале, что подтверждается всесторонни анализом выполненных ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования, применением современных методов исследования и статистической обработки данных и соответствием принципу верификации, то есть отсутствием противоречий по объекту и предмету исследования.

Апробация результатов

Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на конгрессах и конференциях:XI Национальный конгресс терапевтов ,ноябрь 2016, г.Москва; I Всероссийская конференция молодых терапевтов в рамках терапевтического форума "Мультидисциплинарный больной", май 2017, г. Москва; III Межрегиональный научно-практическая конференция " Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии", апрель 2017, Самара; 6-я и 13 Всероссийская конференция " Противоречия современой кардиологии : Спорные и нерешенные вопросы ", ноябрь 2017, ноябрь 2024г, г. Самара; Межрегиональный научно-образовательный форум терапевтического сообщества " Конгресс терапевтов средней Волги", апрель 2017, г. Самара; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Аспирантские чтения -2021г, апрель 2025 г.,г. Самара; VI Съезд терапевтов Приволжского Федерального округа РНМОТ , 8-9 апреля 2021, Нижний Новгород; Всероссийский медицинский форум " Жигулевскя долина-2025" Научно-практическая конференция "Интернология 2025: проблемы и решения " май 2025, г.Самара; Всероссийский медицинский форум «Жигулевская долина-2025» Пятая международная научно-практическая конференция «3D-технологии в клинической медицине «Научно-практическая конференция «Инновационные технологии в терапевтической практике», сентябрь 2025, Самара.

Апробация работы состоялась 21 мая 2025 г. на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедр терапии ИПО с курсом функциональной диагностики, кафедры внутренних болезней, кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) с участием членов диссертационного совета.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу областного центра нефрологии и гемодиализа ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина, в работу диализных центров Самарской

области ООО «ФрезениусНефрокеа», а также в учебный процесс для ординаторов и врачей-терапевтов на кафедре терапии ИПО с курсом функциональной диагностики ФГБОУ ВО СамГМУ .

Личный вклад автора

Автором самостоятельно сформирована тема диссертационной работы, разработан дизайн исследования, поставлены цель и задачи работы. Автор имеет опыт работы врачом-терапевтом в отделении гемодиализа ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина, имеет специализацию по нефрологии.Автором самостоятельно проведен поиск литературных источников по теме работы и выполнен обзор литературы; проведено обследование и выборка пациентов, включенных в исследование. Материал, представленный в настоящей диссертационной работе оригинален, получен, обработан и проанализирован лично автором. Текст диссертации полностью написан автором.

Соответствие паспорту специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры терапии ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Неинвазивная инструментальная диагностика сердечно-сосудистых и кардиосоматических заболеваний» (04.06.2024 г.) НИОКТР № 124060400007-6.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 6 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (из них 3 статьи в журналах, индексируемых в Scopus), а также 11 работ в изданиях, рекомендованных ВАК по другим специальностям (из них 3 статьи индексируемых в международных базах данных). Получены свидетельства о государственной регистрации 2 программ для ЭВМ: "Прогнозирование летальности у пациентов на программном гемодиализе на основе параметра аутофлюоресценции кожи» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662083 от 23.05.2024), «Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на программном гемодиализе на основе параметра аутофлюоресценции кожи» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662286 от 27.05.2024) .

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 182 литературных источников: 24 отечественных и 158 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика исследуемых групп, дизайн исследования

Исследование проводилось на базе отделения хронического гемодиализа Самарской областной больницы им В.Д. Середавина и отделения трансплантологии клиник СамГМУ. Согласно целям исследования выделены две основные группы. К первой группе относятся

пациенты с ПГД 88 человек , среди них мужчин- 47 (53,4%) и женщин -41 (46,6%) в возрасте от 23 до 80 лет. Около 60% пациентов принадлежат диапозону 56-77 лет. Стаж получения интервенционной заместительной терапии составляет от 1 года до 30 лет и в среднем составил 7,66±5,61лет. Среди наблюдаемых злоупотребляли курением 32 человека (36,3%), из них 28 мужчин (59,6%) и 4 женщины (9,8%). Критерии включения группы ПГД: пациенты с достоверными анамнестическими, лабораторными , инструментальными признаками ХБП 5 ст находящиеся на программном гемодиализе не менее 1 года .

Вторая основная группа представлена 27 РТП в возрасте от 23 до 59 лет , среди них мужчин - 15 (55,6%). Следует отметить равномерное распределение по возрасту в диапазоне 22-54 лет. На лиц старше 54 лет пришлось 7,4% пациентов. Длительность предшествовавшего трансплантации почки ПГД у 51,9% была 1-2 года, еще у одной трети от всей группы этот срок составил от 3 до 6 лет. Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формул CKD-EPI соответствовала ХБП 2ст у 7(26%) человек, ХБП 3а ст. у 12 (44%) человек, ХБП 3б ст у 6 (22%) человек , ХБП 4 ст у 2 (8%).

Критерии невключения для обеих групп: известные онкологические заболевания, способные повлиять на прогноз, цирроз печени, тяжелая сердечная и легочная недостаточность, неспособность к самообслуживанию, деменция, острые сердечно-сосудистые состояния, беременность, кормление грудью, отсутствие информированного согласия. Перечень основных заболеваний , вызвавших окончательную утрату почечной функции в основных группах представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические состояния, ассоциированные с терминальной ХБП в основных группах.

	ПГД n=88		РТП n=27		pТКФ
	Абс.ч.	%	Абс.ч	%	
Хр.гломерулонефрит	22	25%	15	56%	0,005
Поликистоз	16	18%	4	15%	0,780
ХТИН	31	36%	1	4%	0,001
МКБ	9	10%	0	0%	0,113
Удвоение почки	3	3%	0	0%	1,000
Миеломная болезнь	1	1%	0	0%	1,000
Сахарный диабет	6	7%	0	0%	0,333
Рефлюкс-нефропатия	0	0%	3	11%	0,012
Дисплазия почек	0	0%	1	4%	0,235
Аномалия МВП. Уретерогидронефроз	0	0%	1	4%	0,235
Гипоплазия почек	0	0%	1	4%	0,235

Гидронефроз	0	0%	1	4%	0,235

Примечание: ПГД — пациенты, получающие программный ГД; РТП — реципиенты трансплантированной почки; ТКФ —точный критерий Фишера

Контрольная группа представлена 75 добровольцами в возрасте от 27 до 76 лет : мужчин -43 (57,3%), женщин 32 (42,7%) без клинических признаков атеросклероза. Тем не менее 7 (9,3%) из них имели диагноз гипертонической болезни. Эта группа была выделена из участников диспансерного осмотра, в соответствие с требованиями которого определялись общий холестерин и глюкоза крови, а также статус курения и определение ИМТ, проводилась стратификация сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Среди них курящих 18(24,0%) с преобладанием мужчин (37,2%). Расчетная скорость клубочковой фильтрации определенная по формуле CKD-EPI соответствовала 1 стадии ХБП у 45(60%), ХБП 2 стадии - 3(4%) , 3а стадии -27 (36%) человек. Всем пациентам проведена оценка сердечно-сосудистого риска с использованием калькулятора SCORE. У 19 (25,3%) показатель риска составил 5% и более по шкале SCORE. Максимальное значение показателя риска- 17,67%.

Дизайн исследования (рисунок 1) представлен двумя этапами. Конечной точкой проспективного этапа, в котором осуществлялось наблюдение 88 пациентов ПГД была выбрана кумулятивная летальность. Из этого количества, 58 пациентам , находящимся на ПГД было осуществлено исследование УРССК.



Рисунок 1– Дизайн исследования

Исследование выполняли с июня 2017 года по март 2024, то есть общий период наблюдения составил 81 месяц. Регистрация исходов осуществлялась в группе диализных пациентов исходя из предоставленной медицинской документации сотрудниками отделения гемодиализа №1 областного центра нефрологии и диализа СОКБ им В.Д. Середавина. Информация о группе трансплантированных получена из электронной информационной системы ЕМИАС.

Ридер АФК и его устройство

Ридер АФК представляет собой флуориметр (рисунок 2) состоящий из выносного блока и ПК, соединённых кабелем. В верхней крышке корпуса имеется окно ∅10 мм для возбуждения флуоресценции кожи пациента и приёма излучения флуоресценции, к которому на время измерения прикладывается внутренняя сторона предплечья обследуемого. Программное обеспечение флуориметра через порт USB и внутренний микроконтроллер платы электроники управляет параметрами каналов возбуждения и

приёма АФ, продолжительностью диагностической процедуры и передачей оцифрованных сигналов каналов интенсивности АФ упругого рассеяния в компьютер. Результаты диагностики записываются в память ПК и сохраняются в ней в виде файла, содержащем таблицу отсчётов с каждого из двух каналов флуориметра и компьютерном временем записи этих отсчётов, данными о пациенте и результатами диагностики.



Рисунок 2 – Оригинальный АФК ридер

Методика получения параметра АФК состоит в последовательной аппликации внутренней поверхности предплечья в его проксимальной трети на верхнюю панель прибора с облучением различных локусов трижды. Искомым параметром АФК является среднее арифметическое из трех полученных значений.

Метод усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови

Для регистрации и анализа спектральных характеристик крови методом SERS использовался подход, детально описанный в наших предыдущих работах [SammarraieS.Z.,etal.,2024,2022]. Данный подход позволяет регистрировать поверхностно-усиленные Рамановские спектры от высушенных образцов сыворотки крови на подложке из наночастиц серебра. Образцы сыворотки крови отбирали у больного утром натощак и помещали в стерильные пробирки с последующим замораживанием при температуре -30°C. Непосредственно перед анализом образцы размораживали при комнатной температуре. Для спектрального анализа каждый образец сыворотки объемом 1,5 мкл наносили на подложку со слоем серебряных наночастиц и высушивали в течение 30 минут. Анализ спектральных характеристик сыворотки проводился с помощью экспериментального стенда, состоящего из спектрометрической системы (ЭнСпектр Р785, Спектр-М, Черноголовка, Россия) и микроскопа (ADF U300, ADF, Китай). Спектры возбуждались в ближнем инфракрасном диапазоне с помощью лазерного модуля с центральной длиной волны 785 нм и мощностью 10 мвт. Объектив LMPlan 50x использовался для фокусировки излучения на образце и сбора рассеянного излучения. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 5 мкм. Спектры регистрировали с помощью программы EnSpectr (Спектр-М, Черноголовка, Россия) четырехкратно при времени экспозиции 4 с . Каждый из полученных спектров представлял собой дискретный набор из 700 параметров. Предварительная обработка исходных SERS-спектров сыворотки состояла из сглаживание шумов , удаление автофлуоресцентного фона. Спектральные характеристики сыворотки были нормализованы с помощью метода стандартного отклонения по методу нормальных переменных. Базовое решение на основе обучения реализовано с использованием дискриминантного анализа с проекцией на латентные структуры (PLS-DA) для задачи классификации и проекцией на латентные структуры (PLS) для задач регрессии. Для реализации алгоритма SIMPLS в части PLS и PLS метода PLS-DA был проведен многомерный анализ с помощью пакета MDAtools [S.Kucheryavskiy, 2020] .Распределения

VIP для моделей PLS и PLS-DA рассчитывались по стандартному алгоритму как взвешенная сумма квадратов корреляций между компонентами PLS-DA компонентами и переменной [KvalheimO.M.,2014, HedegaardM. A.2014].

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных выполнен в среде пакета SPSS 25.0 (IBMCorporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия №5725-A54) .Соответствие распределения количественных признаков нормальному закону выполняли по критериям Шапиро–Уилка или Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики представлены средним и стандартным отклонением (M±SD). У нескольких показателей отклонения от нормальности были выраженными с коэффициентами асимметрии свыше 2. В этом случае описательные статистки даны в виде медианы и квартилей: Me (Q1; Q3). Для сравнения двух групп применяли критерии Стьюдента или Манна-Уитни в зависимости от формы распределения и равенства дисперсий. Для корректировки на множественные сравнения использовали поправку Бонферрони. Корреляционный анализ Спирмена применялся для установления взаимосвязей параметров. Чтобы выявить многомерные связи, применяли множественный регрессионный анализ и ковариационный анализ. Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия $\chi 2$ Пирсона. Метод логистической регрессии и регрессия Кокса, а также ROC-кривые и кривые Каплана-Мейера использовались для выявления наиболее существенных факторов, связанных с риском общей и смерти от ССЗ. По результатам оценки риска смерти рассчитывали такие показатели как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата, общая точность прогноза, критерий Юдена в пороговой вероятности. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$ для всех видов анализа, кроме множественных сравнений, где критическое значение $p=0,017$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Связь АФК с антропометрическими, клиническими, биохимическими и инструментальными параметрами в основных группах

Распределение по полу, статусу курения и большому перечню клинически значимых синдромов в основных группах было одинаковым (таблица 2), за исключением того, что в группе РТП чаще наблюдалась анемия, артериальная гипертензия, цитомегаловирусная инфекция и сепсис. Эритроциты, гемоглобин, гематокрит были статистически значимо ниже у пациентов основных групп в сравнении с контролем, без статистически значимых отличий между РТП и ПГД. Средний объём эритроцитов не отличался от контроля в основных группах, но средняя концентрация гемоглобина в них была статистически значимо ниже, особенно у РТП, что логично объясняется анемией.

Таблица 2 – Основные параметры в изученных группах

	Контроль (n=75) M±SD	ПГД (n=88) M±SD	РТП (n=27) M±SD	p, К-У	p, К-ПГД	p , К-РТП	p, ПГД-РТП
Возраст,лет	51,33±13,12	58,01±13,79	39,56±11,03	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
АФК исх.	3,89±0,97	6,23±1,30	5,04±0,67	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АФК повт.	3,89±0,97	6,28±1,72	5,04±0,67	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м^2	24,18±2,96	25,66±3,33	24,19±3,03	0,007	0,003	0,707	0,041

Вес, кг	68,99±9,01	75,64±10,41	70,00±11,60	<0,001	<0,001	0,735	0,023
САД, мм рт.ст.	128,39±9,94	137,15±15,08	123,70±10,53	<0,001	<0,001	0,059	<0,001
ДАД , мм рт.ст.	76,13±8,91	83,41±11,83	72,22±9,38	<0,001	<0,001	0,069	<0,001
Параметры общего клинического анализа крови							
Лейкоциты, $*10^9$ /л	5,57±1,11	6,78±1,70	7,80±3,21	<0,001	<0,001	0,002	0,400
Эритроциты, $* 10^{12}$/л	4,66±0,51	3,72±0,75	3,89±0,79	<0,001	<0,001	<0,001	0,340
Гемоглобин, г/л	143,25±11,25	106,77±17,27	109,07±15,73	<0,001	<0,001	<0,001	0,480
Тромбоциты, 10^9/л	243,73±52,98	193,91±49,83	220,37±82,95	<0,001	<0,001	0,016	0,368
Гематокрит	0,42±0,04	0,32±0,07	0,33±0,06	<0,001	<0,001	<0,001	0,577

Примечание: рК-У – р-значение по результатам анализа Краскела-Уоллиса; критическое значение р при межгрупповых сравнениях трех групп было 0,017.

Воспалительная реакция преобладает в основных группах, о чём свидетельствует лейкоцитоз и существенное увеличение концентрации С-реактивного белка (таблица 3).

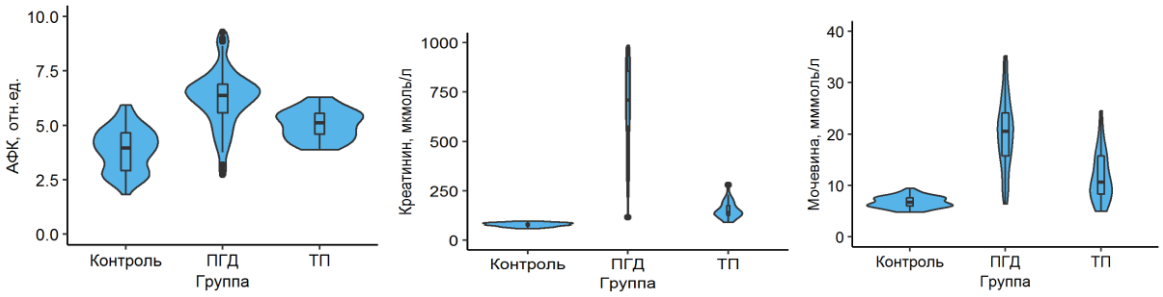
Таблица 3– Биохимические параметры крови в изученных группах

Параметры	Контроль (n=75) M±SD	ПГД (n=88) M±SD	РТП (n=27) M±SD	р, К-У	р, К-ПГД	р , К-РТП	р, ПГД-РТП
Общий белок, г/л	74,33±4,99	66,87±7,41	63,99±6,61	<0,001	<0,001	<0,001	0,072
Альбумин, г/л		38,56±5,53	40,09±8,01	0,296			0,296
Холестерин, ммоль/л	4,63±0,56	5,28±1,24	5,19±1,24	0,001	<0,001	0,186	0,539
СРБ, мг/л	2,65±1,54	12,63±16,31	23,68±41,74	<0,001	<0,001	<0,001	0,794
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,85	5,99±2,24	5,36±0,76	0,767	0,491	0,632	0,987
Креатинин, мкмоль/л	77,91±9,90	747,57±255,11	152,89±43,74	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,73±1,10	20,25±6,94	11,68±4,94	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ферритин, мкг/л		373,13±151,19					

ПТГ, пг/мл		318,04±349,07					
ЩФ, Ед/л		127,40±92,60					
Фосфор, ммоль/л		1,67±0,52	1,29±0,32	-			<0,001
Натрий, ммоль/л		134,68±6,45	141,94±9,64	-			<0,001
Калий, ммоль/л		5,11±0,61	4,69±0,65	-			0,003
Кальций, ммоль/л		2,24±0,29					
СКФ по CKD-EPI мл/мин/1,73 м2	79,56±16,33		49,93±15,02	-		<0,001	

Примечание: рК-У – р-значение по результатам анализа Краскела-Уоллиса; критическое значение р при межгрупповых сравнениях трех групп было 0,017.

Метаболические сдвиги особенно выражены в группе ПГД по параметрам креатинина и мочевины, которые многократно превышают контрольные значения и выше, чем у РТП, что продемонстрировано на рисунке 3. Фосфатемия и калиемия у пациентов с ПГД значимо выше, чем у РТП, и отражает недостаточный почечный клиренс метаболитов и ионов. В основных группах определение расчётной СКФ имело смысл только в группе РТП.



А Б В

Рисунок 3 – Распределение параметров АФК(А); креатинина (Б); мочевины (В) в исследуемых группах

Важным вопросом является связь АФК с возрастом, которая отражает факт накопления КПГ в тканях, так называемую метаболическую память Нами получены корреляции АФК с возрастом во всех группах, кроме группы РТП. Складывается впечатление о том, что трансплантация почки способствует улучшению клиренса токсинов и в том числе КПГ, разрушая зависимость от возраста, но вместе с этим, пациенты РТП существенно моложе групп ПГД и группы контроля.Принадлежность к специфической группе РТП и более молодой возраст наилучшим образом учитываются как факторы, определяющие АФК в ковариационном анализе (ANCOVA), который сочетает в себе линейный регрессионный анализ и дисперсионный анализ. 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. Сила зависимости АФК от возраста совпала с группой контроля, РПТ и ПГД.Этот свидетельствует о том, что трансплантация почки значительно улучшая клиренс мочевины, креатинина не сопровождается ускоренной элиминацией КПГ, накопленных в тканях в ходе временного диапазона, соответствующего прогрессированию ХБП вплоть до терминальной ее фазы и далее, включая периоды заместительной почечной терапии, что продемонстрировано на рисунке 4. Этот вывод несколько неожидан и подчеркивает известную из литературы замедленную биотрансформацию тканевого пула КПГ ,период полураспада которых составляет месяцы и годы.

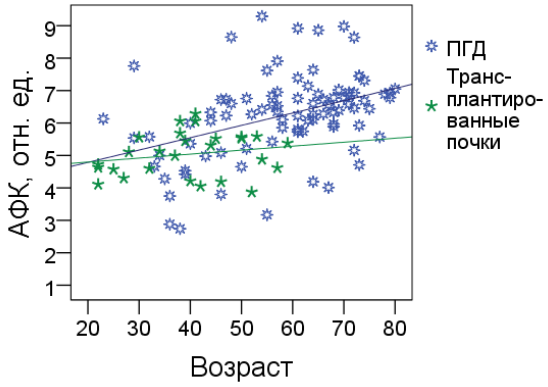


Рисунок 4 – Скаттерограмма зависимости АФК от возраста с линиями регрессии для каждой из основных групп пациентов

Изучение детерминант АФК продемонстрировало статистически значимую связь с курением во всех группах: контроля r=0,44 p=0,003; в группе ПГД r=0,48p=0,0001; в группе РТП: r=0,77 p=0,0001. Таким образом, курение вошло в модель детерминирующих АФК признаков для всех трех изученных групп. Сами модели (таблица 4) имеют достаточно высокое качество, но набор признаков различается в зависимости от группы. 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. АФК может быть рассмотрена как прогностический фактор поражения артерий, что частично объясняется и этими взаимосвязями. Полученные модели все высокозначимы в целом и по входящим в них регрессорам. Способность модели предсказывать величину параметра АФК по критерию R^2 была наилучшей для группы РТП, что наглядно представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Детерминанты АФК в изученных группах

Группа	Качество модели в целом	Независимые переменные в модели (предикторы)	B	SE b	Beta	T	P
Контроль	F=39,2, p<0,001 R^2=0,67	Константа	-0,090	0,580	–	-0,160	0,874
		Холестерин, ммоль/л	0,510	0,140	0,300	3,600	0,001
		СРБ логарифмированный	0,520	0,090	0,410	5,720	<0,001
		Возраст	0,022	0,005	0,290	4,010	<0,001
		Табакокурение, годы	0,027	0,009	0,210	2,900	0,005

ПГД	F=16,8, p<0,001 R^2=0,42	Константа	0,840	1,040	–	0,800	0,424
		Возраст	0,030	0,010	0,310	3,750	<0,001
		Табакокурение, годы	0,055	0,009	0,480	5,820	<0,001
		Калий, ммоль/л	0,520	0,180	0,240	2,880	0,005
		Глюкоза, ммоль/л	0,110	0,050	0,180	2,190	0,031
РТП	F=51,7, p<0,001 R^2=0,85	Константа	-0,540	0,760	–	-0,710	0,486
		Табакокурение, годы	0,033	0,012	0,270	2,680	0,013
		САД, мм рт.ст.	0,045	0,006	0,700	7,000	<0,001
		Пол	-0,260	0,100	-0,190	-2,560	0,018

Примечания: b — размерный коэффициент регрессии; SEb — стандартная ошибка коэффициента регрессии, , beta — стандартизованный коэффициент регрессии, t — статистика критерия, p — значимость коэффициента регрессии, R^2 - скорректированный коэффициент детерминации.

В группе ПГД, где были доступны параметры ЭХОКГ, выявлены высокостатистически значимые корреляции толщины задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, размеров полости ЛЖ в диастолу и в систолу, диаметра левого предсердия с одной стороны и АФК, с другой: r от 0,43 до 0,49;p<0,001. Эти взаимосвязи вылились в корреляцию с интегральным параметром индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) r=0,5; p<0,001. АФК обнаруживал обратную связь с ФВЛЖ -0,466, p=0,001. Несомненно, эти связи важны, т.к. каждый из этих параметров имеет прогностическое значение и АФК может быть представлен как интегральный параметр прогноза.

Прогностическая модель исходов у пациентов получающих ПГД

Нами проведен анализ частоты летальных исходов в группах ПГД и РТП вне зависимости от причины смерти. Доля умерших пациентов среди лиц, находившихся на ПГД, составила 43,0% (таблица 5). Среди РТП этот показатель составил 30,0%. В связи с малой численностью группы РТП (в 3,2 раза меньше наблюдений, чем в группе на ПГД) статистически значимые отличия не наблюдались (χ^2=1,07, p=0,302).

Таблица 5 – Частота летальных исходов в группах пациентов на ПГД и РТП

Статус пациента	ПГД		РТП	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Жив	50	57,0%	19	70,0%
умер от любой причины	38	43,0%	8	30,0%
Итого	88	100,0%	27	100,0%

Самой распространенной причиной смерти в группе ПГД стала острая сердечная недостаточность, согласно формулировке акта свидетельства о смерти без детализации ее механизма. Второй значимой причиной был COVID-19 (8 летальных случаев), сепсис-третьей причиной, онкологические заболевания оказались на четвертом месте (таблица 6).

Таблица 6 – Структура летальных исходов в группе ПГД (n=38)

Причина смерти	Абс.ч.	%
Острая сердечная недостаточность	23	60,5
Новая коронавирусная инфекция	8	21,1
Онкология	2	5,3
Сепсис	3	7,9
Декомпенсация СД	1	2,6
ОНМК	1	2,6

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 (таблица 7).

Таблица 7 – Модель прогноза общей смертности с участием исходного параметра АФК.

Независимые переменные в модели	B	SEb	Wald	ДИ (95% ДИ)	P
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

Примечания: b— коэффициент регрессии, SE b — стандартная ошибка коэффициента регрессии, Wald — статистика Вальда, p — достигнутый уровень значимости предиктора

Данная модель значима в целом (χ^2=64,9, p<0,001) и по отдельным предикторам. Аналог коэффициента детерминации —R^2 Нагелькерке составляет 57%. Чувствительность и специфичность модели при пороговой вероятности 0,5 равны72,2% и 83,7%, соответственно при общей точности 78,5%.

При АФК от 6,37 ед и более выживаемость хуже (p<0,001), что визуализироано на рисунке 5. Медиана дожития в этой группе — 44 мес. При более низких значениях АФК выживаемость более 50% (81,6% выжили за изучаемый период наблюдения), поэтому медианное время дожития не вычислимо. Относительный риск смерти при более высокой АФК по результатам одномерной регрессии Кокса: RR=5,79[95% ДИ: 2,63–12,77] (p<0,001).

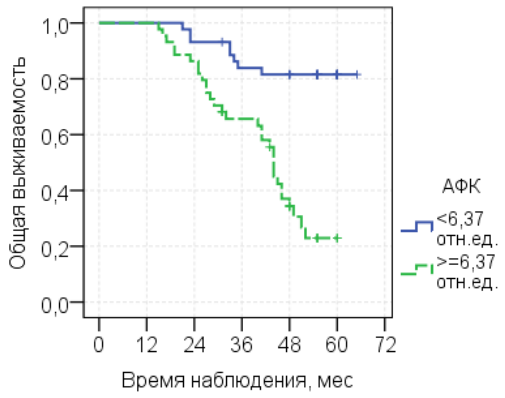


Рисунок 5 – Анализ выживаемости пациентов на ПГД в зависимости от АФК с учетом времени до наступления смерти , где АФК1 разделен по медиане .

Наряду с тем, что АФК измеренная исходно вполне может выступать как независимый критерий прогноза, ΔАФК- разность значений полученных через год и исходных, также выступает как независимый критерий прогноза . У выживших пациентов значения АФК статистически значимо не менялись в динамике, или имела место тенденция

снижения показателя за наблюдаемый период (p<0,001). Среди умерших (в более поздний период) наблюдалась обратная ситуация: значения АФК статистически значимо повышались (p<0,001). Статистическая значимость отличий групп выживших и умерших оценена по критерию t Стьюдента для независимых групп, а различия в динамике наблюдения оценены по парному критерию Стьюдента. Таблица 8 фиксирует оба этих положения .

Таблица 8 – Параметры АФК, измеренные исходно и повторно в зависимости от исхода (общая смертность).

Параметры АФК, отн.ед.	жив n=50	умер от любой причины (n=38)	P
АФК 1,отн.ед	5,71±1,29	6,92±0,97	<0,001
АФК 2,отн.ед	5,11±1,23	7,83±0,80	<0,001
Δ АФК,отн.ед	-0,60±1,03	0,91±1,14	<0,001
p в динамике	<0,001	<0,001	

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

Полученные результаты по показателю АФК в таблице 9 можно трактовать как чувствительность (доля пациентов с положительным значением теста, в нашем случае с повышением АФК) среди умерших пациентов 87%, соответственно 70% как специфичность (доля пациентов с отрицательным значением теста среди живых)

Таблица 9 – Динамика параметра АФК среди выживших и умерших пациентов

ΔАФК, отн. ед.	Выжившие	Умерли от любой причины
Снизилась	70,0%	13,0%
Повысилась	30,0%	87,0%
Итого	100,0%	100,0%

Модель прогноза общей смертности, основанная на 6 независимых предикторах с высокими параметрами чувствительности(89,0%) и специфичности (90,7%) представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Модель прогноза обшей смертности с участием динамики АФК .

Независимые переменные в модели	B	SE b	Wald	ДИ (95% ДИ)	P
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.

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

Рисунок 6 иллюстрирует выживаемость в зависимости от динамики АФК: заметное снижение АФК (нижний терциль, n=29), без особых изменений (средний терциль, n=30) и повышение АФК (верхний терциль, n=29). Общая выживаемость при разности АФК на уровне нижнего и среднего терцилей статистически не различались (p=0,067). При росте АФК на 0,59 ед и выше(верхний квартиль разности), отмечается и большая смертность больных на ПГД как в сравнении со средним квартилем, так и с нижним. (оба p<0,001). Медиана времени дожития при разности АФК на уровне верхнего терциля составляет 35 мес. Относительный риск смерти при различных уровнях динамики АФК по результатам одномерной регрессии Кокса: RR=3,27 [95% ДИ: 0,88–12,07] (p=0,076) для среднего квартиля в сравнении с нижним и RR=15,55 [95% ДИ: 4,65–52,00] для верхнего в сравнении с нижним (p<0,001).

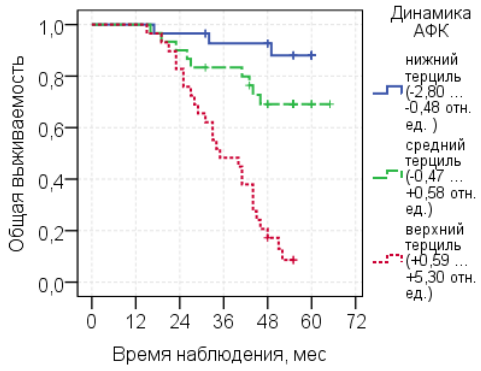


Рисунок 6 – Анализ выживаемости пациентов на ПГД в зависимости от динамики АФК с учетом времени до наступления смерти, где выделены три группы по терцилям разности.

В связи с тем, что наиболее частая причина смерти в группе ПГД -острая сердечно-сосудистая смертность/ недостаточность, мы рассмотрели динамику АФК среди умерших пациентов только от сердечно-сосудистой недостаточности. У выживших АФК оставалась неизменной, либо снижалась (p<0,001). У умерших (в более поздний период) наоборот АФК повышалась (p<0,001). Повышение АФК за год менее, чем на 0,35 отн.ед. соответствует благоприятному прогнозу , более значительное повышение АФК увеличивает риск смерти. Повышение АФК среди умерших от сердечно-сосудистых заболеваний в 88,0% случаев позволяет говорить о высокой чувствительности, то есть прирост АФК в динамике определяет 88,0% умерших пациентов как имеющих повышенный уровень АФК. Специфичность в 58,0% означает, что определение АФК правильно идентифицирует 58,0% живых пациентов, имеющих понижения в динамике АФК.

Моделирование прогноза летальности у пациентов, получающих ПГД на основе усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови

За время наблюдения из 58 пациентов группы ПГД, у которых было осуществлено исследование УРССК зарегистрировано 23 летальных исхода. Наиболее частой причиной смерти были ССЗ (12), COVID-19 (7), сепсис (2), онкологические заболевания (2).Исследование статистической зависимости спектральных характеристик сыворотки и плазмы от выживаемости проведено для 26 гемодиализных пациентов с хронической болезнью почек (13 пациентов, умершие в течение трех лет после включения в исследование, и 13 пациентов, выбранные случайным образом из выборки выживших пациентов в пяти итерациях.

Мультивариативный анализ реализован с использованием PLS-DA на основе алгоритма SIMPLS. Чувствительность прогностической модели: 83,0%, специфичность: 79,0%, точность: 81,0%. На рисунке 7 площадь под ROC-кривой 0,86. Наиболее значимыми частотами спектра для модели прогноза были: 731, 839, 1240, 1391, 1578 ($см^{-1}$).

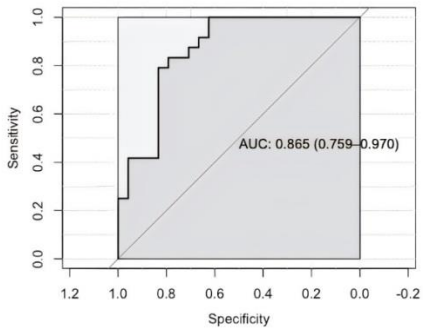


Рисунок 7 – ROC-кривая модели классификации пациентов по выживаемости: при анализе УРССК.

Следующей нашей задачей была идентификация волновых значений спектра , наиболее информативных для разделения пациентов с ТХБП от пациентов с начальными ее стадиями. Сопоставление полос SERS в спектре сыворотки крови с конкретными биоорганическими веществами характеризуется сложностью из-за мультиколлинеарности и возможного спектрального вклада нескольких веществ в определенную полосу. Спектральный вклад в конкретную полосу может быть обусловлен указанным веществом, но не ограничивается им. Модель, основанная на базовом решении позволила выделить спектральные полосы как наиболее информативные: 720-750 $см^{-1}$ с пиковым максимумом при 724 $см^{-1}$ (соответствует колебаниям пуринового кольца в гипоксантине), 990 - 1030 $см^{-1}$ с максимумом при 1001 $см^{-1}$ (вибрация белков симметричного кольца фенилаланина, υ (CO), υ (CC), δ (OCH)), 1089 - 1110 $см^{-1}$ с пиковым максимумом при 1095 $см^{-1}$ (C-N в углеводах), 1220 - 1255 $см^{-1}$ с максимумом при 1238 $см^{-1}$ (липиды, CN окончания)полоса 1380 - 1415 $см^{-1}$ с максимумом при 1393 $см^{-1}$ (симметричный δCH3) .Полоса 630–650 $см^{-1}$ с максимумом при 637 $см^{-1}$ (мочевая кислота) характеризуется значительной информативностью при построении PLS-DA-модели.

Так как основными маркерами снижения почечного клиренса являются увеличение концентрации креатинина и мочевины крови, следующим этапом исследования стала идентификация полос SERS, коррелирующих с креатинином и мочевиной, в полученных спектрах сыворотки крови в эксперименте. Построены регрессионные модели для корреляции SERS-характеристик сыворотки крови с уровнем креатинина и мочевины,

определенными стандартным биохимическим анализом. Коэффициент детерминации R2 для уровня креатинина составил 0,74 и для мочевины 0,76 в моделях PLS. Наиболее важные параметры спектра для группы ТХБП против группы 1-3а стадии ХПН“ PLS-DA-модели фактически совпали с наиболее важными параметрами спектра для регрессии распределений уровней мочевины и креатинина, что свидетельствует о значительном соответствии. С другой стороны, необходимо отметить совпадение двух из пяти частотных параметров (1240-1238; 1391-1393(см-^{1}) модели прогноза с частотами в модели, дискриминирующей начальные стадии ХБП от ТХБП. Это является свидетельством того, что молекулы, важные для прогноза летальности в группе ПГД отличаются от тех, с которыми связана тяжесть самой ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Параметр АФК значительно выше у реципиентов трансплантированной почки и получающих ПГД, относительно группы контроля. Степень зависимости АФК от возраста не имеет статистических отличий в группах контроля, ПГД и РТП. Установлена универсальная выраженная зависимость АФК от факта курения в группах контроля, ПГД и РТП.

2. Предложены модели детерминантов АФК в каждой изученной группе. В группе ПГД АФК был связан со степенью нутритивного дефицита (по индексу NRI) r= -0,39,p<0,001 и индексом коморбидности Чарлсона : r=0,80,p<0,0001. Также в этой группе установлены высокозначимые коррелятивные связи с индексом массы миокарда левого желудочка: (r=0,5; p<0,001) и отрицательные с его фракцией выброса (r=-0,466, p=0,001). Эти факты позволяют рассматривать АФК как интегральный параметр ремоделирования сердца и метаболического профиля, прежде всего у пациентов ПГД.

3. Исходный параметр АФК выше 6,4 отн.ед. является независимым предиктором кумулятивной летальности у пациентов ПГД. Модель прогноза с включением АФК и других независимых предикторов (альбумина, щелочной фосфатазы и С-реактивного белка) обладает чувствительностью 72,2%, специфичностью 83,7% и точностью 78,5%.

4. Динамика параметра АФК, при повторном измерении через 1 год также позволяет прогнозировать летальный исход с высокой статистической значимостью. Предложена модель прогноза с чувствительностью 89,0%, специфичностью 90,7% и точностью 89,9%. Полученные результаты позволяют рассматривать АФК как важный независимый фактор прогноза, как новый интегральный параметр ремоделирования сердца и метаболического профиля у пациентов ПГД, мониторирование которого имеет потенциал для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

5. Прогностическая модель общей летальности, основанная на методе усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови, обладает чувствительностью 83%, специфичностью 79%, точностью 81%. Площадь под ROC-кривой 0,86. Выявлены наиболее значимые волновые числа спектра для модели прогноза: 731, 839, 1240, 1391, 1578 (см-^{1}).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения прогноза летальности и СС осложнений рекомендовано всем пациентам, получающим программный гемодиализ проводить измерение АФК исходно, а также в динамике.

2. Для идентификации пациентов повышенного индивидуального риска целесообразно применение калькулятора «Прогнозирование летальности и СС осложнений у пациентов на программном гемодиализе» (программа для ЭВМ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С учетом полученных результатов апробации оригинальных отечественных устройств считаем целесообразными исследования для определения роли параметров АФК, рамановской спектроскопии, определяемых исходно и в динамике, как предикторов ухудшения почечной функции у пациентов с умеренной и выраженной ХБП. Эти методы имеют перспективу как часть мультимодальных подходов к стратификации рисков возраст-зависимых заболеваний, а также мониторирования эффективности фармакотерапевтических и реабилитационных программ. Эти методики, в особенности рамановская спектроскопия предоставляют в количественном и качественном отношении уникальную информацию, которая может быть основой персонифицированного подхода с применением методов искусственного интеллекта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1.**Коновалова Д.Ю.** Аутофлюоресценция кожи в интегральной оценке клинического и метаболического статуса пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Д. Ю. Коновалова, П. А. Лебедев, О. В. Ушакова [и др.] // **CardioСоматика**. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 329–343.(**Scopus**)

2. **Коновалова Д. Ю.** Значимость параметра аутофлуоресценции кожи в стратификации риска летальности и сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих программный гемодиализ / Д. Ю. Коновалова, П. А. Лебедев, М. Н. Жарков // **Терапия**. – 2025. – № 1. – С. 125–133. (**ВАК**)

3. **Коновалова Д.Ю.** “Возможности поверхностной усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови для идентификации пациентов с терминальной хронической болезнью почек и прогноза общей летальности “/ Д.Ю. Коновалова, П.А. Лебедев, М.А. Скуратова, И.А. Пименова , М.В. Комарова, Р.И. Биктогирова, П.А.// **Журнал «Казанский медицинский журнал».** 2025. Т. 106. № 4. С. 553-562. DOI:10.17816/KMJ646022 EDN:HPECJK (**Scopus**)

4.**Коновалова Д.Ю. “**Прогностическое значение параметра аутофлюоресценции кожи у пациентов , получающих программный гемодиализ “ /Д.Ю. Коновалова, П.А. Лебедев, А.А. Логинов , Р.А. Поваляева, Д.В. Корнилин , В,Н. Гришанов , М.В. Комарова// журнал **«CardioСоматика».** 2025. Т. 16, №1. С.84-93. DOI: 10.17816/CS636905 EDN: AMXZKA (**Scopus**)

5. **Коновалова Д.Ю.** Аутофлюоресценция кожи в комплексной оценке клинического и метаболического статуса пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек./Коновалова Д.Ю., Лебедев П.А., Корнилин Д.В., Гришанов В. Н., Комарова М.В. — Текст : непосредственный // «XIX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ (сборник тезисов). **Терапия** . 2024; 10(8S) : I-393. (Москва, 20-22 ноября 2024 г.) / под общей ред. ученый секретарь РНМОТ , председатель тезисного комитета XIX национального конгресса терапевтов , д.м.н., заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии , гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы В.А. Кокорин — Москва : 2024. — С.172. (**ВАК**)

6.**Коновалова Д.Ю.** Прогностическое значение параметра аутофлюоресценции кожи у пациентов, получающих программный гемодиализ ./Коновалова Д.Ю., Лебедев П.А., Корнилин Д.В., Гришанов В. Н., Комарова М.В. —Текст : непосредственный // «XIX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ (сборник тезисов). **Терапия** . 2024; 10(8S): I-393. (Москва, 20-22 ноября 2024 г.) / под общей ред. ученый секретарь РНМОТ ,председатель тезисного комитета XIX национального конгресса терапевтов , д.м.н., заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии , гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы В.А. Кокорин — Москва : 2024. — С.171 (**ВАК**)

7.**Коновалова Д.Ю**. Оптические методы рассеивания кожи в идентификации пациентов с терминальной ХБП. /Коновалова Д.Ю., Лебедев П.А. — Текст: непосредственный // «**Аспирантские чтения -2021** : молодые ученые -медицине» : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» (Самара ,13 октября 2021 г.) — Самара : СамЛюксПринт, 2021. — С. 55-59

8.**Коновалова Д.Ю.** Поверхностно-усиленная рамановская спектроскопия для анализа сыворотки крови человек/ Л.А. Братченко, В.А. Белова, Д.Ю. Коновалова, П.А. Лебедев, Е.Н. Тупикова, И.А. Братченко **"Информационные технологии и нанотехнологии "(** ИТНТ -2021): сб. тр. по материалам VII Междунар. конф. и молодеж. шк. (г.Сама , 20-24 сент.): [в 3 т.]./И-во науки и высш. образования Рос. Федерации, Самар. нац. исслед. ун-т им. С.П. Королева (Самар. ун-т) Ин-т систем обраб. изображений РАН - фил. ФНИЦ " Кристаллография и фотоника РАН".-2021.-Т. 1. -с. 014333

9.**Коновалова Д.Ю**. Оптические методы рассеивания кожи в идентификации пациентов с терминальной хронической болезнью почек/ Коновалова Д.Ю.- Текст: непосредственный // **"VI съезд терапевтов Приволжского федерального округ**а / Сборник тезисов . -Нижний Новгород , 8-9 апреля 2021 г.-с.19

10.**Коновалова Д.Ю.** Применение поверхностной усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови в идентификации пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью и оценки прогноза общей летальности/// Коновалова Д.Ю., Лебедев П.А. — Текст : непосредственный // «**Аспирантские чтения -2025** : молодые ученые -медицине» : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» (Самара ,13 октября 2021 г.) — Самара : Стандарт , 2025. — С. 69-71

11.**Коновалова Д.Ю.** "Two-channel portable fluorescence meter for risk stratification of cardiovascular diseases", Proc. SPIE 11079**, Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IX**, 110790D (22 July 2019). – 12 p

12**.Коновалова Д.Ю.** Analysis of correlation between Raman and autofluorescence human skin response in visible and NIR region/L A Shamina, I A Bratchenko, D N Artemyev, Y A Khristoforova, V N Grishanov, D V Kornilin, P A Lebedev, D Y Pimenova, A A Moryatov, S V Kozlov and V P Zakharov Analysis of correlation between Raman and autofluorescence human skin response in visible and NIR region. IOP Conf. Series: **Journal of Physics: Conf. Series** 1096 (2018) 012006. – 7 p(**Scopus**)

13.**Коновалова Д.Ю.** Spectral featruresn of conventional Raman spectroscopy and autofluorescence analysis of human skin in patients with kidney failure were studied/Lyudmila A. Bratchenko, Ivan A. Bratchenko, Dmitry N. Artemyev, Oleg O.Myakinin, Vladimir N. Grishanov, Daria Y. Pimenova, Pete F. Lebedev, Valery P. Zakharov " Spectral featruresn of conventional

Raman spectroscopy and autofluorescence analysis of human skin in patients with kidney failure were studied" / Сборник трудов конференции **International Conference on Advanced Laser Technologies.**-2019-25p.

14.**Коновалова Д.Ю**. Raman spectroscopy of human skin for kidney failure detection/ Bratchenko L.A., Bratchenko I.A., Khristophorova Yu.A., Artemyev D.N., Konovalova D.U., Lebedev P.A., Zakharov V.P. "Raman spectroscopy of human skin for kidney failure detection". **Journal of Biophotonics**. 14(2) e20200036, 2021 (**Scopus**)

15. **Коновалова Д.Ю**. Two -channel portable fluorescence meter for risk stratfication of cardiovascular diseases/Grishanov V.N., Kornilin D.V., Zakharov V.P., Lebedev P.A., Kopaev D.E., Pimenova D.Y. "Two -channel portable fluorescence meter for risk stratfication of cardiovascular diseases." В сборнике: **Progress in Biomedical Optics and Imaging** - Proceedings of SPIE. 2019. С. 110790D (**Scopus**)

16.**Коновалова Д.Ю.** Identification of non - communicable diseases with raman-based optical and liquid biopsy/ I. Bratchenko, L. Bratchenko, Y. Khristoforova , E. Tupikova, S. Al-Sammarrae, P. Lebedev , D. Konovalova, V. Zakharov " Identification of non - communicable diseases with raman-based optical and liquid biopsy "/ BRICS **Workshop on Biophotonics** 2021-Book of Abstracts.- 2021 (1) - Саратовская региональная общественная организация ЦВП "Саратовский источник"

17.**Коновалова Д.Ю.** Конечные продукты гликирования в оценке риска смерти у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек/ Комарова М.В. 1, Коновалова Д.Ю. 2, Лебедев П.А. 2, Корнилин Д.В /Конечные продукты гликирования в оценке риска смерти у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек/ Текст - непосредственный// **Биохимия человека**: материалы всероссийской конференции с международным участием , 17-19 октября 2024 г. /под общей редакцией В.С. Покровского.- М.:, Е-ното, 2024.- с.28

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1.Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662083 от 23.05.2024."Прогнозирование летальности у пациентов на программном гемодиализе на основе параметра аутофлюоресценции кожи ".:заявл.17.05.2024:регистр.23.05.2024 /Д.Ю. Коновалова, П.А. Лебедев, Д.В.Корнилин, В.Н. Гришанов, М.В. Комарова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662286 от 27.05.2024. "Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на программном гемодиализе на основе параметра аутофлюоресценции кожи".: заявл.17.05.2024:регистр.27.05.2024/Д.Ю. Коновалова, П.А. Лебедев, Д.В.Корнилин, В.Н. Гришанов, М.В. Комарова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АФК – аутофлюоресценция кожи
АФ-аутофлюоресценция
ДИ – доверительный интервал
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ-индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ - индекс массы тела
КПГ–конечные продукты гликирования
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
МВП-мочевыводящие пути
ОШ – отношение шансов
ПГД-программный гемодиализ
ПК-персональный компьютер
ПТГ-паратиреоидный гормон
РТП-реципиент трансплантированной почки
СРБ -С-реактивный белок
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР-сердечно-сосудистый риск
ТГ-триглицериды
ТХБП-терминальная хроническая болезнь почек
УРССК-усиленная рамановская спектроскопия сыворотки крови
ФВЛЖ-фракция выброса левого желудочка
ФП - фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЛПВП-холестерин липопротеинов высокой плотности
ХТИН-хронический тубулоинтерстициальный нефрит
NRI- нутриционный индекс
PLS-DA- дискриминантный анализ с проекцией на латентные структуры