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

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

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор П.А. Лебедев

Самара – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16

1.1 Прогнозирование летальности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с терминальной стадией ХБП 16

1.1.1. Хроническая болезнь почек как проблема современной интернологии 16

1.1.2 Системы стратификации риска летальности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на программном гемодиализе 20

1.1.3 Конечные продукты гликирования, их патогенетическое значение при заболеваниях, ассоциированных с ХБП……..……..…44

1.2 Клиническое значение оптических спектральных методов исследования биологических тканей у пациентов с ХБП 48

1.2.1 Возможности метода аутофлюоресценции кожи для детекции конечных продуктов гликирования 48

1.2.2 Поверхностно-усиленная рамановская спектроскопия сыворотки крови для стадирования ХБП и прогноза исходов 55

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 57

2.1 Характеристика исследуемых групп, дизайн исследования 57

2.2. Ридер и методика АФК 64

2.3. Методика поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови 66

2.4 Ультразвуковые методы оценки кардиальной и почечной гемодинамики 68

2.5. Статистический анализ данных 69

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 71

3.1. Связь АФК с антропометрическими, клиническими, биохимическими и инструментальными параметрами в основных группах 71

3.2. Прогностическая модель исходов у пациентов , получающих программный гемодиализ ……...84

3.3. Моделирование прогноза летальности у пациентов, получающих программный гемодиализ на основе усиленной рамановской спектроскопииисыворотки крови для прогноза общей летальности у пациентов с терминальной хронической болезнью почек 101

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 108

ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 119

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….....121

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – клиническое состояние, определяемое структурными и функциональными нарушениями почек различной этиологии. Распространенность ХБП в популяции 10-12% и растет в связи с постарением населения [182,103].В 2017 году, по оценкам, в общей сложности 850 миллионов человек имеют диагноз ХБП, что в два раза превышало распространенность диабета в мире и более чем в 20 раз - распространенность ВИЧ или СПИДа. Хотя глобальная стандартизированная по возрасту смертность от большинства других форм хронических заболеваний (таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и рак) за последние несколько десятилетий снизилась, ХБП является третьей по темпам роста причиной смерти во всем мире и, по прогнозам, станет пятой по распространенности причиной ограничения продолжительности жизни к 2040 году [85,86].

Концепция ХБП одна из наиболее эффективных стратегий современной интернологии, оптимизирующая подходы к прогнозированию, стратификации сердечно-сосудистого и почечного риска, а также лечения. Выделяют 5 стадий ХБП по параметру скорости клубочковой фильтрации: от легкой 1-2 стадий, умеренной 3, выраженной-4, терминальной- 5 стадии, требующей почечной заместительной терапии, в качестве которой используется трансплантация донорской почки или диализ, преимущественно программный [8].Концепция ХБП-результат эволюции представлений о том, что факторы, первоначально известные как факторы ССЗ распространяют свое влияние и на почечное поражение. Поэтому у большинства пациентов в популяции, с установленной дисфункцией почек имеет место артериальная гипертензия (АГ) и метаболические расстройства, которые считаются основными этиологическими факторами в развитии ХБП. С другой стороны, вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин у таких пациентов гораздо выше, чем вероятность прогрессирования ХБП до наступления терминальной ХБП (ТХБП), требующей заместительной почечной терапии. Современная кардиология располагает

обширным материалом в отношении использования различных параметров для предсказания ССЗ и их осложнений, известных как биомаркеры. Очевидно, что такие биомаркеры должны обладать связями с параметрами системной воспалительной реакции, ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС), 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 (далее - КПГ). Интенсивность флюоресценции пропорциональна содержанию КПГ в верхних слоях кожи несмотря на то, что не все из них способны к флюоресценции [17]. Неэнзимное связывания белков с глюкозой составляет основу процессов гликирования, последующего карбонильного стресса с образованием конечных продуктов гликирования, с которыми ассоциированы дегенеративные и воспалительные процессы как в коже, так и в артериях, в паренхиме почек, в мозге, сердце. В патогенезе атерогенеза и в механизмах старения роль гликирования и сопряженного с ним перекисного окисления доказана [2,76]. В настоящее время точное неинвазивное определение КПГ в тканях может быть реализовано лишь с помощью биопсии с привлечением дорогостоящих и трудоемких методов к которым относится газово-жидкостная хроматография. В противоположность инвазивным методам, метод АФК представляет собой непрямое определение суммарных продуктов КПГ, аккумулированных в верхних слоях кожи . Изучение КПГ именно в тканях, а не в циркуляции имеет неоспоримое преимущество в том, что тканевой пул КПГ чрезвычайно стабилен вследствие длительного периода полураспада этих

субстанций, в отличие от крови, где КПГ подвержены элиминации. Этот неинвазивный, безопасный, нетрудоемкий , не требующий подготовки пациента метод реализуется с помощью портативных приборов –ридеров. Большим преимуществом метода является то, что его результаты не зависят от оператора.

Результаты клинических исследований ридеров АФК за рубежом позволяют говорить о большом потенциале технологии АФК для прогнозирования общей и сердечно-сосудистой летальности при широком спектре прежде всего возраст-ассоциированных заболеваний, ХБП различных стадий, в том числе и терминальной. С этой целью нами проведена апробация оригинального отечественного ридера АФК, имеющего технологические преимущества перед коммерчески доступными аппаратами зарубежного производства. Другой поставленной нами задачей было установление факторов, клинического, биохимического, инструментального профиля пациентов, детерминирующих величину параметра АФК.

Второй использованный метод УРССК - мультимодальная технология, аналитический метод характеризующий профиль биологических молекул в циркуляции. Рамановская спектроскопия (РС) основана на эффекте неэластического рассеивания электромагнитного излучения молекулами исследуемой субстанции. Различие частот инициирующего излучения и рассеянного представляет собой полезный сигнал, обладающий различной частотно-амплитудной характеристикой, представляющей «портрет» химической структуры или их множества.

При анализе многокомпонентных биологических жидкостей методами РС и поверхностно-усиленной РС, полученные спектральные характеристики являются суперпозицией спектрального вклада всех компонентов, входящих в состав исследуемого образца [62]. Анализ и интерпретация спектральных характеристик биологических тканей связаны с проблемой мультиколлинеарности и множественного перекрытия спектров. 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, 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 зарубежом 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 сердечно-сосудистой 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 сердечно-сосудистого ремоделирования.

Задачи исследования

1. В контрольной группе обследованных, без критериев выраженной ХБП определить АФК, а также взаимосвязи этого параметра с классическими факторами риска сердечно-сосудистой летальности.
2. В группах реципиентов трансплантированной почки (РТП) и пациентов, получающих программный гемодиализ (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.

По результатам исследования разработана модель для прогнозирования летальности на основе параметра АФК, обеспечивающая точность 84% (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662083 от 23.05.2024), а также модель прогнозирования развития СС осложнений на основе параметра АФК со специфичностью 90,7% (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662286 от 27.05.2024)

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

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре терапии ИПО с курсом функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, а также в работе областного центра нефрологии и диализа СОКБ им В.Д. Середавина, диализных центров Самарской области ООО «ФрезениусНефрокеа».

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 стерминальной 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.

Апробация результатов

Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на конгрессах и конференциях:

– XI Национальный конгресс терапевтов, ноябрь 2016, Москва;

– I Всероссийская конференция молодых терапевтов в рамках терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной», май 2017, Москва;

– III Межрегиональный научно-практическая конференция «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии», апрель 2017, Самара;

– 6-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: Спорные и нерешенные вопросы», ноябрь 2017, Самара;

– Межрегиональный научно-образовательный форум терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов средней Волги», апрель 2017, Самара;

– Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения -2021: молодые ученые – медицине» 2021, Самара;

– VI Съезд терапевтов Приволжского Федерального округа РНМОТ, 08-09.04.2021, Нижний Новгород;

– Всероссийский медицинский форум «Жигулевская долина» Научно-практическая конференция «Интернология 2024: проблемы и решения», июнь 2024, Самара;

– 13-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», ноябрь 2024, Самара;

– Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения -2025: молодые ученые-медицине», апрель 2025, Самара;

– Всероссийский медицинский форум «Жигулевская долина-2025» Научно-практическая конференция «Интернология 2025: проблемы и решения», май 2025, 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», 18.09.2025, Самара

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу областного центра нефрологии и гемодиализа ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина - акт внедрения результатов научной работы, в работу диализных центров Самарской области ООО

«ФрезениусНефрокеа», а также в учебный процесс на кафедре терапии ИПО с курсом функциональной диагностики ФГБОУ ВО СамГМУ. По результатам работы получен патент РФ на регистрацию 2 программ для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662083 от 23.05.2024), Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024662286 от 27.05.2024). Результаты исследования включены в программу курса для ординаторов и врачей-терапевтов на кафедре терапии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ «Неинвазивная инструментальная диагностика сердечно-сосудистых и кардиосоматических заболеваний» (04.06.2024 г.) НИОКТР № 124060400007-6.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифр и формуле специальности: 3.1.18. Внутренние болезни

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 17 работ в печати, из них 6 работ в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий по специальности 3.1.18 Внутренние болезни, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в Scopus. Помимо этого по теме диссертации опубликовано 11 работ в изданиях, рекомендованных ВАК по другим специальностям (из них 3 статьи индексируемых в международных базах данных). Получено свидетельство ФИПС о регистрации 2 программ ЭВМ (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 источника: 24 отечественных и 158 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками.

Благодарности

Автор приносит благодарность коллективу кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета, в котором под руководством доктора технических наук, профессора Валерия Павловича Захарова разработана линейка приборов-ридеров АФК. В исследовании использована оптимизированная модификация ридера, спроектированного

Дмитрием Владимировичем Корнилиным, доктором технических наук, профессором кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета, и Владимиром Николаевичем Гришановым, доцентом кафедры, кандидатом технических наук. Выражаем благодарность заведующему лабораторией Братченко Ивану Алексеевичу за возможность использования аппаратуры усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови и математическое моделирование, необходимое для обработки спектральных параметров.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Прогнозирование летальности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с терминальной стадией ХБП

1.1.1 Хроническая болезнь почек как проблема современной интернологии

У пациентов с поздней стадией ХБП риск смерти повышен в 3,6 раза по сравнению с общей популяцией, при этом риск увеличивается в 9-12 раз для пациентов, получающих лечение диализом [109,82]. Средняя продолжительность жизни 55-летнего пациента с ТХБП 5-й стадии или ЗПТ составляет всего 5,6 года, что хуже, чем при некоторых формах рака [52]. Определение степени почечной дисфункции осуществляется методами биохимического анализа, в котором концентрация креатинина и цистатина–С имеет фундаментальное значение. Креатинин является продуктом расщепления фосфокреатинина - белка мышечной ткани. Биохимический способ определения креатинина доступен с шестидесятых годов прошлого века, но только с 2000 гг. внедрение расчетной формулы СКФ, ставшей базой для ХБП как медицинской технологии, повысило значение креатинина для кардиологии и нефрологии. Сейчас совершенно ясно, что ХБП-континуум, в котором действует далеко не только креатинин. Каждая последующая стадия ХБП сопряжена с целым комплексом воспалительных, метаболических изменений, приводящих к накоплению конечных продуктов гликирования, сосудистой дисфункции, атерогенезу, пропорциональных процессам старения. Поэтому, хотя креатинин и представляется важным биомаркером, тем не менее он не в состоянии отразить многообразный спектр изменений, обусловленный потерей почечной функции [55,84]. Уремия является осложнением ХБП и определяется как накопление молекул, которые в норме элиминируются почками [74]. Оставленная без лечения уремия представляет угрозу для жизни [15]. Хотя диализ значительно увеличивает выживаемость пациентов с ТХБП, он не может полностью смягчить уремическое состояние, оставляя пациентов с так называемым «остаточным синдромом» [138]. Несмотря

на регулярное лечение диализом, неполное удаление органических метаболитов приводит к накоплению уремических токсинов, которые играют решающую роль в прогрессировании ХПН и ССЗ. На сегодняшний день более 100 уремических токсинов были установлены Европейской рабочей группой по уремическим токсинам (EUTOX), которая классифицирует их по физико-химическим свойствам на следующие категории: свободные водорастворимые низкомолекулярные (<500 Da), связанные с белками соединения и средние молекулы (≥500 Da) [105,110]. Связанные с белками уремические токсины составляют около 25% всех идентифицированных в настоящее время уремических токсинов [115].Вследствие высокой степени связывания с белками плазмы эти соединения плохо очищаются при диализе [78].Многие из них имеют кишечное происхождение, являясь побочными продуктами расщепления ароматических аминокислот кишечными бактериями, такие как индоксил сульфат, Р-крезил сульфат, гиппуровая кислота. Все они являются мощными индукторами окислительного стресса, фиброза и воспаления, промоутеры сосудистой кальцинации. В отличие от них, триметиламин –N оксид свободно растворимый продукт метаболизма микробиоты из холина, Л-карнитина и бетаина. Принимая участие в активации инфламмасомыNLRP3, активирует продукцию интерлейкин -IL1β и IL18, ассоциированных с атерогенезом [170,3]. Средние молекулы составляют около 28% идентифицированных в настоящее время уремических токсинов [171]. Средние молекулы имеют молекулярную массу более 500 Da, и их размер ограничивает их клиренс во время гемодиализа. Имеются данные, подтверждающие вклад средних молекул в заболеваемость и смертность диализных пациентов, что побуждает к изменениям в технологии диализа для их эффективной элиминации [22]. К средним молекулам относятся цитокины, наиболее значимы из них ФНО и IL-6, концентрация которых значительно увеличивается при ТХБП. Это наиболее изученные в интернологии цитокины, промотирующие системную воспалительную реакцию и атерогенез, с доказанным влиянием на прогноз. Другой эффект заключается в остеобластной

трансформации мышечных клеток сосудов, как пускового фактора кальциноза артериальной стенки, типичного осложнения ТХБП [169]. Поэтому кардиоренальный континуум представляется как цепь универсальных факторов, влияющих на сосудистую стенку в начале, повреждающих в том числе и сосудистую систему почек, а в дальнейшем, в условиях значительного снижения почечного клиренса, с повышающейся ролью уремических токсинов [9]. Значение концепции ХБП для интернологии, именно в ее профилактической направленности, основанной на том, что факторы, первоначально известные как факторы ССЗ распространяют свое влияние и на почечное поражение. Поэтому большинство пациентов в популяции, с выявленной дисфункцией почек имеют длительно текущую АГ и сопутствующие метаболические расстройства как основные этиологические факторы ХБП [77,72]. Следует также учесть, что на всех этапах ХБП вероятность смерти от ССЗ признана доминирующей, пропорционально степени утраты почечной функции [157]. Этот риск многократно возрастает в стадии ТХБП, что в значительной степени обусловлено эффектами уремических токсинов в диализной фазе ХБП [13]. Восстановление экскреторной функции после трансплантации почки благоприятно сказывается на профиле токсинемии, обеспечивая значительное улучшение прогноза в сравнении с ПГД [12]. Однако, у пациентов на додиализных стадиях ХБП известные сердечно-сосудистые биомаркеры подтверждают свое клиническое значение. Так, в многоцентровое проспективноекогортное исследование включено 3255 пациентов с предполагаемой или известной ишемической болезнью сердца (ИБС), чтобы выяснить, изменяет ли ХБП прогностическую ценность классических сердечно-сосудистых биомаркеров. Сывороточные уровни СС и почечных биомаркеров, включая растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1), N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), высокочувствительный сердечный тропонин-I (hs-cTnI), цистатин С и плацентарный фактор роста, были измерены у 1301 пациента с ХБП и 1954 пациентов без ХБП. У пациентов с ХБП измерялось соотношение альбумина и

креатинина мочи (UACR). В качестве первичной конечной точки выбраны главные СС события MACE (3P-MACE), в виде совокупности СС смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. Вторичными исходами были смерть от всех причин, смерть от ССЗ и 5P-MACE, определяемая как совокупность 3P-MACE, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и реваскуляризации коронарных/периферических артерий. После поправки на клинические факторы, sFlt-1, NT-proBNP и hs-cTnI, но не другие биомаркеры, были значительно связаны с 3P-MACE, смертью от всех причин и смертью от ССЗ во всей когорте и у пациентов без ХБП. При ХБП эти ассоциации оставались значимыми только для NT-proBNP и hs-cTnI. NT-proBNP и hs-cTnI также были значимо связаны с 5P-MACE. Несмотря на то, что параметр UACR является ключевым в концепции ХБП, определяющим ее тяжесть, он не был значимо связан ни с одним из видов исхода. NT-proBNP и hs-cTnI добавили дополнительную прогностическую информацию для всех исходов в модели с потенциальными клиническими факторами при ХБП. Таким образом, NT-proBNP и hs-cTnI известные как наиболее мощные прогностические биомаркеры, сохранили свое значение у пациентов с предполагаемой или известной ИБС независимо от наличия или отсутствия сопутствующей ХБП [95]. Похожая цель была поставлена в другом высокотехнологичном исследовании с привлечением пациентов с ХБП, соответствующей 46 мл/мин с применением крупномасштабного протеомного анализа. В ходе исследования были проанализированы данные афроамериканского исследования по изучению болезней почек и гипертонии (AASK) и подтверждены результаты исследования Atherosclerosis Risk inCommunities (ARIC) Study. В общей сложности в AASK было оценено 6790 циркулирующих белков, и 7 белков были значительно связаны со смертностью от всех причин. Три из этих белков (β2-микроглобулин, спондин-1 и N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид (BNP) также измерялись в ARIC и имели значительную связь со смертностью [54].

Тем не менее, имеющаяся литература не позволяет транслировать приведенные выше данные о прогностической роли классических СС биомаркеровв отношении исходов у пациентов с ТХБП, которые наиболее часто получают ЗПТ в виде гемодиализа или являются реципиентами трансплантированной почки [158]. Прогноз выживаемости при ТХБП, ассоциированной с существенными метаболическими сдвигами, особенно у пациентов на ПГД, модифицируется параметрами метаболизма, часть которых выступает в качестве специфических интегральных предикторов. Воспалительная активность как следствие окислительного, карбонильного стрессов, ведущих к значительной аккумуляции КПГ, нарушение фосфорно-кальциевого обмена представляются значимыми детерминантами негативного прогноза и мишенями терапевтического воздействия.

1.1.2 Системы стратификации риска летальности и сердечно-сосудистых осложненийу пациентов на программном гемодиализе

ГД является самой распространенной формой заместительной почечной терапии в мире, на него приходится около 69% всех видов ЗПТ и 89% всех видов диализа [63]. За последние шесть десятилетий, прошедших с момента появления ГД, диализные технологии и доступ пациентов к этой терапии значительно продвинулись вперед, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Тем не менее, наличие, доступность, стоимость и результаты лечения ГД сильно различаются в разных странах. Стоимость и результаты широко варьируются по всему миру, и в целом показатели ухудшения качества жизни, заболеваемость и смертность высоки. ССЗ поражают более двух третей пациентов, получающих ГД, являются основной причиной заболеваемости и почти 50% летальных исходов. Несмотря на многочисленные достижения в области технологий и систем обеспечения ГД, существуют проблемы с неудовлетворительным качеством жизни и профилактики осложнений, часто фатальных среди

пациентов, получающих ГД, что осознается как одна из главных проблем здравоохранения [79].

В 2017 году по оценкам 3,9 миллиона человек с почечной недостаточностью получали лечение с помощью трансплантации почки во всем мире; в частности, примерно такое же количество пациентов с почечной недостаточностью не получали ЗПТ. По данным проведенного в 2018 году перекрестного опроса клиницистов, организаторов здравоохранения и представителей пациентов в 182 странах, средний показатель использования ГД составил 298,4 на миллион жителей. Наивысший показатель использования ГД - 2 148 в Японии [134].

По данным, представленным руководителем Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина, заведующего кафедрой нефрологии и диализа РМАПО, д.м.н., профессором Евгением Викторовичем Шутовым, общее число больных на ЗПТ (гемодиализ, перитонеальный диализ, почечный аллотрансплантат), за 2017-2023 гг. выросло на 40% - с 352 до 477 человек на 1 млн. населения. Общее число больных на всех видах ЗПТ к концу 2023 года составило 71366 человек: 53874 - ГД, 1992- перитонеальный диализ, и 15570 – с трансплантированной почкой [8].

Смертность наиболее высока в течение первых 90 дней после инициации ГД. Используя данные исследования DialysisOutcomesandPracticePatterns (DOPPS), ретроспективное когортное исследование. 4 802 пациентов, находящихся на диализе и получающих терапию ГД в США, показало повышенный риск смерти в течение первых 120 дней по сравнению с 121-365 днями после начала лечения ГД, особенно у тех, кто получал почечную помощь у нефролога менее чем за 1 месяц до начала DOPPS. В другом анализе смертности, проведенном в рамках программы DOPPS у 86 886 пациентов в 11 странах (Австралия, Новая Зеландия, Бельгия, Канада, Франция, Германия, Италия, Япония, Канада, Франция, Швеция, Великобритания и США) показал, что нескорректированная смертность (смертность на 100 пациенто-лет) составила

26,7 (диапазон 17,0-33,5) в раннем периоде (<120 дней), 16,9 (диапазон 5,3-21,8) в промежуточном периоде (121-365 дней) и 13,7 (диапазон5,2-19,9) в позднем периоде (>365 дней) [180]. Таким образом, попытки улучшить показатели смертности при ГД должны быть сосредоточены на первые несколько месяцев диализа. С другой стороны, эти данные имеют важное значение для формирования протоколов проспективных исследований для формирования однородных групп, получающих ПГД.

По имеющимся данным, общая годовая летальность среди пациентов получающих ПГД составляет 6,6% в Японии, 15,6% в Европе и 21,7% в США [160]. ССЗ поражает более 2/3 людей, получающих ГД, являются основной причиной заболеваемости и составляет почти половину среди причин смерти [48]. Данные о смертности от ССЗ значительно различаются в разных регионах (>50% случаев в США, и 21% случаев в Австралии и Новой Зеландии). Спектр ССЗ, поражающих людей, получающих ГД, широк и включает осложнения, связанные с атеросклерозом, таких как инфаркт миокарда и инсульт, до сердечной недостаточности, несмертельных и смертельных аритмий [53]. Внезапная сердечная смерть (ВСС), определяемая как неожиданная смерть по кардиальным причинам у человека в течение 1 ч после появления симптомов (при свидетелях) или в течение 24 часов после последнего подтверждения жизни (без свидетелей), является наиболее распространенной причиной СС смерти. СС смерть примерно на 50 % чаще встречается у людей, получающих ГД, чем у тех, кто получает лечение ПД, возможно, из-за влияния внутридиализной гипотензии на сердечную перфузию и аритмий, связанных с электролитным дисбалансом. В иерархии важности событий, связанных с гемодиализом наибольшую значимость для пациентов, клиницистов имеют: синдром общей слабости, смертность, ССЗ, осложнения, связанные с сосудистым доступом [173].

Систематический обзор 175 исследований, в которых сообщалось о ССЗ у пациентов, получающих ГД выявил значительную неоднородность отчетности, в которой использовалось более 230 показателей для 26 исходов ССЗ [80].

Последующий консенсус экспертов определил инфаркт миокарда, инсульт, внезапную СС смерть и ХСН в качестве основных показателей для оценки СС событий во всех исследованиях с участием пациентов на ГД [94].

Осложнения и вмешательства, связанные с сосудистым доступом, являются причиной почти одной трети госпитализаций среди пациентов, получающих ГД, что создает огромное бремя для пациентов, лиц, осуществляющих уход, и системы здравоохранения [181]. По сравнению с артериовенозными фистулами (АВФ) и артериовенозными трансплантатами (АВТ), центральные венозные катетеры (ЦВК) обычно связаны с самым высоким риском смерти от всех причин, смертельных инфекций и ССЗ.

Пациенты, получающие ГД, более восприимчивы к инфекциям, чем население в целом, учитывая их иммунодефицитное состояние. Инфекции кровотока, связанные с доступом (ARBSI), являются наиболее распространенными у пациентов, получающих ГД [36].

Исследование включавшее 6 005 центров HD в США, показало, что частота ARBSI составила 0,64 на 100 пациенто-месяцев (2,16 для 2,16 для центрального венозного катетера, 0,26 для АВФ и 0,39 для АВТ. Риск ARBSI был в восемь раз выше при использовании центрального венозного катетера, чем при использовании артериовенозной фистулы и увеличивался при длительном использовании катетера [147].

Инфекции дыхательных путей также часто встречаются (13%) у пациентов, получающих ГД. В США заболеваемость пневмонией среди пациентов, получавших ГД (n=231 202) составила 21,4 случая на 100 пациенто-лет; 90% больных потребовалась госпитализация, а 30-дневная смертность составила 10,7% [163]. Пациенты, получающие ГД, подвержены более высокому риску госпитализации, чем в общей популяции. В США частота общей госпитализации с поправкой на риск среди пациентов, получающих ГД, снизилась с 1,88 случая на человеко-год (PPY) в 2009 году до 1,63 события PPY в 2018 году, с соответствующим сокращением скорректированной продолжительности

пребывания в стационаре с 11,14 до 9,54 дней в год. Причины госпитализации были представлены как сердечно-сосудистые заболевания (0,43 случая PPY), инфекции (0,34 случая PPY), сосудистые (0,14 случая PPY) или другие (0,69 случая PPY) [113].

Ниже подробно представлены факторы риска госпитализации у пациентов, получающих гемодиализ:

1. Питание и воспаление:
   - Низкий индекс массы тела (<20 кг/м2);
   - Гипофосфатемия;
   - Гипонатриемия;
   - Гиперкалиемия;
   - Гипоальбуминемия;
   - Анемия;
   - Низкие показатели нутритивного статуса;
   - Высокий уровень уремических токсинов, например, р-крезолсульфата;
   - Плохой или очень плохой аппетит по самоотчету;
2. Коморбидные заболевания:
   - Сахарный диабет 2 типа;
   - ССЗ;
   - Заболевания периферических артерий;
   - Цереброваскулярные и онкологические заболевания;
   - Хроническая обструктивная болезнь легких;
   - Вирусный гепатит С;
   - Высокий балл коморбидности по шкале Charlson;
   - Старческая хрупкость;
3. Демографические факторы:
   - Ограниченная медицинская грамотность;

– Курение;
– Принадлежность к национальному меньшинству;
– Пожилой возраст;
– Психосоциальные факторы;
– Депрессия;
– Симптомы тревоги;
– Плохая социальная поддержка;
– Низкая самоэффективность;

4. Факторы, обусловленные реализацией технологии ГД
   – Использование центрального венозного катетера в качестве доступа;
   – Лечение в центре с высоким соотношением пациентов к персоналу;
   – Неприверженность к диализному лечению (пропущенные или сокращенные сеансы диализа);
5. Другие:
   – Высокая (>4%) междиализная прибавка в весе
   – Предыдущая история госпитализации или посещения отделения неотложной помощи
   – Пребывание в учреждении сестринского ухода

Большое проспективное исследование было посвящено ВСС. Оно включало 3505 пациентов на ПГД в возрасте ≥18 лет наблюдавшихся в течение 10 лет. Многомерное скорректированное отношение рисков (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) каждого фактора риска внезапной смерти рассчитывали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. За это время умерло 1735 пациентов, в том числе 227 (13 %) умерли внезапно. Частота внезапной смерти составила 9,13 на 1000 человеко-лет. В анализе Кокса с многофакторной поправкой, мужской пол (ОШ=1,67; 95% ДИ 1,20-2,33), возраст (ОШ=1,44; 95% ДИ 1,26-1,65 на 10 лет наблюдения), наличие диабета (ОШ=2,45; 95% ДИ 1,82-3,29), история сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ=1,85; 95% ДИ 1,38-2,46), кардиоторакальное отношение (ОШ=1,21; 95% ДИ 1,07-1,39 на 5% выше),

сывороточный С-реактивный белок (ОШ=1,11; 95% ДИ 1,03-1,20 на каждые 1 мг/дл повышения) и фосфаты сыворотки (ОШ=1,15; 95% ДИ 1,03-1,30 на каждые1 мг/дл) были независимыми предикторами ВКС. В целом, эти факторы мало отличаются от тех, с которыми связана кумулятивная летальность у пациентов на ПГД [165].

Участие традиционных ФР ССЗ в прогнозе пациентов на ПГД подтверждено в проспективном долговременном исследовании у 388 пациентов без ССЗ на этапе включения в исследование (Китай). В ходе наблюдения (средний период 3,27 года) у 132 развились первые СС события. Из 26 клинических параметров, возраст, гипертония, сахарный диабет и аномальное количество лейкоцитов (WBC) были определены как значимые предикторы и включены в прогностическую модель. По сравнению с лицами, не имеющими ни одного из этих факторов риска, лица с одним, двумя и тремя-четырьмя баллами имели повышенный риск ССЗ, при этом скорректированное отношение рисков и 95% ДИ составило 3,29 (1,17-9,26), 7,42 (2,68-20,51) и 15,43 (5,44-43,75), соответственно. Показатель продемонстрировал удовлетворительную дискриминационную способность как в обучающем, так и в валидационном наборе данных (AUC=0,70, 95% ДИ 0,65-0,75, и 0,68-0,76 95% ДИ 0,65-0,72, соответственно). Авторы считают, что этот простой способ балльной оценки может быть использован для выявления лиц с высоким риском в клинической практике для снижения заболеваемости [118].

В большом исследовании влияния щелочной фосфатазы на прогноз у пациентов на ПГД включено 3497 пациентов, в многоцентровом наблюдательном исследовании Q-CohortStudy. Первичными исходами были кровоизлияния и инфаркт мозга. Изучался уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови. Пациенты были разделены на терцили в зависимости от уровня ЩФ в сыворотке крови на исходном уровне (Т1,＜69,3; Т2,69,3-98,4; Т3,＞98,4). Риски кровоизлияния в мозг, инфаркта мозга и комбинированного инсульта оценивались с помощью модели пропорциональных рисков Кокса и модели

конкурирующих рисков со смертью от всех причин в качестве конкурирующего риска. В течение 4-летнего периода наблюдения у 89 пациентов развилось кровоизлияние в мозг, а у 195 - инфаркт мозга. Риск кровоизлияния в мозг в высшей тертиле (Т3) был значительно выше, чем в низшем терциле ОШ=1,93, 95% ДИ:1,12-3,35, отношение рисков субраспределения ОШ=1,91 [1,10-3,30]). Однако не было выявлено значимой связи между уровнем ЩФ в сыворотке крови и риском инфаркта мозга или комбинированного инсульта. Таким образом, повышенный уровень ЩФ в сыворотке крови ассоциируется с повышенным риском кровоизлияния в мозг, но не инфаркта мозга у пациентов, получающих поддерживающий ГД [144].

Помимо традиционных ФР, чрезмерный окислительный стресс (ОС) и хроническое воспаление становятся новыми и основными факторами, способствующими ускорению развития атеросклероза и росту смертности [49]. ОС определяется как дисбаланс между антиоксидантными защитными механизмами и продуктами жизнедеятельности оксидантов, при котором последние подавляют первые. ОС возникает на ранних стадиях ХБП, прогрессирует по мере усугубления ПН и еще больше усугубляется процессом ХБП [67]. Повышенный уровень ОС обусловлен задержкой в организме большого количества токсинов, недостаточным поступлением антиоксидантов с пищей, их потерей во время ЗПТ, а также активацией лейкоцитов, приводящей к накоплению продуктов окисления [21]. Длительность диализной терапии, инфузия препаратов железа, анемия, наличие центрального венозного катетера и бионесовместимые диализаторы являются факторами, провоцирующими развитие ОС [135]. Прием антиоксидантов может играть общую защитную роль даже на ранних стадиях ХПН, приостанавливая ухудшение функции почек и противодействуя системному воспалению. Но клинические исследования не дали однозначных положительных результатов при назначении антиоксидантов пациентам на ГД, что, вероятно, связано с неоднородностью их клинического состояния и базового профиля риска [112] .

Одним из способов влияния на качество жизни и улучшения исходов может быть коррекция клинико-нутриционного статуса у пациентов, находящихся на ГД [141]. В этом контексте индексы тощей и жировой массы стали хорошими предикторами смерти у больных на ГД, независимо от ИМТ [14]. Субъективные системы подсчета баллов оказались более чувствительными к выявлению гипотрофии, и в целом антропометрические показатели могут быть ценными предикторами смерти в этой популяции. С другой стороны, 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 ОС, который был выявлен в этой группе по повышению уровня гамма-глутамилтрансферазы и малоновогодиальдегида в сыворотке крови[57].В метаанализе 28 исследований у пожилых, функциональные нарушения (ОШ=1,45, 95% ДИ: 1,20-1,75), когнитивные нарушения (ОШ=1,46, 95% ДИ: 1,32-1,62) и падения (ОШ=1,14, 95% ДИ: 1,06-1,23) были значительно и независимо связаны с повышенной смертностью у пожилых пациентов, находящихся на ГД. Низкий ИМТ обусловливал риск смертности (ОШ=1,43, 95% ДИ: 1,31-1,56), аналогичный риску хрупкости как маркера ранней смерти. Результаты также подтвердили, что чем старше (ОШ=1,43, 95% ДИ: 1,22-1,68) и тяжелее (по индексу коморбидностиЧарлсона) (ОШ=1,41, 95% ДИ: 1,35-1,50) были пожилые гемодиализные пациенты, тем выше была вероятность их смерти [136] .

Другим независимым предиктором летальности (из которой 77 из 167 случаев относилось к сердечно-сосудистой), оказались тропонины в проспективном 9-летнем исследовании 224 стабильных пациентов на ПГД. Особенно информативным оказался тропонин Т: концентрация высокочувствительного тропонина Т была исходно выше 99 перцентиля у 97,8% из них [47]. В проспективном 9-летнем исследовании 224 пациентов на ПГД

высокочувствительный тропонин Т и тропонинI независимо предсказывали риск смерти.

Для изучения факторов заболеваемости и смертности у пациентов, получающих ПГД проведено проспективное исследование 532 пациентов из 9 гемодиализных учреждений: возраст пациентов составил 56,0±15,4 года (57% мужчин). Смерти, госпитализации и прекращения гемодиализа были зарегистрированы в течение 28-месячного периода наблюдения. Для прогнозирования смерти использовалась модель Кокса в зависимости от нутритивного статуса, минерального состава костей, параметра диализа:Kt/V, сосудистого доступа и индекса сопутствующих заболеваний Чарлсон. Зарегистрирован смерть у 161 пациента (30%) (17 на 100 пациенто-лет), наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые заболевания (42%) и инфекции (2%). Частота трансплантации составила 7 на 100 пациенто-лет, а частота госпитализаций - 0,76 на 100 пациенто-лет. На основании многомерной пропорциональной модели Кокса коэффициент риска смертности составил 1,03 (95% ДИ, 1,01-1,05; P=0.007) для возраста (лет), 0,21 (95% ДИ, 0,11-0,40; P<0.001) для сниженного сывороточного альбумина (г/дл), 1,21 (95% ДИ, 1,03 - 1,42; P=0,02) для фосфора сыворотки (мг/дл), 1,001 (95% ДИ, 1,0005-1,002;P=0,001) для интактного паратиреоидного гормона сыворотки (пг/мл), 1,58 (95% ДИ, 1,01-2,51; P=0,047) для гемодиализного катетера (по сравнению с артериовенозной фистулой), и 1,75 (95% ДИ, 1,59-1,94; P<0,001) для оценки по шкале Charlson. Особенности питания, сопутствующие заболевания, сосудистый доступ и аномальный минеральный обмен являются основными факторами, определяющими смертность и заболеваемость у пациентов, находящихся на ГД [120]. Наиболее частой причиной вторичного гиперпаратиреоза является ХПН, на фоне которой, вследствие нарушения функции почек, наблюдаются гиперфосфатемия, нарушение образования активной формы витамина D, гипокальциемия[35]. Все эти факторы приводят к стимуляции секреции

паратгормона (ПТГ), активность которого, как показано выше имеет прогностическое значение [93].

В условиях нарушения функции почек наблюдается снижение выведения ПТГ и накопление его фрагментов в крови. Длительная гипокальциемия вызывает гиперплазию паращитовидных желез и может обусловить развитие неуправляемой автономной продукции ПТГ и переход в гиперкальциемическое состояние, что отражает переход вторичного в третичный гиперпаратиреоидизм [139]. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз – одно из основных осложнений ХБП (в том числе у пациентов на ГД), связанное с опасностью развития почечной остеодистрофии и повышенным риском СС патологии. Исследование паратгормона является наиболее чувствительным тестом в диагностике вторичного гиперпаратиреоза, поскольку повышение ПТГ наблюдается раньше, чем общий или ионизированный кальций выходит за пределы референсных значений. Прогресс в понимании специфики нетрадиционных ФР, связанных с ХБП, привел к выделению KDIGO в 2006 году минерало-костных нарушений как отдельного направления. К ним относят:

1) изменения концентрации в крови ПТГ, кальция, фосфора и витамина Д;
2) нарушения образования и минерализации костной ткани;
3) кальцинация сосудистой стенки и мягких тканей [5].

Нас эти вопросы интересуют во взаимосвязи с другими факторами патогенеза и то, насколько параметры этих процессов могут определять прогноз пациентов получающих ЗПТ [10].

Гетеротопная минерализация, костное ремоделирование и кардиальные осложнения тесно связаны с фосфатемией при ХБП. Существует корреляционная связь между гиперфосфатемией, кальций-фосфорным произведением с одной стороны и ГЛЖ с другой [41].

Высокие концентрации фосфора связаны с кальцификации медии артерий в результате преобразования гладкомышечных клеток в остеогенный тип. Резорбция костной ткани высвобождает фосфор в кровь, но новым местом его

аккумуляции становятся мягкие ткани и сосуды. Эта трансформация главным образом ответственна за возрастающую сосудистую жесткость в большей степени, чем развивающийся параллельно атеросклеротический процесс. Кальцификация клапанного аппарата сердца (кальцификация Менкеберга) –яркое проявление внекостной кальцификации с экспрессией генов костных белков (остеопонтин, остеокальцин). Нагрузка кальцием кардиомиоцитов нарушает диастолическую функцию миокарда желудочков, способствует аритмии, фиброзу и ГЛЖ с формированием условий для ХСН и кардиальной смертности. Фактор роста фибробластов FGF23 продуцируется этими клетками в повышенных количествах уже при преддиализных стадиях ХБП, способствуя экскреции фосфора и уменьшению кальцитриола. Есть данные о том, что увеличение концентрации FGF23 у пациентов ПГД увеличивает вероятность смерти независимо от ПТГ и фосфора сыворотки [7].

Сердечно-сосудистые кальцификаты(ССК) присутствуют у 70% недиабетических диализных пациентов. Имеются скудные данные о предикторах долгосрочных исходов у таких пациентов [69]. BelgradeAachenStudyonCalcificationinHemodialysispatients (BASCHstudy) было направлено на изучение этого вопроса с помощью комплексной оценки кальцинации тканей. Осуществлялось проспективное наблюдение 220 гемодиализных пациентов, за которыми наблюдали в среднем 76 месяцев (диапазон 6-160 месяцев). Сравнили пациентов, умерших от ССЗ, и тех, кто выжил. Анализировали суммарные баллы кальцификации (определялись путем сочетания ультразвукового и рентгеновского анализов), а также демографические, клинические и лабораторные данные, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Для анализа выживаемости пациенты были разделены на группы в соответствии с квартилями. По сравнению с выжившими, умершие от ХПН пациенты были значительно старше, чаще страдали гипертонией, имели меньшее количество диализов в неделю и более низкие значения Kt/V, у них были более низкие показатели сывороточного

фетуина А, остеопротегерина и гемоглобина, а также более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ). Композитная кальцификация и баллы по шкале Адрагао были значительно выше у умерших от ССЗ пациентов, как и СРПВ. Средняя выживаемость составила 101±47 месяцев (Q1), 87±51 месяц (Q2), 66 ± 48 (Q3) и 54 ± 45 месяцев (Q4), p=0,000. Таким образом, независимыми предикторами смерти от ССЗ были композитные баллы кальцификации мягких тканей [121].

Повышенный уровень фосфора в сыворотке крови признан фактором риска развития минеральной болезни костей и ССЗ и типичен у пациентов с терминальной ХБП [83,107]. Выявлена его связь другими нарушениями, связанные с повышенным риском ССЗ (эндотелиальной дисфункцией, кальцификацией сосудов, фактором роста фибробластов-23, паратиреоидным гормоном). Это обосновывает использование класса фосфатбиндеров (препаратов, связывающих фосфор), которые являются единственным фармакологическим средством, одобренным для лечения гиперфосфатемии. С момента создания этих препаратов их безопасность повысилась, неприятный вкус, также необходимость приема нескольких таблеток во время каждого приема пищи делают фосфатбиндеры обременительными для пациентов. Побочные эффекты, особенно затрагивающие желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), часто наблюдаются при использовании вяжущих препаратов, что приводит к прекращению лечения. Наличие «скрытых» фосфатов в обработанных продуктах питания и некоторых лекарствах делает управление фосфатами еще более сложным. Из-за этих серьезных проблем большинство пациентов на диализе не могут постоянно достигать и поддерживать целевые концентрации фосфора <5,5 мг/дл, не говоря уже о более нормальных уровнях <4,5 мг/дл, что указывает на необходимость новых подходов для улучшения коррекции фосфатемии с целью улучшения СС прогноза. Т.о., следует считать фосфатемию фактором, негативно связанным со смертностью, и подчеркивает необходимость в нормализации этого параметра у пациентов на ГД [71].

Все больше данных накапливается в отношении неоднозначной роли конвенциальных факторов риска в прогнозе общей и смерти от ССЗ у пациентов с ТХБП, среди которых известны ожирение, гиперхолестеринемия и дислипидемия. К одному из таких параметров относится отношение триглицеридов к холестерину-липопротеинов высокой плотности (ТГ/ХЛПВП), прогностическое значение которого установлено в общей популяции. У пациентов, находящихся на гемодиализе, эти данные противоречивы. Были проанализированы четыре когортных исследования с общим числом 52579 пациентов, находящихся на гемодиализе. Повышенное соотношение ТГ/ХЛПВП ассоциируется с лучшей выживаемостью, и во всех анализируемых подгруппах наблюдается устойчивая пологая обратная связь между ТГ/ХЛПВП и смертностью. При децильном распределении переменной воздействия риск смерти от ССЗ снизился на 21 %, а смерть от всех причин - на 15 % в самом высоком дециле (D10) по сравнению с группой сравнения: ОШ=0,79 (95% ДИ: 0,69-0,91) и ОШ=0,85 (95% ДИ:0,78-0,92). Полученные результаты свидетельствуют о том, что соотношение ТГ/ХЛПВП является протективным фактором для сердечно-сосудистых и летальных исходов у пациентов на ПГД, что выглядит парадоксально по отношению к их роли в общей популяции [174]. В приводимом ниже ретроспективном исследовании смертности и событий, связанных с ССЗ, у 420 пациентов, получавших терапию ГД подтверждено негативное прогностическое значение сниженного ХЛПВП. Пациенты были разделены на группы с высоким и низким уровнем липидов. Показатели выживаемости рассчитывали с помощью анализа Каплана-Мейера и оценивали с помощью теста log-rank. За 5лет наблюдения 151 пациент умер (37 от ССЗ), а у 112 пациентов появились новые ССЗ. По данным анализа Каплана-Мейера, общая и смертность от ССЗ были значительно выше в группе с низким уровнем холестерина ЛПВП ($P<0,01$, log-ranktest). Аналогично, общая смертность была значительно выше в группе с высоким соотношением эйкозапентаеновой и арахидоновой кислот ($P<0,01$, log-ranktest). В многомерном анализе выявлено, что

холестерин ЛПВП является значимым независимым прогностическим показателем новых СС событий (ОШ=0,66, 95% ДИ 0,44-0,97; Р=0,04). Однако, у пациентов с ГД уровни холестерина, ЛПНП и холестерина, не относящегося к ХЛПВП не связаны со смертностью или ССЗ [38].

В другом крупном проспективном исследовании TheAStudytoEvaluatetheUseofRosuvastatininSubjectsonRegularHemodialysis (AURORA) изучались предикторы атеросклеротических событий и оценивался эффект розувастатина на частоту ИМ и СС смерть от любой причины у 2773 пациентов, получавших ПГД. Конечная точка включала первое событие в виде несмертельного ИМ, фатальной ИБС, любого вида геморрагического инсульта, процедуры коронарной реваскуляризации, смерть, связанную с заболеванием периферических артерий. В течение 3,2 лет наблюдения у 506 пациентов зарегистрированы подобные события. Возраст, пол, СД, предшествующее ССЗ, длительность программного диализа, исходный альбумин ОШ=0.96; (95% ДИ:0.94-0.99) увеличения на 1 г/л, высокочувствительный СРБ ОШ=1.13; (95% ДИ 1.04-1.22) на 1г/л увеличения) и окисленные ХЛПНП ОШ=1.09; (95% ДИ 1.03-1.17)на 10 Ед/л увеличения, были независимыми предикторами модели. ХЛПНП и назначение розувастатина не предсказывали этих исходов, что диаметрально противоположно результатам популяционных исследований, в которых пациенты с ТХБП исключались [119].

Связь липидного и жирно-кислотного профиля крови с ССЗ изучена у 123 пациентов, получающих ПГД по причине диабетической нефропатии. Липидный и жирнокислотный профиль был исследован у 53 пациентов с ССЗ (ишемической болезни сердца, инсульта, облитерирующего атеросклероза, заболеваний клапанов и аорты) и группе без ССЗ (n=70). Для определения липидного профиля сыворотки крови измеряли уровень общего холестерина (ОХ), ТГ, ХЛПВП и ХЛПНП, а для определения баланса жирных кислот - 24 фракции состава жирных кислот в общих липидах плазмы. Эти показатели сравнивались между группами с ССЗ и без ССЗ. Уровни ОХ и ТГ были значительно ниже в группе ССЗ по

сравнению с группой без ССЗ (147,7±36,9 мг/дл против 159,2±35,6 мг/дл, p<0,05, 120,2±65,7 мг/дл против 143,8±124,4 мг/дл, p<0,05). В жирнокислотном составе плазмы крови альфа-линоленовая кислота (АЛК) и докозапентаеновая кислота (ДПК) были значительно ниже в группе с ССЗ по сравнению с группой без ССЗ (0,74±0,26 мас.% против 0,84±0,31 мас.%, p<0,05; 0,61±0,21 мас.% против 0,70±0,30 мас.%, p<0,05). Эта работа фиксирует значение дисбаланса жирных кислот, особенно низкого уровень АЛК и ДПК как факторов атерогенеза, тогда как липиды сыворотки крови утрачивают свое атерогенное влияние и вклад в сердечно-сосудистый прогноз у пациентов, получающих ГД [131].

АГ является основным признаком болезни почек в конечной стадии ХБП. Гипертоническая нефропатия является основной причиной ТХБП почти у 30 % пациентов, а распространенность гипертонии среди новых пациентов с диализной стадией составляет >85%. Поскольку АГ часто ассоциировано с терминальной ХБП, она сохраняет свое негативное значение, являясь мощным фактором СС исходов [46]. У современных пациентов, находящихся на ГД, среднее преддиализное систолическое артериальное давление (САД) составляет около 150 мм рт. ст. Наиболее часто из гипотензивных средств около используют β-блокаторы (в 70% случаев), блокаторы кальциевых каналов (в 50%) и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (в 40%). Преддиализное САД обычно имеет U-образную связь с риском смерти, что не соответствует однонаправленной зависимости хорошо известной для общей популяции. Междиализное амбулаторное САД более сильно связано с риском. Гипертензия является многофакторной; основные причины включают постоянную гиперволемию и повышенное периферическое сопротивление. При 3 сеансах ГД в неделю АД повышается в междиализный интервал, одновременно с междиализным увеличением веса, особенно среди пожилых пациентов. Внутридиализная гипертензия была значительно связана с метаболическими нарушениями, включая мальнутрицию/воспаление и неконтролируемый метаболический ацидоз у пациентов, проходящих лечение гемодиализом. Тяжелый метаболический

ацидоз может отражать дисбаланс натрия и гемодинамическую нестабильность у этих пациентов, приводящую к перегрузке объемом и повышению сосудистого сопротивления [125]. Многочисленные рандомизированные клинические исследования показали, что интенсивная программа ГД снижает АД и потребность в пероральных препаратах, назначаемых при гипертонии [99].Эффективность гипотензивной терапии, достигающей целевых значений АД рассматривается как важный фактор влияния на прогноз при всех стадиях ХБП, включая терминальную [16]. С другой стороны, существует теоретическая возможность уменьшения выраженности СС ремоделирования при одинаковом гипотензивном эффекте [91]. В параллельном открытом исследовании сравнили эффекты 10 мг амлодипина с 10мг бисопролола на АД, ГЛЖ и асимметричный диметиларгинин в течение 6 мес терапии у пациентов на ГД без предшествующих ССЗ. Несмотря на одинаковый гипотензивный эффект,амлодипин сильнее снижал ГЛЖ и асимметричный диметиларгинин, который рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции [73].

Парадоксальные данные в отношении прогноза пациентов на ПГД получены и для известного адипокина-лептина, с которым связаны негативные метаболические последствия в виде инсулинорезистентности, воспалительной активности у пациентов с сохраненной функцией почек [137].В исследование было включено 165 пациентов на ПГД в возрасте 51 (43-65) года. В течение медианного периода наблюдения 18 (12-22) месяцев СС события произошли у 37 (22,42%) пациентов, а доля умерших от ССЗ и умерших от всех причин составила 10,91% и 21,82% соответственно. Концентрация лептина в сыворотке крови была связана с СС событиями (ОШ=0,982, p=0,003), ИБС (ОШ=0,934, p=0,002) и смертью от всех причин (ОШ=0,943, p<0,001). Снижение концентрации лептина в сыворотке крови было независимым фактором риска развития гипертрофии левого желудочка (ОШ=0,98, p=0,007) и заболеваний периферических сосудов (ЗПС), ОШ=0,974, p=0,007) [145].

В настоящее время гиперурикемия (ГУ) признана фактором риска СС заболеваний в общей популяции. Однако у пациентов, находящихся ГД, низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (МК) повышает риск смерти. В недавнее двухлетнее проспективное исследование были включены 205 амбулаторных пациентов, получающих терапию ГД. Регистрировались демографические данные пациентов, основные заболевания, результаты анализов сыворотки крови, а также результаты двухлетнего наблюдения за СС событиями и летальными исходами. В общей сложности 130 (63%) пациентов были включены в анализ; 62,9% были мужчинами; средний возраст участников составил 59±13 лет. В ходе наблюдения ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 43,2%, заболевания периферических артерий - у 26,5%, цереброваскулярные заболевания - у 20,5%; ангиография потребовалась в 52,3% случаев, а 4,5% умерли от ССЗ. Уровень МК был ≤5,4 мг/дл у 52 пациентов, 5,5-6,1 мг/дл - у 19 и ≥6,2 мг/дл - у 59 пациентов со статистически значимой разницей в зависимости от среднего возраста, пола, наличия цереброваскулярных заболеваний и смерти от ССЗ ($P<0,05$). Пациенты с цереброваскулярными заболеваниями имели статистически значимо более низкий уровень МК ($P=0,006$). Логистическая регрессия показала значительное влияние МК на возникновение цереброваскулярных заболеваний ($P=0,008$).Низкий уровень МК может прогнозировать двухлетнюю цереброваскулярную заболеваемость, но не связан с частотой ИБС и ЗПА и смертью от ССЗ [100].В более крупном исследовании, приводимом ниже, подтверждено не только негативное влияние гипоурикемии, но и установлено негативное влияние ГУ на прогноз у пациентов на ПГД, подтверждая нелинейную взаимосвязь между уровнем МК и риском смерти от всех причин и ССЗ. Проведено многоцентровое проспективноекогортное исследование среди 1018 пациентов из 8 центров гемодиализа. Первичным результатом была смертность от всех причин, а вторичными - смертность от ССЗ и смертность, не связанная с ССЗ. Среднее значение МК в общей когорте составило 8,5±1,9 мг/дл. Низший и высший

квинтили МК составляли <7,0 и >10,1 мг/дл, соответственно. За среднюю продолжительность наблюдения (45,6 месяца) было зарегистрировано 343 случая смерти, из которых 202 (58,9 %) были вызваны ССЗ. При оценке МК по квинтилям был выявлен значительно более высокий риск смерти от всех причин у пациентов в квинтиле 1 (<7,0 мг/дл; ОШ 1,33; 95% ДИ: 1,02-1,73) или квинтиля 5 (≥10,1 мг/дл; О, 1,47; 95% ДИ: 1,09-2,00), по сравнению с пациентами квинтилей 2-4 (7-10,1 мг/дл). Подобная зависимость существует для летальных исходов от ССЗ и смертей, не связанных с ССЗ [132].

Ассоциацию факторов системной воспалительной активности с ССЗ и их влияние на летальность изучено у 543 пациентов с ХБП 5-й стадии (средний возраст 56 лет; 63% мужчин; 199 пациентов имели ССЗ) у пациентов, находящихся на ГД. Определяли циркулирующие уровни альбумина, ферритина, СРБ, инсулинподобного фактора роста (IGF-1), интерлейкина-6 (IL-6), оросомукоида, тропонинаТ (TnT), ФНО, растворимой молекулы сосудистой клеточной адгезии 1 (sVCAM-1), и количество тромбоцитов и WBC. За время наблюдения (медиана 28 месяцев) было зарегистрировано 149 смертей, 81 из которых была вызвана ССЗ. Большинство биомаркеров были повышены по сравнению с референсными значениями и, за исключением альбумина, ферритина и IGF-1, были выше у пациентов с ССЗ. При анализе операционных характеристик, а именно: возраста, уровня IL-6, TnT, СРБ и IGF-1 зарекомендовали себя как критерии исходного уровня ССЗ и предикторами смерти от всех причин. Помимо возраста, сахарного диабета, курения (для ССЗ) , только IL-6, ОШ=1,10 (95% ДИ: 1,02 - 1,19), sVCAM-1 ОШ=1,09 (95% ДИ, 1,01 - 1,17) и сывороточный альбумин ОШ=0,89 (95% ДИ, 0,83 - 0,95) ассоциировались с ССЗ на момент включения в исследование, и только WBC:ОШ=1,94 (95% ДИ, 1,34 - 2,82), IL-6 ОШ=1,79 (95% ДИ, 1,20 - 2,67), и ФНО: ОШ=0,65 (95% ДИ, 0,44 - 0,97) предсказывали летальные исходы от всех причин. Поэтому, в дополнение к возрасту только IL-6, sVCAM-1 и альбумин могли независимо от других биомаркеров - классифицировать клинически манифестные ССЗ, и только IL-6,

WBC и TNF независимо от других биомаркеров - позволили предсказывать риск смерти от всех причин. Эти данные подчеркивают надежность IL-6 как предиктора смерти от всех причин у пациентов с ХБП 5-й стадии [45].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что пул провоспалительных (CD16+) моноцитов способствует развитию атеросклероза. Когорта из 136 стабильных пациентов на ГД (наблюдение: 6,25 года), была обследована с целью изучения связи между пулом CD16+ моноцитов и летальными исходами от ССЗ, а также смертью от всех причин. Пул CD16+ моноцитов связан с обоими видами летальности после поправки на предшествующий анамнез ССЗ. По сравнению с контрольной группой, в которой CD16+ моноциты были в пределах [15,6-18,6%], что соответствовало первому и второму квартилю, у пациентов с CD16+ моноцитами в группе самого высокого квартильного уровня (>21,5) скорректированное ОШ=30,85 (95% ДИ:7, 12-133,8) смертность от ССЗ была в 5,28 раз выше, а у пациентов с уровнем CD16+ моноцитов ниже низшего квартиля (≤15,6) был значительно повышен риск СС смерти: ОШ=10,9 (95% ДИ:2,42-48,96) и кумулятивной смертности ОШ=4,38 (95% ДИ:1, 45-13,24). Пациенты, находящиеся на гемодиализе, у которых уровень CD16+ моноцитов был низким, но в основном выходил за пределы нормального диапазона, также имели плохой прогноз. Полученные результаты проливают свет на перспективы раннего распознавания иммунной дисфункции как терапевтической мишени для улучшения прогноза [123]. Получены доказательства участия бикарбоната сыворотки крови как фактора, предотвращающего метаболический ацидоз у пациентов на ПГД. ГЛЖ (ОШ=1,96, 95% ДИ 1,086-3,55) и наличие ССЗ в анамнезе (ОШ=2,43, 95% ДИ 1,342-4,49) были параметрами риска для нового ССЗ. Сывороточный альбумин (ОШ=0,92, 95% ДИ 0,86-0,98) и уровень бикарбоната (ОШ=0,81, 95% ДИ 0,68-0,96) были протективными параметрами, при которых риск новых ССЗ снижался на 7,6% и 18,3% на каждую 1-единицу увеличения уровня сывороточного альбумина (г/л) и бикарбоната (ммоль/л), соответственно. Была предложена номограмма,

основанная на вышеуказанных прогностических показателях, со статистикой С, равной 0,816, что свидетельствует о хорошей дискриминации. Более того, она успешно стратифицировала пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска [20].

В ретроспективном исследовании изучено влияние концентрации магния сыворотки крови на показатели смертности у 267 пациентов на программном ГД. Магний крови включал исходный уровень магния крови (BS-Mg) и средний уровень магния сыворотки крови (AS-Mg). Были построены ROC- кривые и применены многомерные модели пропорциональных рисков Кокса для определения прогностической ценности сывороточного магния при прогнозировании возможных летальных исходов. В течение 64-месячного периода наблюдения была зарегистрирована 121 (45,3%) смерть от всех причин и 75 (28,1%) смертей от ССЗ. По ROC-кривой предсказуемость смерти по показателю AS-Mg была схожа с показателями сывороточного альбумина, уступая только возрасту, и превосходила показатели высокочувствительного СРБ, BS-Mg. Между четырьмя группами (по квартилям) наблюдались значительные различия в смертности от всех причин и ССЗ. Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что самый низкий 25-й процентиль имел самый плохой прогноз как для смерти от всех причин ($p<0,001$), так и для смерти от ССЗ ($p=0,011$). Наконец, многомерные модели пропорциональных рисков Кокса показали, что увеличение возраста, повышение уровня СРБ, снижение уровня сывороточного альбумина и AS-Mg были независимыми предикторами смерти от всех причин и ССЗ. Коэффициент опасности AS-Mg (на 0,01 ммоль/л) составил 0,925 ($p=0,001$) для смерти от всех причин и 0,97(95% доверительный интервал, 0,95-0,99, $p=0,040$) для смерти от ССЗ [90].

Связь между уровнем β2-микроглобулина (β2M) в сыворотке крови и риском смерти от всех причин и ССЗ, а также частотой ССС у пациентов, проходящих ПГД, является неубедительной. В Китайском

проспективномкогортном исследовании 521 пациент с ГД наблюдались в течение 3 лет. Уровни β2М в сыворотке крови были разделены на три тертиля, а самый низкий тертиль служил в качестве контрольной группы. Кривые выживаемости рассчитывались по методу Каплана-Мейера. За период наблюдения (21,4±6,3) месяца было зарегистрировано 106 смертей по всем причинам, из которых 68 были вызваны ССЗ. При исключении пациентов с ССЗ на исходном уровне, было зарегистрировано 66 случаев СС событий. Анализ Каплана-Мейера показал, что риск смерти от всех причин и ССЗ в высшем квартиле уровня β2М в сыворотке крови был значительно выше, чем в низшем квартиле (P<0,05), но не для ССС (P>0,05). После поправки на потенциальные факторы, определяющие уровень β2М в сыворотке крови, он положительно ассоциировался с риском смерти от всех причин ОШ=2,24, (95% ДИ:1,21-4,17) и ССЗ ОШ=2,54, (95% ДИ:1,19-5,43), причем прослеживалась линейная тенденция (P<0,05). Однако авторы не наблюдали значимой ассоциации между уровнем β2М в сыворотке крови и СС событиями (P>0,05) [39].

Все больше фактов подчеркивают, что инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) является очень важным гормоном, отвечающим за нормальную физиологию системы кровообращения. IGF-1 - анаболический гормон роста, отвечающий за рост, дифференциацию, пролиферацию и выживание клеток [75]. Несмотря на системные эффекты, IGF-1 оказывает широкий спектр влияния на систему кровообращения, влияя на метаболический гомеостаз, вазорелаксацию, сократимость и гипертрофию миокарда, аутофагию, апоптоз и антиоксидантные процессы. Вазодилатирующий эффект IGF-1 достигается за счет регуляции активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и, по крайней мере частично, за счет усиления активности индуцибельной NOS (iNOS). Кроме того, IGF-1стимулирует расслабление сосудов через регуляцию натрий/калийаденозинтрифосфатазы. Многочисленные исследования, проведенные на животных, свидетельствуют о разнообразном влиянии на IGF-1систему кровообращения, таком как вазорелаксация, антиапоптотические и

провоспалительные эффекты. Известно, что низкий уровень IGF-1 в сыворотке крови предсказывает повышенный риск смертности от всех причин у пациентов, находящихся на ГД, однако неизвестно, предсказывает ли IGF-1 сердечно-сосудистые исходы. Этот вопрос был изучен в проспективномкогортном исследовании пациентов, находящихся на ГД в течение 5 лет наблюдения. Уровень IGF-1 в сыворотке крови измерялся на исходном уровне, и пациенты были разделены на терцили по этому параметру. Основными исходами были смерти от всех причин, совокупность новых случаев ССЗ и смерть вследствие новых случаев ССЗ. Дополнительными показателями были госпитализация по поводу инфекции и ассоциированные летальные исходы. У 516 пациентов выявили 106 случаев смерти от всех причин, 190 новых случаев ССЗ и 61 последующую смерть. Кроме того, было 169 госпитализаций по поводу инфекции и 47 ассоциированных смертей. Риск смерти по всем причинам был самым высоким в самом низком титре IGF-1, и эта связь оставалась значимой в моделях с многофакторной коррекцией. Что касается исходов ССЗ, IGF-1 не был ассоциирован с новыми ССЗ, но значительно связан с СС смертью в скорректированных моделях. Таким образом, низкий уровень IGF-1 был независимым предиктором всех видов смерти [42].

Кроме отдельных биомаркеров, привлекают внимания высокотехнологичные исследования десятков молекул из состава протеома как факторов прогноза у пациентов на ПГД. Протеомное профилирование пациентов с болезнью почек в конечной стадии ХБП может привести к улучшению прогнозирования риска и новому пониманию механизмов сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Плазменные уровни 92 белков, связанных с СС заболеваниями, были оценены методом бесконтактного анализа (ProseekMultiplexCVD-1, OlinkBioscience, Упсала, Швеция) в когорте 183 пациентов (средний возраст 63 года), находящихся на ГД, в рамках исследования MappingofInflammatoryMarkersinChronicKidneydiseasecohort (MIMICK). За время наблюдения (в среднем, 43 месяца) произошло 46 случаев ССС. Значимые

результаты были воспроизведены в группе первичных и тех, кто находится на гемодиализе в рамках исследования SalfordKidneyStudy (SKSdialysisstudy). Из 186 пациентов (средний возраст 62 года) во время наблюдения (среднее 12 месяцев) произошло 45 СС смертей и 89 летальных исходов в когорте CKD5-LD-RTxcohort, в которой осуществлялась оценка кальция коронарных артерий (CAC)-score с помощью КТ сердца. С поправкой на возраст и пол были выявлены 11 белков плазмы, связанных со смертью от ССЗ (в порядке убывания значимости: Молекула повреждения почек-1 (KIM-1), матриксная металлопротеиназа-7, рецептор фактора некроза опухоли 2, интерлейкин-6, матриксная металлопротеиназа-1, мозговой натрийуретический пептид, белок ST2, фактор роста гепатоцитов, рецептор-2 лигандаиндуцирования апоптоза, связанного с фактором некроза опухоли, спондин-1 и фактор роста фибробластов 25). Только плазменный KIM-1 был связан со смертью от ССЗ после поправки на множественное взаимодействие, а также после поправки на стаж диализа, факторы СС риска и воспаление (отношение опасности увеличения на одно стандартное отклонение ОШ=1,84, 95% ДИ 1,26-2,69, p=0,002). Добавление KIM-1 или девяти наиболее информативных белков к установленной шкале риска (модифицированная шкала AROii CVM-score) улучшило дискриминацию риска смерти от ССЗ с C=0,777 до C=0,799 и C=0,823, соответственно. В исследовании диализа SKS KIM-1 предсказывал смерть от ССЗ в моделях с поправкой на возраст и пол (увеличение на одно SD ОШ=1,45, 95% ДИ 1,03-2,05, p=0,034), а более высокий уровень KIM-1 был связан с более высокими коронарным кальциевым счетом в когорте CKD5-LD-RTx-cohort. Протеомный подход позволил выявить KIM-1 в плазме крови как маркер риска смерти от ССЗ и кальцификации коронарных артерий в трех независимых когортах пациентов с терминальной ХБП [128,162].

В другом большом проспективном исследовании также был изучен протеом как маркер прогноза у пациентов с ГД. Набранные участники были разделены на опытную когорту (n=611) и когорту тестирования разработанной модели (n=292).

Изучена концентрация 184 белков крови на базовом визите, и каждый белок анализировался отдельно. В ходе наблюдения фиксировались главные СС события (MACE). Анализ чувствительности проводился с поправкой на традиционные факторы риска, специфические для ХБП факторы риска, уровень протеинурии и разделение атеросклеротических и неатеросклеротическихMACE.В течение среднего периода наблюдения 2,9 года у 349 человек (39%) развилось MACE. Сорок восемь белков были связаны с MACE в когорте обнаружения; 9 из них были воспроизведены в когорте повторного исследования. Три из этих белков сохранили сильную связь с MACE после поправки на традиционные и специфические для ХБП факторы риска и протеинурию. Тенасцин (TNC), фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), а также V-set и иммуноглобулин-домен-содержащий белок 2 (VSIG2) были связаны как с атеросклеротической, так и неатеросклеротическойMACE. Все реплицированные белки, за исключением карбоновой ангидразы 1 и карбоновой ангидразы 3, были связаны с неатеросклеротическим MACE. Полученные авторами данные подтверждают ранее сообщавшиеся связи между FGF-23, белком адгезии сосудистых клеток-1, TNC и плацентарным фактором роста с сердечно-сосудистыми исходами при ХБП. Выявлено 5 белков, ранее не связанных с MACE при ХБП, которые могут стать терапевтическими мишенями в будущем [124].

1.1.3 Конечные продукты гликирования, их патогенетическое значение при заболеваниях, ассоциированных с ХБП

КПГ представляют собой сложные гетерогенные молекулы, образующиеся в результате неферментативной реакции между восстанавливающими сахарами и белками, липидами или нуклеиновыми кислотами с последующей химической перестройкой, приводящей к сшиванию белков и флуоресценции [25,29]. Современная литература определяет место КПГ как маркеров кумулятивного метаболического стресса [26,142]. Неблагоприятные пищевые предпочтения

могут объяснять возрастающую распространенность ХБП в современном обществе. Ожирение, АГ и связанный с ними сахарный диабет 2 типа ответственен за 40% новых случаев ХБП и в 50% выступает как этиологический фактор ТХБП. Кроме того, что западный тип диеты предполагает большее потребление животного жира, сахаров и соли, способы приготовления с высокотемпературной кулинарной обработкой способствуют образованию КПГ. Содержание экзогенных КПГ в пище с современных позиций относится к агрессивным факторам, формирующим кардио-гепаторенальный синдром [97,98]. Пища, богатая КПГ вызывает увеличение массы тела, инсулинорезистентность и альбуминурию [27]. У пациентов на ПГД с исходно увеличенным уровнем КПГ в циркуляции и тканях протекторные механизмы в отношении оксидативного и карбонильного стресса недостаточны. Среди них активность фермента глиоксалазы ,уменьшающей образование предшественников КПГ, а также растворимые RAGE-ловушки КПГ. Поэтому диета с низким содержанием КПГ имеет значительный потенциал в профилактике почечной дисфункции на всех ее этапах, тем более у пациентов, требующих ЗПТ [96]. Но даже при низком содержании КПГ в пище, ее нутриенты способны промотировать карбонильный стресс. Например, гликемическая нагрузка сопровождается существенным увеличением предшественников и самих основных КПГ в крови и моче, как это было показано в исследовании CohortofdiabetesandatherosclerosisMaastricht независимо от диагноза сахарного диабета [88]. Интересно, что глюкоза имеет низкий потенциал как гликирующаясубстанция, гораздо более активны фруктоза и глюкоза-6 фосфат [27]. Эти положения должны быть распространены как во врачебной среде, так и среди пациентов.

Впервые доказательства того, что КПГ, аккумулированные в коже, имеют связь с микро- и макрососудистыми осложнениями у пациентов с сахарным диабетом представлены L. Monnieretal в 1986 году [89]. В последующем, исследование DCCT-EDIC показало предиктивное значение гликированного коллагена кожи для осложнений СД 1 типа. Роль КПГ в патогенезе повреждения

почек при СД изучена в эксперименте на животных с введением гликированного альбумина. КПГ ведет к развитию ДН через модификацию белков внеклеточного матрикса (наиболее изучены коллаген и ламинин). КПГ ухудшает их деградацию, способствуя утолщению базальной мембраны и расширению мезангия — характерным признакам ДН. Происходит нарушение структурной и функциональной целостности фильтрационного аппарата почек, нарастает альбуминурия, ухудшается почечная функция вплоть до развития ТПН [33].

В экспериментальной модели диабетической нефропатии изучались эффекты ингибитора АПФ рамиприла. Накопление КПГ в ткани почек и в плазме крови было увеличено, что подтверждалось иммунногистохимически и методом флюоресценции и сопровождалось увеличением пероксидов. Рамиприл и аминогуанидин (специфический антигликирующий препарат) в одинаковой степени уменьшали тканевый пул КПГ [27].Таким образом, рамиприл продемонстрировал способность подавлять продукцию КПГ, которая может расцениваться как важная часть хорошо известного ренопротективного эффекта как самого рамиприла, так и очевидно группы ИАПФ. У пациентов с СД показано, что уровень КПГ крови и мочи коррелировал с выраженностью вазомотрной дисфункции артерий головного мозга и параметрами почечной дисфункции [87].

Подтверждение негативного влияния КПГ, поступающих с пищей, получено в исследовании невсасывающегося фосфат-связывающего полимера, применяемого для лечения пациентов с ТХБП-севеламера карбоната. В этом исследовании пациенты с СД2 типа и начальными стадиями ХБП в течение 2 месяцев принимали указанный препарат, а в течение последующих 2 месяцев-карбонат кальция. Севеламер, действуя в просвете кишечника снижал концентрацию гликированного гемоглобина, фактор роста фибробластов, липиды и маркеры оксидативного стресса и воспаления, увеличивая антиоксидантную активность без влияния на концентрацию фосфора. Эти эффекты сопровождали

значимое снижение дериватов метилглиоксаля и карбоксиметиллизина, значимых субстанций, относящихся к КПГ как в циркуляции, так и внутриклеточно [56].

Общим механизмом ССЗ и ХБП, очевидно следует считать эндотелиальную дисфункцию. Выделенные пропусканием через высокоселективные колонки КПГ из сыворотки пациентов с ХБП подавляли синтез оксида азота в культуре эндотелиальных клеток человека, но этот эффект не был свойствен КПГ, выделенным из группы здоровых. Блокада рецепторов мРНК к КПГ периферических мононуклеаров, выделенных из крови пациентов с ХБП, полностью устраняло этот эффект. Поэтому активация данного вида рецепторов ответственна за эндотелиальную дисфункцию, свойственную ХБП [37].

Достаточно давно известна связь растворимых рецепторов к КПГ с креатинином. У пациентов на ЗПТ концентрация этих рецепторов в циркуляции максимальна. Предполагают, что такое увеличение вызвано реакцией на токсический эффект КПГ. В этой ситуации растворимые рецепторы работают в качестве ловушек этих субстанций [117,142,157]. Растворимые RAGE, измеренные в циркуляции предсказывали 24 месячную летальность у пациентов на ЗПТ в дозозависимом отношении. Авторами отмечена прямая корреляции с NTproBNP, которая демонстрирует связь этого параметра с кардиальным ремоделированием[140].Эти данные приобретают особенное значение, в связи с тем, что RAGE, располагаясь на поверхности эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и макрофагов, способны активировать внутриклеточный сигнальный каскад через транкрипционный нуклеарный фактор, экспрессируя целевой ген RAGE, участвуя в выбросе цитокинов, фибротических факторов, дестабилизирующих клеточный гомеостаз [111,128,142]. К тому же, трансгенные модели с увеличенной экспрессией RAGE демонстрируют большую степень почечного повреждения при экспериментальном сахарном диабете [129,130]. Роль лигандаS100A12 КПГ и растворимого RAGE была изучена у пациентов на ПГД. Концентрация в плазме крови обеих субстанций была существенно увеличена. Белок S100A12 повышался у пациентов с сопутствующими ССЗ,

коррелировал с параметрами воспалительной реакции и независимо определял вероятность кумулятивной ОШ=1,93 и СС летальности: ОШ=3,26 [75].

1.2 Клиническое значение оптических спектральных методов исследования биологических тканей у пациентов с ХБП

1.2.1 Возможности метода аутофлюоресценции кожи для детекции конечных продуктов гликирования

Процессы старения и патогенез заболеваний, ассоциированных со старением связаны с аккумуляцией КПГ. Свободно-радикальное окисление и гликирование представляют собой два процесса промотирующие «inflammaging», определенный уровень воспалительной активности, сопровождающий ускоренное старение. Хотя часть субстанций, относящихся к КПГ не способна к флюоресценции, все же параметр АФК обнаруживает тесную корреляцию с общим пулом КПГ [150].

Для генерации и улавливания рассеянного низкоинтенсивного излучения, воздействующего на кожу, применяют приборы-ридеры, наиболее известным из которых, использованным в широкомасштабных исследованиях, является разработанный фирмой DiagnOptics Technologies BV, Гронинген, Нидерланды AGE Reader TM [149, 155]. В приборе задействована ртутная лампа, создающее ультрафиолетовое облучение кожи с длиной волны 370 нм. АФК рассчитывается как отношение флуоресцентной эмиссии в диапазоне 420–600 нм к отражённому инициирующему световому потоку 300–420 нм. Измерения выполняются спектрометром с последующей обработкой в программном обеспечении. Возможно использовать любую часть поверхности тела, но наиболее часто параметр АФК получают с внутренней поверхности предплечья, к которой адаптирована верхняя панель прибора. Для уменьшения погрешности измерений используют несколько измерений с определением среднего арифметического 3-4

параметров. Коэффициент вариации серийных измерений как правило находится в диапазоне 5-6%, что считается приемлемым для биологических исследований.

Метод независим от оператора, автоматизирован, не требует расходных материалов, выполняется у постели пациента и предоставляет клинически и прогностически важные сведения. В отечественной практике такие устройства востребованы. Коллектив кафедры Самарского государственного университета разработал промышленный образец ридера с дополнительным каналом, повышающим чувствительность при сопоставимой погрешности [102].

Мы провели апробацию данного ридера, продемонстрировав в клиническом исследовании прогностическую значимость АФК у пациентов с мультифокальными проявлениями атеросклероза [11].

В когортном исследовании 11000 жителей Японии 20–79 лет показано, что АФК увеличивается с возрастом; минимальные значения связаны со здоровым образом жизни: ограничением потребления сахаров, достаточной продолжительностью сна и регулярной физической активностью [40]. Влияние курения на параметр АФК следует считать доказанной. Показатель АФК положительно коррелирует с фактом курения и индексом «пачка-лет» и снижается после прекращения курения [114].

Большим преимуществом метода АФК является возможность детекции КПГ в самих тканях, причем неинвазивно. Параметр АФК изучен как предиктор прогноза кумулятивной летальности и СС исходов в проспективном исследовании 1707 пациентов с ХБП 3ст. Средний возраст пациентов составил 72года. Определение АФК осуществляли исходно и через год после включения в исследование [161]. Через 3,6 лет кумулятивная летальность составила 10%. Пациенты с параметром АФК наивысшего квартиля имели риск смерти в 2,64 раза выше, чем пациенты с АФК нижнего квартиля. В течение 7 лет наблюдения высокие исходные значения АФК предсказывали летальность: ОШ=1,16,p= 0,01 и СС исходы: ОШ=1,12, p=0,01. Также, увеличение параметра АФК спустя 1 год после включения в исследование сопровождалось увеличением общей

летальности: ОШ=1,24, p=0,001 и СС исходов: ОШ=1,11, p=0,04. Эти данные хорошо согласуются с результатом большого метаанализа, включившего 10 обсервационных исследований, в котором установлено двухкратное увеличение риска СС и общей летальности, которые связаны с высокими значениями АФК у пациентов с исходным высоким/очень высоким риском заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [151]. Благодаря внедренной концепции ХБП каждый пациент с третьей стадией и выше, расценивается как имеющий по крайней мере высокий СС риск, а с четвертой стадией- очень высокий риск. Современная концепция кардио-гепаторенального синдрома фиксирует общность метаболических факторов риска для поражения жизненно важных органов. Именно поэтому параметр АФК представляется востребованным , как индикатор кумулятивного метаболического стресса.

Привлекательность АФК для клиницистов состоит в ее интегрирующей способности отражать множественные факторы негативного прогноза, часть которых внешне очевидна, например мальнутриция или требует специфических методов исследования по выявлению эндотелиальной дисфункции, системной воспалительной реакции [106]. В пионерском исследовании Meerwaldtetal, 2005 параметр АФК был соотнесен с исследованиями биоптата кожи у пациентов ,получающих ПГД. Показаны корреляции АФК с содержанием коллагена, а также с основными КПГ- пентозидином, карбоксиметиллизином. Продемонстрировано, что 65% величины АФК может быть объяснено возрастом, длительностью диализа, уровнем С-реактивного белка. Высокие значения АФК увеличивали риск ССЗ в 8,8 раза [159].

Показано, что у пациентов на ЗПТ типе диализа, время на программном диализе, наличие ССЗ, уровень фосфора, С-р белка крови и мочевой кислоты , а также жировая масса тела связаны с увеличением АФК [127]. К известным причинам аккумуляции КПГ у пациентов на ГД, главной из которых является сниженная мочевая экскреция, добавляется и специфическая, обусловленная контактом крови с диализной мембраной, что объясняет повышение

циркулирующих КПГ во время сеанса диализа. В когорте ПГД АФК был наибольшим у пациентов с мальнутрицией; отрицательно коррелировал с альбумином, холестерином, силой кистевого жима, потреблением белка и жиров; положительно — с С-реактивным белком и возрастом; связи с алиментарным количеством КПГ не выявлено. Сделан вывод, что показатели нутритивного статуса сильнее определяют АФК, чем поступление пищевых КПГ; вклад АФК в летальные исходы опосредован мальнутрицией [179].

В интервенционном исследовании 28 пациентов ПГД с признаками мальнутриции получали индивидуализированную диету в течение 6 месяцев; 41 пациент с сопоставимой степенью выраженности мальнутриции сформировали группу сравнения. При большем поступлении пищевых КПГ в интервенционной группе повышался альбумин и улучшался нутритивный статус, но АФК сохранялся на исходном уровне; в группе сравнения АФК увеличился на 18% при неизменном питании. Это указывает, что стабилизация АФК достигается за счёт коррекции нутритивного статуса, независимо от роста поступления пищевых КПГ [146].

У 66 пациентов после трансплантации почки АФК сравнивали с показателями 1707 пациентов с ХБП 3 стадии и 115 пациентов на гемодиализе. Значения у РПТ были существенно ниже, чем у больных на перитонеальном диализе или программном гемодиализе. Наиболее выраженная ассоциация наблюдалась с возрастом; корреляции с СКФ у РТП не выявлено. В небольшой группе пациентов, получавших ГД, а затем перенесших трансплантацию почки, через 16 месяцев отмечено снижение АФК [167]. Параметр АФК у реципиентов трансплантированной почки существенно ниже, чем у пациентов на обоих видах диализа, значимо не отличаясь от пациентов с ХБП 3 ст. У пациентов с РТП АФК наиболее значимо коррелирует с возрастом. В небольшой группе пациентов, находившихся на ПГД, последующая трансплантация почки через 16 месяцев сопровождалась снижением АФК, что потенциально важно для улучшения прогноза [166]. В другом исследовании АФК у пациентов РТП был выше у

мужчин, а также при низкой расчетной СКФ, большей предшествующей трансплантации продолжительности диализа, при недавней трансплантации, низком уровне висцерального жира, при наличии АГ [34]. У 189 реципиентов почечного трансплантата с расчетной СКФ, соответствующей ХБП 1–4 стадий (средний возраст 56 лет) среднее значение АФК соответствовало возрасту, на 30 лет большему, чем биологический. Более высокий АФК отмечался у мужчин, при диабетической нейропатии и при использовании стероидов; наблюдались положительные корреляции с ПТГ и фосфатами, паратгормоном в циркуляции и отрицательные с гемоглобином и альбумином. Также выявлены неблагоприятные связи с СКФ, резистивным и лодыжечно-плечевым индексом [24], подтверждая связи АФК с факторами СС риска.

В 76% случаев вариабельность параметра АФК определяется концентрацией пентозидина в коже [30]. Концентрация в плазме пентозидина у пациентов РТП приближается к нормальным значениям, но не параметр АФК, который остается выше нормы. У пациентов на ПГД концентрация пентазидина в циркуляции существенно повышена и находится в обратных соотношениях с частотой сеансов диализа. Эти данные говорят о том, что параметр АФК отражает накопительный эффект, выступая индикатором кумулятивного метаболического стресса. Очевидно, что АФК изменяется гораздо медленнее, чем концентрация КПГ крови. Поступательное снижение АФК, характерное после трансплантации почки –важное свидетельство ингибирования метаболического стресса, фактор, потенциально связанный с увеличением продолжительности жизни таких пациентов. Считают, что АФК способен отражать, по крайней мере, влияние аллоантиген-независимых факторов отторжения трансплантата, такие как нарушения гликемического профиля, протеинурию, АГ, дислипидемию, поскольку КПГ инициируют экспрессию факторов, вызывающих хроническую дисфункцию трансплантата [28].

Meerwaldtetal провели первое проспективное исследование с целью установления прогностической роли АФК у пациентов на ПГД. В течение 3

летнего наблюдения за 109 пациентами 38% из них умерли. АФК предсказывал летальность: ОШ=3,9, фактически в степени, которой соответствовало наличие имеющегося у пациента диагноза ССЗ: ОШ=3,1 [172]. Позже, прогностическая роль АФК была подтверждена и другими исследователями у пациентов, получающих ЗПТ. Например, у 341 пациента на перитонеальном диализе (средний возраст 61 год) исходно измеряли АФК с последующим наблюдением когорты в течение 27 месяцев. В логистической регрессии независимыми предикторами летальных исходов (31,4%) оказались: возраст, СД2 (ОШ=10,1), АФК (ОШ=3,3), мужской пол (ОШ=5,2) [175]. В другой работе у 120 пациентов на программном гемодиализе и 31 на перитонеальном диализе также оценили прогностическую роль АФК. За 576 дней умерли 21,9% пациентов. АФК был независимым предиктором летальности: ОШ=1,44; значимыми были наличие мальнутриции (ОШ=2,35) и возраст (ОШ=1,6). Среди умерших с низким нутритивным статусом АФК был существенно выше, чем у умерших с нормальным питанием. Выживание ассоциировалось с АФК ниже медианы и лучшими показателями питания. Требуются дальнейшие исследования, направленные на коррекцию мальнутриции и снижение пищевых КПГ [178]. В метаанализе 9 отобранных исследований, имевшихся в мировой литературе на 2020 год, посвященных значению параметра АФК, как критерию прогноза у пациентов на ГД, выявлено, что АФК связан с общей смертностью: ОШ=2,23, p=0,001, СС смертностью ОШ=3,03, p=0,002 и СС заболеваемостью: ОШ=0,02 [160].

Интересные данные в отношении параметра АФК, как непрямого свидетеля КПГ, получены у пациентов с острой почечной недостаточностью (ОПН) и в группе ПГД. У пациентов с выраженной острой почечной недостаточностью (критерии RIFLE) параметр АФК был ниже, чем у пациентов ПГД, но в последующие дни быстро возрастал в течение 10 дней, что помогает дифференцировать ОПН от тяжелой ХБП, при которой за столь короткий срок АФК остаётся стабильным [154]. Эта динамика находит объяснение с позиций

увеличения КПГ в циркуляции при экспериментальной ОПН, что связано с оксидативным стрессом. С клинической точки зрения, управление этим процессом может повлиять на отдаленные последствия ОПН.

Представляют значительный интерес не только исходные данные АФК, но и динамика АФК у пациентов на гемодиализе: у 137 пациентов АФК измеряли исходно и через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Средний тренд составил 0,3 у.ед./год. Выделены подгруппы: со стабильным АФК (тренд − 0,15 у.ед.) и с нарастанием (0,76 у.ед.) этого параметра. Рост АФК чаще отмечался при развитии мальнутриции — 80% против 42% при нормальном нутритивном статусе. Авторы пришли к выводу, что наиболее значимыми факторами неблагоприятной динамики АФК у пациентов на ПГД являются курение и мальнутриция [177].

Таким образом, собраны данные, свидетельствующие о существенной роли аккумулированных в тканях КПГ и параметре АФК как их маркере, в аспекте патогенеза заболеваний, связанных со старением, таких как кардио-гепаторенальный метаболический синдром, ХБП от начальных до терминальных ее фаз. Экспериментальные и клинические работы неопровержимо свидетельствуют о связях АФК с воспалительной активностью, эндотелиальной дисфункцией, с известными факторами СС риска, такими как гипертензия и почечная дисфункция. Поэтому внедрение в клиническую практику отечественных приборов-ридеров для измерения АФК представляется актуальным шагом, способным обогатить наши возможности в отношении определения прогноза для оптимизации терапии на всех этапах почечного континуума. Однако, в значительной степени остаются нерешенными вопросы о клиническом значении динамики параметра АФК и о том, насколько этот подход способен оптимизировать прогноз для жизни.

1.2.2 Поверхностно-усиленная рамановская спектроскопия сыворотки крови для стадирования ХБП и прогноза исходов

Современная клиническая практика нуждается в мультимодальных технологиях, позволяющих охватывать различные классы циркулирующих биомолекул при низкой трудоёмкости, высокой информативности и быстром получении результата. Перспективным методом выступает рамановская спектроскопия (РС) и её поверхностно-усиленная модификация (УРС/SERS), применимая к сыворотке крови, моче и слюне[65]. Принцип РС основан на неэластическом рассеянии электромагнитного излучения молекулами; различие частот возбуждения и рассеянного света формирует информативный сигнал — «портрет» химического состава или его множеств. В многокомпонентных биосредах спектры РС/УРССК представляют собой суперпозицию вкладов всех компонентов [101,104].

УРССК повышает чувствительность за счёт плазмонного резонанса, обеспечивая коэффициент усиления порядка 10^5. Технически метод реализуется с применением подложки из серебряных наночастиц[148] (формируются при высушивании коллоидного раствора), на которую наносят каплю сыворотки. Обязательным этапом является математическая обработка, нивелирующая мультиколлинеарность и перекрытие полос, что обеспечивает мультимодальность анализа. Многомерные подходы позволяют выделять специфические спектральные признаки, связанные с воздействиями или патологическими состояниями [126]. Конечная цель — построение «спектрального портрета» ХБП и фенотипов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Поскольку спектр каждого пациента содержит набор из ~700 точек с различной амплитудой, для распознавания принадлежности пациента к ХБП той или иной тяжести примененяется машинное обучение на основе искусственных нейронных сетей [70,62,64].

В зарубежной литературе достаточно представлена тематика дифференцирования пациентов по степени тяжести ХБП ,опираясь на

параметрыУРССК. Идентифицированы наиболее значимые волновые числа для этих целей [59,68], в большинстве случаев совпадающие с пиками креатинина и мочевины [81]- классических биомаркеров почечной дисфункции. Эти данные иллюстрируют потенциал УРССК как скринингового метода в выявлении ХБП, учитывая несложную пробоподготовку , возможности автоматизации и анализа большого объема данных в эпоху искусственного интеллекта. Одной из актуальных клинических задач , которую мы поставили в нашем исследовании является построение модели прогноза летальности у пациентов, получающих ПГД, опирающейся на метод УРССК. С точки зрения дизайна, такая модель может быть построена по результатам проспективного исследования, однако в доступной нам литературе мы не нашли подобных работ. Поэтому есть основание считать вторую часть выполненного нами исследования приоритетной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика исследуемых групп, дизайн исследования

Исследование проводилось на базе отделения хронического гемодиализа СОКБ им В.Д. Середавина и отделения трансплантологии клиник СамГМУ. Согласно целям исследования выделены две основные группы: пациенты с ПГД (88 человек), среди них 47 мужчин (53,4%) в возрасте от 23 до 80 лет. Критерии включения: пациенты с достоверными анамнестическими, лабораторными, инструментальными признаками ХБП 5 стадии, находящиеся на программном гемодиализе не менее 1 года.

Выделена группа пациентов с трансплантированной почкой (27), среди них 15 мужчин (55,6%) в возрасте от 23 до 59 лет. Критерии включения: реципиенты трансплантированной почки обоего пола.

Критерии невключения для обеих групп: известные онкологические заболевания, способные повлиять на прогноз, цирроз печени, тяжелая сердечная и легочная недостаточность, неспособность к самообслуживанию, деменция, острые СС состояния, беременность, кормление грудью, отсутствие информированного согласия.

Первая основная группа представлена 88 пациентами с терминальной почечной недостаточностью 5 стадии, находящимися на ПГД в возрасте от 23 до 80 лет, среди них мужчин 47 (53,4%), женщин - 41 (46,6%). Около 60% пациентов принадлежат возрастному диапазону 56-77 лет, как в представленной информации по таблице 1. Стаж получения интервенционной заместительной терапии был от 1 года до 30 лет и, в среднем, составил 7,66±5,61лет. Среди наблюдаемых злоупотребляли курением 32 человека (36,3%), из них мужчин 28 человек (59,6%от общего числа некурящих мужчин) и женщин 4 (9,8% от общего числа некурящих женщин).

В перечне основных заболеваний, вызвавших окончательную утрату функции почек, превалировал хронический тубуло-интерстициальный нефрит

(36,4%), хронический гломерулонефрит (23,9%), аномалия развития почек в виде поликистоза (18,2%) и удвоения почки, мочекаменная болезнь, миеломная болезнь, сахарный диабет.

Таблица 1 – Характеристика группы ПГД (n=88).

Признаки	Пациенты ПГД	
	Абс.ч.	%
Возрастная группа		
23-33 лет	5	5,7
34-44 лет	12	13,6
45-55 лет	15	17,0
56-66 лет	27	30,7
67-77 лет	26	29,5
78-80 лет	3	3,4
Анамнез курения		
Общее число	32	36,3
Курящие мужчины	28	59,6
Курящие женщины	4	9,8
2-12 лет курения	7	21,9
15-30 лет курения	23	71,9
31-46 лет курения	2	6,25
Причинное заболевание ХБП 5ст		
Хронический гломерулонефрит	21	23,9
Поликистоз	16	18,2
ХТИН	32	36,4
МКБ	9	10,2
Удвоение почки	3	3,4
Миеломная болезнь	1	1,1
Сахарный диабет	6	6,8
Длительность диализа		
1-10 лет	67	76,1
11-20лет	17	19,3
21-30 лет	4	4,5

Вторая основная группа представлена 27 пациентами с трансплантированной почкой в возрасте от 22 до 59 лет, среди них мужчин 15 (55,5%). 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. Хронический

гломерулонефрит был наиболее частой причиной ТХБП (55,6%) в отличие от группы ПГД, следующей по частоте причиной была поликистозная болезнь (14,8%). Среди наблюдаемых пациентов 12 человек (44,4%) относились к курящим, среди них 8 мужчин (53,3 % от общего числа некурящих мужчин) и 4 женщины (33,3% от общего числа некурящих женщин) . У ряда пациентов имела место сочетанная патология, в связи с чем частота встречаемости превышает 100,0% в разделе «Сопутствующие заболевания» (таблица 2).

Расчет скорости клубочковой фильтрации и клиренс креатинина проводился с использованием 3 формул CKD-EPI, MDRD, Cockroft-Golt. После трансплантации почки ХБП 2 стадии выявлена у 7 человек, из них мужчин 3 (42,8%). ХБП 3а стадии у 12 пациентов, из них мужчин 7 (58,3%), ХБП 3б стадии у 6 человек, из них мужчин 4 (66,6%), ХБП 4 стадии у 2 человек, из них мужчина 1 (50,0%). Сопутствующая АГ, анемия и ЦМВИ в этой группе распространены выше, чем в группе ПГД.

Таблица 2 – Характеристика реципиентов почечного трансплантата (n=27).

Признак	Реципиенты почечного трансплантата	
	Абс.ч.	%
Возрастная группа		
22-32 лет	8	29,6
33-43 лет	9	33,3
44-54 лет	8	29,6
55-69 лет	2	7,4
Анамнез курения		
Общее число	12	44,4
Курящие мужчины	8	53,3
Курящие женщины	4	33,3
2-6 лет курения	4	33,3
10-15 лет курения	8	66,7
Длительность диализа до операции трансплантации		
1-2 лет	14	51,9
3-4 лет	4	14,8
5-6 лет	5	18,5
7-8 лет	2	7,4
9-10 лет	2	7,4

Причинное заболевание , приведшее к трансплантации		
Хронический гломерулонефрит	15	55,6
ХТИН	1	3,7
Рефлюкс-нефропатия	3	11,1
Дисплазия	1	3,7
Поликистоз	4	14,8
Аномалия развития МВП	1	3,7
Гипоплазия	1	3,7
Гидронефроз	1	3,7
Исходная функция трансплантата		
Немедленная	17	63,0
Отсроченная	3	11,1
Дисфункция	4	14,8
Острое отторжение (купированное)	3	11,1
Стадия ХБП после трансплантации		
2 ст	7	25,9
3а ст	12	44,4
3б ст	6	22,2
4 ст	2	7,4
Сопутствующие заболевания		
Вторичная АГ	16	59,3
Цитомегаловирусная инфекция	13	48,1
Анемия	9	33,3
Подагра	1	3,7
Хронический пиелонефрит трансплантата	2	7,4
Перенесенный ОНМК	1	3,7
Хронический вирусный гепатит С	1	3,7
Хронический вирусный гепатит В	1	3,7
Рабдомиолиз	1	3,7
СД стероидный	2	7,4

Контрольная группа представлена 75 добровольцами от 27 до 76 лет, в том числе 43 мужчины (57,3%) и 32 женщины (42,7%) без клинических признаков атеросклероза. В ходе опроса и по данным медицинской документации диагноз ГБ 1-2 ст был установлен у 7 (9,3%) из них, хронический необструктивный бронхит у 14 (18,6%). Поскольку этот контингент относился к участникам диспансерного осмотра, мы воспользовались результатами стандартизованного протокола, который предполагал определение ИМТ, статуса

курения, концентрации глюкозы крови, общего холестерина, что давало возможность воспользоваться системой стратификация СС риска по шкале SCORE. В этой группе курящих было 18 (24,0%), с преобладанием мужчин (37,2% от общего числа некурящих мужчин). Наименьший стаж курения 5-10 лет имел 61,1% курящих. Подробная информация представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика контрольной группы (n=75).

Параметр	Контрольная группа	
	Абс.ч.	%
Возрастная группа		
27-37 лет	14	18,7
38-48 лет	19	25,3
49-59 лет	15	20,0
60-70 лет	23	30,7
71-76 лет	4	5,3
Анамнез курения		
Общее число	18	24,0
Курящие мужчины	16	37,2
Курящие женщины	2	6,25
5-10 лет курения	11	61,1
15-20 лет курения	5	27,8
30-40 лет курения	2	11,1
стадия ХБП		
1ст	45	60,0
2ст	3	4,0
3а ст	27	36,0

Стадии ХБП 1 и 2 выделялись исходя из расчета СКФ, о наличии хронических заболеваний почек участники контрольной группы не имели информации в анамнезе. Расчет скорости клубочковой фильтрации и клиренс креатинина проводился с использованием 3 формул CKD-EPI, MDRD, Cockroft-Golt. Частота стадий ХБП по параметру расчетной СКФ представлена в таблице 3.

У 19 из 75 человек или в 25,3% случаев был получен показатель риска 5% и более по шкале SCORE. Максимальное значение показателя риска выявлено у

17,67%. Высокий риск был зарегистрирован у 18 мужчин 57-65 лет, в большей степени злоупотребляющие курением и имеющие от одного до трех сопутствующих заболеваний. Кроме того, в группе с высоким показателем по шкале SCORE была курящая женщина 66 лет с двумя сопутствующими заболеваниями (хронический бронхит, гипертоническая болезнь).

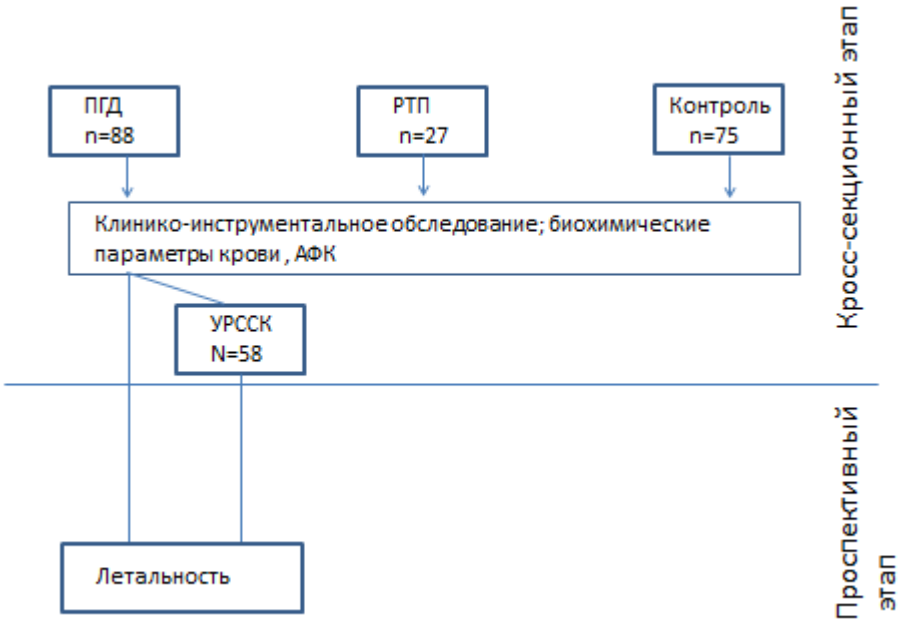


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: ПГД- группа программного гемодиализа, РТП-реципиенты трансплантированной почки, УРССК- подгруппа, в которой определялась усиленная рамановская спектроскопия сыворотки крови.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Исследование выполняли с июня 2017 по март 2024 года, общий период наблюдения составил 81 месяц. Регистрация исходов осуществлялась в группе диализных пациентов, исходя из предоставленной медицинской документации отделения гемодиализа №1 областного центра нефрологии и диализа СОКБ им В.Д. Середавина, так как пациенты амбулаторно получали заместительную терапию в данном структурном подразделении, и все осложнения и исходы фиксировались в карте наблюдения. Информация о группе реципиентов трансплантированной почки получена из электронной информационной системы ЕМИАС, это же касается и контрольной

здоровой группы, и группы пациентов, которым проводилось измерение усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови.

В группе 88 пациентов, получавших заместительную почечную терапию, зарегистрировано 38 летальных исходов, среди них в 23 случаях (60,5%) причиной смерти была острая сердечно-сосудистая недостаточность без уточнения нозологии, в 8 случаях или в 21,05% - новая коронавирусная инфекция, в 2 случаях (5,3%) с онкологические заболевания, в 2 случаях (5,3%) по причине септического состояния с развитием шока, декомпенсация сахарного диабета зарегистрирована у 1 пациента (2,6%), в связи с ДТП зарегистрирован 1 случай смерти (2,6%), ОНМК стало причиной смерти у 1 наблюдаемого пациента (2,6%).

В группе 27 реципиентов трансплантированной почки зарегистрировано 8 летальных исходов: 2 случая острой сердечной недостаточности (25,0%), 3 случая сепсиса (37,5%), 1 случай отека мозга (12,5%), 1 случай острого нарушения мозгового кровообращения (12,5%), 1 смертельный случай в связи с новой коронавирусной инфекцией (12,5%).

В контрольной группе у 45 наблюдаемых (60,0%) зарегистрирована 1 стадия хронической болезни почек, у 3 (4,0%) - 2 стадия, у 27 (36,0%) - 3а стадия. Среди сопутствующих заболеваний самым распространенным был хронический бронхит у 14 (18,6%) пациентов, гипертоническая болезнь в 7 случаях (9,3%), у 4 пациентов (5,3%) - ишемическая болезнь сердца, у 3 (4,0%) - ХОБЛ. В контрольной группе из 75 человек, которым проводилась усиленная рамановская спектроскопия сыворотки кожи, также не зарегистрированы летальные исходы. В данной группе у 32 (42,7%) наблюдаемых зарегистрирована 1 стадия хронической болезни почек, у 39 (52,0%) - 2 стадия, у 4 (5,3%) - 3а стадия. Среди сопутствующих заболеваний самой распространенной нозологической формой оказалась гипертоническая болезнь у 16 пациентов (21,3%), бронхит у 5 (6,6%), ХОБЛ у 3 (4,0%) и по 2 случая или по 2,6% соответственно пришлось на бронхиальную астму и ИБС.

2.2. Ридер и методика АФК

В настоящее время коммерчески доступные отечественные ридеры АФК отсутствуют. Согласно литературным данным, существующие разработки часто выполнены без параллельного опорного канала, в то время как его наличие повышает чувствительность и помехоустойчивость [50]. Коллективом кафедры лазерных и биотехнических систем ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им академика С.П. Королева» разработана оптическая схема портативного флуориметра с опорным каналом на упругом рассеянии, реализованная в образце прибора (рисунок 2). Возбуждение аутофлуоресценции КПГ, содержащихся в верхних слоях кожи осуществляется на частоте 365 нм светодиодом через светофильтр. Это излучение направлено под определенным углом через защитное стекло на поверхность кожи, контактирующую с защитным стеклом прибора. Световой поток с поверхности кожи, представляющий собой энергию рассеянного возбуждения и флуоресцентного сигнала через отрезающий фильтр, регистрируется чувствительным фотодиодом, другая часть формирует канал упругого рассеяния воздействуя на соответствующий фотоэлемент.



Рисунок 2 – Флюориметр-ридер АФК

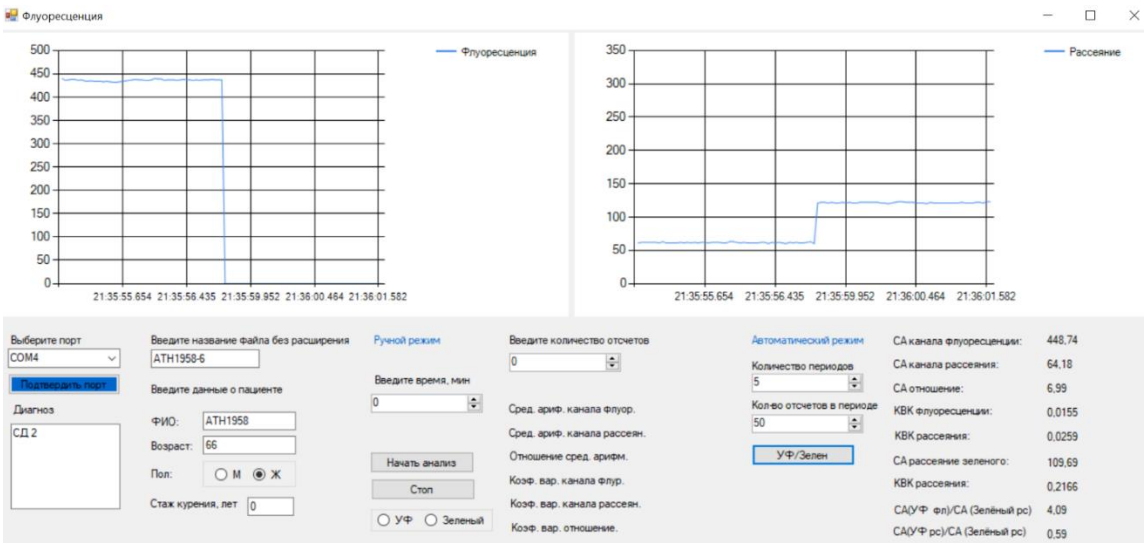


Рисунок 3– Экран компьютера в режиме программы ридера АФК

Портативный выносной блок флюориметра (рисунок 2) имеет в своей верхней части панель, адаптированную по форме к конфигурации предплечья, в центре которой находится отверстие, защищенное стеклом, контактирующим с кожей пациента. Ридер АФК подключается к ноутбуку по кабелю. Управление каналами флюориметра, передача оцифрованных сигналов осуществляется программным обеспечением компьютера через порт USB .

На рисунке 3 представлен экран персонального компьютера в режиме ввода исходных данных и настройки флюориметра. После выполнения данного этапа выполняется исследование, длительностью не более 30 секунд в течение которого фиксируется более 1000 пар отсчётов. Зарегистрированные сигналы подвергаются усреднению и стандартному статистическому анализу. Параметр аутофлуоресценции представляет собой отношение сигналов фотодиодов основного и опорного каналов.

Методика получения АФК состоит в последовательной аппликации верхней трети внутренней поверхности предплечья на панель прибора. Внутренняя поверхность предплечья используется для минимизации эффекта инсоляции на параметр АФК, так как эта область менее всего подвержена солнечному облучению. При этом не менее трех раз облучаются различные локусы. Искомый параметр АФК представляет собой среднее арифметическое из

полученных значений. Естественная пигментацией кожи, обусловленная содержанием в ней меланина также способна повлиять на параметр АФК. Поэтому использование данного метода возможно у европейцев с типом кожи от 1 до 4 по классификации Fitzpatrick.

В наших предварительных исследованиях изучена вариабельность АФК у 12 добровольцев 42–79 лет в соответствии с методикой, изложенной выше. Между сериями измерений коэффициент вариации составил 7,5%, что несколько выше, чем у коммерчески доступного прототипа [151]. Неоднородное накопление КПГ в коже, особенности распределения микроциркуляции в ее верхних слоях, вероятно ответственны за разброс значений единичных измерений. Для того, чтобы минимизировать влияние неоднородности кожи как биологического материала,каждое измерение производилось после смены положения руки. В этих условиях повышенная чувствительность приводит к несколько большей измерительной вариабельности.

2.3.Методика поверхностно усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови

Для регистрации спектральных характеристик сыворотки использовали подход SERS: поверхностно-усиленные рамановские спектры, полученные с биологической жидкости, нанесенной на подложки из серебряных наночастиц. Образцы сыворотки получали утром натощак, замораживали в стерильных пробирках при −30°C, размораживали при комнатной температуре. Объём 1,5 мкл наносили на подложку и высушивали 30 минут. Анализ выполняли на экспериментальном стенде: спектрометрическая система EnSpectr R785 (Спектр-М, Черноголовка) и микроскоп ADFU300 (ADFU, Китай) — см. рисунок 4.

Для реализации SERS использовали коллоидный раствор наночастиц серебра как подложку, нанесённую на алюминиевую фольгу. Такие подложки обеспечивают стабильность и коэффициент усиления порядка 4×105 в ближнем ИК-диапазоне. Коллоид готовили восстановлением нитрата серебра цитратом

натрия при 95°C в течение 20 минут: 20 мл дистиллированной воды доводили до кипения, затем добавляли 3 мл 1,8% AgNO3 и 6 мл 1% Na3C6H5O7; полученный жёлто-зелёный раствор наносили на фольгу и сушили при комнатной температуре [68].

Каждый образец сыворотки (1,5 мкл) наносили на алюминиевую фольгу с наносеребром и высушивали 30 минут. Спектры возбуждали лазером 785 нм; для фокусировки и сбора использовали объектив LMPlan 50×, диаметр лазерного пятна ~5 мкм, мощность ~10 мВт. Регистрацию в ПО EnSpectr проводили четырежды при экспозиции 4 с. Фоновый сигнал фиксировали непосредственно перед съёмкой и автоматически вычитали в программе. Каждый спектр содержал около 1700 дискретных параметров. Стенд представлен на рисунке 4.



Рисунок 4–Стенд для исследования образцов сыворотки крови методом поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии (SERS)

Необходимым этапом обработки полученных спектровSERSбыло сглаживание шумов и удаление автофлуоресцентного фона полиномиальным методом [43]. Сравнительный анализ показал, что полином 15-й степени наилучшим образом соответствует нашим условиям и типам образцов. Нормализацию проводили методом стандартного отклонения (SNV).

Базовое решение на основе неглубоких моделей реализовано через PLS-DA для задач классификации и PLS для регрессии; PLS-DA показал устойчивость и

потенциал для анализа спектров цельной крови [58]. Для реализации алгоритма SIMPLS в частях PLS и PLS-DA выполнен многомерный анализ в пакете MDAtools [104,64]. Распределения VIP для моделей PLS и PLS-DA рассчитывали по стандартному алгоритму как взвешенную сумму квадратов корреляций между компонентами и целевой переменной [176,108].

Конвейер предобработки включал: сглаживание шумов (Савицкий–Голей: окно 15, полином 1-го порядка, без производной), удаление автофлуоресцентного фона полиномиальным методом и нормализацию SNV.

Каждый образец имел априорную принадлежность к группе и набор биохимических характеристик; анализ проводили методами контролируемого обучения. Для предотвращения переобучения применяли k-кратную перекрёстную проверку (k=10) с выбором оптимальных параметров. Далее исходный набор случайно делили: 80% — обучение, 20% — тест. При разбиении соблюдали принцип «по испытуемым», исключая попадание спектров одного человека в разные подвыборки. Значимость предикторов оценивали по распределению VIP [92], что позволяет выявлять вклад спектральных полос и соответствующих компонент сыворотки и снижать риск моделей, подгоняющих шум.

Классификацию выполняли методом PLS-DA (SIMPLS) в R (MDAtools). Оптимальное число латентных компонентов выбирали по первому локальному минимуму RMSE, рассчитанному при кросс-валидационных прогнозах. Распределения VIP для PLS и PLS-DA рассчитывали, как взвешенные суммы квадратов корреляций между компонентами и целевой переменной [65].

2.4.Ультразвуковые методы оценки кардиальной и почечной гемодинамики

Оценка рутинных структурных и функциональных параметров левых отделов сердца осуществлялась на ультразвуковом сканере Vivid E9 с использованием режимов секторального и допплеровского сканирования. Режим М-сканирования использовали для определения конечных размеров левого

желудочка в диастолу (КДР ЛЖ) и систолу (КСР ЛЖ), а также толщины задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в диастолу и систолу; толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП); передне-заднего размера левого предсердия (ЛП).

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по R.B. Devereux, S. Alonso и соавт. [51]. ИММЛЖ находили отношением ММЛЖ к площади поверхности тела по D. DuBois и соавт. [53].

Параметры митрального кровотока, характеризующие диастолическую дисфункцию ЛЖ: скорость раннего наполнения (Е), скорость, соответствующую предсердному сокращению (А), и их отношение (Е/А) определяли в режиме импульсной допплер-эхокардиографии из апикального доступа (рисунок 3).

Всем пациентам с трансплантированной почкой проводили УЗИ сосудов трансплантата с измерением пиковой скорости в систолу (S) и диастолу (D) в главной почечной артерии, а также в дуговой, междолевой и междольковых артериях. Рассчитывали резистивный индекс RI=(S−D)/S (Pourcelot, 1974) [116].

2.5. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных выполнен в среде пакета SPSS 25.0 (IBMCorporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия №5725-A54) и R 4.0 (http://r-project.org).

Соответствие распределения количественных признаков нормальному закону выполняли по критериям Шапиро–Уилка или Колмогорова-Смирнова. Выбор критерия определялся размером подгрупп: когда их численность была больше 50 наблюдений ориентировались на критерий Колмогорова-Смирнова, а когда меньше 50 (при анализе выживших и умерших) – на критерий Шапиро–Уилка. Дополнительно изучали гистограммы распределения и рассчитывали показатели асимметрии и эксцесса. Для многих признаков выявлены те или иные отклонения от нормальности по строгим критериям, но в тоже время форма распределения была симметричной, не плоско- и не островершинной. Для них 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 сравнения трех групп применяли ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна-Уитни. Для корректировки на множественные сравнения использовали поправку Бонферрони, снижая критическое значение уровня значимости в три раза.

Корреляционный анализ Спирмена применялся для установления взаимосвязей параметров. Содержательную интерпретацию тесноты связи проводили по шкале Чеддока. Чтобы выявить многомерные связи, применяли множественный регрессионный анализ и ковариационный анализ. При этом признаки со скошенной вправо формой распределения предварительно логарифмировали.

Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия $\chi 2$ Пирсона. Для таблицы сопряженности два на два применяли поправку Йетса либо, если абсолютные частоты были меньше 5, точный критерий Фишера. Описательные статистики для качественных признаков: абсолютные значения и проценты по сравниваемым группам.

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 $p=0,017$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Перечень основных заболеваний, вызвавших окончательную утрату почечной функции в основных группах представлен в таблице 4. В перечне основных заболеваний, вызвавших тХПН в группе ПГД чаще наблюдались хронический тубулоинтерстициальный нефрит, в то время как гломерулонефрит и рефлюкс-нефропатии были чаще в группе РТП.

Таблица 4 – Клинические состояния ассоциированные с терминальной ХБП в основных группах

	ПГД n=88		РТП n=27		p ткф
	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.

Помимо фиксирования анамнестических данных, пациентам проведена регистрация АФК исходно и в динамике через год, рассчитан индекс массы тела, определены клинические и биохимические показатели крови, результаты которых предоставлен в таблице 5.

Таблица 5 – Основные параметры 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
Возраст, лет	51,33±13,12	58,01±13,79	39,56±11,03	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
АФК 1	3,89±0,97	6,23±1,30	5,04±0,67	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Индекс массы тела, кг/м2	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 ОАК							
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
MCV, фл	89,95±4,91	91,24±6,65	89,27±7,51	0,113	0,147	0,233	0,081
MCH, пг	29,33±2,63	30,30±2,67	28,00±2,86	0,001	0,014	0,048	<0,001
MCHC, г/дл	340,72±22,69	332,23±24,52	295,22±16,93	<0,001	0,027	<0,001	<0,001
Биохимические параметры							
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	
СКФ по MDRD мл/мин/1,73 м2	81,19±20,19		46,00±12,76	-		<0,001	
СКФ по Cockroft мл/мин/1,73 м2	84,57±23,29		50,07±16,25	-		<0,001	

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

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

Расчётные значения СКФ в группе контроля составили 79,56±16,33 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CKD-EPI, в группе РТП 49,93±15,02 мл/мин/1,73 м^2 (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, что продемонстрировано на рисунке 5.

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.

На рисунке 5 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 соответствуют нижнему (25%) и верхнему (75%) терцилю. Бимодальное распределение отражает неоднородность распределения параметра, что вполне может быть объяснено неоднородностью группы. Так, группа контроля включала пациентов пожилого возраста, часть из которых имела высокий СС риск и ХБП 2 ст. 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 двухкратно выше.

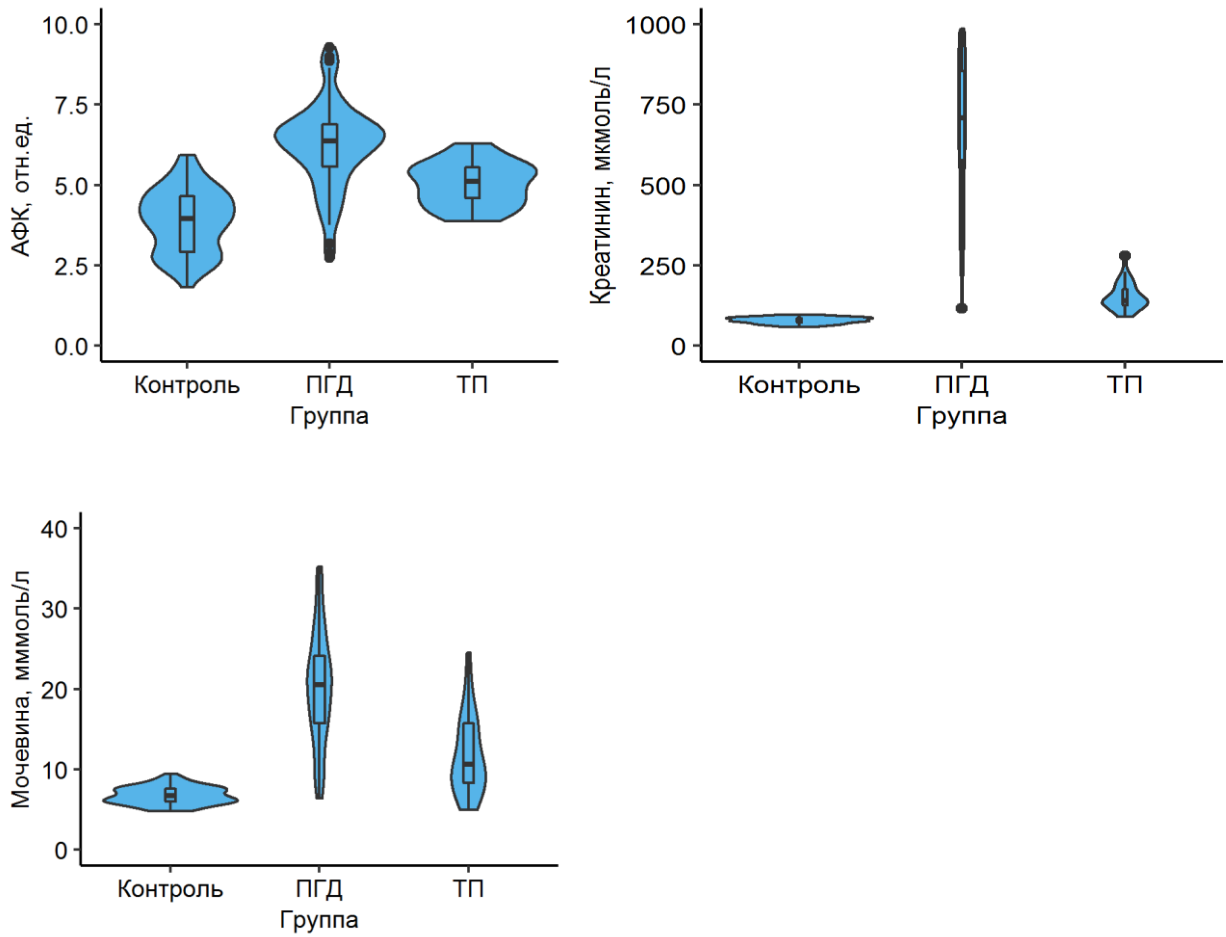


Рисунок 5 – Распределение параметров АФК(А); креатинина (Б); мочевины (В) в исследуемых группах

Связь АФК с возрастом подтверждена многократно, в том числе и в больших эпидемиологических исследованиях, что отражает факт накопления КПГ в тканях (метаболическую память) [156]. Раннее развитие таких тяжелых заболеваний, к которым относится ХБП в терминальной стадии, сопровождается более высокой скоростью аккумуляции КПГ, что может ослаблять связь АФК с возрастом. Таблица 6 иллюстрирует взаимосвязь АФК с возрастом во всех группах, кроме РТП. Вероятно, трансплантация почки способствует улучшению клиренса токсинов и в том числе ХБП, разрушая зависимость от возраста.

Таблица 6– Коэффициенты корреляции между АФК и возрастом в изучаемых группах

Группа	R	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 ГД; РТП — реципиенты трансплантированной почки; r— коэффициент корреляции, p — значение вероятности, n— объём выборки.

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. Фактически, мы строили уравнение зависимости АФК от возраста с учетом группы, где 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, он отсутствовал во всех случаях. 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 (таблица 7).

Таблица 7– Параметры модели ковариационного анализа зависимости АФК от возраста и группы больных

Переменные в модели	B	SEb	t	P
Константа	1,926	0,473	4,074	<0,001
Возраст	0,038	0,009	4,292	<0,001
Группа: ПГД	2,101	0,664	3,161	0,002
Группа: трансплантация	2,626	0,873	3,007	0,003
Группа: контроль	0	–	–	–
Эффект взаимодействия:	–	–	–	–
ПГД и возраст	-0,0003	0,012	-0,024	0,981
Трансплантация и возраст	-0,026	0,020	-1,303	0,194
Контроль и возраст	0	–	–	–

Примечание: b — коэффициент в модели, SE b — стандартная ошибка коэффициента, t — t- статистика для проверки статгипотезу о равенстве b нулю, p — достигнутый уровень значимости.

Согласно данной модели, на АФК оказывают влияние и возраст и принадлежность к группе больных с поражением почек. Каждый год возраста увеличивает АФК в среднем на 0,038 отн. единиц. Принадлежность к группе с ПГД увеличивает АФК на 2,101 отн. ед., а к группе с РТП даже больше- на 2,626 отн. единиц.

Выпишем уравнение в явном виде:

$$\text{АФК} = 1{,}926 + 0{,}038 \times \text{возраст} + b2 - b3 \times \text{возраст}, \qquad (3.1)$$

Где b2=2,101, если пациент из группы ПГД, b2=2,626, если пациент из группы РТП, b2=0, если пациент из группы контроля, b3=-0,0003, если пациент из группы ПГД, b3=-0,026, если пациент из группы ТП, b3=0, если пациент из группы контроля.

Коэффициентами b3 можно пренебречь, поскольку они очень малозначимы. Это означает, что в указанных группах пациентов рост АФК с

возрастом происходит примерно с равной скоростью, но у пациентов с ХБП АФК выше. В принципе эти различия в уровне АФК мы получили и в обычном одномерном сравнении групп, но при использовании ANCOVA мы учитываем фактор возраста, который мог влиять и сам по себе. И мы убедились в отсутствии эффекта взаимодействия.

Этот результат отличается от того, что был получен в таблице 7, где в простом сравнении АФК в группах ПГД и РТП получены высокозначимые отличия. Но в таблице 6 не учитывался фактор возраста. Таким образом, влияние трансплантации почки на АФК противоположно влиянию возраста на АФК согласно рисунку 6.

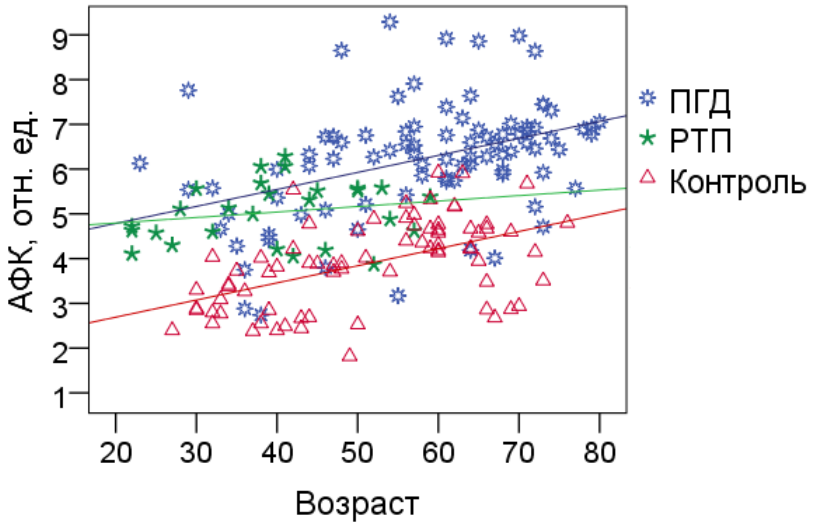


Рисунок 6 – Скаттерограмма зависимости АФК от возраста с линиями регрессии для групп ПГД, РТП и контроля

По результатам ANCOVAможно утверждать об отсутствии значимых различий в АФК в данных группах больных, то есть сила зависимости АФК от возраста совпала с группой контроля, РПТ и ПГД (рисунок 7).

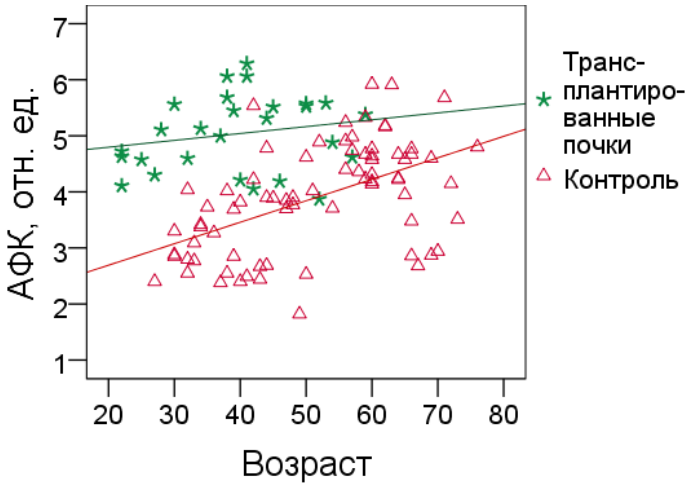


Рисунок 7 – Скаттерограмма зависимости АФК от возраста с линиями регрессии для групп РТП и контроля

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<0,001для РТП и контроля).Т.о., 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 её фазы и далее, включая периоды ЗПТ (рисунок 8). Этот вывод несколько неожидан и подчеркивает известную из литературы замедленную биотрансформацию тканевого пула КПГ ,период полураспада которых составляет месяцы и годы.

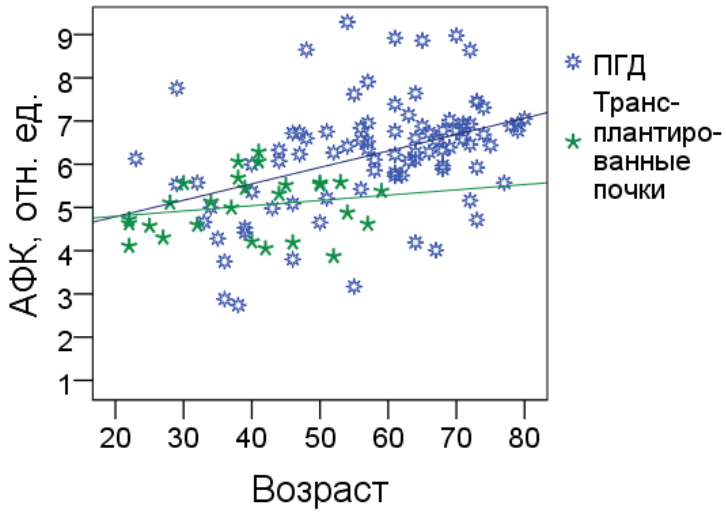


Рисунок 8 – Скаттерограмма зависимости АФК от возраста с линиями регрессии для каждой из основных групп пациентов

В таблице 8 представлены параметры допплерографии почечного кровотока в группе РТП. В этой группе статистически значимые корреляции АФК с RI междолевых артерий r=0,37, p=0,04 и с резистивным индексом междольковых артерий r=0,44 , p=0,03 дополняют полученные нами данные о клиническом значении определения КПГ кожи для пациентов с ХБП.

Таблица 8 – Пиковые скорости кровотока в почечных артериях в группе РТП

Пиковые скорости кровотока M±SD					
Почечная артерия			Дуговая артерия		
V sist мм/с N =0,5-1	V diast мм/с N=0,36-0,38	R I N= 0,56-0,7	V sist мм/с N= 0,1-0,3	V diast мм/с N=0,06-0,15	R I N=0,19-0,68
0,67±0,27	0,31±0,09	0,66±0,1	0,29±0,14	0,12±0,06	0,57±0,15
Междолевая артерия			Междольковая артерия		
V sist мм/с N=0,37-0,60	V diast мм/с N=0,12-0,3	R I N=0,34-0,74	V sist мм/с N=0,29-0,35	V diast мм/с N=0,09-0,17	R I N=0,34-0,74
0,41±0,15	0,17±0,08	0,54±0,17	0,27±0,12	0,12±0,08	0,53±0,17

Примечание: Vsist-максимальная систолическая скорость кровотока, Vdiast-максимальная диастолическая скорость кровотока, RI - индекс резистентности

В группе ПГД, где сахарный диабет распространен больше, чем в РТП и не регистрировался в группе контроля, повышенный уровень глюкозы был связан с значениями АФК, что также легко объясняется тем, что АФК - биомаркер КПГ. Калий, несомненно, отражает эффективность гемодиализа и его рост можно отнести к негативному параметру, ассоциированному с летальным исходом.

Во всех трех группах значения показателя АФК имели статистически значимую связь с потреблением табака пациентами: в группе 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 9) 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. Коэффициенты детерминации (R^2) были 0,69 для группы контроля, 0,45 для группы ПГД и 0,87 для группы РТП. Это свидетельствует о том, что АФК частично определяется изученными признаками, которые вошли в модель , а частично прочими неуточненными факторами. Следовательно , построенные модели ковариационного анализа можно трактовать как познавательные, а не как прагматические. То есть они выявляют клинико-лабораторные факторы, независимо влияющие на АФК, но сам по себе расчет АФК по данным моделям будет не очень точным , особенно в группе ПГД с самым низким коэффициентом детерминации. А непосредственное определение АФК тем или иным инструментальным способом не может быть заменено его расчетом по известным клинико-лабораторным показателям. Способность модели предсказывать

величину параметра АФК по критерию R^2 была наилучшей для группы РТП, что наглядно представлено в таблице 9.

Таблица 9 – 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, что совпадает с литературными данными [152,153].

3.2. Прогностическая модель исходов у пациентов, получающих программный гемодиализ

Среднее значение АФК составило 6,23±1,30 отн. ед, что существенно выше референсных значений, полученных нами тем же прибором в предшествующих исследованиях (p<0,001) [4]. ИМТ в группе составил 25,66±3,33кг/м^2. Систолическое артериальное давление (САД) составило 137,15±15,08 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) было 83,41±11,83 мм. рт. ст. Показатели АД свидетельствовали об удовлетворительном уровне гипотензивной терапии, с учетом распространенности АГ (51%). Ряд показателей (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит) были статистически значимо ниже референсных значений у большинства пациентов группы на ПГД. Средний объем эритроцитов и средняя концентрация гемоглобина в них не отличались от контроля в основных группах, что типично для нефрогенной анемии. Воспалительная реакция протекала без лейкоцитоза, но явно имела место с учетом значений показателей С-реактивного белка и ферритина. Многократное превышение контрольных значений креатинина и мочевины свидетельствовало о метаболических сдвигах, также, как активность ПТГ на фоне фосфатемии и гиперкалиемии, что отражено в таблице 10.

Таблица 10 – Основные показатели общего и биохимического анализов крови в группе ПГД

Параметры	Me (Q1-Q3)	Референсные значения
Лейкоциты, 10^9 /л	6,60 (5,70-7,70)	3.9-8.5
Эритроциты, 10^{12}/л	3,61 (3,22-4,00)	4.04-5.5
Гемоглобин, г/л	106,00 (97,00-117,75)	122-175
Тромбоциты, 10^9/л	190,00 (160,75-220,00)	160-400
Гематокрит	0,32 (0,29-0,37)	0,36-0,48
MCV, фл	91,50 (86,95-96,13)	80-97
MCH, пг	30,60 (28,78-32,18)	27-31.2
MCHC, г/дл	329,00 (309,25-350,00)	320-360
Общий белок, г/л	66,95 (60,88-71,98)	66-83
Альбумин, г/л	39,80 (35,00-41,78)	35-52
Ферритин, мкг/л	408,50 (232,20-500,00)	20-250
Холестерин, ммоль/л	5,20 (4,43-6,35)	3,5-5,2
СРБ, мг/л	6,22 (2,34-15,82)	<5
Глюкоза, ммоль/л	5,18 (4,61-6,36)	4.1-5.9
Креатинин, мкмоль/л	764,65 (590,00-953,45)	58-96
Мочевина, ммоль/л	20,55 (15,70-24,30)	2.8-7.2
ПТГ, пг/мл	208,70 (94,95-400,00)	15-65
ЩФ, Ед/л	92,75 (65,35-168,15)	30-120

Фосфор, ммоль/л	1,60 (1,36-1,91)	0,87-1,45
Натрий, ммоль/л	136,30 (132,10-138,58)	136-146
Калий, ммоль/л	5,09 (4,66-5,60)	3,5-5,1
Кальций, ммоль/л	2,28 (2,10-2,45)	2.2-2.65

Примечание:MCV — средний объём эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, MCHC — средняя концентрация гемоглобина, СРБ — С-реактивный белок, ПТГ — паратгормон, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Коморбидность обследованных можно охарактеризовать, как распространенную и выраженную. Таким образом, индекс коморбидности Чарлсона, как независимый фактор, свидетельствовал об участии болезней различного профиля (включая и СД) в накоплении КПГ в коже, определяемых АФК, что подтверждено данными из таблицы 11.

Распределение по полу, статусу курения и перечню клинически значимых синдромов в основных группах было одинаковым. Исключение составила группа РТП, где чаще наблюдалась анемия, АГ, ЦМВ инфекция и сепсис. Более низкая коморбидность этих пациентов, вероятно, была связана с более молодым возрастом. Нутритивный статус этих пациентов, оценённый по параметру индекса NRI, не имел значимых отличий с группой ПГД. К особенностям можно отнести различие групп по возрасту, особенно в РТП, пациенты которой моложе на 11 лет группы контроля и на 18 лет группы ПГД.

Таблица 11 – Коморбидность, нутритивный статус и длительность гемодиализа в группе ПГД и трансплантированной почки

Признаки	ПГД		РТП		Р ТКФ
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Длительность программного гемодиализа χ^2=7,88, p=0,019					
1–10 лет	67	76,1	27	100,0	0,003
11–20лет	17	19,3	0		0,013
21–30 лет	4	4,6	0		0,571
Коморбидность по Чарлсон: χ^2=78,8, p<0,001					
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	17,1	3	11,1	0,558
5 баллов	67	76,1	0		0,000
Критерии нутритивного статуса по NRI: χ^2=0,941, p=0,625					
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 ГД; РТП — реципиенты трансплантированной почки; ТКФ — точный критерий Фишера. Выраженность мальнутриции, которая соответствовала меньшему значению

NRI коррелировал с АФК r=-0,39,p<0,001 и позволила NRI выступить как детерминанте АФК и предиктору. Калий крови отражал эффективность ГД, а гиперкалиемия (негативный параметр), ассоциирована с летальными исходами (таблица 12).

Таблица 12 – Детерминанты АФК в группе ПГД

Независимые переменные в модели (предикторы)	B	SE b	beta	T	P
Константа	2,07	0,91	–	2,28	0,025
Индекс коморбидности Чарлсона	0,32	0,07	0,39	4,51	<0,001
Табакокурение, годы	0,04	0,01	0,39	4,57	<0,001
Калий, ммоль/л	0,39	0,18	0,18	2,17	0,033

Примечания:b — размерный коэффициент регрессии; SEb — стандартная ошибка коэффициента регрессии, , beta — стандартизованный коэффициент регрессии, t — статистика критерия, p — значимость коэффициента регрессии.

В группе ПГД с распространённой и выраженной коморбидностью, индекс коморбидности Чарлсона, как независимый фактор, свидетельствовал об участии болезней различного профиля (включая и СД) в накоплении КПГ в коже, определяемых АФК. Калий крови отражал эффективность гемодиализа и его рост (негативный параметр) был ассоциирован с летальными исходами. Полученные модели все высокозначимы в целом и по входящим в них регрессорам.

Данная модель множественной линейной регрессии статистически значима в целом ($F=23,5$, $p<0,001$) и по отдельным предикторам. Коэффициент детерминации $R^2=46\%$, стандартная ошибка регрессии составляет 0,99 отн.ед. Данный факт подтверждает что уровень АФ в группе ПГД невозможно рассчитать по известным клиническим и биохимическим показателям, а его необходимо самостоятельно определять .

Среди самых частых состояний, которые ухудшали качество жизни и стимулировали к обращению за помощью, являлись клинические проявления анемии, высокие цифры АД, приступы нестабильной стенокардии, декомпенсация СД, случаи заражения COVID-19, которые представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Несмертельные события за период наблюдения в группе ПГД

Осложнения за период наблюдения		
Признак	Абс.ч.	%
Анемия	12	13,6
Фибрилляции предсердий	3	3,4
Гипертонические кризы	15	17,1
ИБС в виде приступ стенокардии	8	9,1
Тромбоз фистулы	4	4,6
Тромбоз вен нижних конечностей	2	2,3
Инфаркт миокарда	9	10,2
Сахарный диабет	9	10,2
Язвенная болезнь желудка и ДПК	4	4,6
Подагра обострение	2	2,3
Синдром беспокойных ног	1	1,1
Деструктивная пневмония	3	3,4
Паратиреоидэктомия	9	10,2
Хронический вирусный гепатит С	5	5,7
Хронический вирусный гепатит В	1	1,1
Цитомегаловирусная инфекция	1	1,1

Нами проведен анализ частоты летальных исходов в группах на ПГД и РТП вне зависимости от причины смерти. Доля умерших пациентов среди лиц, находившихся на ПГД, составила 43,0% (таблица 14). 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 14 – 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 оказался на третьем месте, онкологические заболевания – на четвертом месте (таблица 15).

Таблица 15 – 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

Примечание: СД— сахарный диабет, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

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. Ранее в тексте на входе детерминантами АФК в группе ПГД составили: Возраст; Длительность ПГД; Разность АФК; Индекс массы тела; Лейкоциты; МСН; Общий белок; Альбумин; ЩФ; Натрий; Калий; Кальций; СРБ логарифмированный; Пол; Табакокурение; ФВлж. Исходя из информации из таблицы 16 в модель прогноз вошли исходная АФК, альбумин, ЩФ, СРБ.

Таблица 16 – Модель прогноза обшей 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 визуализировано на рисунке 9. 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).

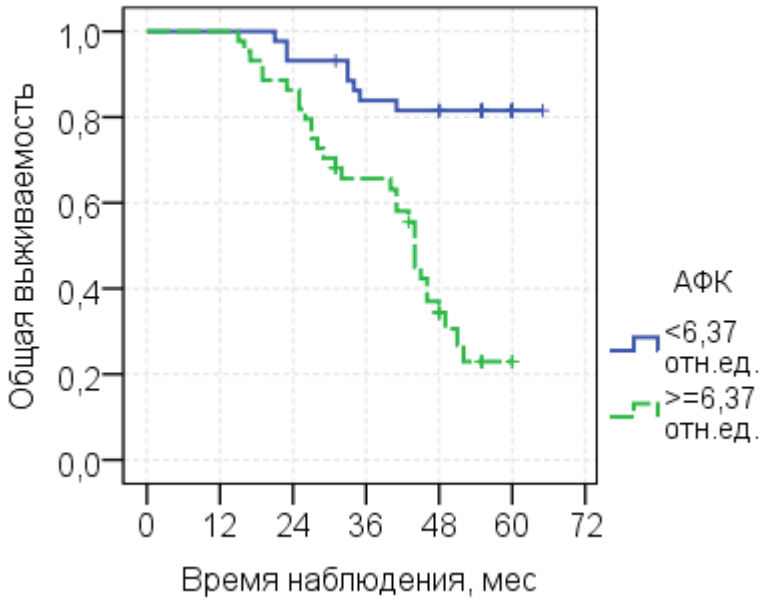


Рисунок 9 – Анализ выживаемости пациентов на ПГД в зависимости от АФК с учетом времени до наступления смерти, где АФК1 разделен по медиане

Верхний и средний терцили АФК на рисунке 10 имеют статистически значимо худшую выживаемость по сравнению с нижнем терцилем (оба $p<0,001$). При этом между собой средний и верхний терцили не различимы статистически ($p=0,081$). Относительный риск смерти при более высокой АФК по результатам одномерной регрессии Кокса: RR=10,87 [95% ДИ: 2,50–47,35] ($p=0,001$) для среднего квартиля в сравнении с нижним и RR=19,07[95% ДИ: 4,40–82,63] для верхнего в сравнении с нижним ($p<0,001$).

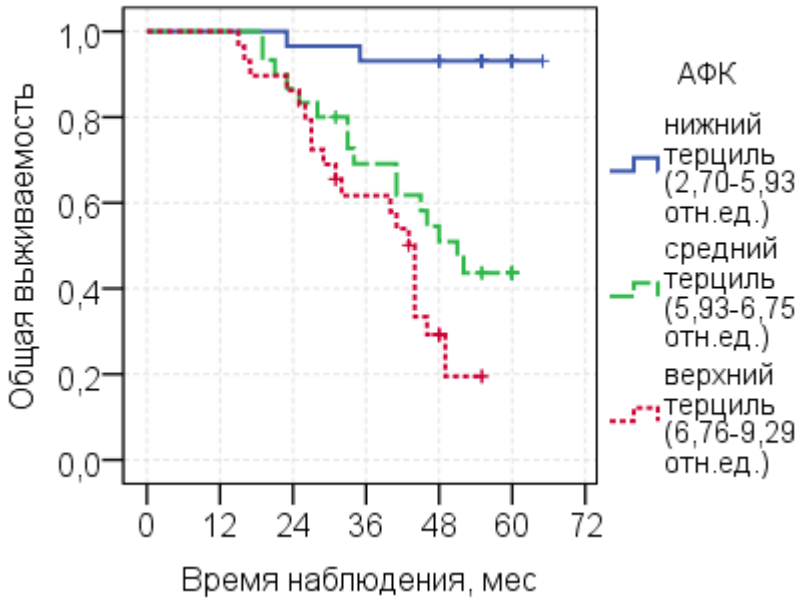


Рисунок 10 – Анализ выживаемости пациентов на ПГД в зависимости от АФК с учетом времени до наступления смерти, где АФК1 разделен по терцилям

Наряду с тем, что АФК измеренная исходно вполне может выступать как независимый критерий прогноза, ΔАФК- разность значений, полученных через год от исходных значений, также выступает как независимый критерий прогноза (таблица 17). 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 17 – Параметры АФК, измеренные исходно и повторно в зависимости от исхода .

Параметры АФК, отн.ед.	Выжившие (n=50)	Умершие от любой причины(n=38)	P
АФК 1	5,71±1,29	6,92±0,97	<0,001

АФК 2	5,11±1,23	7,83±0,80	<0,001
Δ АФК	-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 (87,0%) в таблице 18 можно трактовать как чувствительность (доля пациентов с положительным значением теста, в нашем случае с повышением АФК) среди умерших пациентов, соответственно 70% как специфичность (доля пациентов с отрицательным значением теста среди живых).

Таблица 18 – 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%

Примечание: ΔАФК= разность АФК, измеренная через год - АФК исходная

В таблице 19 представлены данные ΔАФК с учетом возраста, сведений о потреблении табака и отдельных показателей крови. Отмечаются высокие показатели чувствительности(89,0%) и специфичности (90,7%).

Таблица 19 – 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 81,0%, а общая точность прогноза 89,9%.

На рисунке 11 анализ динамики АФК среди умерших свидетельствует о ведущей роли этого показателя вне зависимости от возраста пациентов.

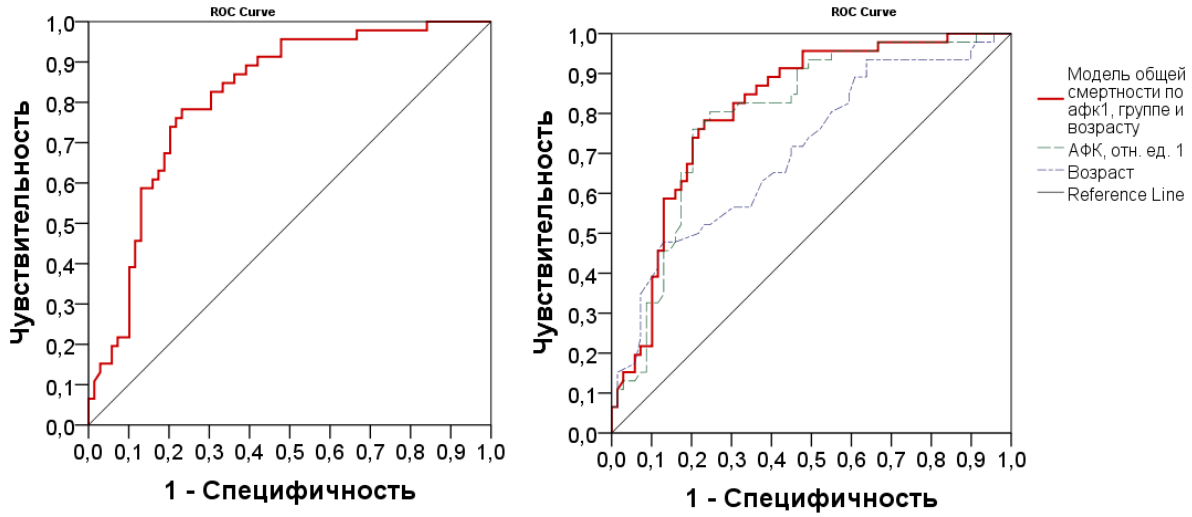


Рисунок 11 – Анализ риска смерти по приросту АФК (слева ROC-кривая по модели, справа с учетом ее компонентов и возраста)

Площадь под ROC-кривыми не имеет статистически значимых различий. Все определяет исходный параметр АФК, что продемонстрировано в таблице 20.

Таблица 20 – Площади под ROC-кривыми в модели прогноза обшей смертности с участием исходного параметра АФК

Тестируемая переменная	AUC	SE AUC	P	Нижняя граница 95%ДИ	Верхняя граница 95%ДИ
Модель общей смертности по АФК1	0,814	0,040	<0,001	0,735	0,893
АФК, отн. ед. 1	0,796	0,042	<0,001	0,713	0,879
Возраст	0,706	0,050	<0,001	0,608	0,803

Среди пациентов, у которых АФК возрастала в течение года, выживаемость была ниже (p<0,001), что наглядно видно на рисунке 12. Ее медиана составила 44 месяца. Доли умерших в группах с повышением и снижением АФК составили 68,8% и 12,5%, соответственно. Относительный риск смерти при повышении АФК в динамике по результатам одномерной регрессии Кокса: RR=7,28 [95% ДИ: 2,83–18,69] (p<0,001).

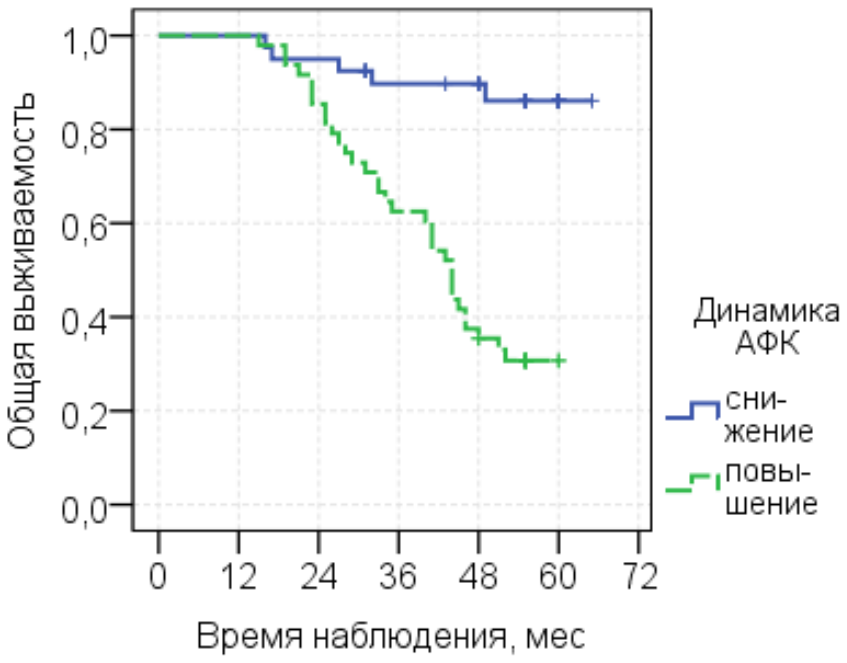


Рисунок 12 – Анализ выживаемости пациентов на ПГД в зависимости от динамики АФК с учетом времени до наступления смерти, где сравнивается снижение (40 человек) и рост АФК (48 человек)

При построении кривых Каплана-Майера и регрессии Кокса на рисунке 13 получились две группы: снижение или рост не более чем на 0,35 отн.ед. (55 чел.) и снижение или рост не более чем на 0,35 отн.ед. (33 чел.). Все как на предыдущем графике, но статистика лог-рангового теста выше: 31,46 против 23,49. В обоих случаях это соответствует p<0,001. Относительный риск смерти при повышении АФК в динамике на 0,35 отн. ед и более по результатам одномерной регрессии Кокса: RR=5,98[95% ДИ: 2,94–12,17] (p<0,001). RR здесь практически не отличается от варианта выше.

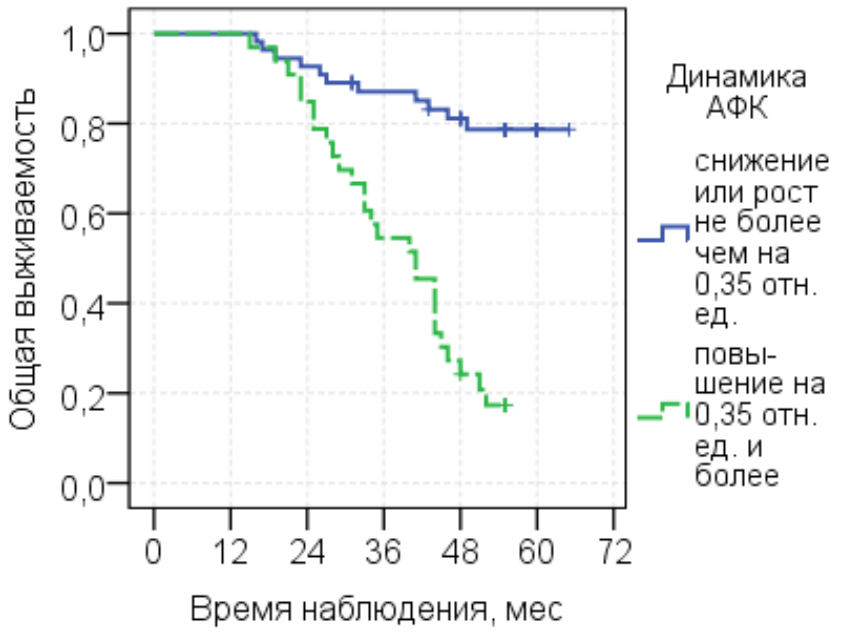


Рисунок 13 – Анализ выживаемости пациентов на ПГД в зависимости от динамики АФК с учетом времени до наступления смерти, где две группы разделены по пороговому значению из ROC-кривой

На рисунке 14 группы отражают заметное снижение АФК (нижний терциль, n=29), без особых изменений (средний терциль, n=30) и заметное повышение АФК (верхний терциль, n=29). Очевидно, что общая выживаемость при разности АФК на уровне нижнего и среднего терцилей статистически не различались (p=0,067). В случае более существенного изменения АФК в большую сторону 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 изменения АФК (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). То, что средний статистически не отличается от нижнего в регрессии Кокса соответствует тому результату, что мы получили в сравнении кривых Каплана Мейера по логранговому тесту.

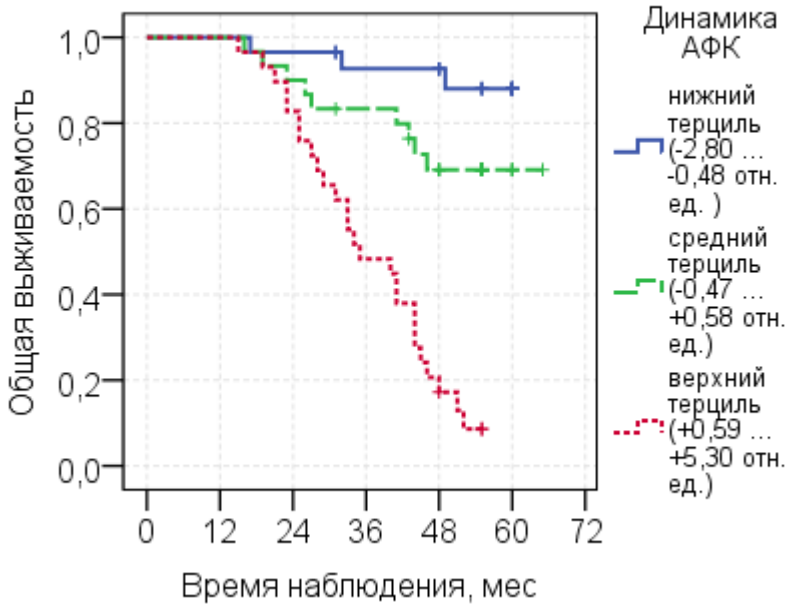


Рисунок 14- Анализ выживаемости пациентов на ПГД в зависимости от динамики АФК с учетом времени до наступления смерти, где выделены три группы по терцилям разности

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.AUCROC кривой соответствует 0,76 (рис.15).

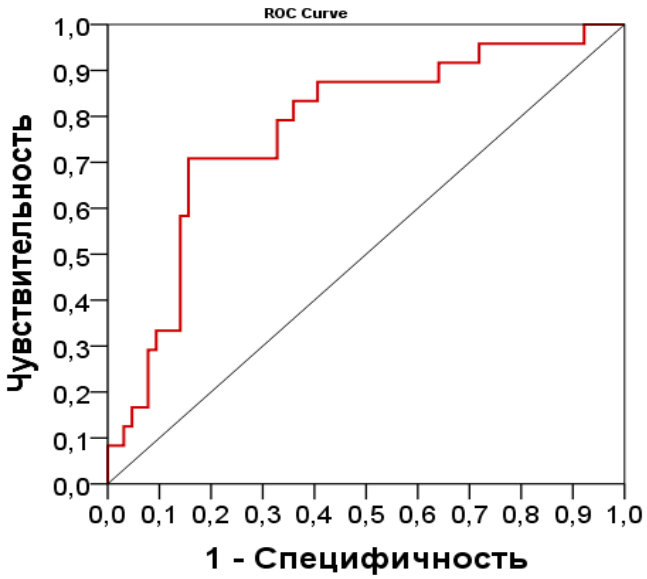


Рисунок 15 – ROC -кривая риска смерти от ССЗ по параметру ΔАФК

Таблица 21 демонстрирует, что 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.

Таблица 21 – Динамика параметра АФК среди выживших и умерших от сердечно-сосудистых заболеваний

ΔАФК, отн. ед.	Живы или умерли от прочих причин	Умерли от ОСН или ОНМК
Снижение	58,0%	12,0%
Повышение	42,0%	88,0%
Итого	100,0%	100,0%

При динамическом наблюдении у умерших от ССЗ отмечалось повышение АФК, но если это превышение составляло менее 0,35, то имел место более благоприятный прогноз для выживаемости, что отражено на рисунке 15.

На рисунке 16 представлен разработанный нами калькулятор риска смерти от ССЗ у пациента, получающего ПГД, использующий параметр АФК, возраст и концентрацию ЩФ крови.

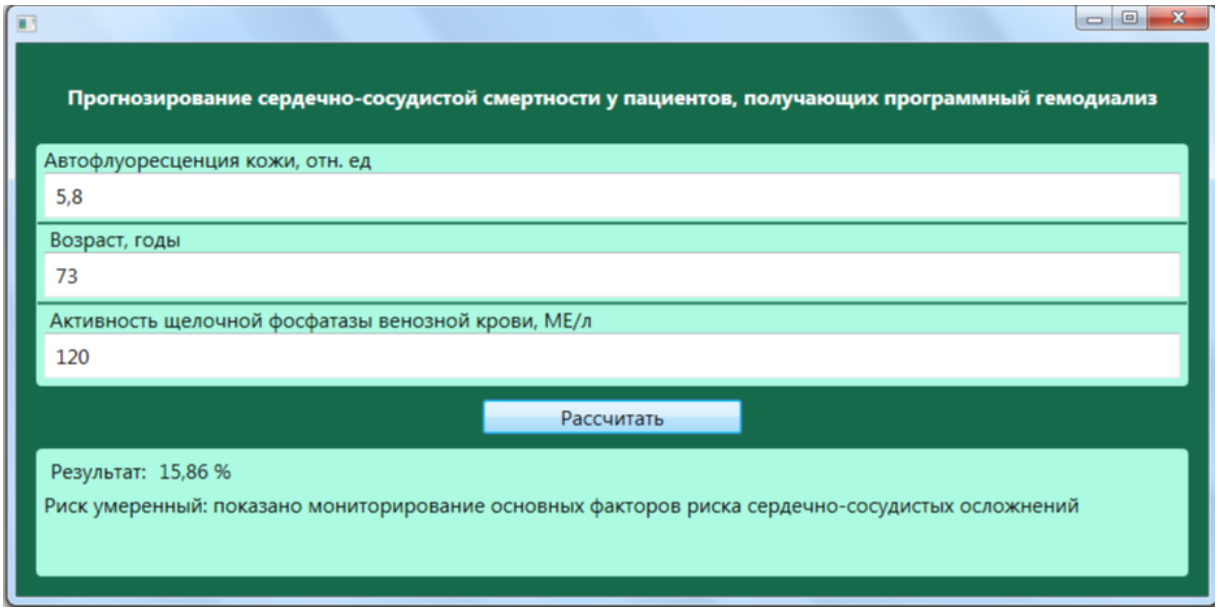


Рисунок 16 – Калькулятор риска смерти от ССЗ у пациента, получающего ПГД

Для стратификации риска смерти (общей) у этих пациентов на рисунке 17 сохранили свою прогностическую роль параметр АФК и ЩФ, в дополнении к ним независимыми предикторами выступили С-р белок и альбумин крови.

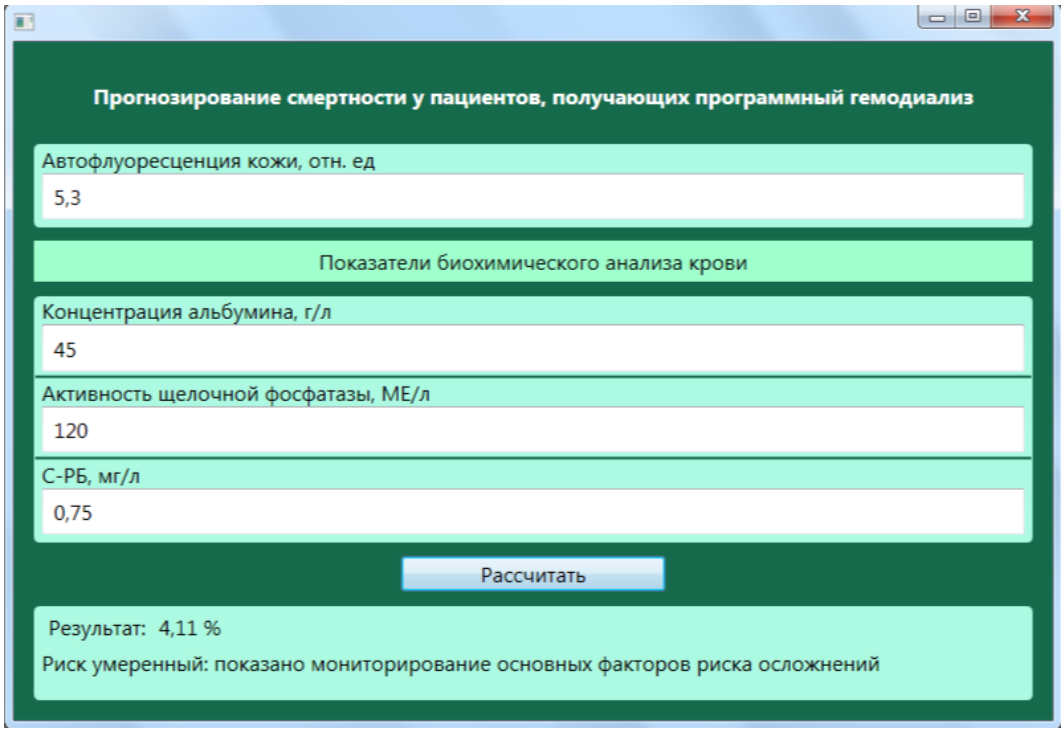


Рисунок 17 – Калькулятор риска кумулятивной смертности у пациента, получающего ПГД

3.3. Моделирование прогноза летальности у пациентов, получающих программный гемодиализ на основе усиленной рамановской спектроскопии сыворотки крови для прогноза общей летальности у пациентов с терминальной хронической болезнью почек

Были использованы данные 58 пациентов группы ПГД, у которых было осуществлено исследование УРССК; в качестве группы сравнения использовалась описанная выше группа контроля из 75 пациентов без признаков выраженной ХБП. Критерии включения, невключения и исключения были описаны для этих групп выше.

На первом месте среди причин ТХБП был хронический тубулоинтерстициальный нефрит в 17 случаях (30,0%), на втором - хронический гломерулонефрит в 14 случаях (25,0%), далее - поликистоз почек у 9 пациентов (16,0%) . Наиболее частой коморбидностью были АГ у 30 пациентов (52,0%), ИБС у 14 (24,0%). Статус курильщиков в настоящем имели 20 человек или 35,0%.Потребителями табака в 87,0% случаев были мужчины.

Таблица 22 наглядно демонстрирует значимые различия в группах по 21 параметру, включая возраст, антропометрию и показатели крови. Особенно отличались все эти показатели в группе ТХБП. Статистическая значимость отличий групп оценена по критерию Манна-Уитни

Таблица 22 – Сравнительная характеристика основных групп, которым проводилось измерение УРССК

	Контроль (n=75) M±SD	ПГД (n=58) M±SD	P
Возраст	51,33±13,12	57,04±12,86	0,001
Индекс массы тела, кг/м^2	24,18±2,96	24,33±3,12	0,003
Вес, кг	68,99±9,01	73,46±9,56	<0,001
САД, мм рт. ст.	128,39±9,94	134,09±13,16	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	76,13±8,91	81,34±10,76	<0,001
Параметры крови			
Лейкоциты, *10^9/л	5,57±1,11	6,56±1,50	<0,001
Эритроциты, * 10^{12}/л	4,66±0,51	3,44±0,45	<0,001
Гемоглобин, г/л	143,25±11,25	104,77±16,15	<0,001
Тромбоциты, 10^9/л	243,73±52,98	191,76±47,67	<0,001
Гематокрит	0,42±0,04	0,29±0,04	<0,001
Общий белок, г/л	74,33±4,99	64,52±7,32	<0,001
Альбумин, г/л		37,43±4,89	
Холестерин, ммоль/л	4,63±0,56	5,12±1,10	<0,001
СРБ, мг/л	2,65±0,56	12,20±15,28	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,85	5,02±2,10	0,491
Креатинин, мкмоль/л	77,91±9,90	710,34±236,13	<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,73±1,10	19,45±5,74	<0,001

Фосфор, ммоль/л	-	1,32±0,30	
Натрий, ммоль/л	-	130,38±6,30	
Калий, ммоль/л	-	5,09±0,31	
СКФ по CKD-EPI мл/мин/1,73 м2	79,56±16,33	-	

Примечание: САД-систолическое, ДАД-диастолическое артериальное давление, СРБ-С-реактивный белок, СКФ-скорость клубочковой фильтрации.
Для СРБ (мг/л) значениеMe/Q1-Q3 составило 2,5 (1,20-3,90) в группе контроля и Me/Q1-Q3 -6,22 (2,34-15,82) в группе ПГД. Для креатинина (мкмоль/л) значение Me/Q1-Q3 составило 77,4 (70,00-86,50) в группе контроля и Me/Q1-Q3 – 764,65 (590,00-953,45) в группе на ПГД. Для мочевины (ммоль/л) значение Me/Q1-Q3 составило 6,7 (6,00-7,60) в группе контроля и Me/Q1-Q3 -20,55 (15,70-24,30) в группе на ПГД.

За три года наблюдения в основной группе с ТХБП зарегистрировано 23 летальных исхода (данные ЕМИАС). Наиболее частой причиной смерти были ССЗ (12), COVID-19 (7), сепсис (2), онкологические заболевания (2).

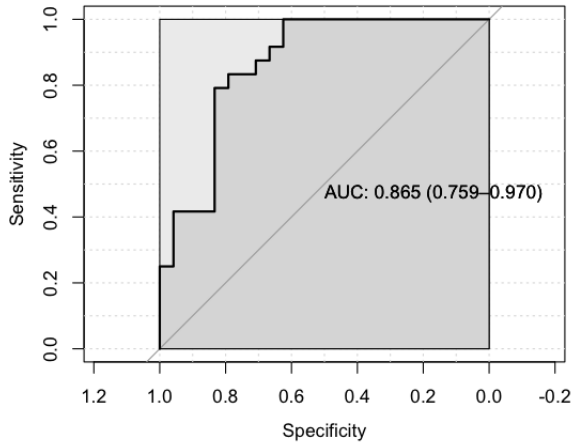


Рисунок 18 – ROC-кривая модели классификации пациентов по выживаемости при анализе спектральных характеристик сыворотки

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).

Мультивариативный анализ реализован с использованием PLS-DA на основе алгоритма SIMPLS. Чувствительность прогностической модели: 83,0%, специфичность: 79,0%, точность: 81,0%. На рисунке 18 площадь под ROC-кривой 0,86. Наиболее значимыми частотами спектра для модели прогноза были: 731, 839, 1240, 1391, 1578 ($см^{-1}$). Следующей нашей задачей была идентификация волновых значений спектра , наиболее информативных для разделения пациентов с ТХБП от пациентов с начальными ее стадиями.

На рисунке 19 самые информативные спектральные полосы совпадают с видимыми различиями в средних спектрах дискриминируемых групп. Все выделенные пики представляют количественную и качественную характеристики биоорганических веществ в соответствии с работами [61,81].

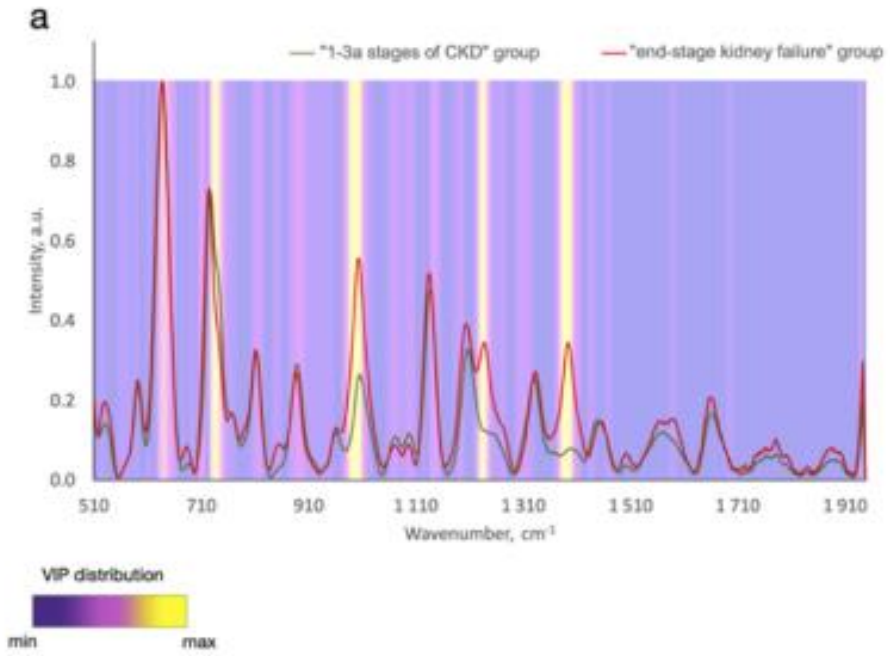


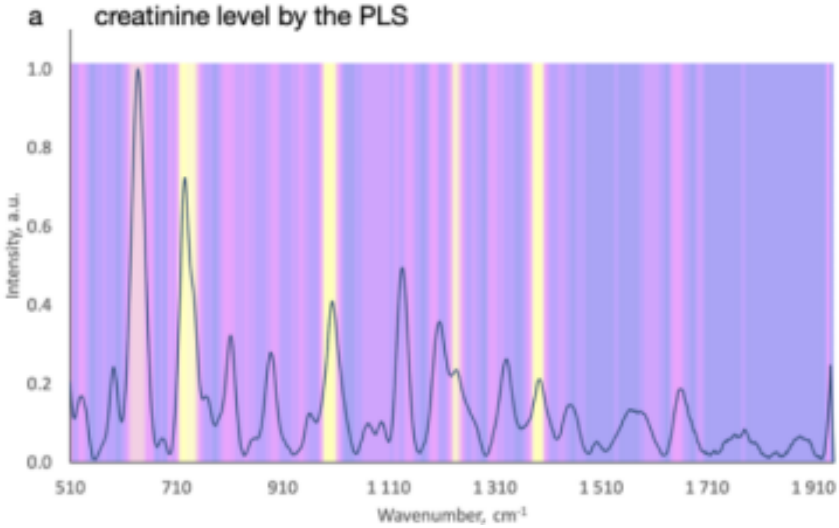
Рисунок 19 – Наиболее значимые параметры спектра для дискриминации пациентов с терминальной ХБП от ХБП 1-3а ст.: -ХБП 1-3а;-ТХБП

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) [60,148].

Полоса 630–650 $см^{-1}$ с максимумом при 637 $см^{-1}$ (мочевая кислота) характеризуется значительной информативностью при построении PLS-DA-модели.

Дифференциальная спектральная характеристика, полученная нами (рисунок 20), значимо совпала с подобной характеристикой SERSмочи от пациентов с трансплантированной почкой. Частоты 1004, 1083 $см^{-1}$ авторы относят к мочевине, а 1383 $см^{-1}$ - к цитозину [168]. В другом исследовании получены доказательства принадлежности наиболее выраженного пика на 1006 $см^{-1}$и пика меньшей амплитуды на 1095 $см^{-1}$ к мочевине. Пики, характерные для креатинина находились в диапазоне 650-940 [32].



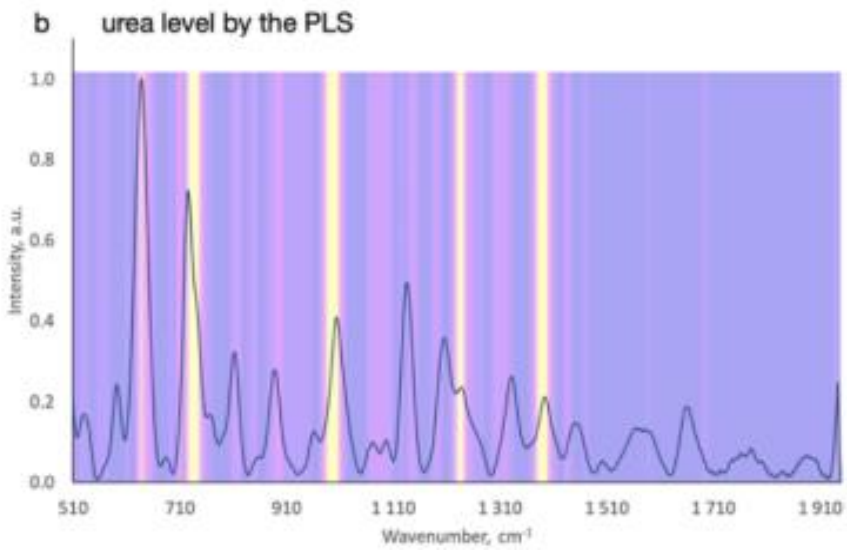


Рисунок 20 – Наиболее важные параметры распределение матрицы SERS-спектров сыворотки крови при построении: а) регрессии уровня креатинина методом PLS (R2=0,74); б) регрессии уровня мочевины методом PLS (R2=0,76)

С учетом того, что концентрация в крови креатинина в 10 раз выше в группе с ТХБП, то с большой вероятностью частота 1001-1006 $см^{-1}$ отражает концентрацию как мочевины, так и креатинина, подтверждая кардинальное значение этой части спектра для разделения групп пациентов. Другой информативный пик для креатинина может быть обнаружен в диапазон 637- 678 $см^{-1}$ [31].

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. Полученные характеристики регрессионных моделей креатинина и мочевины сопоставимы с результатами, найденными в научных обзорах [43].

Анализ регрессии уровней креатинина и мочевины на основе PLS-модели (рисунок 20) свидетельствует, что наиболее информативными полосами являются 720 - 750 $см^{-1}$, 990 - 1030 $см^{-1}$.1220 - 1255 $см^{-1}$, 1380 - 1415 $см^{-1}$,что совпадает с наиболее информативными спектральными полосами модели PLS-DA для выявления диализных пациентов.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 (таблица 23). Таким образом, построение моделей на основе PLS идентификации диализных пациентов и регрессия уровней креатинина и мочевины осуществляются с использованием одного и того же набора диапазонов, а относительная степень информативности выделенных полос для этих моделей одинакова.

Таблица 23 – Метрики качества модели (PLS-DA) идентификации пациентов с ТХБП и ХБП1-3а стадий

Метрики качества	Подвыборка		
	Обучающая	Кросс-валидация	Проверочная
Чувствительность (Se)	0,71	0,71	0,69
Специфичность (Sp)	0,95	0,95	0,96
Прогностическая ценность положительного результата (PPV)	0,94	0,96	0,94
Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV)	0,74	0,76	0,76
Точность (Accuracy)	0,84	0,83	0,81
Критерий Юдена	0,66	0,67	0,64

Ограничения исследования связаны с небольшой выборкой в проспективном наблюдении. Группа сравнения была гораздо менее коморбидной,

чем основная, поэтому, отличия в спектрах между этими группами могут быть обусловлены метаболитами и субстанциями сыворотки, концентрация которых определяется заболеваниями, отличающимися от терминальной ХБП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поиск биомаркеров, отражающих СС ремоделирование, системную воспалительную реакцию, предсказывающих исходы у пациентов с тяжелыми проявлениями ХБП является актуальной задачей интернологии, поскольку наиболее часто летальные исходы у пациентов с ГД объясняются внезапной кардиальной смертью, инфарктом миокарда, инсультом или хронической сердечной недостаточностью [168,169]. Наше исследование делилось на две части. Первая часть представлена одноцентровым кросс-секционным исследованием, задачей которого 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 в исследованиях, проведенных за рубежом [155,161].

Особенностью включенных групп было различие по возрасту, которое достигало 18 лет в группе РТП в сравнении с группой ПГД. Мы были ограничены в возможности создания сопоставимых по возрасту групп, но метод ANCOVA позволил статистически значимо 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. Эти соображения действительно находят подтверждение в литературе. В нашем исследовании динамика АФК изучалась только в группе ПГД, в группе РТП измерение АФК проводилось лишь

однократно. Поэтому характер взаимоотношения АФК и возраста видимо универсален для всех групп обследованных и проведение трансплантации почки в группе РТП его не отменяет. Очевидно, следует учесть и меньший период времени нахождения на ПГД в группе РТП – от 1 года до 10 лет, в среднем 3.74 года, в то время как средняя длительность заместительной почечной терапии в группе ПГД была 7,66±5,61лет. В любом случае, содержание КПГ в коже и других тканях отражает баланс между накоплением и элиминацией.

Дополнительным результатом, подчеркивающим клиническую значимость определения продуктов КПГ в коже, является выявленная нами связь АФК с RI междолевых артерий r=0,37, p=0,04 и с резистивным индексом междольковых артерий r=0,44, p=0,03.Резистивный почечный индекс по данным современной литературы может рассматриваться как фактор прогноза у пациентов на различных стадиях ХБП. У пациентов с исходным RI≥0,65 почечный исход был хуже, чем у пациентов с исходным RI<0,65 (p=0,001). При множественной логистической регрессии RI≥0,65 был связан с ускоренным снижением функции почек независимо от исходного уровня СКФ и соотношения протеинурии/креатининурии (ОШ=13,04 [1,984-85,727], p=0,008). Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов RI≥0,65 для снижения функции почек через 18 месяцев составили соответственно 77,0%, 86,0%, 71,0% и 82,0% [133].

Имеющиеся данные позволяют относиться к феномену накопленного пула КПГ в тканях как к объяснению явления, закрепленного в термине «метаболическая память». Термин возник в результате изучения патогенеза долгосрочных диабетических осложнений в рамках исследования Diabetes Control andComplicationsTrial (DCCT) в 1983 году. В 1994 году было проведено долгосрочное проспективное, продольное, обсервационное исследование EpidemiologyofDiabetesInterventionsandComplications (EDIC), которое показало, что риск развития осложнений у пациентов с СД с регулярным гликемическим контролем был выше в группе традиционного лечения, чем в группе раннего

интенсивного контроля. Этот феномен был охарактеризован DCCT/EDIC как «метаболическая память». Последующие клинические исследования, такие как UKPDS и Steno-2, также показали, что ранний интенсивный гликемический контроль может принести длительные преимущества в лечении диабета. В настоящее время концепция метаболической памяти и ее последствия были расширены, оттолкнувшись от гипергликемии, к гиперлипидемии, гипоксии и в отношении других метаболических нарушений.

О высоких уровнях АФК у пациентов с почечной дисфункцией свидетельствуют результаты ряда исследований. Например, у 189 пациентов РТП с ХБП 1-4 ст (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 было негативно связано с почечным резистивным индексом и лодыжечно-плечевым индексом [23,30].

У пациентов РТП параметр АФК был существенно выше, чем у лиц с ХБП с таким же уровнем СКФ. Важнейшими детерминантами АФК была длительность предшествующего диализа, короткий период после трансплантации почки, меньшая жировая масса, АГ [34].

В работе, в которой измеряли содержание КПГ в крови у пациентов с РТП было показано ее уменьшение на 70-80% спустя 6 месяцев после трансплантации [28].

Еще как важный факт следует оценивать то, что в группе РТП уровень воспалительной активности по С-реактивному белку, лейкоцитам крови был высоким и не отличался от параметров группы ПГД, чаще наблюдалась анемия, и выраженность ее по параметрам МСН и МСНС была значительнее в группе РТП. Причиной этого может быть известная связь анемии с воспалительной активностью. Это подтверждается увеличением частоты встречаемости ЦМВИ, септических состояний, которые сопутствуют неизбежной иммуносупрессивной терапии у РТП. Вероятно, именно воспалительная активность поддерживает

накопление КПГ в коже, препятствуя обратному эффекту, связанному с восстановлением почечного клиренса. АФК у 66 пациентов РТП сравнили с данными 115 пациентов на ГД. АФК у РПТ был существенно ниже, чем на перитонеальном или программном ГД. Наибольшая связь отмечена с возрастом. Не было корреляции с СКФ в группе РТП. В небольшой когорте тех, кто получил ГД, а потом трансплантацию почки произошло уменьшение АФК через 16 месяцев [106].

Нами подтверждена взаимосвязь АФК со статусом курения во всех группах. Распространенность потребления табака была 36,0% среди РТП, 44,0% среди ПГД и 24,0% в группе контроля. Курение, как источник КПГ, существенно увеличивал параметр АФК, что расценивается как один из механизмов СС и почечного поражения. АФК связана с фактом курения, интенсивностью, выраженной в пачках-лет, и уменьшается после прекращения курения [66].

Интересным оказался сравнительный анализ данных с учетом сопутствующей патологии в изучаемых группах. Как инструмент оценки влияния коморбидности использовался индекс Чарлсон. Поиск параметров, детерминирующих величину АФК выявил среди них индекс коморбидности, курение и калий крови. Из наблюдаемых пациентов 76,0% имели не менее 5 баллов по шкале Чарлсон. В изучаемой группе больных этот индекс тесно коррелировал с возрастом: $r=0,66$ ($p<0,001$), поэтому, войдя в уравнение множественной регрессии, данный индекс косвенно отразил и влияние возраста**.** Наиболее частой коморбидностью были АГ, анемия, хронические формы ИБС, сахарный диабет 2 типа. Все они как было показано ранее, в том числе и нами выступают как факторы увеличивающие АФК [51]. РТП были моложе и степень, и распространенность коморбидности у них были значимо ниже. Однако, нутритивный статус в основных группах не имел значимых отличий несмотря на то, что степень метаболических нарушений, оцененная по креатинину, мочевине, фосфатемии и калиемии у пациентов ПГД были выше. В индексе NRI, использованном нами, учитываются три параметра (альбумин крови и отношение

массы тела пациента к идеальной, рассчитанной по росту 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 смерти [18]. В связи с тем, что степень выраженности мальнутриции статистически значимо предсказывает негативный прогноз у пациентов с терминальной ХБП представляет несомненный интерес изучение корреляции ее с АФК [19]. В нашем исследовании индекс NRI обратно коррелировал с АФК $r=-0,39$, $p<0,001$ и пропорционально индексу коморбидностиЧарлсона: $r=0,80$,$p<0,0001$, что рассматривается нами как доказательство связи с важнейшими детерминантами негативного прогноза пациентов ПГД.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 [179]. В группе РТП статистически значимых подобных связей не выявлено несмотря на то, что распространенность мальнутриции была сопоставимой, что можно объяснить небольшой численностью этой группы [122].

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 [1]. 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 подчеркивает значимость воспалительной системной реакции. В другом исследовании только IL-6, лейкоциты крови и ФНО-α независимо от других биомаркеров предсказывали риск смерти от всех причин у пациентов с ХБП 5-й стадии.

В клинической практике метод АФК у пациентов на ЗПТ оптимизирует стратификацию СС риска и общей летальности, позволяя обнаруживать

ускоренную аккумуляцию КПГ не только в коже, но и в целом в организме. Параметр АФК привносит новое понимание механизмов ССЗ, открывает новые терапевтические возможности, связанные с контролем накопления КПГ путем изменения режимов гемодиализа, снижение их потребления путем модификации диеты. Эти соображения в полной мере относятся и к малоизученному параметру динамического изменения АФК. Блокада взаимодействия КПГ со специфическими рецепторами-RAGE, подавление экспрессии RAGE и экзогенное введение sRAGE могут быть новыми терапевтическими стратегиями у пациентов с ЗПТ.

Оксидативный и карбонильный стрессы ответственны за аккумуляцию КПГ в тканях и системную воспалительную реакцию у пациентов с тяжелой ХБП. С другой стороны, в ряде работ отмечено, что процедура гемодиализа сама по себе усугубляет окислительный стресс, приводя к более выраженному накоплению продуктов гликирования - окисленных протеинов, жиров, оксидативного повреждения ДНК, что сопровождается ростом маркеров системной воспалительной реакции, например С-реактивного белка, интерлейкинов. Поэтому все факты приведенные выше объясняют высокий уровень АФК у пациентов с терминальной ХБП.

Второй этап представлен впервые осуществленным в РФ проспективным исследованием, в котором устанавливалась прогностическая роль АФК у пациентов получающих ПГД. В моделях прогноза, предложенных нами, фигурируют параметры хорошо известные как предикторы летальных исходов у пациентов с ПГД: ЩФ, гипоальбуминемия и С-реактивный белок. В большом исследовании, включавшем 3502 пациента на ПГД со сроком наблюдения 10 лет выявлено, что те, кто относятся к 4 квартилю по концентрации ЩФ крови имеют повышенный в 1,7 раза риск смерти от инфекционных заболеваний [143].Таким образом, следует считать фосфатемию фактором, негативно связанным с возможным летальным исходом и необходимостью нормализации этого параметра у пациентов на ГД.

Представляется важным недавно установленный феномен влияния на прогноз динамики АФК. Нами подтверждено, что ΔАФК измеренная с периодом в 1 год может быть оценена как независимый предиктор летального исхода. Это подтверждено статистическим различием ΔАФК: среди выживших этот параметр составил 0,60 у.ед., а среди умерших 0,91, p<0,001. В предложенной модели прогноза ΔАФК второй по значимости фактор после курения. Также, не должен остаться без внимания факт устойчивых корреляций АФК с параметрами ГЛЖ и обратными взаимоотношениями с ФВлж в группе ПГД, учитывая негативное прогностическое значение ГЛЖ и сниженной сократимости у пациентов с терминальной ХБП [44].

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 [164].Оба фактора (гипоальбуминемия и увеличение С-реактивного) белка связаны с риском смерти при терминальной ХБП, этот риск повышается особенно значительно при их сочетании.

Во второй части нашей работы мы также решали задачу прогнозирования летальности у пациентов, получающих ПГД, с применением УРССК. Поскольку данная технология обладает новизной, необходимо было показать ее значение в идентификации пациентов с выраженной и тяжелой ХБП. Этой теме посвящено достаточное количество зарубежных работ, в которых идентифицировались пики спектров, характерных для мочевины и креатинина как биомаркеров почечной функции. Измеряя величину этих пиков, можно было с высокой точностью измерять концентрацию этих аналитов (r=0,97 и r=0,93) для мочевины и креатинина, соответственно. Разработанные модели позволяли отличить пациентов с ТХБП от пациентов группы сравнения, что соответствует быстрому и недорогому тесту. Zong и соавт. (2021), исследовав сыворотку крови у пациентов с ХБП 2-5 стадий, показали, что в PLS-анализе характеристик УРССК

крови коэффициент детерминации для мочевины и креатинина составил 0,94 и 0,85 соответственно [59].

В нашей работе выявлено, что при построении регрессии уровней креатинина и мочевины на основе PLS-модели наиболее информативными полосами являются 720-750 $см^{-1}$, 990-1030 $см^{-1}$,·1220-1255 $см^{-1}$, 1380-1415 $см^{-1}$, что совпадает с наиболее информативными спектральными полосами модели PLS-DA для выявления диализных пациентов. Другими словами, основные отличия спектров диализных пациентов от нормы обусловлены мочевиной и креатинином. Это подтверждается многократно повышенной концентрацией этих аналитов в сыворотке крови, определенной рутинным способом.

В части работы, посвященной изучению прогностической способности метода на основе УРССК, нами были выявлены наиболее значимые диапазоны спектра, амплитуды которых отличали выживших от умерших: 731, 839, 1240, 1391, 1578 ($см^{-1)}$. Важно, что отмечено совпадение двух из пятичастотных параметров из этого списка (1240-1238; 1391-1393($см-^{1}$) с частотами в модели, дискриминирующей начальные стадии ХБП от ТХБП. Это является свидетельством того, что молекулы, важные для прогноза летальных исходов отличаются от тех, с которыми связана тяжесть самой ХБП.

Чувствительность прогностической модели на основе УРССК 83%, специфичность 79%, точность 81%, при достаточно высоком значении площади под ROC-кривой 0,86.

Таким образом, представлено исследование характеристик УРССК у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, наиболее распространенной формы заместительной почечной терапии. С помощью многомерного анализа выявлены информативные спектральные полосы, ассоциированные с конечной стадией ХБП и их соответствие актуальным метаболитам - креатинину и мочевине, что подтверждено тесными корреляциями, позволившими идентифицировать спектральные полосы этих продуктов метаболизма. Продемонстрирована возможность использования УРССК в

прогнозировании кумулятивной летальность у пациентов, получающих программный ГД. Существует большое количество биохимических параметров, с которыми связано прогрессирование ХБП, а также неблагоприятный прогноз на стадии заместительной почечной терапии. Использование панели биомаркеров способно дать более точную оценку прогноза, однако потребует существенных затрат. В противоположность этому подходу, УРССК способна создать «портрет» патологии, различимый машинными методами анализа, а наиболее значимые участки спектра связать с определенными маркерами, как это показано в нашей работе. Относительная простота подготовки проб, небольшая трудоемкость, быстрота получения результата и информативность позволяют рассчитывать на широкое клиническое применение методики в будущем.

ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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 коморбидностиЧарлсона: $r=0,80, p<0,0001$. 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 6,4отн.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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛК – альфалиноленовая кислота
АВТ – артериовенозный трансплантат
АВФ – артериовенозная фистула
АФК – аутофлюоресценция кожи
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГД – гемодиализ
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГУ – гиперурикемия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ДИ – доверительный интервал
ДПК – денозапентаеновая кислота
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМТ – индекс массы тела
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КПГ – конечные продукты гликирования
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МВП – мочевыводящие пути
МК – мочевая кислота
ОР – относительный риск
ОС – окислительный стресс
ОХ – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПГД – программный гемодиализ
ПТГ – паратиреоидный гормон
РТП – реципиент трансплантированной почки
РС – рамановская спектроскопия
СД – сахарный диабет
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – с-реактивный белок
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
СС – сердечно-сосудистый

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССК – сердечно-сосудистые кальцификаты
ТГ – триглицериды
ТГ/ХЛПВП – отношение триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности
ПГД – программный гемодиализ
ПД – перитонеальный диализ
ТХБП – терминальная хроническая болезнь почек
УРССК – усиленная рамановская спектроскопия сыворотки крови
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
УФ – ультрафиолет
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ЩФ – щелочная фосфотаза
ЦВК – центральный венозный катетер
AGE – конечные продукты гликирования
SAF – аутофлюоресценция кожи
ARBSI – инфекции кровотока, связанные с сосудистым доступом
BSMg – исходный уровень сывороточного магния
HbA1c – гликированный гемоглобин
IL – интерлейкин
Kt/v – клиренс диализатора
MACE – сердечно-сосудистые события
MGO – метилглиоксаль
NRI– нутритивный индекс
NF-κB – ядерный фактор
PLS-DA – дискриминантный анализ с проекцией на латентные структуры
PPY – число госпитализаций на человека - год
RAGE – рецептор к конечным продуктам гликирования
SERS – усиленная рамановская спектроскопия сыворотки крови
sRAGE – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования
sVCAM 1 – растворимая молекула сосудистой клетки адгезии 1
TNF – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Даренская М. А. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции / М. А. Даренская, Л. И. Колесникова, С. И. Колесников// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 2. – С. 136–149.
3. Иванникова Е. В. Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета / Е. В. Иванникова, О. М. Смирнова // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, №5. – С. 20–27.
4. Коновалова Д. Ю. Значимость параметра аутофлюоресценции 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.
5. Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек /И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // Клинфармаколтер. – 2020. – № 29(4). – С. 85–90.
6. Милованов Ю. С. Ранняя диагностика нарушений нутритивного статуса у больных ХПН. Факторы риска развития нутритивных нарушений у больных хронической почечной недостаточностью / Ю. С. Милованов, И. И. Александрова. – Germany:LambertAcademicPublishin, 2014. – 86 с.
7. Милованова Л. Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий/ Л. Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Л. В. Козловская// Клиническая нефрология. – 2011. – №1. – С. 58–68.

8. Нефрологическая служба Российской Федерации 2023: часть 1. Заместительная почечная терапия / Е. М. Шилов, М. М. Шилова, Е. И. Румянцева [и др.] // Клиническая нефрология. – 2024. – № 1. – С. 5–14.
9. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. –Москва : ГЭОТАР -Медиа, 2020. – 688 с.
10. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилов, А. В. Смирнов, Н. Л. Козловская. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 816 с.
11. Параметр аутофлюоресценции кожи как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с периферическими формами атеросклероза/ Н. А. Давыдова, П. А. Лебедев, А. М. Аюпов [и др.] //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, №4. –С.568–575.
12. Превентивный подход в современной нефрологии /А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, А. М. Есаян [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 7–14.
13. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни / А. В. Смирнов, В. М. Седов, Лхаахуу Од-Эрдэнэ[и др.]// Нефрология. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 7–17.
14. Шутов Е. В. Нутритивный статус у больных с хронической почечной недостаточностью / Е. В. Шутов // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 3-4. – С. 199–208.
15. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш.Бодур-Ооржак [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 20–27.
16. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Sep. 1, vol. 39(33). – P. 3021–3104.

17. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes / R. Candido, J. M. Forbes, M. C. Thomas [et al.]. – Text : electronic // Circ Res. – 2003. – Apr. 18, vol. 92(7). – 78592. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12623881/(date of access: 12.03.2025).
18. A Comparison of 8 Nutrition-Related Teststo Predict Mortality in Hemodialysis Patients /C. L. de Roij van Zuijdewijn, P. M.ter Wee, I. Chapdelaine [et al.] // J. Ren. Nutr. – 2015. –Sep., vol. 25(5). – P. 412–419.
19. Anew nutritional risk index for predicting mortality in hemodialysis patients: Nationwidecohortstudy /E. Kanda, A.Kato, I.Masakane [et al.]. – Text : electronic // PLoSOne. – 2019. – Vol. 14(3). –e0214524. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921398/(date of access: 12.03.2025).
20. Apredictivemodelbasedonserumbicarbonateforcardiovascularеventsafterinitiationo fperitonealdialysis /D. Li, R.Liu, X.Qi [et al.]. – Text : electronic // Ren. Fail. – 2024. – Dec., vol. 46(2). – 2422428. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39494539/ (date of access: 12.03.2025).
21. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure /J. Thambyrajah, M.Landray, F. McGlynn [et al.] // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P. 205–209.
22. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease / J. W. Hartog, A. P.deVries, H. L. Lutgers[etal.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005. – Jun., vol. 1043. – P. 299–307.
23. Advanced glucation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals; a cross–sectional study / A. Burikov, R. Cuadrat, E. Polemiti [et al.]. – Text : electronic // Cardiovascular Diabetol. – 2021. – Vol. 20(1). – 110. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176469/ (date of access: 12.03.2025).

24. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant / J. Calviño, S. Cigarran, L. Gonzalez-Tabares [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2018. – Aug. 1, vol. 13(8). – e0201118. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/30067789/ (date of access: 12.03.2025).
25. AdvancedGlycationEndProducts(AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects / A. Perrone, A. Giovino, J. Benny [et al.]. – Text : electronic // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2020. – Mar. 18, vol. 2020. – 3818196. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256950/ (date of access: 12.03.2025).
26. Advanced Glycation End Products in Food and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet / J. Uribarri,S. Woodruff, S. Goodman [et al.] // Journal of American Dietic Association. – 2017. – Vol. 110. – P. 1–27.
27. Advanced glycation end products in food and their effects on health / M. W. Poulsen, R. V. Hedegaard, J.M. Andersen [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2013. – Vol. 60. – P. 10–37.
28. Advanced glycation end products in kidney transplant patients: a putative role in thedevelopment of chronic renal transplant dysfunction / J. W. L. Hartog, A. J.Smit, W. J.vanSon [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 966–975.
29. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives / J. Salazar, C. Navarro, A. Ortega [et al.]. – Text : electronic// Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18(14). – 7236. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299683/(date of access: 12.03.2025).
30. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: A review / S. Arsov, R. Graaff, W. van Oeveren [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2014. – Vol. 52(1). – P. 11–20.
31. Analysis individual variability of parameters of laser florescence diagnostics / A. V. Dunaev, V. V. Dremin, E. A. Zherebtsov [et al.] // Biotechnosphere. –2013. – Vol. 2(26). – P. 39–47.

32. Analyzing the serum of hemodialysis patients with end-stage chronic kidney disease by means of the combination of SERS and machine learning / L. A. Bratchenko, S. Z.Al-Sammarraie, E. N.Tupikova [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2022. – Vol. 13(9). – P. 4926–4938.
33. Aragno, M. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: Emerging mechanisms of disease / M. Aragno, R. Mastrocola // Nutrients. – 2017. – Vol. 9. – P. 1–16.
34. Are There Differences in Skin Autofluorescence-Measured Advanced Glycation End Product Levels between Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Recipients? /J. Radi´c, M.Vu˘ckovi´c, H.Đogaš [et al.]. – Text : electronic // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14. – 1383. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39001272/ (date of access: 12.03.2025).
35. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality /G. London, A. Guerin, S. Marchais [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2019. – Vol. 18. – P. 1731–1740.
36. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences /D. Colin, N. Jonathan, P. Richard [et al.] // Heart. – 2018. – Vol. 96. – P. 817–823.
37. Association between Advanced Glycation EndProducts, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mildand Resistant Hypertension /B. Gryszczyńska, M.Budzyń, B.Begier-Krasińska [et al.]. – Text : electronic // Int.J.Mol.Sci. – 2019. –Aug. 13, vol. 20(16). – 3942. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412635/(date of access: 12.03.2025).
38. Association between serum lipids, polyuns aturated fatty acids, and prognosis in mainten an cehemodialysis patients /Y. Tanaka, M.Ohya, T. Yano [et al.]. – Text : electronic // Hemodial. Int. – 2020. – Oct. 8, vol. 25(1). – URL: https://www.researchgate.net/publication/346154453_Association_between_serum_lipids_polyunsaturated_fatty_acids_and_prognosis_in_maintenance_hemodialysis_patients (date of access: 12.03.2025).

39. Association between serum β2-microglobulin levels and the risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in chinese patients undergoing maintenance hemodialysis / Y. X. Jin, S. Zhang, J. Xiao [et al.]. – Text : electronic // BMC Nephrol. – 2023. – Jun. 13, vol. 24(1). – 170. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37312042/ (date of access: 12.03.2025).
40. Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population /F. Isami, B. J. West, S.Nakajima [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2018. –Mar., vol. 46(3). – P. 1043–1051.
41. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease /N. Toussaint, K. Lau, B. Strauss [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 586–593.
42. Associations of Serum Insulin-Like Growth Factor 1 with New Cardiovascular Events and Subsequent Death in Hemodialysis Patients: The DREAM Cohort / R. Nakaya, T. Shoji, Y. Nagata [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2022. – Aug. 1, vol. 29(8). – P. 1153–1165.
43. Automated autofluorescence background subtraction algorithm for biomedical Raman spectroscopy / J. Zhao, H. Lui, D. McLean [et al.] // Appl. Spectrosc. – 2007. – Vol. 61(11). – P. 1225–1232.
44. Beyond prevalence: significance and differential impact of echocardiographic abnormalities in dialysis patients /C. H. Tseng, Y. A.Hu, Y. T. Chen [et al.] // J. Nephrol. – 2024. – Jun., vol. 37(5). – P. 1261–1271.
45. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD / J. Sun, J. Axelsson, A. Machowska [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Jul. 7, vol. 11(7). – P. 1163–1172.
46. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women /M. Tozawa, K. Iseki, C. Iseki [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 1341–1345.

47. Cardiovascular risk stratification in hemodialysis patients in the era of highly sensitive troponins: should we choose between hs-troponin I and hs-troponin T? /A. S. Bargnoux, N. Kuster, L.Patrier [et al.]// Clin. Chem. Lab. Med. – 2016. – Apr., vol. 54(4). – P. 673–682.
48. Cause of death in patients with reduced kidney function / S. Thompson, M. James, N. Wiebe // J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – Vol. 26. – P. 2504–2511.
49. Cecelja M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review / M. Cecelja, P. Chowienczyk// Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 1328–1336.
50. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis / T. Sakaguchi, S. F. Yan, S. D. Yan [etal.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111(7). – P. 959–972.
51. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients / M. Rattanasompattikul, U. Feroze, M. Z. Molnar [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2012. – Vol. 44(6). – P. 1813–1823.
52. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention / R. T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B. R. Hemmelgarn [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – P. 339–352.
53. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization /A. Go, G. Chertow, D. Fan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
54. Circulating Proteinsand Mortalityin CKD: A Proteomics Studyofthe AAS Kand ARIC Cohorts/ N. Srialluri, A. Surapaneni, P. Schlosser [et al.]. – Text : electronic// Kidney Med. – 2023. – Aug. 14, vol. 5(10). – 100714. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37711886/(date of access: 12.03.2025).
55. Circulating proteins as predictors of cardiovascular mortality in end-stagerenal disease / T. Feldreich, C. Nowak, T. Fall [et al.]// J. Nephrol. – 2019. – Feb., vol. 32(1). – P. 111–119.

56. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index /M. J. Budoff, B. Alpert, J. A. Chirinos [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2022. – May 10, vol. 35(5). – P. 441–453.
57. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review /A. P. S. Epifânio, K. P. Balbino, S. M. R. Ribeiro [et al.] // Nutr. Hosp. – 2018. – Jan. 18, vol. 35(2). – P. 461–468.
58. Comparative study of multivariative analysis methods of blood Raman spectra classification /L. A. Bratchenko, I. A. Bratchenko, A. A. Lykina [et al.] // J. Raman Spectrosc. – 2020. – Vol. 51(2). – P. 279–292.
59. Comparison of Surface-Enhanced Raman Scattering Properties of Serum and Urine for the Detection of Chronic Kidney Disease in Patients / M. Zong, L. Zhou, Q. Guan [et al.] // Appl. Spectrosc. – 2021. – Vol. 75(4). – P. 412–421.
60. Comparison of three nutritional screening tools for detecting sarcopenia in patients with maintenance hemodialysis / X. Chen, P. Han, X. Zhu [et al.]. – Text : electronic // Front Public Health. – 2022. – Oct. 24, vol. 10. – 996447. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36353286/ (date of access: 12.03.2025).
61. Correlation of surface-enhanced Raman spectroscopic fingerprints of kidney transplant recipient urine with kidney function parameters / Z. Huang, S. Feng, Q. Guan [et al.]. – Text : electronic // Sci Rep. – 2021. – Jan. 28, vol. 11(1). – 2463. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510308/(date of access: 12.03.2025).
62. Deep convolutional neural networks for Raman spectrum recognition: a unified solution /J. Liu, M. Osadchy, L. Ashton [et al.] // Analyst (Cambridge, U. K.). – 2017. – Vol. 142. – P. 4067–4074.
63. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) /A. Levey, K. Eckardt, Y. Tsukamoto [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Jun., vol. 67. – P. 2089–2100.

64. Delrue, C. The Potential Applications of Raman Spectroscopy in Kidney Diseases / C. Delrue, M. M. Speeckaert. – Text :electronic // J. Pers. Med. – 2022. – Oct. 3, vol. 12(10). – 1644. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36294783/ (date of access: 12.03.2025).
65. Design and preparation of centrifugal microfluidic chip integrated with SERS detection for rapid diagnostics /X. Su, Y. Xu, H. Zhao [et al.] // Talanta. – 2019. – Mar. 1, vol. 194. – P. 903–909.
66. Devine, P. A. Cardiovascular risk in renal transplant recipients / P. A. Devine, A. E. Courtney, A. P. Maxwell // Journal of Nephrology. – 2019. – Vol. 32(3). – P. 389–399.
67. Di Pietro, N. Physiology and pathophysiology of ox LDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis /N. Di Pietro, G. Formoso, A. Pandolfi [et al.] // Vascul. Pharmacol. – 2016. – Sep., vol. 84. – P. 1–7.
68. Diagnosis of chronic kidney diseases basedonsurface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate analysis / J. Guo, Z. Rong, Y. Li [et al.]. – Text :electronic // Laser. Phys. – 2018. – Vol. 28(7). – 075603. – URL: https://www.researchgate.net/publication/325369725_Diagnosis_of_chronic_kidney_diseases_based_on_surface-enhanced_Raman_spectroscopy_and_multivariate_analysis(date of access: 12.03.2025).
69. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension /P. Gates, H. Tanaka, W. Hiatt [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 35–41.
70. Discrimination of blood species using Raman spectroscopy combined with a recurrent neural network /P. Wang, L. Guo, Y. Tian [et al.] // OSA Continuum. – 2021. – Vol. 4(2). – P. 672–687.
71. Doshi, S. M. Past, Present, and Future of Phosphate Management / S. M. Doshi, J. B. Wish// Kidney Int. Rep. – 2022. – Feb. 1, vol. 7(4). – P. 688–698.

72. Economic burden of comorbid chronic kidney disease and diabetes / R. B. McQueen, S. Farahbakhshian, K. F. Bell [et al.] // J. Med. Econ. – 2017. – Vol. 20(6). – P. 585–591.
73. Effect of amlodipine versus bisoprolol in hypertensive patients on maintenance hemodialysis: A randomized controlled trial /A. M. Youssef, H. A. Elghoneimy, M. W. Helmy [et al.]. – Text :electronic // Medicine (Baltimore). – 2021. – Dec. 23, vol. 100(51). – e28322. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34941131/ (date of access: 12.03.2025).
74. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients /A. Nakashima, J. J. Carrero, A. R. Qureshi [etal.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Dec., vol. 5(12). – P. 2213–2219.
75. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System /M. Obradovic, S. Zafirovic, S. Soskic [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2019. – Vol. 25(35). – P. 3715–3725.
76. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease /H. Vlassara, J. Uribarri, W. Cai [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Jun., vol. 7(6). – P. 934–942.
77. Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases / S. A. Kandarakis, C. Piperi, F. Topouzis [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2014. – Vol. 42. – P. 85–102.
78. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation / E. Linden, W. Cai, J. C. He [et al.]// Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – May, vol. 3(3). – P. 691–698.
79. Epidemiology of hemodialysis outcomes / A. K. Bello, I. G. Okpechi, M. A. Osman [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2022. – Jun., vol. 18(6). – P. 378–395.

80. Establishing core cardiovascular outcome measures for trials in hemodialysis: report of an international consensus workshop / E. O'Lone, A. K. Viecelli, J. C. Craig // Am. J. Kidney Dis. – 2020. – Vol. 76. – P. 109–120.
81. Estimating the concentration of urea and creatinine in the human serum of normal and dialysis patients through Raman spectroscopy /M. L. de Almeida, C. J. Saatkamp, A. B. Fernandes [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2016. – Vol. 31. – P. 1415–1423.
82. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation / S. Raposeiras-Roubín, B. K. Rodiño-Janeiro, L. Grigorian-Shamagian// Int. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 157(3). – P. 397–402.
83. Fibrosis-related biomarkers and large and small vessel disease: the Cardiovascular Health Study/ I. Agarwal, A. Arnold, N. L. Glazer [et al.] // Atherosclerosis.– 2015. – Apr., vol. 239(2). – P. 539–546.
84. Fokkens B. T. Skin fluorescence as A clinical tool for non-invasive assessment of advanced glycation and long-term complications of diabetes /B. T. Fokkens, A. J. Smit // Glycoconj J. – 2016. – Vol. 33. – P. 527–535.
85. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories / K. J. Foreman, N. Marquez, A. Dolgert[et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 2052–2090.
86. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 /GBD Chronic Kidney Disease Collaboration // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 709–733.
87. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: A cross-sectional study / L. Petrica, A. Vlad, G. Gluhovschi [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2015. – Vol. 29(2). – P. 230–237.

88. High dietary glycemic load is associated with higher concentrations of urinary advanced glycation endproducts: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) Study /K. Maasen, M. M. J. van Greevenbroek, J. L. J. M. Scheijen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2019. –Aug. 1, vol. 110(2). – P. 358–366.
89. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype / N. M. Hanssen, K. Wouters, M. S. Huijberts [et al.] // Eur. Heart. J. – 2014. – Vol. 35. – P. 1137–1146.
90. Higher Serum Magnesium Is a Survival Advantage in Maintenance Hemodialysis Patients /L. Yu, Y. Zu, J. Lu [et al.] // Blood Purif. – 2023. – Vol. 52(4). – P. 382–391.
91. Hronicheskaya bolezn' pochek i nefprotektivnaya terapiya: metod. Rukovodstvo dlya vrachei [Chronickidney disease and renal protective therapy. A guidefor physicians] / E.M. Shilov, M. Yu. Shvecov, I.N. Bobkova [et al.] ; pod red. E.M. Shilova. – Moskva, 2017. – 76 p.
92. Human blood plasma SERS analysis using silver nanoparticles for cardiovascular diseases detection /S. Z. Al-Sammarraie, L. A. Bratchenko, E. N.Tupikova [etal.] // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2024. – Vol. 10(1). – P. 4–12.
93. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia / K. Amann, J. Tornig, B. Kugel [et al.]// Kidney Int. – 2023. – Vol. 63(1). – P. 296–301.
94. Identifying critically important cardiovascular outcomes for trials in hemodialysis: an international survey with patients, caregivers and health professionals /E. O'Lone, M. Howell, A. K. Viecelli[et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Oct. 1, vol. 35(10). – P. 1761–1769.

95. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers with Adverse Outcomes in Patients with Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study /H. Wada, T. Shinozaki, M. Suzuki;EXCEED-J Study Investigators. – Text :electronic // J. Am. Heart. Assoc. – 2022. – Feb., vol. 11(3). – e023464. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35048713/ (date of access: 12.03.2025).
96. Impact of Dietetic Intervention on Skin Autofluorescence and Nutritional Status in Persons Receiving Dialysis: A Proof of Principle Study /D. ViramontesHörner, F. C. Willingham, N. M. Selby [et al.] // J. Ren. Nutr. – 2020. – Nov., vol. 30(6). – P. 540–547.
97. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products / B. Xu, R. Chibber, D. Ruggiero [et al.] // FASEBJ. – 2003. – Vol. 17(10). – P. 1289–1291.
98. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments / L. Zuo, E. R. Prather, M. Stetskiv [et al.]. – Text:electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20(18). – 4472. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31510091/(date of access: 12.03.2025).
99. Intensive Hemodialysis, Blood Pressure, and Antihypertensive Medication Use /G. L. Bakris, J. M.Burkart, E. D. Weinhandl [et al.] // Am. J. KidneyDis. – 2016. – Nov., vol. 68(5S1). – P. S15–S23.
100. Khodabandeh, N. Serum uric acid as a predictor of cardio- and cerebro-vascular diseases in maintenance hemodialysis patients / N. Khodabandeh, E. Taziki, T. Alirezaei // Rom. J. Intern. Med. – 2022. – Jun. 14, vol. 60(2). – P. 115–122.
101. Khristoforova Y. Raman-Based Techniques in Medical Applications for Diagnostic Tasks: A Review / Y. Khristoforova, L. Bratchenko, I. Bratchenko. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Oct. 26, vol. 24(21). – 15605. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958586/ (date of access: 12.03.2025).

102. Kornilin D. V.Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes»/ D. V. Kornilin, V. N. Grishanov, K. V. Cherepanov. – Text: electronic// Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care. – 2018. – May. – URL: https://www.researchgate.net/publication/325211038_Pulse_excitation_fluorescence_meter_for_diagnostic_purposes (date of access: 12.03.2025).
103. Kovesdy C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022/ C. P. Kovesdy// KidneyInt. Suppl. (2011). – 2022. – Apr., vol. 12(1). – P. 7–11.
104. KucheryavskiyS. mdatools – R package for chemometrics/ S.Kucheryavskiy. – Text: electronic// Chemom. Intell. Lab. Syst. – 2020 – Vol. 198. – 103937 – URL: https://colab.ws/articles/10.1016%2Fj.chemolab.2020.103937?ysclid=m9zxy0sowq498382617(date of access: 12.03.2025).
105. Laurent, S. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly /S. Laurent, P. Boutouyrie. – Text : electronic // Front. Cardiovasc. Med. – 2020. – Oct. 29, vol. 7. – 544302. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33330638/ (date of access: 12.03.2025).
106. McIntyre, N. J. Trend and monitoring of skin autofluorescence in patients receiving hemodialysis / N. J. McIntyre // Kidney Int. Rep. – 2024. – Vol. 9(8). – P. 2335–2336.
107. MilovanovaL. Y. Disturbances of calcium-phosphate metabolism disturbances in chronic kidney disease stage III - V /L. Y. Milovanova, Y. S. Milovanov, L. V. Kozlovskaya // Clinical nephrology. – 2011. – N. 1. – P. 58–68.
108. Model based variable selection as a tool to highlight biological differences in Raman spectra of cells /M. A. B. Hedegaard, K. L. Cloyd, C. M. Horejsa [et al.] // Analyst (Cambridge, U. K.). – 2014. – Vol. 139. – P. 4629–4633.
109. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study / M. Neovius, S. H. Jacobson, J. K. Eriksson [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4. – P. 1–9.
110. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins / F. Duranton, G. Cohen, R. De Smet [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 23. – P. 1258–1270.

111. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury /H. Yonekura, Y. Yamamoto, S. Sakurai[etal.] //Biochem. J. – 2003. – Vol. 370(Pt 3). – P. 1097–1109.
112. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature /V. Liakopoulos, S. Roumeliotis, X. Gorny [et al.]. – Text : electronic // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – Vol. 2017. – 3081856. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138677/ (date of access: 12.03.2025).
113. Pathophysiological concepts and screening of cardiovascular disease in dialysis patients / G. Echefu, I. Stowe, S. Burka [et al.]. – Text : electronic // Front Nephrol. –2023.–N3.– P. 1198560. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37840653/(date of access: 12.03.2025).
114. Plasma advanced glycation end-products and skin autofluorescence are increased in COPD / P. Gopal, N. L. Reynaert, J. L.Scheijen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43. – P. 430–438.
115. Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease Stage 5 patients / N. Isoyama, P. Leurs, A. R. Qureshi [etal.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Jan., vol. 30(1). – P. 84–91.
116. Pourcelot, L. Velocimetrieultrasonore Doppler / L. Pourcelot // Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane/ eds. P. Peronneau. – Inserm, Paris, 1974. – P. 213–240.
117. Prasad, K. Do advanced glycation end products and its receptor play a role in pathophysiology of hypertension? / K. Prasad, M. Manish // Int. J. Angiol. –2017. – Vol. 26. – P. 001–011.
118. Prediction model for cardiovascular disease risk in hemodialysis patients / X. You, Y. Y. Huang, Y. Wang [et al.]// Int. Urol. Nephrol. – 2022. –May, vol. 54(5). – P. 1127–1134.

119. Predictors of atherosclerotic events in patients on haemodialysis: posthocanalyses from the AURORA study /M. D. Solbu, G. Mjøen, P. B. Mark [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2018. – Jan. 1, vol. 33(1). – P. 102–112.
120. Predictors of Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients: a Multicenter Observational Study /T. Soleymanian, H. Niyazi, S.Noorbakhsh Jafari Dehkordi [et al.] // IranJ. KidneyDis. – 2017. –May, vol. 11(3). – P. 229–236.
121. Prognostic value of cardiovascular calcifications in hemodialysis patients: a longitudinal study /N. Dimkovic, G. Schlieper, A. Jankovic [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2018. –May, vol. 50(5). – P. 939–946.
122. Prognostic Value of the Nutritional Risk Index in Heart Transplant Recipients / E. Barge-Caballero, F. García-López, R. Marzoa-Rivas [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). – 2017. – Vol. 70(8). – P. 639–645.
123. Proportions of Proinflammatory Monocytes Are Important Predictors of Mortality Risk in Hemodialysis Patients /Y. Jeng, P. S. Lim, M. Y. Wu [et al.]. – Text : electronic // Mediators Inflamm. – 2017. – Vol. 2017. – 1070959. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200664/ (date of access: 12.03.2025).
124. Protein Biomarkers and Major Cardiovascular Events in Older People with Advanced CKD: The European Quality (EQUAL) Study / S. J. L. Hayward, N. C. Chesnaye, B. Hole [et al.] ; EQUAL investigators. – Text : electronic// Kidney Med. –2023. – Nov. 2, vol. 6(1). – 100745. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38162538/(date of access: 12.03.2025).
125. Raikou, V. D. The Associati on between Intra dialytic Hypertension and Metabolic Disorders in End Stage Renal Disease / V. D. Raikou, D .Kyriaki. – Text : electronic// Int. J. Hypertens. – 2018. – Apr. 4, vol. 2018. – 1681056. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850223/(date of access: 12.03.2025).
126. Raman spectroscopy in chronic heart failure diagnosis based on human skin analysis/Y. A. Khristoforova, L. A.Bratchenko, M. A. Skuratova[et al.]. – Text: electronic// J. Biophotonics. – 2023. –Jul., vol. 16(7). – e202300016. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999197/(date of access: 12.03.2025).

127. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function / M. Kajikawa, A. Nakashima, N. Fujimura [etal.]// DiabetesCare. – 2015. – Vol. 38. – P. 119–125.
128. Receptor for advanced glycation end products is a promising target of diabetic nephropathy / Y. Yamamoto, T. Doi, I. Kato [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005. – Vol. 1043. – P. 562–566.
129. Reddy, V. P. Advanced Glycation End Products in Health and Disease / V. P. Reddy, P. Aryal, E. K. Darkwah. – Text : electronic // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10(9). – 1848. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36144449/(date of access: 12.03.2025).
130. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy /J. M. Forbes, M. E. Cooper, V. Thallas [etal.] // Diabetes. – 2002. – Nov., vol. 51(11). – P. 3274–3282.
131. Relationship Between Cardiovascular Events and Serum Lipid and Plasma Fatty Acid Profile in Maintenance Hemodialysis Patients with Diabetic Mellitus /N. Nakamura, H. Osawa, D. Nagawa [et al.] // In Vivo. – 2023. –May-Jun., vol. 37(3). – P. 1182–1185.
132. Relationship between Serum Uric Acid and Mortality Risk in Hemodialysis Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study /Y. Yang, X. Qin, Y. Li [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2020. – Vol. 51(10). – P. 823–832.
133. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease/ N. Bigé, P. P. Lévy, P. Callard [et al.]. – Text : electronic // BMC Nephrol. – 2012. – Vol. 13. – 139. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098365/(date of access: 12.03.2025).
134. Report of the Standardized Outcomes in Nephrology–Hemodialysis (SONG-HD) Consensus Workshop on establishing a core outcome measure for hemodialysis vascular access / A. K. Viecelli, A. Tong, E.O'Lone[et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2018. – Vol. 71. – P. 690–700.

135. Ridker P. M. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein / P. M. Ridker // J. Am. Coll.Cardiol. – 2016. – Feb. 16, vol. 67(6). – P. 712–723.
136. Risk factors for mortality in elderly haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis / Y. H. Song, G. Y. Cai, Y. F. Xiao [etal.]. – Text : electronic // BMC Nephrol. – 2020. – Vol. 21(1). – 377. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867718/(date of access: 12.03.2025).
137. Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases - a study from Chennai based Population / D. Nalini, R. Karthick, V. Shirin [et al.]. – Text : electronic // Thromb. J. – 2015. – Mar. 4, vol. 13. – 12. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25762868/ (date of access: 12.03.2025).
138. Role of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Prognostic Factor for Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients / E. Dozio, F. Ambrogi, M. de Cal [etal.]. – Text : electronic // Mediators Inflamm. – 2018. – Oct. 15, vol. 2018. – 1347432. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410419/(date of access: 12.03.2025).
139. Rostand, S. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure / S. Rostand, T. Drueke // Kidney Int. – 2019. – Vol. 56. – P. 383–392.
140. Rowan, S. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases / S. Rowan, E. Bejarano, A. Taylor // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis. – 2018. – Dec., vol. 1864(12). – P. 3631–3643.
141. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer [et al.]// Age Ageing. – 2010. – Vol. 39. – P. 412–423.
142. Senatus L. M.The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial. Diseases / L. M. Senatus, A. M. Schmidt. – Text : electronic // Front. Genet. – 2017. – Vol. 8. – 187. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 29259621/ (date of access: 12.03.2025).

143. Serum alkaline phosphatase and infection-related mortality in hemodialysis patients: ten-year outcomes of the Q-cohort study /H. Kitamura, R.YotsuedaH. Hiyamuta[et al.] //Clin. Exp. Nephrol. – 2022. – Nov., vol. 26(11). – P. 1119–1129.
144. Serum Alkaline Phosphatase Levels and Increased Risk of Brain Hemorrhage in Hemodialysis Patients: The Q-Cohort Study/ H. Kitamura, S. Yamada, H. Hiyamuta [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2022. – Jun. 1, vol. 29(6). – P. 923–936.
145. Serum leptin concentration can predict cardiovascular out comesandall-cause death in maintenance hemodialysis patients / Z. Qin, Q. Yang, M. Yang [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2021. – Sep., vol. 520. – P. 87–94.
146. Serum soluble RAGE level inversely correlates with left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients/Q. Liu, H. B .Chen, M. Luo [et al.]. – Text: electronic// Genet. Mol. Res. – 2016. – Vol. 15(2). – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421025/ (date of access: 12.03.2025).
147. Shingarev, R. Natural history of tunneled dialysis catheters placed for hemodialysis initiation / R. Shingarev, J. Barker-Finkel, M. Allon // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2013. – Vol. 24. – P. 1289–1294.
148. Silver nanoparticles-based substrate for blood serum analysis under 785 nm laser excitation / S. Z. Al-Sammarraie, L. A. Bratchenko, E. N. Typikova [et al.]. – Text : electronic // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2022. – Vol. 8(1). – 010301. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/silver-nanoparticles-based-substrate-for-blood-serum-analysis-under-785-nm-laser-excitation/viewer(date of access: 12.03.2025).
149. Simm, A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease / A. Simm // J. Proteomics. – 2013. – Vol. 92. – P. 248–259.
150. Simple non-invasive assessment of advanced glycation end product accumulation / R. Meerwaldt, R. Graaff, P. H. Oomen [etal.] // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 1324–1330.

151. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects / J. Uribarri, A. Stirban, D. Sander [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30(10). – P. 2579–2582.
152. Skin autoflorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events / D. J. Mulder, P. L. van Haelst, R. Graaff [et al.] // Netherlands Heart Journal. – 2009. – Vol. 17(4). – P. 162–168.
153. Skin autoflorescence, a non-invasive marker for AGE accumulation, is associated with the degree of atherosclerosis / M. Dekker, M. Zwiers, E. R. Heuvel [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(12). – e83084. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24376641/(date of access: 12.03.2025).
154. Skin autofluorescence in acute kidney injury / A. Lavielle, S. Rubin, A. Boyer [et al.]. – Text : electronic // Crit. Care. – 2017. – Feb. 9, vol. 21(1). – 24. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179018/ (date of access: 12.03.2025).
155. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients / R. Meerwaldt, J. W. L. Hartog, R. Graaff [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16(12). – P. 3687–3693.
156. 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 / I. Cavero-Redondo, A. Soriano–Cano, C. Alvares-Bueno [et al.]. – Text : electronic // Jam. Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7(18). – e009833. – URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371199/(date of access: 12.03.2025).
157. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function /M. Kalousová, M. Hodková, M. Kazderová[et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2016. – Mar., vol. 47(3). – P. 406–411.

158. Striker, L. J. Administration of AGEs in vivo induces extracellular matrix gene expression / L. J. Striker, G. E. Striker// Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11, Suppl. 5. – P. 62–65.
159. Tessier, F. J. The Maillard reaction in the human body.The main discoveri es and factors that affect glycation / F. J. Tessier // Pathol. Biol. (Paris). – 2010. – Vol. 58(3). – P. 214–219.
160. The association of non-invasive skin autofluorescence measurements with cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A meta-analysis / S. R. Varikasuvu, H. Sulekar, S. Aloori [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2020. – Vol. 52(9). – P. 1757–1769.
161. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study / A. Shardlow, N. J. Mclntyre, N. V. Kolhe [et al.]. – Text : electronic // PLoS Med. – 2020. – Vol. 17(7). – e1003163. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658890/(date of access: 12.03.2025).
162. The Associations of Blood Kidney Injury Molecule-1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin with Progression from CKD to ESRD / H. V. Alderson, J. P. Ritchie, S. Pagano [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Dec. 7, vol. 11(12). – P. 2141–2149.
163. The clinical and economic burden of pneumonia in patients enrolled in Medicare receiving dialysis: a retrospective, observational cohort study / S. Sibbel, R. Sato, A. Hunt [et al.]. – Text : electronic // BMC Nephrol. – 2016. – Vol. 17(1). –199. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27955633/ (date of access: 12.03.2025).
164. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease / F. C. Alves, J. Sun, A. R. Qureshi [et al.]. – Text : electronic // PLoSOne. – 2018. – Jan. 3, vol. 13(1). – e0190410. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298330/ (date of access: 12.03.2025).

165. The Incidence and Associated Factors of Sudden Death in Patients on Hemodialysis: 10-Year Outcome of the Q-Cohort Study / H. Hiyamuta, S. Tanaka, M. Taniguchi [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2020. –Apr. 1, vol. 27(4). – P. 306–318.
166. The role of advanced glycation end–products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review / S. L. Fishman, H. Sonmez, C. Basman [et al.]. – Text : electronic // Mol. Med. – 2018. – Vol. 24(1). – 59. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 30470170/ (date of access: 12.03.2025).
167. Tissue advanced glycation end product deposition after kidney transplantation /L. E. Crowley, C. P. Johnson, N. McIntyre [et al.] // Nephron. Clin.Pract. – 2013. – Vol. 124(1-2). – P. 54–59.
168. Tonelli, M. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease / M. Tonelli, S. A. Karumanchi, R. Thadhani // Circulation. – 2016. – Vol. 133(5). – P. 518–536.
169. Tumour necrosis factor-alpha in uraemic serum promotes osteoblastic transition and calcification of vascular smooth muscle cells via extracellular signal-regulated kinases and activator protein 1/c-FOS-mediated induction of interleukin 6 expression / D. Zickler, C. Luecht, K. Willy [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2018. – Vol. 33. – P. 574–585.
170. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets / Y. J. Lim, N. A. Sidor, N. C.Tonial [et al.]. – Text : electronic // Toxins. – 2021. – Feb. 13, vol. 13(2). – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668632/(date of access: 12.03.2025).
171. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation / E. Wojtaszek, U. Oldakowska-Jedynak, M. Kwiatkowska [et al.]. – Text : electronic // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2021. – Vol. 2021. – 6651367. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33628373/ (date of access: 12.03.2025).

172. Uribarri, J. Dietary AGEs and their Role in Health and Disease / J. Uribarri – Boca Raton :CRC Press, 2017. – 384 p.
173. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R. Saran, B. Robinson, K. C. Abbott [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2019. – Vol. 73. – P. A7–A8.
174. Utility of TG/HDL-cratio as a predictor of mortality and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease under going hemodialysis: Asystematic review /D. Z. Gonzáles-Rubianes, L. K. Figueroa-Osorio, V. A. Benites-Zapata [et al.] // Hemodial Int. – 2022. –Apr., vol. 26(2). – P. 137–146.
175. VareesangthipK. Is the measurement of tissue advanced glycosylation products by skin autofluorescence associated with mortality in patients treated by peritoneal dialysis? /K. Vareesangthip, S. Fan, A. Davenport // J. Nephrol. – 2023. –Jan., vol. 36(1). – P. 217–224.
176. Variable importance in latent variable regression models /O. M. Kvalheim, R. Arneberg, O. Bleie[et al.] // J. Chemometrics. – 2014. – Vol. 28(8). – P. 615–622.
177. ViramontesHörner, D. Factors Associated with Change in Skin Autofluorescence, a Measure of Advanced Glycation End Products, in Persons Receiving Dialysis /D. ViramontesHörner, N. M.Selby, M. W.Taal // Kidney Int. Rep. – 2020. – Feb. 15, vol. 5(5). – P. 654–662.
178. ViramontesHörner, D. Skin autofluorescence and malnutrition as predictors of mortality in persons receiving dialysis: a prospective cohort study /D. ViramontesHörner, N. M. Selby, M. W. Taal [et al.] // J. Hum. Nutr. Diet. – 2020. –Dec., vol. 33(6). – P. 852–861.
179. ViramontesHörner, D. The Association of Nutritional Factors and Skin Autofluorescence in Persons Receiving Hemodialysis / D. ViramontesHörner, N. M. Selby, M. W. Taal// J. Ren. Nutr. – 2019. – Mar., vol. 29(2). – P. 149–155.

180. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis / B. M. Robinson, J. Zhang, H. Morgenstern [et al.] // Kidney Int. – 2014. – Vol. 85(1). – P. 158–165.
181. You know your own fistula, it becomes a part of you – patient perspectives on vascular access: a semistructured interview study / M. J. Taylor, C. S. Hanson, J. R. Casey [et al.] // Hemodial. Int. – 2016. – Vol. 20(1). – P. 5–14.
182. Zhu, Y. Prediction of chronic kidney disease progression using recurrent neural network and electronic health records / Y. Zhu, D. Bi, M. Saunders [et al.]. – Text : electronic // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13(1). – 22091. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38086905/ (date of access: 12.03.2025).