

На правах рукописи

**ВИКУЛОВА
ОЛЬГА КОНСТАНТИНОВНА**

**Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом:
эпидемиологические и клинические аспекты,
применение геномных и протеомных маркеров
в доклинической диагностике и лечении**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Шестакова Марина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Шилов Евгений Михайлович

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Маркова Татьяна Николаевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мисникова Инна Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России и на сайте www.endocrincentr.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Надежда Михайловна Платонова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) является патологией, приобретающей характер неинфекционной эпидемии вследствие значительной распространенности в популяции, резкого снижения качества жизни и высокой смертности пациентов.

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как сахарный диабет (СД), ожирение, гипертоническая болезнь. По данным литературы признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции [GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020] и гораздо чаще - до 40-50% – в группах риска, к которым относятся пациенты с СД [Клинические рекомендации «Сахарный диабет с поражением почек», РАЭ, 2016; KDIGO Diabetes Work Group, 2020].

ХБП является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности, повышающим сердечно-сосудистые (СС) риски уже на самых начальных стадиях патологии. В 2017 г. ХБП была признана Организацией Объединённых Наций (ООН) патологией особого внимания в качестве одного из индикаторов достижения глобальных целей по сокращению преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний к 2030 году [ВНО, 2017]. С этих позиций изучение и комплексный анализ эпидемиологических показателей ХБП (распространённости, заболеваемости, структуры смертности), приобретает высокую актуальность для оценки фактического состояния проблемы ХБП при СД в российской популяции и выявления приоритетных направлений развития помощи пациентам с данной патологией, прежде всего, с целью снижения рисков смертности.

ХБП представляет собой наднозологическое понятие, которое ярко демонстрирует междисциплинарный характер и высокую медико-социальную значимость данной проблемы, объединяющей ключевые медицинские задачи: 1) приоритет раннего выявления почечной дисфункции; 2) своевременное назначение терапии, направленной на замедление темпов потери СКФ и предупреждение прогрессирования до терминальных стадий; 3) снижение риска СС осложнений и смертности, ассоциированных с поражением почек [Клинические рекомендации «Сахарный диабет с поражением почек», 2016, НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Хроническая болезнь почек, 2012].

Изменение «клинического портрета» ХБП при СД в современных условиях, связанного в том числе, с широким применением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), маскирует повышение экскреции белка с мочой и меняет классический альбуминцентрический подход к диагностике патологии

[KDIGO, 2020; Pugliese G, 2020]. Кроме того, гетерогенность поражения почек, особенно при СД2, обусловленное множественной сопутствующей патологией: артериальной гипертензией (АГ), ожирением, инфекцией мочевых путей, поражением ишемического генеза, нарушением пуринового обмена [Шестакова М.В., 2011], значительно снижает диагностическую ценность стандартного метода оценки альбуминурии (АУ).

В этой связи оценка клинических фенотипов и ранних маркеров ХБП приобретают важнейшее значение с целью усовершенствования диагностических алгоритмов патологии. Идентификация генетических и протеомных маркеров поражения почек представляет особую значимость с позиций формирования групп риска на доклиническом этапе, когда меры активной профилактики по коррекции модифицируемых факторов могут предупредить развитие патологии.

До настоящего времени «золотым стандартом» нефропротекции остаются препараты, блокирующие РАС, воздействующие на классические патогенетические механизмы поражения почек – системную и внутриклубочковую гипертензию, однако назначение данной терапии применяется только при развитии клинических признаков (АУ и АГ) [GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018]. Поиск средств превентивной нефропротекции посредством сахароснижающей терапии (ССТ) является одним из наиболее перспективных направлений для разработки методов профилактики развития патологии. Возможности потенциальной нефропротекции связывают с препаратами инкретинового ряда, демонстрирующими плеiotропные органопротективные эффекты.

Таким образом, ХБП является важнейшей медико-социальной проблемой, требующей комплексного подхода к оценке эпидемиологических, диагностических и клинических аспектов, направленных на раннее выявление и приоритет профилактических терапевтических стратегий, что обуславливает актуальность выполнения данной работы.

Цель исследования

Изучить клинико-эпидемиологические характеристики, молекулярно-генетические и протеомные маркеры хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа с целью оптимизации алгоритмов диагностики, мониторинга, персонализированного лечения и контроля стратегических рисков заболевания.

Задачи исследования

1. Провести анализ эпидемиологических характеристик ХБП (распространенности, заболеваемости, вклада в структуру смертности) у пациентов с СД 1 и 2 типа в Российской Федерации за период 2013-2018 гг.

2. Оценить риски ренальной, сердечно-сосудистой и общей смертности в зависимости от стадии ХБП и возрастной группы.
3. Изучить клинические характеристики и фенотипы ХБП при СД 1 и 2 типа.
4. Провести анализ предикторов снижения СКФ <60 мл/мин/1,73м² на основе данных ретроспективного 5-ти-летнего исследования и разработать прикладной калькулятор прогноза ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа.
5. Оценить генетические детерминанты поражения почек и разработать панель информативных предрасполагающих и защитных генетических маркеров развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа.
6. Определить протеомные биомаркеры гломерулярного и тубулоинтерстициального повреждения почек при СД 1 и 2 типа и на основании их анализа разработать диагностическую панель значимых биомаркеров нормоальбуминурической стадии ХБП.
7. Оценить потенциальные нефропротективные свойства препаратов инкретинового ряда на нормоальбуминурической стадии ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа (арГПП-1 и иДПП-4, соответственно).
8. Провести анализ влияния терапии препаратами иДПП-4 по сравнению с препаратами СМ на риск развития ХБП у пациентов с СД 2 типа в условиях реальной клинической практики.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации (РФ) выполнен масштабный комплексный анализ ключевых эпидемиологических показателей, клинических и фенотипических характеристик, генетических и протеомных маркеров ХБП на всероссийской популяции пациентов с СД, включивший более 4,5 млн. человек, что позволило оценить фактическое состояние проблемы в РФ и обосновать приоритетные направления развития помощи данной категории пациентов.

Определены эпидемиологические показатели ХБП в РФ у пациентов с СД 1 и 2 типа (распространённость, заболеваемость, смертность) в различных возрастных группах, оценена динамика показателей за 6-ти летний период 2013-2018 гг. Впервые в РФ оценен вклад ХБП в общую структуру смертности пациентов с СД, проведен анализ риска сердечно-сосудистой, ренальной и общей смертности пациентов с ХБП. Установлено, что ХБП уже на начальных стадиях является независимым фактором риска смерти, повышающим смертность в 2 - 9 раз в зависимости от возрастной группы, что определяет данную патологию в категорию высочайшего риска.

Выполнен анализ социально-демографических и клинико-лабораторных характеристик ХБП, включивший более 25 млн. наблюдений. Оценены параметры распределения ХБП по стадиям по уровню АУ и СКФ, критериям KDIGO, в зависимости от пола, возраста, длительности СД, выполнен сравнительный анализ

показателей контроля углеводного обмена, ИМТ и структуры ССТ у пациентов с наличием и отсутствием ХБП.

Впервые в отечественной медицинской практике выполнено комплексное математическое моделирование прогноза развития ХБП при СД 1 и 2 типа, в результате которого были установлены совокупности наиболее значимых предикторов развития патологии для каждого типа СД, выявлены различия предиктивных факторов ХБП при СД 1 и 2 типа, а также определены диагностические пороговые уровни для признаков, имеющих количественное выражение. Результаты моделирования основаны на анализе данных длительного ретроспективного наблюдения большой когорты пациентов (69 тыс. человек) с развитием и не развитием ХБП в реальной клинической практике, с применением методологии, направленной на пошаговый отбор значимых предикторов и оценкой прогностической ценности получаемого в модели прогноза, что определяет достоверность, уникальность и значимость полученных результатов. На основании этих данных впервые в РФ разработан прикладной калькулятор оценки риска развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа, который позволяет оценить индивидуальный прогноз развития патологии в течение 5 лет на основе параметров, доступных в реальной клинической практике. Внедрение калькулятора позволит персонифицировать алгоритм мониторинга пациентов с данной патологией.

Выполнена комплексная оценка генетических маркеров ХБП, определены генетические детерминанты поражения почек при СД 1 и 2 типа и их различия, в том числе маркеры изолированной ХБП и сочетанного развития ХБП и ССЗ. Предложена панель генетических маркеров риска развития ХБП и протективных детерминант у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Выполнен анализ протеомных биомаркеров гломерулярного и тубулоинтерстициального повреждения почек на различных стадиях ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа, оценены их различия, определена информативность протеомных маркеров по сравнению с классическими показателями почечной функции – АУ и СКФ, определены их пороговые диагностические значения и впервые в РФ предложена диагностическая панель протеомных маркеров поражения почек при СД 1 и 2 типа на нормоальбуминурической стадии ХБП. Установлены нефропротективные свойства терапии препаратами инкретинового ряда (арГПП-1 и идПП4) посредством оценки динамики установленных биомаркеров поражения почек в проспективном 6-ти месячном исследовании.

Выполнен масштабный анализ влияния ССТ на риск развития ХБП в условиях реальной клинической практики, включивший более 60 тыс. пациентов, в ходе которого определены приоритетные лечебные стратегии назначения второго

сахароснижающего препарата (ССП) в дополнение к стартовой терапии метформином.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, могут быть позиционированы в качестве научно-практической основы для оптимизации подходов к диагностике, лечению и персонализированному мониторингу ХБП для контроля стратегических рисков заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты являются основой оптимизации алгоритмов диагностики, лечения и персонализированного мониторинга ХБП у пациентов с СД; обосновывают приоритеты профилактических стратегий и многофакторного подхода с целью обеспечения эффективного использования ресурсов диагностики и преемственности лечения. В работе описаны ключевые клинико-эпидемиологические характеристики ХБП на всероссийской популяции пациентов с СД, что позволило с научно-практической точки зрения оценить фактическое состояние проблемы специализированной помощи при ХБП и определить наиболее важные направления ее развития.

На основании полученных результатов установлены наиболее значимые предикторы развития ХБП при СД 1 и 2 типа, что позволило сформировать критерии и рекомендации для выделения групп высокого риска развития патологии при обоих типах СД. Разработан прикладной интерактивный калькулятор оценки индивидуального прогноза развития ХБП при СД 1 и 2 типа на основе параметров, доступных в реальной клинической практике. Предложена генетическая панель маркеров, ассоциированных с риском развития ХБП при СД 1 и 2 типа. Выделена панель протеомных биомаркеров поражения почек на нормоальбуминурической стадии ХБП. Использование данных методик позволит персонифицировать алгоритм прогнозирования и диагностики ХБП, а также мониторинга этих пациентов с учетом индивидуальных рисков.

Оптимизирован комплекс терапевтических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования патологии. Показано, что включение в комплекс сахароснижающей терапии препаратов инкретинового ряда может рекомендоваться с целью превентивной нефропротекции на доклинической стадии ХБП. По результатам проведенного исследования определена приоритетная стратегия выбора второго ССП в дополнение к стартовой терапии метформином для снижения риска ХБП и ассоциированных СС осложнений.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Исследование включало несколько направлений: изучение эпидемиологических характеристик ХБП, анализ предикторов риска ХБП, анализ

генетических маркеров, протеомных маркеров и исследование по оценке влияния ССТ на риск развития ХБП в реальной клинической практике (по данным регистра СД). Блок, посвящённый анализу генетических маркеров, выполнен с участием «Государственного научно-исследовательского института генетики и селекции промышленных микроорганизмов» и ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России. В ходе исследования применялись методы, соответствующие поставленным задачам: эпидемиологические, общеклинические, лабораторные, молекулярно-генетические; генетические маркеры исследовались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), протеомные биомаркеры - посредством иммуноферментного анализа; в работе использовались современные статистические методы, в том числе пошаговый логистический регрессионный анализ. Подробное описание дизайна и методов исследования представлены в главе 2 диссертационной работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В российской популяции пациентов с СД частота развития ХБП составляет 22,1% при СД 1 типа и 12,1% при СД 2 типа, с тенденцией роста распространённости за счет ранних стадий (A1 и C1-C2).
2. За период наблюдения отмечается трансформация клинического течения ХБП с увеличением частоты нормоальбинурического фенотипа патологии.
3. ХБП значительно повышает риски сердечно-сосудистой, ренальной и общей смертности на всех стадиях и во всех возрастных группах, включая лиц в возрасте < 55 лет, что определяет пациентов с данной патологией в категорию высокого риска смертности.
4. Независимыми предикторами снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73м², являются: женский пол, старший возраст, бо'льшая длительность СД, HbA1c > 7%, повышение САД и ДАД, общего холестерина, ИМТ, наличие ретинопатии, нейропатии и макрососудистых диабетических осложнений, отсутствие терапии иАПФ/БРА при развитии микро- и макроальбуминурии, что определяет перечень факторов, требующих мониторинга при развитии ХБП.
5. Генетическая панель для оценки риска развития ХБП включает аллели и генотипы генов *ACE*, *NOS3*, *APOE*, *APOB* - при СД 1 типа; генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *TNF-a* - при СД 2 типа.
6. Протеомными биомаркерами повреждения почек на нормоальбуминурической стадии ХБП являются: при СД 1 типа нефрин, подоцин, остеоопонтин и цистатин С; при СД 2 типа нефрин, NGAL и цистатин С в моче и плазме.

7. Препараты инкретинового ряда обладают свойствами превентивной нефропротекции, уменьшая уровень биомаркеров повреждения почек на нормоальбуминурической стадии ХБП.
8. Препараты иДПП-4 по сравнению с препаратами СМ снижают риск развития ХБП у пациентов с СД 2 типа, что определяет приоритет выбора при интенсификации терапии в условиях реальной клинической практики.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и используются в отделениях Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Полученные результаты были использованы при составлении клинических рекомендаций «Сахарный диабет с поражением почек» Российской ассоциации эндокринологов (2016), монографий «Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика» (2017г.), «Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика» (2011г.), пособия для врачей «Определение прогноза развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 1 на основе молекулярно-генетических исследований» (2007г.). Разработан и рекомендован к внедрению в практику прикладной калькулятор оценки индивидуального прогноза развития ХБП у пациентов с СД. На основании результатов работы сформулированы практические рекомендации, определяющие алгоритм ранней диагностики патологии с использованием геномных и протеомных маркеров, а также приоритетные лечебные стратегии, снижающие риск развития ХБП у пациентов с СД.

Апробация работы

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 25 декабря 2020 года на совместном заседании кафедр «Эндокринологии», «Диабетологии и диетологии» и «Детской эндокринологии-диабетологии» Института высшего и дополнительного профессионального образования и научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Материалы работы доложены и обсуждены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах: VI Всероссийском диабетологическом конгрессе Москва, 2013 г.; II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2014 г.; VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий», Москва, май 2015г.; XXIII Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, апрель 2016 г.; Первом Российско-Французском Форуме «Общественное здоровье и инновации в здравоохранении», Москва, июнь 2016 г.; VII Всероссийском эндокринологическом конгрессе «Достижения персонализированной медицины сегодня - результат

практического здравоохранения завтра», Москва, март 2016.;II Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения», Москва, ноябрь 2017г.;III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, март 2017г.;Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации», Москва, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, февраль 2017 г.;VIII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет - пандемия XXI века», Москва, февраль 2018г.;VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», Москва, май 2019 г. ;18 Европейском конгрессе по эндокринологии (European Congress of Endocrinology, ECE), Мюнхен, Германия, май, 2016 г.;84 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS) Congress), Инсбрук, Австрия, июнь 2016 г. ;85 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации атеросклероза (EAS), Прага, Чехия, апрель 2017г. ;Конференции «Профессионалы в диабете» (Masters in diabetes), Порторож, Словения, май 2019г. ;Конгрессе международной диабетической федерации (IDF Congress, Пусан Корея) декабрь, 2019г. ;52 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (52th European Association for the Study of Diabetes - EASD), Мюнхен, Германия, сентябрь 2016 г.;53 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (53th EASD), Лиссабон, Португалия, сентябрь 2017г. ;54 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (54th EASD), Берлин, Германия, октябрь 2018г.;55 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (55th EASD), Барселона, Испания, сентябрь 2019г. ;56 ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (56th EASD), Мюнхен, Германия, онлайн, сентябрь 2020.

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы на основании литературных мировых и отечественных данных. Личное участие автора заключается в формировании цели и задач, положений, выносимых на защиту, разработке дизайна и методологии всех этапов работы (эпидемиологического исследования, генетического и протеомного блоков, анализа предикторов и разработки калькулятора риска, ретроспективной оценке влияния сахароснижающей терапии на риск развития ХБП в реальной клинической практике); формировании выборки пациентов для каждого из блоков исследования (включившей суммарно более 25 млн. записей карт регистра и более тысячи пациентов в одномоментной и проспективной частях клинических данных). Автором лично выполнены обработка, систематизация, анализ и интерпретация

полученных данных, изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 293 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы и приложений.

Работа иллюстрирована 56 таблицами и 69 рисунками. Список использованной литературы включает 312 источников: 64 отечественных и 248 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХБП – наднозологическое понятие, обобщающее наличие повреждения почек или изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², персистирующее в течение ≥ 3 месяцев, независимо от первичного диагноза [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск, 2019г.].

ХБП классифицируется в зависимости от уровня СКФ на 5 стадий: С1 – С5 (табл.1) и уровня АУ на 3 стадии: А1 – А3 (табл.2).

Концепция ХБП была разработана национальным почечным фондом США в 2002 г. [K/DOQI, 2002], официально принята в РФ с 2011 г. [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск, 2011г.] и была введена в систему Федерального регистра СД (ФРСД) с 2013г с автоматическим расчетом СКФ (по формуле СКD-EPI) и функцией поддержки принятия диагностических решений с указанием стадии ХБП в соответствии с введенными лабораторными данными.

Таблица 1. Стадии ХБП по уровню СКФ.

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60-89
3а	Умеренно сниженная	45-59
3б	Существенно сниженная	30-44
4	Резко сниженная	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 2. Классификация ХБП по уровню альбуминурии.

Категория	А/Кр мочи		СЭА (мг/24 час)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена

СЭА - суточная экскреция альбумина, А/Кр – соотношение альбумин/креатинин

Исследование включало 5 направлений: исследование эпидемиологических характеристик ХБП; анализ предикторов развития ХБП; молекулярно-генетический анализ; оценка протеомных маркеров поражения почек при СД; анализ влияния ССТ (идПП-4 по сравнению с препаратами СМ) на риск развития ХБП в реальной клинической практике по данным регистра СД. Для каждой части работы были сформированы отдельные когорты пациентов с СД 1 и 2 типа, в соответствии с дизайном конкретного исследования.

Эпидемиологическое исследование

Объектом исследования являлась деперсонифицированная база данных Федерального регистра СД (ФРСД), включающая 84 региона РФ, работающих онлайн на 01.01.2019 г. В РФ на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учете 4,58 млн. человек (3,1% населения), из них: 92% (4,2 млн.) - СД 2 типа, 6% (256 тыс.) - СД 1 типа и 2% (90 тыс.) - другие типы СД. Всего в эпидемиологическое исследование было включено 25 млн. записей карт регистра пациентов с СД 1 и 2 типа за период с 2013 г. по 2018г.

Оценивались следующие показатели в динамике 2013-18 гг: распространенность (все случаи ХБП/год), заболеваемость (новые случаи ХБП/год) в различных возрастных группах, смертность пациентов с СД и динамика её структуры.

Выполнен анализ вероятности риска смерти (отношения шансов, ОШ) в зависимости от возраста и стадии ХБП по сравнению с пациентами без диабетических осложнений - оценивались риски общей смертности (от всех причин), вследствие СС заболеваний (ИМ, ИБС, инсульт, сердечная недостаточность) и ренальной смерти (вследствие тХБП). Анализ проводился у взрослых пациентов по данным ФРСД 2018 г., которые были распределены на группу с наличием ХБП (СД1 n = 57242, СД2 n = 525947) и группу контроля без диабетических осложнений (СД1 n = 111462, СД2 n = 2 441 581). Анализ рисков смерти выполнен в 4х возрастных группах: <55 лет, 55–64 года, 65–74 года, ≥75 лет.

Анализ клинических характеристик и диагностических аспектов ХБП: оценено в динамике 2013-2018 гг. соотношение различных стадий ХБП по критерию СКФ и АУ; средний возраст и длительность СД у пациентов до развития

ХБП, по данным 2018г. оценены уровень HbA1c, ИМТ, структура ССТ у пациентов с наличием и отсутствием ХБП.

Анализ предикторов ХБП

Выполнен на основе ретроспективного анализа пациентов с СД 1 и 2 типа с различной динамикой СКФ за 5ти-летний период 2014-2018гг., включено 68 911 пациентов (СД1 - 7919 и СД2 - 60992). Исходные клинические характеристики пациентов, включённых в анализ предикторов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Исходные клинические характеристики пациентов, включённых в анализ предикторов (n = 68911).

	СД 1 типа (n = 7919)	СД 2 типа (n = 60992)
Пол (Мужской/Женский, %)	67/33	46/54
Возраст	35 [27; 44]	58 [53; 63]
Длительность СД	9 [4; 16]	4 [1; 8]
Возраст дебюта	25 [16; 34]	53 [47; 59]
HbA1c, %	7,6 [6,9; 9]	7,2 [6,6; 8]
ИМТ, кг/м ²	24 [22; 27]	32 [29; 36]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	106 [98; 116]	100 [95; 109]
Альбуминурия, мг/сут	30 [4,7; 58]	25 [4,5; 50]
Общий ХС, ммоль/л	4,9 [4,3; 5,4]	5,3 [4,7; 6]
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [1,9; 3,4]	2,7 [1,9; 3,5]
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,7]	1,6 [1,2; 2]
САД, мм рт.ст.	121±12	136±15
ДАД мм рт.ст.	77±8	84±9

Данные представлены в процентах, %, и медиана, Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], АД в виде средней и ошибки средней.

В зависимости от показателей СКФ в динамике через 5 лет пациенты были распределены на 4 группы, дизайн исследования представлен на рисунке 1.

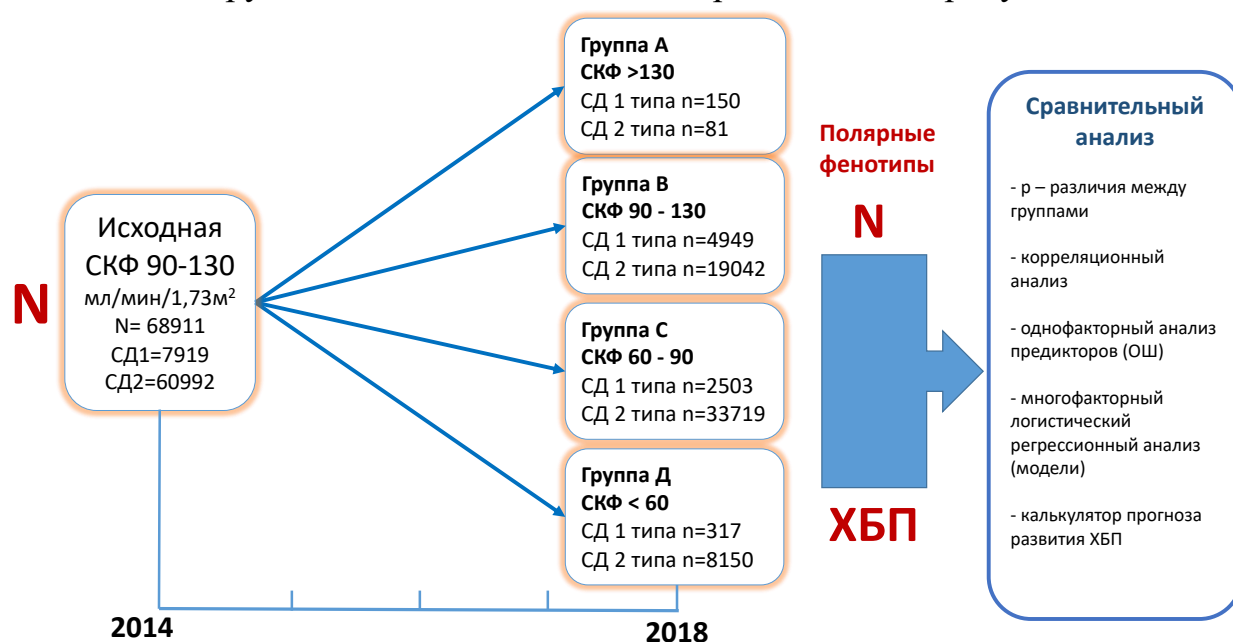


Рисунок.1. Дизайн исследования анализа предикторов ХБП.

Анализ предикторов развития ХБП включал 5 этапов: 1) оценка статистической значимости различий 4х групп по количественным и качественным параметрам; 2) корреляционный анализ показателей функционального состояния почек; 3) однофакторный анализ методом одномерной логистической регрессии (расчет ОШ) для признаков, показавших статистически значимые различия между группами В и D на первом этапе; 4) многофакторный анализ с построением моделей развития ХБП при СД 1 и 2 типа методом многомерной обратной пошаговой логистической регрессии для совокупностей признаков; 5) разработка калькулятора прогноза развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа на основании полученных моделей.

Молекулярно-генетическое исследование

Проводилось в полярных группах с наличием или отсутствием поражения почек у пациентов с СД 1 и 2 типа, суммарно включено в анализ 810 пациентов, (СД1 – 129 и СД2 - 681). В общей сложности в различных группах исследовано 19 полиморфных маркеров 15-ти генов-кандидатов. Выборка была этнически однородна. Схема формирования групп представлена на рисунке 2.

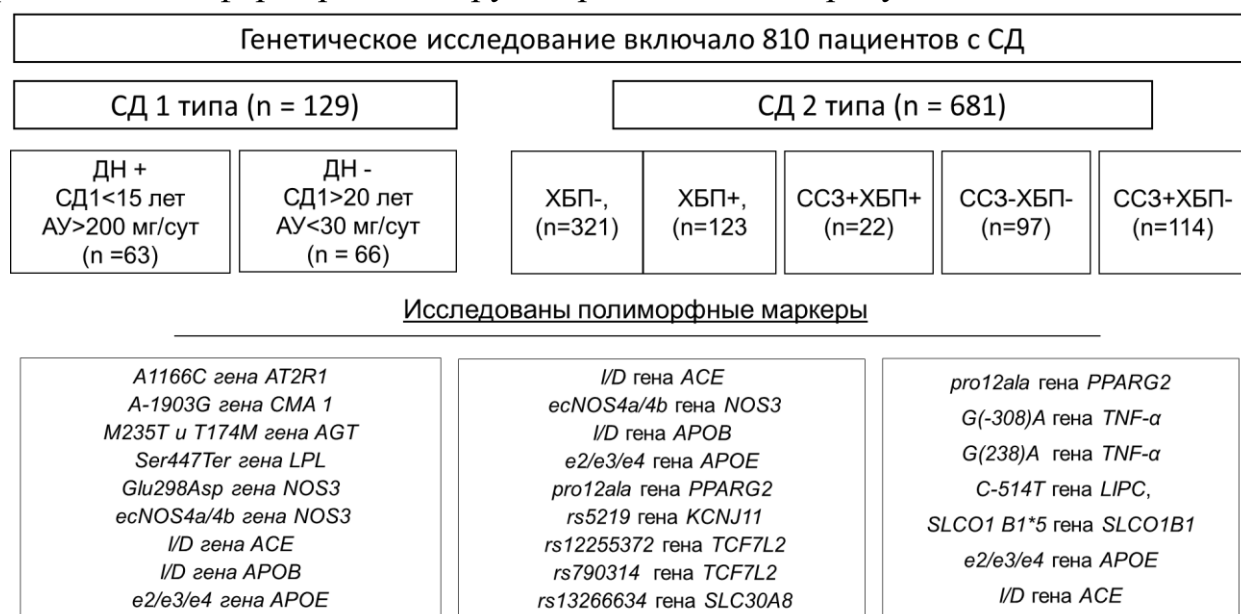


Рисунок 2. Исследование полиморфных маркеров риска развития ХБП при СД 1 и 2 типа, ДН – диабетическая нефропатия, ХБП – хроническая болезнь почек = СКФ <60 мл/мин/1,73м² (MDRD), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания (наличие подтвержденных ИБС, ИМ, ЦВБ, ОНМК, периферического атеросклероза со стенозом > 50% любого сосудистого бассейна).

Генетические исследования (выделение ДНК, анализ полиморфных маркеров генов) осуществлялись на базе ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов» (заведующий лабораторией д.м.н. проф. Носиков Валерий Вячеславович), а также на базе ФГБУ Федеральный научно-клинический центр

специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (заведующий лабораторией к.м.н. Никитин Алексей Георгиевич). Амплификацию полиморфных маркеров проводили методом ПЦР на амплификаторе "Терцик-2" (производства "ДНК-Технологии"), полное описание методики в тексте диссертации.

Перечень исследованных полиморфных маркеров генов-кандидатов представлен в таблице 4.

Таблица 4. Полиморфные маркеры исследуемых генов-кандидатов.

№	Ген	rs– регуляторная область гена	полиморфный маркер	Функциональная значимость
1	<i>ACE</i>	4646994	<i>I/D</i>	ген ангиотензинпревращающего фермента кодирует ангиотензин - превращающий фермент, катализирующий расщепление ангиотензина I до ангиотензина II.
2	<i>AT2R1</i>	5186	<i>A1166C</i>	ген сосудистого рецептора ангиотензина II типа 1, путем взаимодействия с которым осуществляется биологическое действие ангиотензина II.
3	<i>CMA 1</i>	1800875	<i>A-1903G</i>	ген химазы кодирует фермент, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II, обладает сходной с АПФ ферментативной активностью.
4	<i>AGT</i>	699	<i>M235T</i>	ген ангиотензиногена, связан с особенностями работы ренин-ангиотензиновой системы, кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин альфа-глобулиновой фракции, вырабатываемый в основном клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I.
		4762	<i>T174M</i>	
5	<i>LPL</i>	328	<i>Ser447Ter</i>	ген липазы липопротеинов, фермент является ключевым в обмене липидов и липопротеинов
6	<i>NOS3</i>	27bp tandem repeats	<i>ecNOS4a/4b</i>	ген эндотелиальной синтазы оксида азота, кодирует фермент NO-синтазу, производителя основного вазопротективного фактора эндотелия – оксида азота.
		1799983	<i>Glu298Asp</i>	
7	<i>APOB</i>	11279109	<i>I/D</i>	ген аполипопротеина В кодирует структурный апобелок основных атерогенных фракций липидов – хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности
8	<i>APOE</i>	429358, 7412	<i>E2/E3/ E4</i>	ген аполипопротеина Е, кодирует белок, участвующий в транспорте холестерина к тканям от мест его синтеза или всасывания.
9	<i>KCNJ11</i>	5219	rs5219	гена субъединицы Kir6.2 АТФ-зависимого калиевого канала кодирует белок Kir6.2, который является одной из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов, регулирующих секрецию инсулина путем изменения потенциала клеточной мембраны.
10	<i>SLC30A8</i>	13266634	rs13266634	ген белка-транспортера цинка типа 8 (ZnT-8), который регулирует концентрацию ионов цинка в β-клетках, необходимых для секреции инсулина.

№	Ген	rs– регуляторная область гена	полиморфный маркер	Функциональная значимость
11	<i>TCF7L2</i>	12255372	<i>rs12255372</i> ,	ген транскрипционного фактора 7, подобного фактору 2, который является сигнальным белком передачи информации в клетке.
		790314	<i>rs790314</i>	
12	<i>PPARG</i> ₂	1801, 282	<i>Pro12Ala</i>	ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2 - кодирует ядерный рецептор γ , активация PPAR γ индуцирует экспрессию многих генов липогенеза и ингибирование липолиза. Эти эффекты вызывают увеличение массы подкожного жира и снижение плазменного уровня ЖК, что в свою очередь повышает чувствительность тканей к инсулину, улучшает гликемический контроль
13	<i>TNF-α</i>	1800629	<i>G(308) A</i>	ген фактора некроза опухоли α кодирует воспалительный цитокин α , полиморфизмы данного гена ассоциированы с ожирением и инсулино - резистентностью
		361525	<i>G(238) A</i>	
14	<i>SLCO1B</i> ₁	4149056	<i>Val174 Ala</i>	ген полипептида С, транспортирующего органические анионы, кодирует АТФ-связывающие белки- транслокаторы лекарственных средств.
15	<i>LIPC</i>	1800588	<i>C514T</i>	ген печеночной липазы является основным ферментом обмена ЛПВП, участвует в обратном транспорте холестерина, синтезе ЛПНП и клиренсе постпрандиальных липидов.

Исследование протеомных маркеров поражения почек

Исследование протеомных маркеров проводилось в два этапа: 1 этап - одномоментное исследование, включавшее оценку уровня мочевых и плазменных биомаркеров у пациентов с СД 1 и 2 типа с различным уровнем АУ по сравнению со здоровым контролем с поэтапной оценкой их диагностической значимости по сравнению со стандартным исследованием АУ; 2 этап – проспективное исследование влияния терапии препаратами инкретинового ряда на динамику биомаркеров через 6 месяцев терапии (рис. 3). Включен в анализ 201 пациент с СД (СД1 – 105, СД2 - 96) и 77 человек группы здорового контроля; проспективную часть составили при СД1 n=27: группа инсулин + арГПП-1 лираглутид 1,2 мг/сут (n=12), контрольная группа инсулина (n=15); при СД2 n=54: группа с добавлением к терапии иДПП-4 вилдаглиптин 100мг/сут (n=26), контрольная группа, продолжившая предшествующую терапию (n=26).

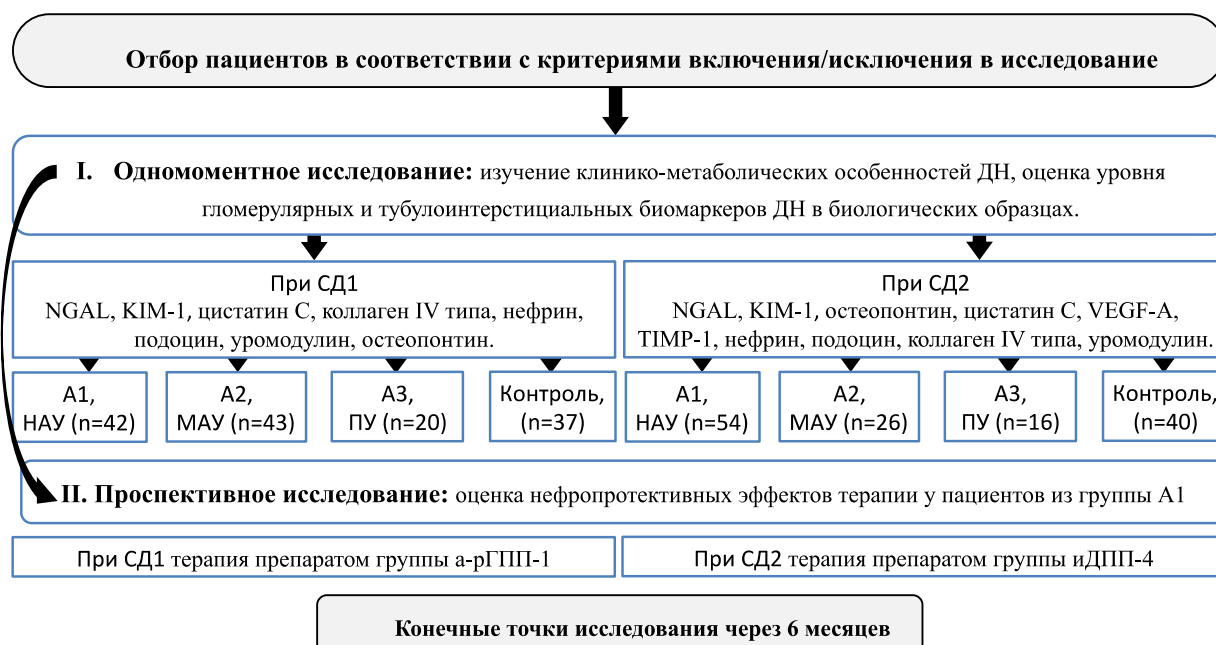


Рисунок 3. Дизайн исследования протеомных маркеров поражения почек при СД.

Для выделения панели доклинической диагностики был разработан алгоритм оценки диагностической значимости потенциальных биомаркеров ХБП у пациентов с СД, включающий следующие этапы: 1) оценку уровня биомаркеров в крови и моче у пациентов с СД по сравнению с контролем; 2) корреляционный анализ с традиционными тестами (АУ, СКФ); 3) оценку чувствительности и специфичности биомаркера по сравнению с АУ и соотношением альбумин/креатинин (АК); 4) определение диагностического порога отсечения cut-off для диагностики ХБП (N vs патология); 5) выделение комбинации биомаркеров с максимальными показателями диагностической специфичности (ДС) и чувствительности (ДЧ).

Уровень АУ и протеомные биомаркеры определялись в разовой утренней порции мочи: АУ - иммунотурбидиметрическим методом, протеомные маркеры - иммуноферментным методом в лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, полное описание методики представлено в диссертации.

Анализ влияния терапии препаратами иДПП-4 по сравнению с препаратами СМ на риск развития ХБП в реальной клинической практике

Сравнительный анализ пациентов на комбинированной ССТ был выполнен ретроспективно за период 2010-2018 гг. Объектом исследования являлась деперсонифицированная база данных регистра СД, суммарно включено 60250 пациентов с СД2, которым в качестве второго ССП после метформина инициирована терапия иДПП-4 или СМ. Частота осложнений регистрировалась по отметке о развитии осложнения с указанием года развития в графе соответствующего раздела регистра. Дизайн исследования представлен на рис. 4.

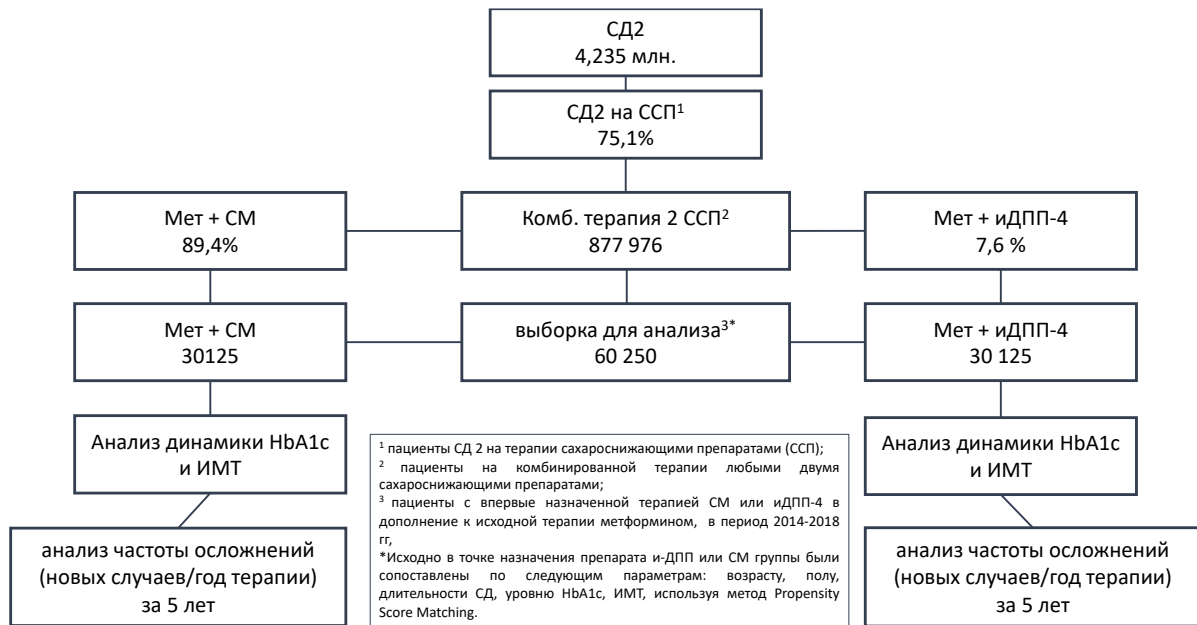


Рисунок 4. Схема формирования групп сравнения на терапии иДПП-4 с метформином (иДПП-4 + Мет) и препаратами СМ с метформином (СМ + Мет).

Статистический анализ осуществлялся с использованием прикладных программ MS Excel версии 14.5.0., Stata 11 (StataCorp LP, США), STATISTICA 13 (StatSoft, США), MedCalc 18.2.1 (MedCalc Software, Бельгия) и SPSS 26 (IBM, США). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Стьюдента (t-тест) для признаков, соответствующих закону нормального распределения, и критерия Манна-Уитни (U-тест) для признаков, не соответствующих закону нормального распределения. Сравнение трёх и более независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскала-Уоллиса, апостериорный анализ выполнялся с помощью критерия Данна. При сравнении двух зависимых групп (до и после лечения) для количественных данных, не соответствующих закону нормального распределения, использовался W-критерий Вилкоксона. Частоты качественных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и точного двустороннего критерия Фишера.

Для исследования взаимосвязи между признаками использовался метод корреляционного анализа Спирмена. Для прогнозирования риска развития ХБП использовали метод пошагового логистического регрессионного анализа.

Для оценки диагностической точности отдельных предикторов и расчет их пороговых значений использовали ROC-анализ. Анализировали следующие параметры: площадь под ROC-кривой (AUC), диагностическую чувствительность (ДЧ) и диагностическую специфичность (ДС). Критический уровень статистической значимости для всех проверяемых гипотез был принят равным 0,05 ($p < 0,05$). Подробное описание статистических методов представлено в тексте диссертации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Блок 1. Эпидемиологические характеристики ХБП

Распространённость ХБП у пациентов с СД в РФ. Общая численность лиц

с ХБП (всех стадий) в популяции пациентов с СД в РФ по данным репортирования осложнения в регистр на период окончания 2018 г. составила 569925 человек: при СД1 - 56488 (22,1%), при СД2 – 513437 (12,1%). Отмечалось увеличение распространённости ХБП у пациентов с СД в РФ в динамике 2013 – 2018 гг. при СД1 на 2,9% (с 19,2% до 22,1%); при СД2 на 7,1% (с 5,0% до 12,1%) (рис.5). При анализе динамики распространённости поражения почек в данный период следует учитывать переход от классической оценки по уровню АУ к учету СКФ с расширением критериев диагностики для верификации ХБП. При анализе распространённости ХБП по возрастным группам выявлено, что основной вклад в увеличение частоты осложнения отмечался за счет группы взрослых пациентов.

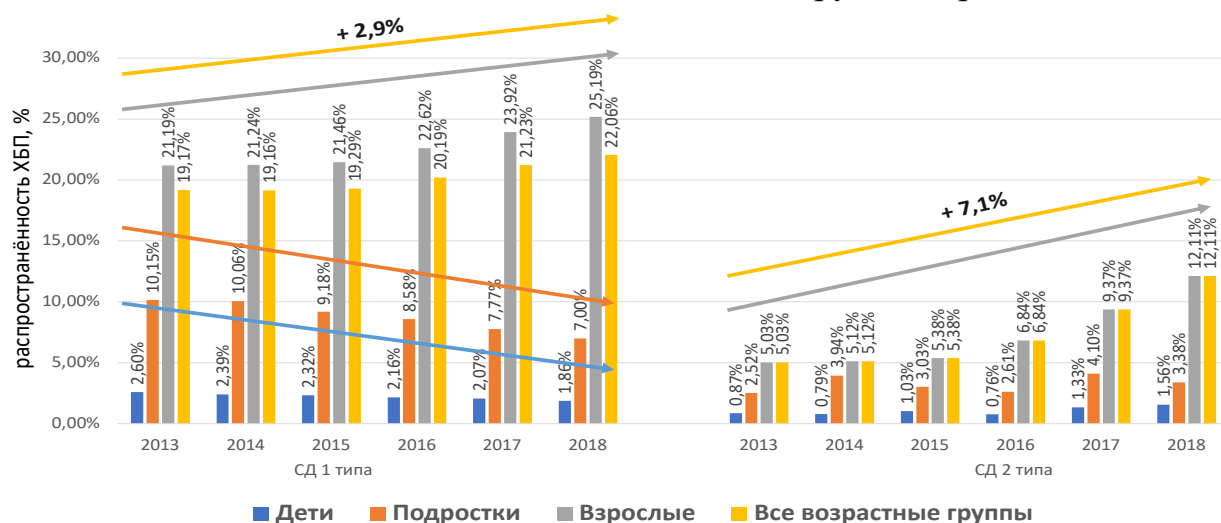


Рисунок 5. Распространенность ХБП у пациентов с СД в возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013 - 2018 гг.

Заболеваемость ХБП у пациентов с СД в РФ (частота новых случаев/год)

также возросла в динамике 2013 – 2018 гг.: при СД1 с 1,1% до 3,4%, при СД2 с 0,5% до 4,5% (рис. 6).

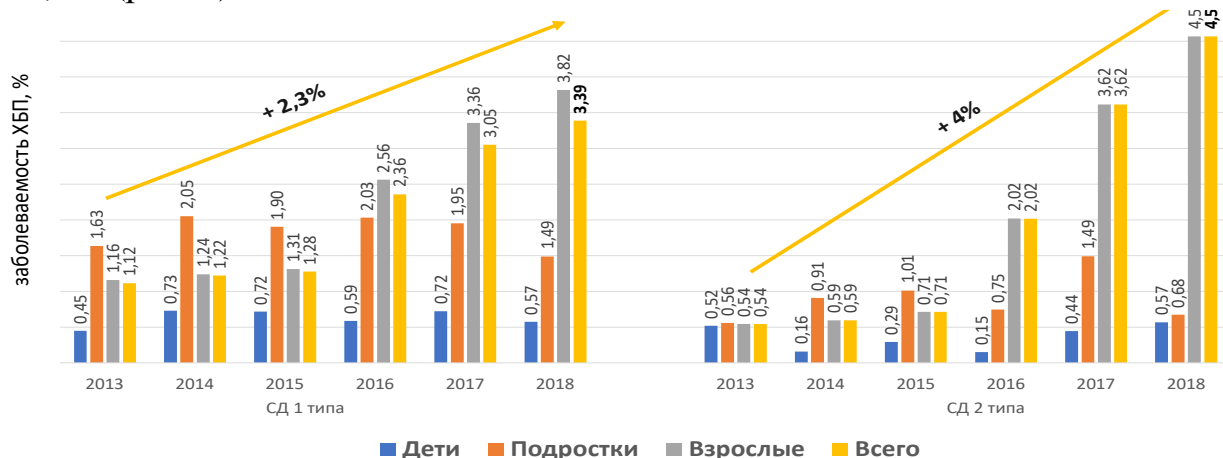


Рисунок 6. Заболеваемость ХБП у пациентов с СД в возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013 - 2018 гг.

При общем росте распространенности ХБП анализ распределения по стадиям у взрослых пациентов с СД в динамике 2013-2018 гг. показал увеличение доли пациентов с нормоальбуминурической стадией ХБП А1 (при СД1 с 9% до 41%, при СД2 с 10% до 74%) (рис. 7) и значительное снижение макроальбуминурии (А3) - при СД1 с 38% до 23%, при СД2 с 39% до 9% (рис. 7) и терминальной стадии ХБП (С5) - при СД1 с 31% до 11%, при СД2 с 26% до 2% (рис. 8), что указывает на улучшение диагностики осложнения и эффективности мер профилактики.



Рисунок 7. Соотношение различных стадий ХБП по АУ и СКФ (А1-А3 и С1-С5) в динамике 2013-2018 гг. у взрослых пациентов с СД.

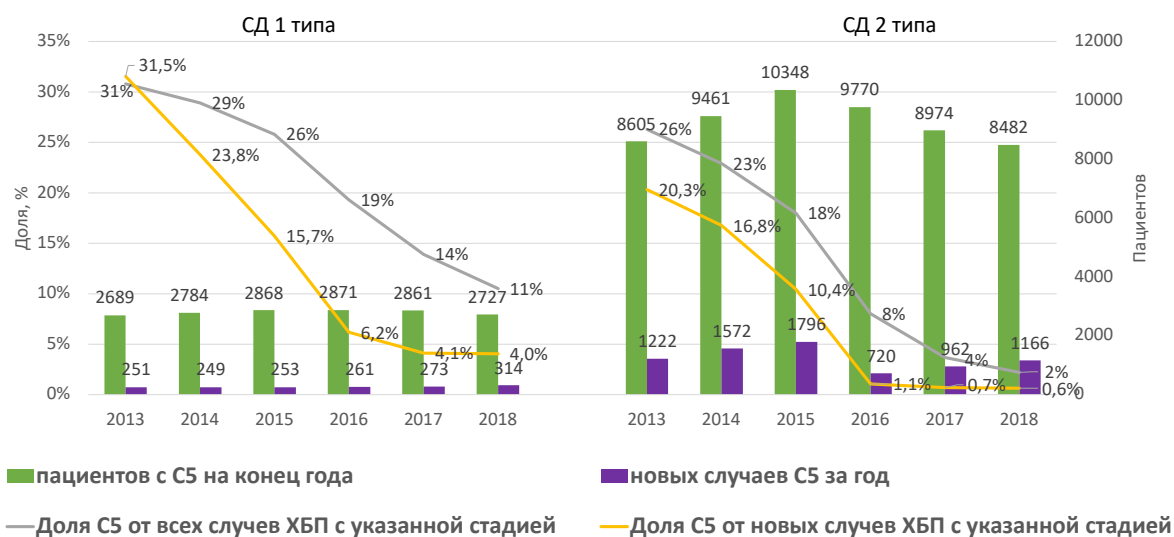


Рисунок 8. Распространенность ХБП в терминальной стадии (С5) у взрослых пациентов с СД в динамике 2013–2018 гг.

Смертность у пациентов с СД в РФ. В динамике 2013-2018гг вклад тХБП в структуру смертности при СД1 составил: 6,1-5,9%, при СД2: 1,2-1,8% (рис. 9).

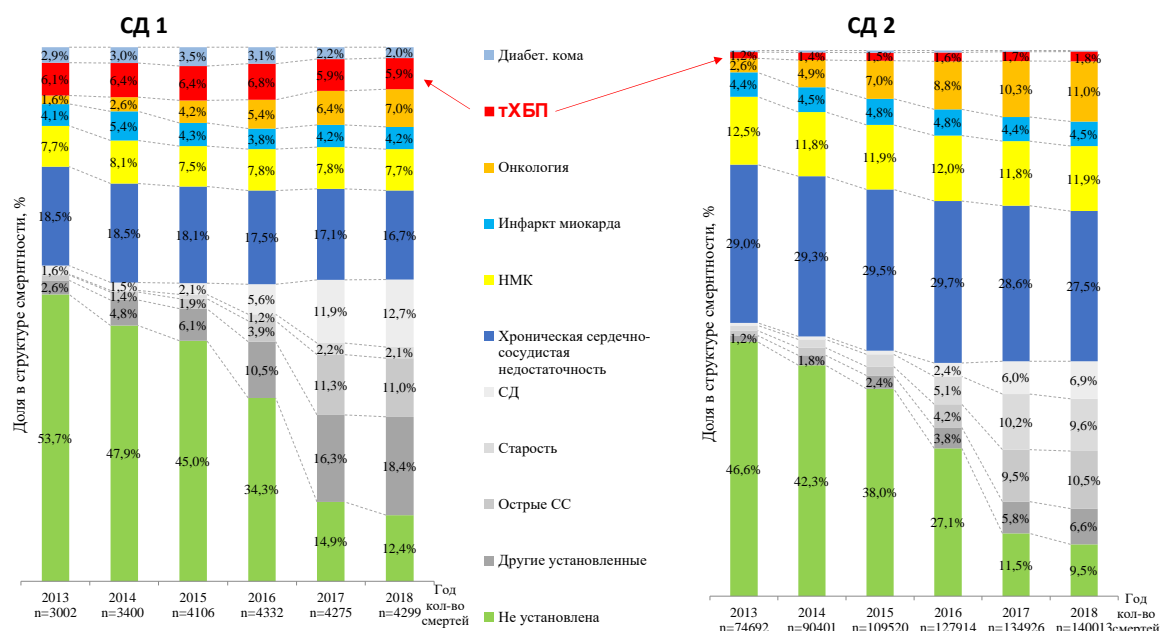


Рисунок 9. Динамика структуры причин смерти при СД, 2013-2018 гг.

Анализ риска смерти (отношение шансов, ОШ).

Количество умерших пациентов в 2018 г. составило 69751, из них в группе контроля (без диабетических осложнений) - 1,96% (50093 из 2553043), в группе с ХБП - 3,37% (19658 из 583189).

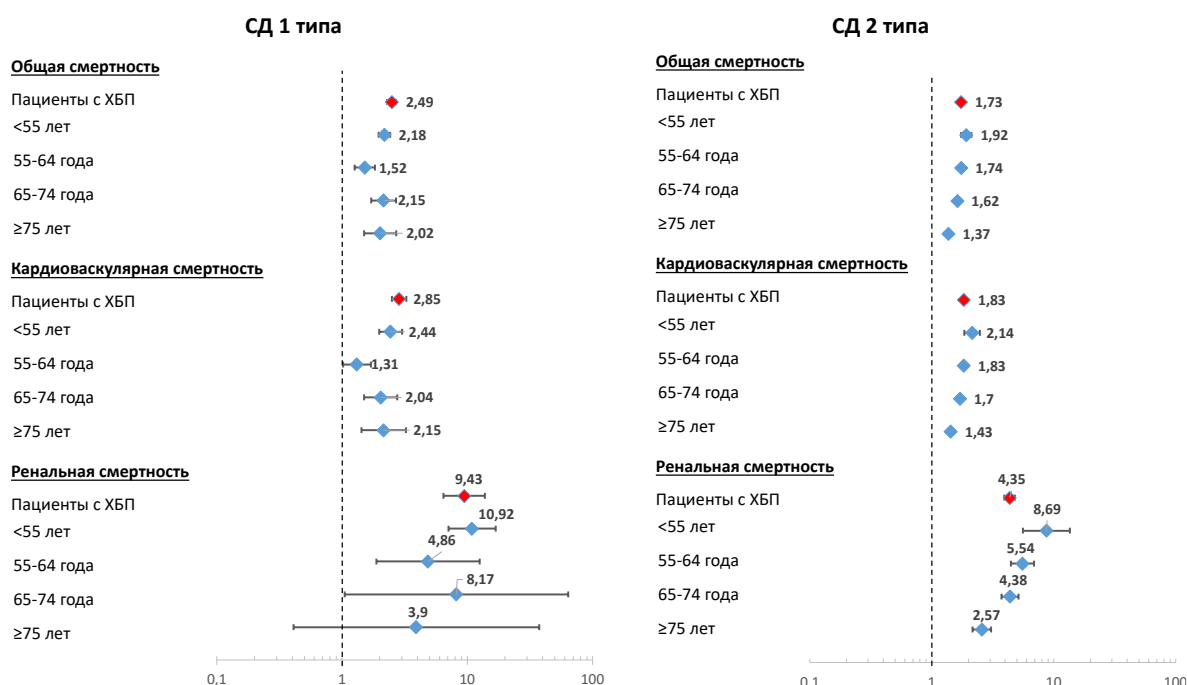


Рисунок 10. Показатели риска общей, СС и ренальной смертности у пациентов с СД1 и СД2 в различных возрастных группах (ОШ, ДИ).

Установлено, что наличие ХБП повышает риск смерти во всех возрастных группах. У пациентов с ХБП при обоих типах СД отмечалось повышение рисков смертности от всех проанализированных причин (рис. 10): общей смертности в 2,49 раза при СД1, ОШ=2,49 (95% ДИ 2,29 – 2,70, $p<0,001$), при СД2 в 1,73 раза, ОШ=1,73 (95% ДИ 1,71–1,75, $p<0,001$); риска СС смерти - в 2,85 раза при СД1, ОШ

2,85 (95% ДИ 2,50 – 3,26, $p < 0,001$), при СД2 в 1,83 раза, ОШ 1,83 (95% ДИ 1,80–1,86, $p < 0,001$); риска ренальной смерти при СД1 в 9,43 раза, ОШ 9,43 (95% ДИ 6,45 – 13,80, $p < 0,001$), при СД2 в 4,35 раза, ОШ 4,35 (95% ДИ 3,93 – 4,81, $p < 0,001$).

Анализ ХБП в зависимости от возраста и длительности СД отмечено увеличение среднего возраста дебюта ХБП у лиц с СД1 на 3,8 года до 28 лет (в 2013 г. – 24,2), с СД2 – на 3 года до 59,7 лет (в 2013 г. – 56,7 лет). Средняя длительность СД1 до развития ХБП возросла с 11,8 до 14,2 лет, длительность СД2 до момента диагностики ХБП снизилась с 7,7 до 7,4 лет. Распространённость ХБП в зависимости от длительности течения СД увеличивается в 12,5 раз до 51,1% при длительности СД1 > 30 лет; у пациентов в дебюте СД2 частота ХБП 9,2%, при длительности СД2 > 30 лет возрастает в 2,5 раза до 23,2%.

Уровень контроля углеводного обмена у пациентов с наличием и отсутствием ХБП. Выполнен одномоментный срез на период 2018 г. Средний уровень HbA1c у пациентов с СД1 с наличием ХБП составил 7,6%, у пациентов с отсутствием осложнения – 7,7%, при СД2 – 7,2% и 7,0%, соответственно. Доля пациентов с достижением целевых параметров ($HbA1c < 7\%$) была выше у пациентов в отсутствии ХБП, чем у пациентов с ХБП (39,6% и 37,5% при СД1; 52% и 46,6% при СД2). При СД2 статистическая значимость различий между группами отмечалась для всех диапазонов HbA1c (табл. 5).

Таблица 5. Распределение по диапазонам HbA1c в зависимости от наличия/отсутствия ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа.

HbA1c, %	Есть ХБП	Нет ХБП	p,	Есть ХБП	Нет ХБП	p
	СД 1 типа			СД 2 типа		
Количество	6 690	18 508		65 202	316 127	
< 7	37,53%	39,65%	0,003	46,64%	52,03%	$< 0,001$
7 - 7,9	29,22%	28,45%	0,229	30,22%	31,80%	$< 0,001$
8 - 8,9	14,65%	12,81%	$< 0,001$	11,53%	8,87%	$< 0,001$
> 9	18,59%	19,10%	0,367	11,61%	7,30%	$< 0,001$

Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с наличием и отсутствием ХБП.

Средний ИМТ у пациентов с ХБП составил при СД1 25,3 кг/м², при СД2 31,9 кг/м², в то время как у пациентов без ХБП: при СД1 – 23,3 кг/м², при СД2 – 31,6 кг/м². Доля пациентов с нормальной массой тела была статистически значимо выше в группе без ХБП при обоих типах СД, и напротив, в группе с ХБП была большая доля пациентов с избыточной массой тела и с ожирением при СД1, с ожирением II и III степени при СД2 (табл. 6).

Таблица 6. Распределение по диапазонам ИМТ в зависимости от наличия/отсутствия ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа.

ИМТ, кг/м ²	Есть ХБП	Нет ХБП	p,	Есть ХБП	Нет ХБП	p
	СД 1 типа			СД 2 типа		
Количество	6334	17360		62726	298940	
< 25	53,77%	66,99%	$< 0,001$	8,68%	9,07%	0,002

25 - 29	30,91%	23,96%	<0,001	31,05%	33,42%	<0,001
30 - 34	12,11%	7,06%	<0,001	34,74%	34,34%	0,051
35 - 39	2,37%	1,50%	<0,001	16,96%	15,64%	<0,001
> 40	0,84%	0,49%	0,002	8,57%	7,54%	<0,001

Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 с наличием и отсутствием

ХБП. При развитии ХБП по сравнению с пациентами без ХБП выявлены статистически значимые изменения структуры ССТ при СД2: снижение назначений традиционных пероральных ССП - метформина и СМ; более частое назначение инсулинотерапии и новых групп препаратов, а именно иДПП-4 и ингибиторов натрий-глюкозных транспортеров 2 типа (иНГЛТ2) (табл. 7).

Таблица 7. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 с наличием и отсутствием ХБП в 2018г.

ССТ у пациентов с СД2	Есть ХБП	Нет ХБП	p, критерий χ^2
Метформин	63,8%	66,5%	< 0,001
СМ	46,9%	47,9%	< 0,001
иДПП-4	7,6%	4,8%	< 0,001
иНГЛТ-2	2,1%	1,1%	< 0,001
арГПП-1	0,1%	0,1%	н/д
Инсулины (любые виды терапии)	35,7%	16,1%	< 0,001
Базис-болюсный режим	18,6%	7,6%	< 0,001
Режим базал плюс	11,4%	6,1%	< 0,001

Блок 2. Анализ предикторов и калькулятор риска ХБП

Анализ предикторов ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа выполнялся на основе данных ретроспективного 5ти-летнего исследования динамики СКФ в 4х параллельных группах: А, В, С, D (рис. 1). Исходно группы с полярными фенотипами (группа В=норма, группа D=ХБП) статистически значимо не различались по параметрам функционального состояния почек. Темп ежегодного снижения СКФ в группе ХБП (группа D) составил при СД1 -11 мл/год, при СД2 - 9,6 мл/год при показателях в пределах нормы возрастной динамики - в группе «В», не развившей ХБП. При этом в обеих группах была высока доля нормоальбуминурического фенотипа как исходно - 48% и 62% при СД 1 и 2 типа, соответственно, так и в динамике через 5 лет - в группе ХБП сохранили нормоальбуминурический статус - 47% и 68%, в группе без ХБП - 85% и 90% пациентов при СД 1 и 2 типа, соответственно.

При однофакторном регрессионном анализе были определены следующие независимые предикторы, повышающие риски развития ХБП при СД1 и СД2, соответственно: женский пол - в 2,77 и 8,96 раз, возраст (на каждый 1 год жизни) - в 1,07 и 1,13 раза, возраст дебюта СД (на 1 год) – в 1,02 и 1,08 раза, длительность СД (на каждые 5 лет) - в 1,46 и 1,49 раза; уровень HbA1c > 7% - в 1,6 и 1,4 раза; повышение ИМТ (на 1 кг/м²) - в 1,09 и 1,12 раз;

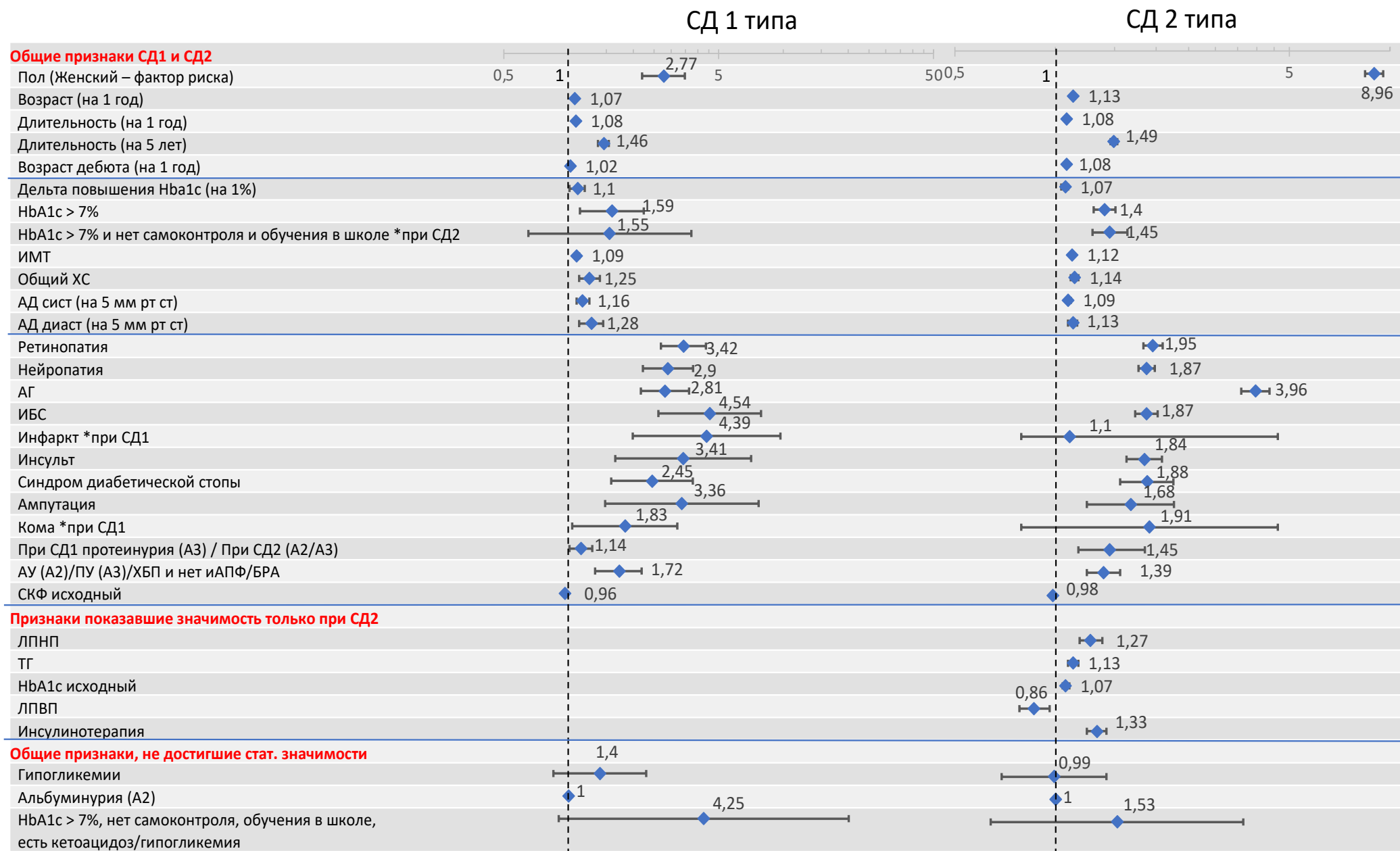


Рисунок 11. Значения отношения шансов (ОШ) предикторов развития ХБП при СД 1 и 2 типа.

повышение САД (на 5 мм рт ст) – в 1,16 и 1,28 раз, ДАД (на 5 мм рт ст) – в 1,09 и 1,13 раза, наличие АГ – в 2,81 и 3,96 раза, повышение общего холестерина - в 1,25 и 1,14 раза (рис.11). Достоверно повышали риск развития ХБП наличие ассоциированных микро- и макрососудистых осложнений (ретинопатии, нейропатии, ИБС, инфаркта синдрома диабетической стопы и ампутаций (рис.11), что указывает на общие механизмы поражения почек и СС системы в рамках патологического сердечно-сосудистого континуума.

В отношении параметров функционального состояния почек с повышением риска ХБП было связано повышение экскреции белка уровня А3 при СД1, при СД2 – уровня А2 или А3, значимую роль играл фактор повышения АУ при отсутствии терапии иАПФ или БРА, что повышало риск ХБП в 1,72 и 1,39 раза, соответственно. При этом более высокий уровень СКФ (в рамках нормального диапазона) был фактором снижения риска ХБП на 4 и 2%, соответственно (рис.11). У пациентов с СД2 дополнительными факторами риска ХБП были уровень ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов, наличие инсулинотерапии (по сравнению с ее отсутствием) (рис.11), что можно рассматривать в качестве критерия тяжести пациентов. Интересно отметить, что АУ уровня А2 не показала статистической значимости в качестве самостоятельного предиктора ХБП, что может быть связано с частым нормоальбуминурическим фенотипом ХБП (рис.11).

Многофакторный анализ предикторов ХБП

При СД1 в анализ были включены 16 факторов, показавших значимость на первом этапе. В результате пошагового логистического регрессионного анализа (шаг 3) была отобрана модель с лучшими операционными характеристиками, включившая 6 факторов, из которых 5 сохраняли статистическую значимость в составе модели: женский пол, возраст, ИМТ, наличие в анамнезе ИМ и ДР (рис. 12).

Шаг 3 ^а	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
Пол (Женский - фактор риска)	1,182	0,133	79,181	1	0,000	3,260	2,513	4,229
Возраст	0,063	0,006	118,700	1	0,000	1,065	1,053	1,077
ИМ	1,148	0,470	5,963	1	0,015	3,153	1,254	7,923
Кома	0,617	0,329	3,504	1	0,061	1,853	0,971	3,534
ДР	0,903	0,135	44,602	1	0,000	2,468	1,893	3,217
ИМТ	0,040	0,013	9,396	1	0,002	1,040	1,014	1,067
Константа	-7,079	0,364	378,521	1	0,000	0,001		

Рисунок 12. Модель развития ХБП при СД1

Уравнение модели:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -7,079 + 1,182 * x_{\text{Пол}} + 0,063 * x_{\text{Возраст}} + 1,148 * x_{\text{Инфаркт}} + 0,617 * x_{\text{Кома}} + 0,903 * x_{\text{Ретинопатия}} + 0,040 * x_{\text{ИМТ}}.$$

Модель статистически значима ($p < 0,001$, χ^2). Операционные характеристики логистической регрессионной модели: ДЧ = 7% (5% - 9%), ДС = 100% (100%-100%), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) = 72% (53% - 87%), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) = 94% (94%-94%).

При СД2 были значимы 11 факторов: что отражает практически все значимые механизмы, участвующие в поражении почек: возрастные, половые, связанные с нарушением липидного и углеводного обмена, ожирением (рис. 13). Это еще раз подчеркивает гетерогенность поражения почек при этом типе СД и ассоциацию ХБП с сосудистыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями с общей природой системного воспаления - онкологической патологией. Факторы риска: женский пол, возраст, общий холестерин, ИМТ, HbA1c, уровень СКФ, наличие диабетической нейропатии, ретинопатии, инсульта, ампутации, онкологии в анамнезе.

Переменные в уравнении									
		В	Среднеквадратичная	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (B)	интервал для EXP(B)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 6 ^a	Пол (Женский - фактор риска)	1,983	0,056	1263,993	1	0,000	7,266	6,514	8,106
	Возраст	0,125	0,004	1106,782	1	0,000	1,133	1,125	1,142
	СКФ	0,012	0,003	22,818	1	0,000	1,013	1,007	1,018
	Нейропатия	0,467	0,056	69,371	1	0,000	1,595	1,429	1,781
	Инсульт	0,476	0,119	15,935	1	0,000	1,610	1,274	2,034
	Ампутация	0,811	0,279	8,429	1	0,004	2,250	1,301	3,890
	Ретинопатия	0,367	0,068	29,007	1	0,000	1,443	1,263	1,649
	Онкология	0,909	0,430	4,476	1	0,034	2,483	1,069	5,764
	Общий холестерин	0,135	0,024	32,038	1	0,000	1,145	1,092	1,200
	ИМТ	0,061	0,005	182,323	1	0,000	1,063	1,054	1,073
	HbA1c	0,049	0,016	9,417	1	0,002	1,050	1,018	1,084
	Константа	-13,994	0,441	1007,682	1	0,000	0,000		

Рисунок 13. Модель развития ХБП при СД2

Уравнение модели:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -13,994 + 1,983 * x_{\text{Пол}} + 0,125 * x_{\text{Возраст}} + 0,061 * x_{\text{ИМТ}} + 0,049 * x_{\text{HbA1c}} +$$

$$0,135 * x_{\text{Общий ХС}} + 0,012 * x_{\text{СКФ}} + 0,367 * x_{\text{Ретинопатия}} + 0,467 * x_{\text{Нейропатия}} +$$

$$0,476 * x_{\text{Инсульт}} + 0,811 * x_{\text{Ампутация}} + 0,909 * x_{\text{Онкология}}.$$

Модель статистически значима ($p < 0,001$, χ^2). Операционные характеристики ДЧ = 61% (60% - 62%), ДС = 89% (89%-90%), ПЦПР = 70% (69% - 72%), ПЦОР = 85% (84%-85%).

Для количественных признаков, показавших статистическую значимость в моделях, был проведён ROC-анализ для оценки пороговых значений риска. Отрезная точка выбиралась по критерию Юдена, в соответствии с максимальной суммой значений ДС и ДЧ. Пороговые значения повышения риска ХБП при СД1:

возраст > 46,5 лет - в 5,3 раза, ИМТ ≥ 26 кг/м² - в 2,5 раза; при СД2: возраст > 59,5 лет в 4,5 раз, ИМТ > 32,7 кг/м² - в 3,3 раза, HbA1c > 7,3% в 1,6 раз, общий холестерин > 5,2 ммоль/л в 1,3 раза (табл. 8).

Таблица 8. Пороговые значения для количественных предикторов ХБП при СД 1 и 2 типа.

Предиктор	Значение отрезной точки	ОШ, 95%ДИ	p
СД 1 типа			
Возраст, лет	46,5	5,27 [4,15; 6,68]	<0,001
ИМТ,	26	2,53 [1,99; 3,23]	<0,001
СД 2 типа			
Возраст, лет	59,5	4,48 [4,24; 4,73]	<0,001
ИМТ кг/м ²	32,7	3,26 [3,08; 3,45]	<0,001
HbA1c, %	7,3	1,55 [1,44; 1,67]	<0,001
Общий ХС, ммоль/л	5,2	1,26 [1,20; 1,33]	<0,001

На основании факторов, показавших значимость в моделях, разработан калькулятор прогноза развития ХБП у пациентов с СД на базе МО Excel. При вводе в калькулятор значений для факторов, показавших значимость в модели для каждого из типов СД, автоматически рассчитывается индивидуальный риск развития ХБП (в %), со сроком прогноза - 5 лет. Высокий риск развития ХБП при результате от 50% до 100%, средний - от 25% до 50%, низкий - менее 25%. Клинический пример представлен на рисунке 14.

Пол	Мужской	Пол	Женский
Возраст, года	72	Возраст, года	72
ИМТ, кг/м ²	32.00	ИМТ, кг/м ²	32.00
HbA1c, %	7.90	HbA1c, %	7.90
СКФ, мл/мин/м ²	86.00	СКФ, мл/мин/м ²	86.00
Общий ХС, ммоль/л	4.20	Общий ХС, ммоль/л	4.20
АНАМНЕЗ		АНАМНЕЗ	
Нейропатия	Есть	Нейропатия	Есть
Ретинопатия	Есть	Ретинопатия	Есть
Ампутация	Нет	Ампутация	Нет
Инсульт	Нет	Инсульт	Нет
Онкология	Нет	Онкология	Нет
ПРОГНОЗ	У пациента разовьётся ХБП через 5 лет с вероятностью 44%, средний риск	ПРОГНОЗ	У пациента разовьётся ХБП через 5 лет с вероятностью 85%, высокий риск

Рисунок 14. Интерфейс калькулятора прогноза развития ХБП, клинический пример при СД2.

Блок 3. Генетические маркеры развития ХБП у пациентов СД 1 и 2 типа

При СД1 достоверную ассоциацию с развитием ХБП при СД1 типа показали полиморфные маркеры 4 генов: гена *ACE*, гена *NOS3* и 2 гена аполипопротеинов В и Е. Для каждого маркера были определены аллели и генотипы, повышающие риск ХБП: генотип *DD* гена *ACE* в 1,17 раз, генотип *4a/4b* гена *NOS3* в 3,61 раз, генотип *II* гена *APOB* в 2,11 раз, генотип *E3/E3* гена *APOE* в 2,16 раз; и протективные детерминанты, соответственно: генотип *4b/4b* гена *NOS3*, генотип *II* гена *ACE*,

генотип *DD* гена *APOB* (рис. 15). Статистически различий в распределении аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *LPL*, *CMA1*, *AGT*, *AT2R1*, маркера *Glu298Asp* гена *NOS3* при СД1 не выявлено.

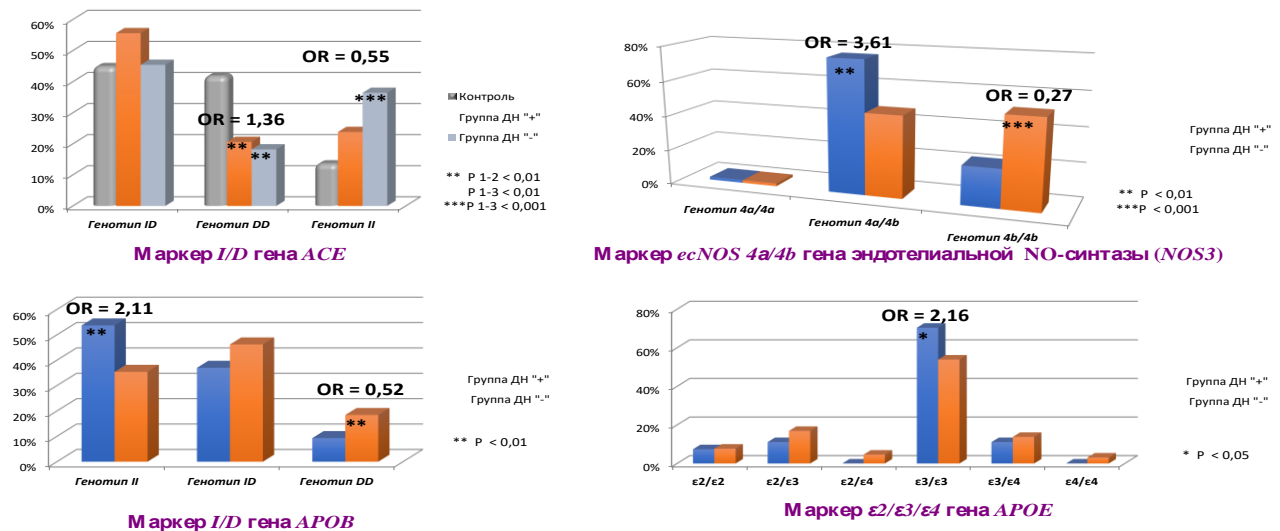


Рисунок 15. Маркеры генов с достоверной ассоциацией развития ХБП при СД1.

При СД2 из комплекса 9-ти изученных полиморфных маркеров статистически значимая ассоциация риска ХБП выявлена с полиморфными маркерами 4х генов-кандидатов: из них 2 маркера были общими с СД1 – генов *NOS3* и *APOB*; а также показали значимость маркеры генов *KCNJ11* и *TCF7L2*, регулирующих секрецию инсулина и воспаление; определены их генотипы риска и протективные детерминанты (рис. 16), что позволило сформировать диагностическую панель информативных генетических маркеров развития ХБП при СД2. Значимой ассоциации полиморфных маркеров генов *ACE*, *APOE*, *SLC30A8*, *PPARG2* с риском ХБП при СД2 не выявлено.

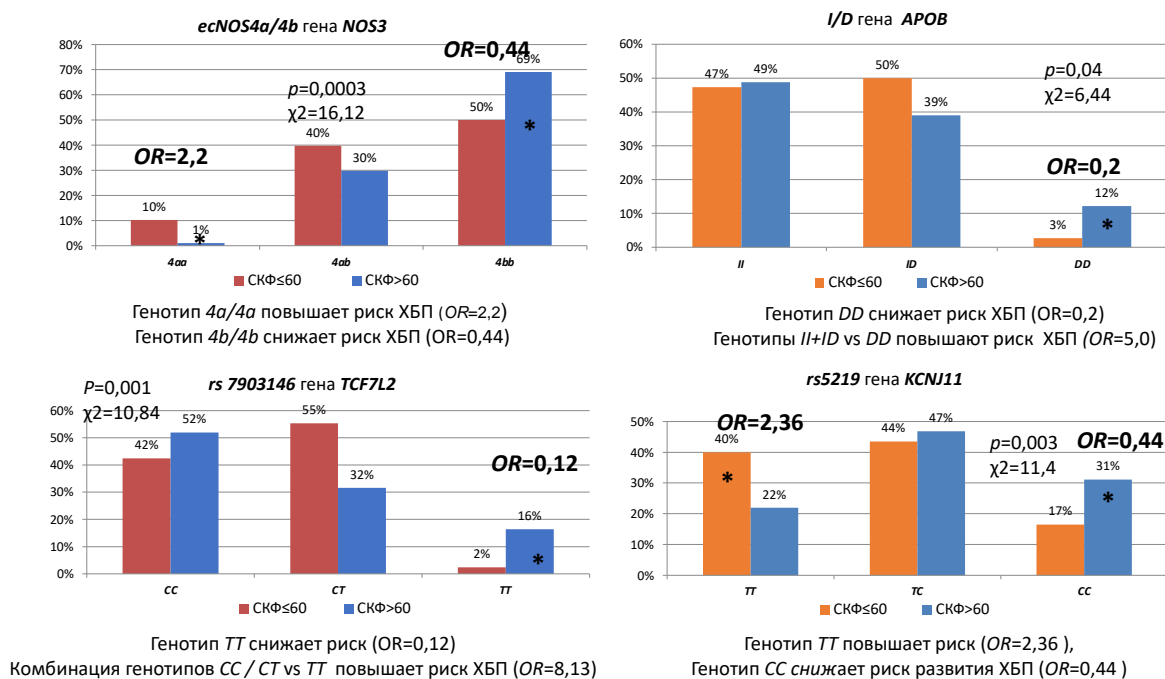


Рисунок 16. Маркеры генов с достоверной ассоциацией развития ХБП при СД2

Блок 4. Протеомные биомаркеры ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа

Одномоментное исследование протеомных маркеров поражения почек.

На первом этапе установлено, что изменение (повышение или снижение) биомаркеров развивается на стадии А1 и прогрессирует по мере увеличения уровня АУ. При этом были выделены маркеры, которые имели статистически значимые различия на стадии А1 по сравнению со здоровым контролем: при СД1 достоверные различия показали 7 биомаркеров: 5 мочевых (нефрин, подоцин, коллаген IV типа, уромодулин, цистатин С мочи) и 2 плазменных (цистатин С и остеопонтин) (рис. 17); при СД2 были значимы 6 биомаркеров: 4 мочевых (нефрин, NGAL, цистатин С, уромодулин в моче) и 2 плазменных (цистатин С плазмы и VEGF-A) (рис. 18).

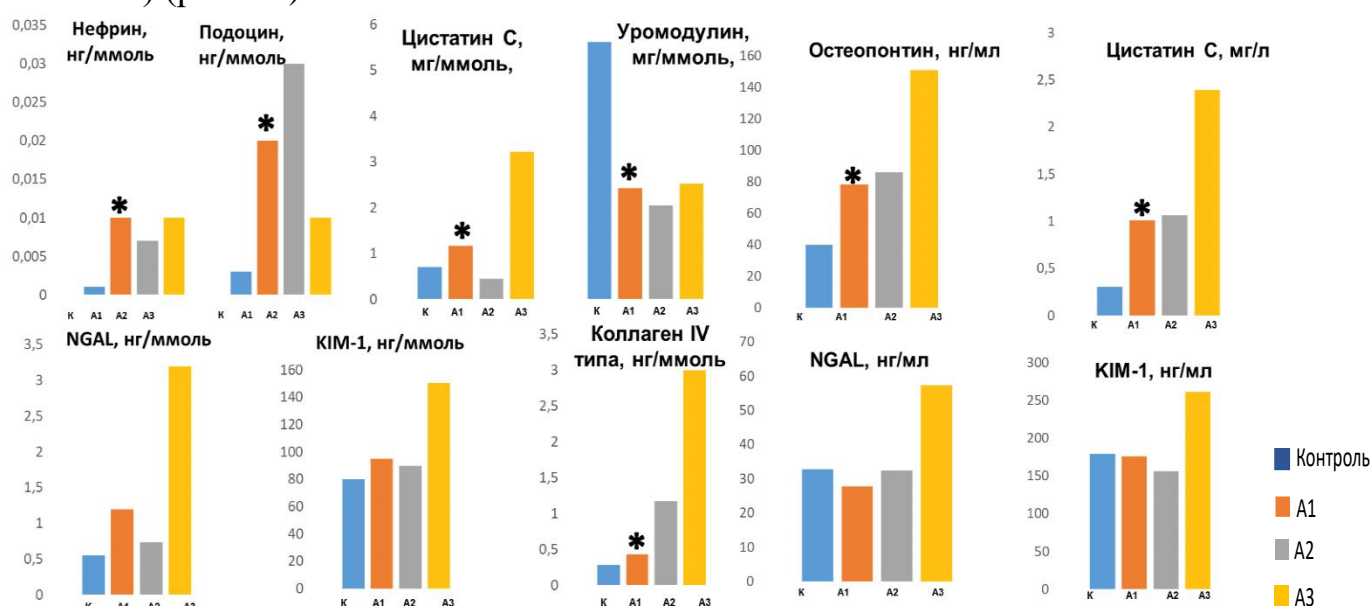


Рисунок 17. Уровень биомаркеров в крови и моче у пациентов с СД1 по сравнению с контролем. * - статистически значимое отличие группы контроля от А1.

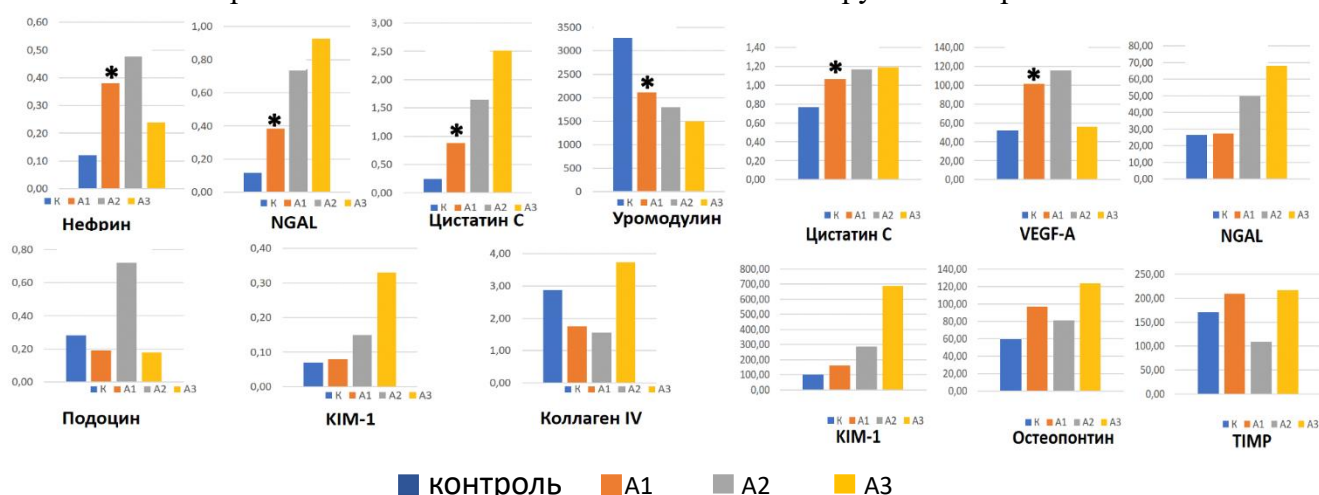


Рисунок 18. Уровень биомаркеров в крови и моче у пациентов с СД2 по сравнению с контролем. * - статистически значимое различие А1 от группы здорового контроля.

На 2 этапе статистически значимые корреляционные связи с традиционными маркерами ХБП получены при СД1 у 7 маркеров, показавших диагностическую значимость на 1 этапе: с уровнем СКФ – подоцин, $r=-0,44$; уромодулин, $r = 0,49$; цистатин С мочи и плазмы $r= -0,50$ и $r=-0,45$, соответственно; коллаген IV, $r= -0,55$; с уровнем АУ – нефрин, $r =0,3$; остеопонтин, $r =0,25$. При СД2 - у 5 из 6 маркеров: с уровнем СКФ – уромодулин, $r =0,28$; цистатин С, $r=0,57$; с уровнем АУ - цистатин С мочи, $r =0,3$; нефрин, $r =0,49$; NGAL, $r=0,453$. При СД2 маркер VEGF-A не показал значимых корреляций и был исключен из дальнейшего анализа.

Следующим этапом диагностического поиска было выполнение ROC-анализа, который позволил установить маркеры, более чувствительные и специфичные маркеры по сравнению с АУ и А/К в соответствии с большими значениями площади под ROC-кривой и индексом Юдена. На этом этапе были исключены биомаркеры с менее высокой ДС и ДЧ по сравнению с АУ. При СД1 исключены: коллаген IV типа, цистатин С мочи и уромодулин (рис. 19), при СД2 исключен уромодулин (рис. 20).

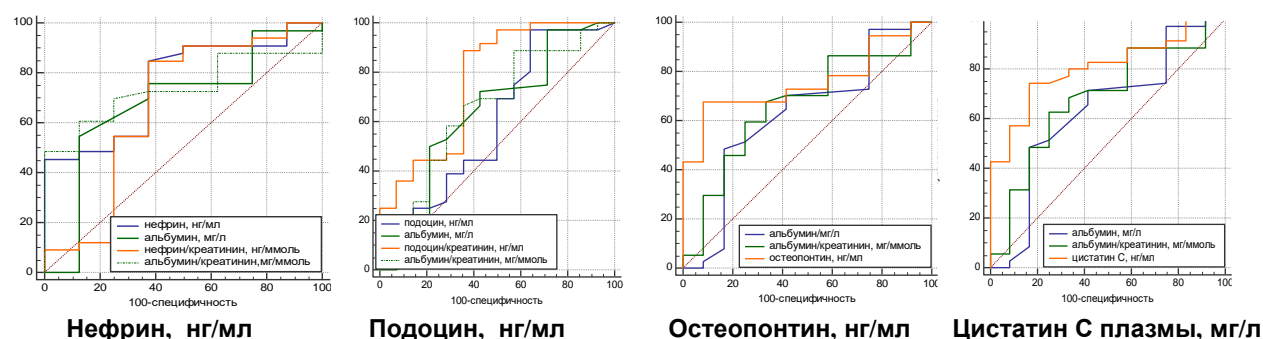


Рисунок 19. Оценка чувствительности и специфичности теста по сравнению с АУ (ROC-анализ), определение диагностического порога отсечения биомаркеров при СД1

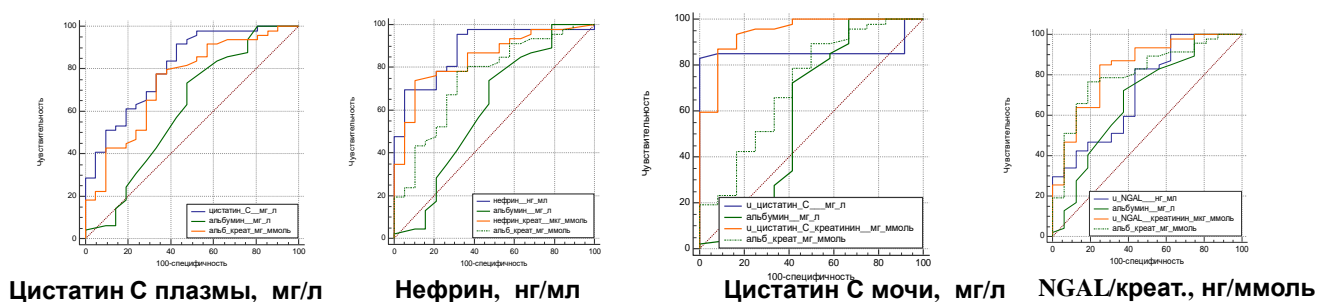


Рисунок 20. Оценка чувствительности и специфичности теста по сравнению с АУ (ROC-анализ), определение диагностического порога отсечения биомаркеров при СД2

Таким образом, посредством поэтапного отбора были определены наиболее значимые маркеры, которые предложены в качестве диагностической панели доклинической диагностики ХБП. Панель составили при СД1: 2 классических клубочковых маркера - нефрин и подоцин в моче, цистатин С плазмы, где его уровень отражает преимущественно гломерулярные повреждения и 1 тубулярный маркер – остеопонтин; при СД2 спектр маркеров включал 2 клубочковых маркера-нефрин и цистатин С плазмы и 2 тубулярных - NGAL и цистатин С в моче (рис. 21), что подчеркивает различия в патогенетических механизмах формирования ХБП при разных типах СД. Частота маркеров на стадии А1 в составе панели - 40% при СД1 и 26% при СД2, что определяет потенциальную группу риска.

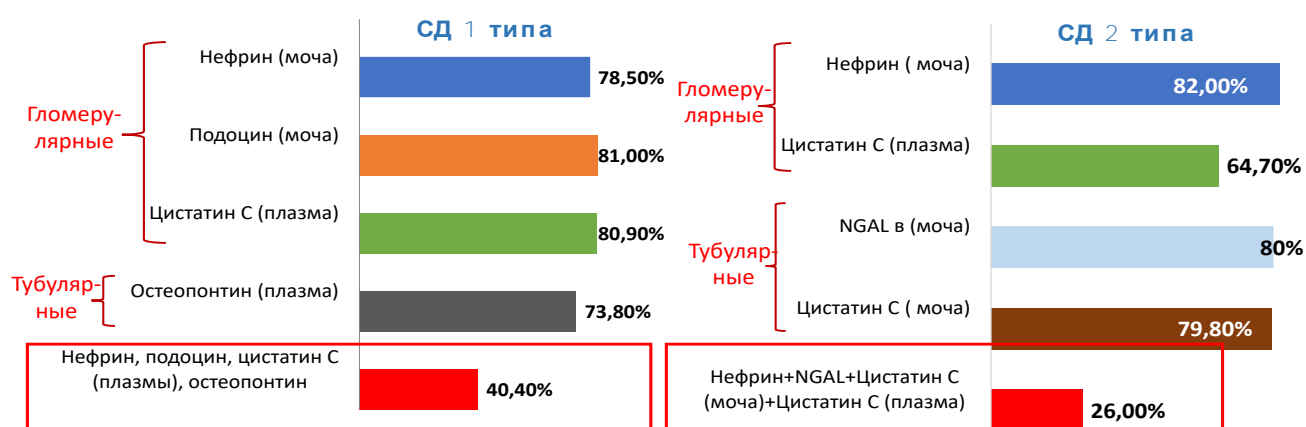


Рисунок 21. Диагностическая панель биомаркеров доклинической диагностики ХБП.

Проспективное исследование

Оценка динамики биомаркеров в проспективном исследовании показала, что ранние изменения маркеров почечной дисфункции на стадии А1 являются обратимыми при добавлении к терапии препаратов инкретинового ряда арГПП-1 (лираглутида) при СД1 и иДПП-4 (вилдаглиптина) при СД2. Учитывая, что в течение исследования уровень контроля гликемии значимо не менялся, можно предположить независимое нефропротективное воздействие указанных препаратов. При СД1: межгрупповые различия были статистически значимы для 2 маркеров: остеопонтина ($p < 0,001$) и цистатина С плазмы ($p = 0,01$), снижение экскреции нефрина с пограничной значимостью. При СД2: в группе иДПП-4 уровень маркеров был стабильным или снижался, в то время как в группе стандартной терапии отмечалось дальнейшее повышение уровня маркеров, межгрупповые различия достигали значимости у нефрина, подоцина и NGAL (табл. 9).

Таблица 9. Динамика уровня мочевых биомаркеров до и через 6 мес. терапии арГПП-1 у пациентов с СД 1 и иДПП-4 у пациентов с СД 2 типа.

Параметр	Группа контроля	Группа терапии	p
СД 1 (лираглутид 1,2 мг/сут)			
Подоцин/креатинин, нг/ммоль (моча)			
исходные данные	0,27 [0,18; 0,44]	0,31 [0,21; 0,56]	0,26
через 6 месяцев	0,44 [0,19; 0,90]	0,16 [0,11; 0,70]	0,06
p (Вилкоксона)	0,32	0,05	
Нефрин/креатинин, нг/ммоль (моча)			
исходные данные	0,13 [0,09; 0,15]	0,22 [0,19; 0,39]	0,59
через 6 месяцев	0,11 [0,09; 0,15]	0,09 [0,02; 0,0,7]	0,05
p (Вилкоксона)	0,83	0,02	
Цистатин С плазмы, мг/л			
исходные данные	1,27 [0,76; 1,46]	1,18 [0,78; 1,35]	0,66
через 6 месяцев	0,99 [0,95; 1,05]	0,27 [0,19; 0,81]	0,01
p (Вилкоксона)	0,71	0,02	
Остеопонтин, нг/мл (плазма)			
исходные данные	113,92 [75,50;161,54]	126,89 [45,38; 161,54]	0,69
через 6 месяцев	98,89 [74,16; 112,7]	38,20 [32,3; 41,23]	<0,001
p (Вилкоксона)	0,56	0,02	
СД 2 (вилдаглиптин 100 мг/сут)			
NGAL/креатинин, нг/ммоль			
исходные данные	0,39 [0,27;0,75]	0,53 [0,27;1,32]	0,175
через 6 месяцев	0,59 [0,35;1,57]	0,40 [0,18;0,56]	0,048
p (Вилкоксона)	0,109	0,023	
Цистатин С мочи, мг/л			
исходные данные	0,87 [0,28;1,64]	1,33 [0,71;2,26]	0,104
через 6 месяцев	2,30 [2,27;2,33]	1,45 [1,07;2,36]	0,520
p (Вилкоксона)	0,004	0,072	
Подоцин, нг/мл			
исходные данные	0,21 [0,13;0,71]	0,26 [0,15;0,46]	0,856
через 6 месяцев	0,97 [0,79;1,34]	0,26 [0,17;0,61]	<0,001
p (Вилкоксона)	<0,001	0,527	
Нефрин, нг/мл			
исходные данные	0,37 [0,18;0,89]	0,46 [0,31;0,66]	0,385
через 6 месяцев	0,38 [0,26;0,66]	0,29 [0,16;0,38]	0,019
p (Вилкоксона)	0,795	0,002	

Блок 5. Анализ влияния терапии препаратами иДПП-4 по сравнению с препаратами СМ на риск развития ХБП в реальной клинической практике.

При включении в исследование пациенты групп сравнения были сопоставлены методом Propensity Score Matching по 5 ключевым параметрам, влияющим на риск развития диабетических осложнений и не различались исходно по возрасту, полу, длительности СД, уровню HbA1c и ИМТ, исходный уровень СКФ также не различался (табл. 10).

Таблица 10. Клиническая характеристика пациентов на терапии иДПП-4 + мет или СМ + Мет при включении в исследование.

Параметр	иДПП-4 + Мет n=30125	СМ + Мет n=30125	p
Доля женщин	63,2%	63,2%	>0,05
Доля мужчин	36,8%	36,8%	>0,05
Средний возраст, лет	58,7 (58,6-58,8)	58,5 (58,3-58,7)	>0,05
Средняя длительность СД, лет	3,6 (3,5-3,6)	3,6 (3,6-3,7)	>0,05
HbA1c на момент включения, %	7,7 (7,68-7,72)	7,72 (7,7-7,74)	>0,05
HbA1c ≤ 7%, % доля пациентов	43,1 (42,5-43,7)	41,9 (41,4-42,5)	>0,05
HbA1c ≥ 9%, % доля пациентов	19,0 (18,5-19,4)	19,6 (19,1-20,0)	>0,05
ИМТ на момент включения, кг/м ²	33,0 (33,0-33,1)	32,9 (32,8-33,0)	>0,05
ИМТ > 30 кг/м ² , % доля пациентов	66,4 (65,9-67,0)	65,3 (64,7-65,9)	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	83,8 (83,2-84,5)	85,7 (85,0-86,5)	>0,05

Данные представлены в виде среднего значения и 95% ДИ (доверительный интервал).

Частота диабетических осложнений в динамике из расчета количества новых случаев в год (%) представлена на рис. 22. Частота новых случаев ХБП/1 год терапии (при условии ее непрерывности) составила 2,93% в группе иДПП-4 по сравнению с 3,66% в группе СМ - это соответствовало снижению риска по ОШ на 21%, что определяет приоритет выбора второго препарата при интенсификации ССТ в пользу препаратов инкретинового ряда.

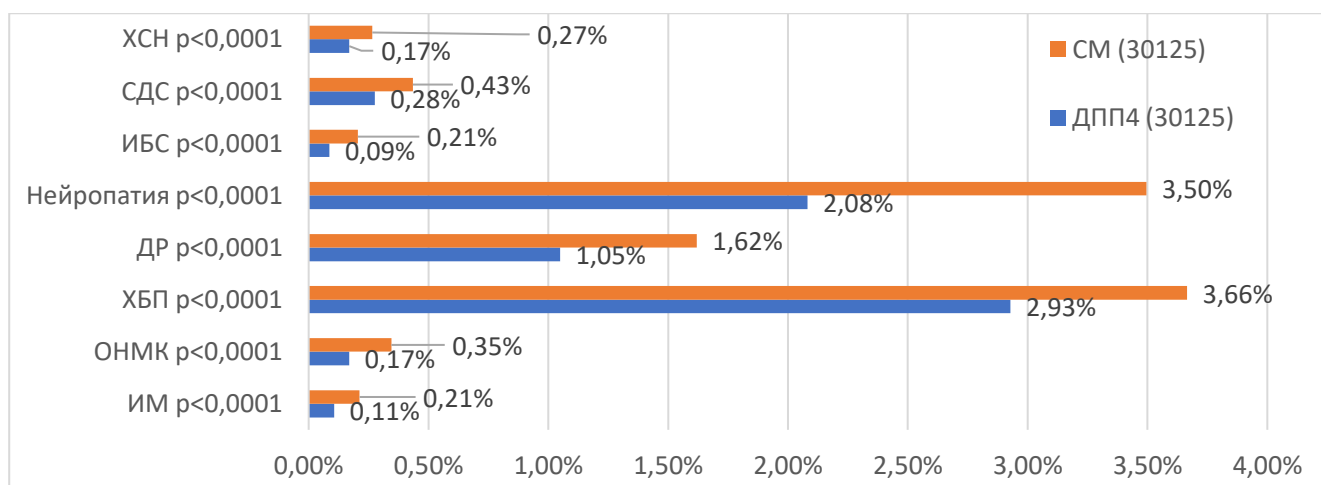


Рисунок 22. Частота развития новых случаев диабетических осложнений/год на терапии «иДПП-4 + Мет» и «СМ + Мет» при условии непрерывности терапии.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ХБП (всех стадий) в популяции пациентов с СД в Российской Федерации в 2018 г. составила: при СД1 - 22,1%, при СД2 - 12,1%. В динамике 2013-2018 гг. отмечалось увеличение распространенности ХБП на 2,9 % при СД1, на 7,1% при СД2; заболеваемости (новых случаев ХБП/год) - на 2,3% и 4%, соответственно.
2. Увеличение распространенности и заболеваемости ХБП отмечалось преимущественно за счет ранних стадий и связано с расширением критериев диагностики ХБП, при этом частота выраженных стадий (А3 и С5), для которых диагностические критерии не менялись, не увеличилась.
3. В структуре непосредственных причин смерти частота терминальной ХБП у пациентов с СД в 2018 г. составила: при СД1 - 5,9%, при СД2 - 1,8%. В динамике 2013-2018 гг. отмечалась тенденция к снижению смертности вследствие терминальной ХБП при СД1 на 0,2% и увеличению при СД2 на 0,6%.
4. Наличие ХБП (любой стадии) повышает риски смертности: ренальной в 9,4 и 4,4 раза, сердечно-сосудистой - в 2,9 и 1,8 раза, общей - в 2,5 и 1,7 раза, при СД1 и СД2, соответственно. Риски смерти повышаются во всех возрастных группах, развиваются на ранних стадиях ХБП (С1-С2, А1), увеличиваются по мере прогрессирования патологии и достигают наибольших значений на пре- и терминальных стадиях С4-С5 и А3.
5. В период 2013-2018 гг. выявлена трансформация клинического течения ХБП с увеличением доли пациентов с нормоальбуминурическим фенотипом патологии (А1) при обоих типах СД: в 4,5 раза при СД1 (до 41% в 2018 г.) и в 7,4 раза при СД2 (до 74% в 2018 г.), что требует пересмотра подходов к диагностике патологии.
6. Независимыми предикторами снижения СКФ < 60 мл/мин/1.73м² являются: возраст (на каждый 1 год жизни) - в 1,07 и 1,13 раза, возраст дебюта СД (на 1 год) - в 1,02 и 1,08 раза, длительность СД (на 5 лет) - в 1,46 и 1,49 раза; женский пол - в 2,77 и 8,96 раз, уровень HbA1c $> 7\%$ - в 1,59 и 1,4 раза; повышение ИМТ (на 1 кг/м²) - в 1,09 и 1,12 раз; повышение САД (на 5 мм рт ст) - в 1,16 и 1,09 раз, ДАД (на 5 мм рт ст) - в 1,28 и 1,13 раза, повышение общего холестерина (на 1 ммоль/л) - в 1,25 и 1,14 раз, наличие АГ - в 2,81 и 3,96 раза, АУ уровня А3 и А2/А3 - в 1,14 и 1,45 раза, и отсутствие терапии иАПФ/БРА при повышении экскреции белка с мочой - в 1,72 и 1,39 раза - при СД 1 и 2 типа, соответственно; дополнительными факторами риска при СД 2 типа были повышение уровня триглицеридов и ЛПНП (на 1 ммоль/л) - в 1,13 и 1,27 раза и терапия инсулином (по сравнению с другими видами ССТ) - в 1,33 раза.
7. На основании многофакторного логистического анализа установлены совокупности наиболее значимых предикторов ХБП, включившие 5 факторов при СД1 и 11 факторов при СД2, послужившие основой разработки прикладного калькулятора, позволяющего прогнозировать индивидуальный риск развития ХБП в течение 5 лет.

8. Пороговыми значениями повышения риска ХБП являются: при СД1: возраст > 46,5 лет - в 5,3 раза, ИМТ > 26 кг/м² - в 2,5 раза; при СД2: возраст > 59,5 лет в 4,5 раз, ИМТ > 32,7 кг/м² - в 3,3 раза, HbA1c > 7,3% - в 1,6 раз, общий холестерин > 5,2 ммоль/л - в 1,3 раза.
9. Риск развития ХБП ассоциирован с полиморфными маркерами генов, регулирующих активность РАС, функцию эндотелия сосудов, инсулинорезистентность, липидный обмен и факторы системного воспаления (*ACE*, *NOS3*, *APOE*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *TNF-α*). Панель генетических маркеров развития ХБП включает:
 - маркеры высокого риска: при СД1: генотип *DD* гена *ACE*, генотип *4a4b* гена *NOS3*, генотип *II* гена *APOB*, генотип *E3E3* гена *APOE*; при СД2: генотип *4a4a* гена *NOS3*, генотипы *II/ID* гена *APOB*, генотип *TT* гена *KCNJ11*, генотипы *CC/CT* гена *TCF7L2*, аллель *A* и генотип *GA* гена *TNF-α*;
 - маркеры низкого риска: при СД1: аллель *4b* и генотип *4b4b* гена *NOS3*, генотип *II* гена *ACE*, аллель *D* гена *APOB*; при СД2: аллель *4b* и генотип *4b4b* гена *NOS3*, генотип *DD* гена *APOB*, аллель *C* гена *KCNJ11*, генотип *TT* гена *TCF7L2*, аллель *G* и генотип *GG* гена *TNF-α*.
10. Повреждение почек при СД начинается на стадии A1 и характеризуется изменением комплекса протеомных биомаркеров: при СД1 – нефрина, подоцина, остеопонтина и цистатина С; при СД2 – нефрина, NGAL и цистатина С в моче и плазме. Выявленные маркеры коррелируют с уровнем АУ и СКФ, возрастают по мере прогрессирования ХБП и обладают лучшими показателями чувствительности и специфичности по сравнению со стандартной оценкой АУ и соотношения А/К мочи, что позволяет позиционировать их в качестве более ранних маркеров повреждения почек.
11. В ходе проспективного 6-месячного исследования установлено, что изменения протеомных маркеров на нормоальбинурической стадии ХБП обратимы при добавлении к терапии препаратов арГПП-1 (лираглутида) при СД1 и иДПП-4 (вилдаглиптина) при СД2, независимо от гликемического контроля, свидетельствуя о прямых нефропротективных эффектах данных препаратов.
12. В условиях реальной клинической практики терапия препаратами иДПП-4 по сравнению с препаратами СМ снижает риск развития новых случаев ХБП/год на 21%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать разработанный интерактивный калькулятор прогноза ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа для расчета индивидуального риска снижения СКФ <60 мл/мин/1,73м² в течение 5 лет.
2. Ежегодному скринингу ХБП (согласно существующим национальным рекомендациям), подлежат пациенты с длительностью СД1 >5 лет. По данным нашего исследования рекомендуется более раннее начало скрининга ХБП у пациентов с СД1 в возрасте $\geq 46,5$ лет и/или имеющих ИМТ ≥ 26 кг/м².
3. Для оценки генетического риска развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа рекомендуется использовать разработанную панель предрасполагающих и защитных генетических маркеров.
4. Для оценки повреждения почек на нормоальбуминурической стадии целесообразно предложить использование комплекса выявленных протеомных биомаркеров в качестве панели доклинической диагностики ХБП при СД 1 и 2 типа.
5. У пациентов с СД2 на монотерапии метформином, назначение препарата из группы инкретинов (иДПП-4) по сравнению с препаратами СМ является приоритетной стратегией интенсификации терапии для снижения риска развития ХБП.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, из них статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК – 28, зарубежных статей - 3.

1. Shestakova M.V., **Vikulova O.K.**, Nosikov V.V. Role of genetic factors and arterial hypertension in development and progression of diabetic nephropathy (DN) in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2005. Т. 54. С. 795.
2. Савостьянов К.В., Шестакова М.В., Якунина Н.Ю., **Викулова О.К.**, Воронько О.Е., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Дедов И.И., Носиков В.В. Полиморфные маркеры генов *АРОВ* и *АРОЕ*, а также хромосомная область 3Q21-Q25 ассоциированы с развитием диабетической нефропатии при сахарном диабете типа 1 // *Проблемы эндокринологии*. 2005. Т.51. №3. С. 18-21.
3. Якунина Н.Ю., Шестакова М.В., Воронько О.Е., **Викулова О.К.**, Савостьянов К.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Дедов И.И., Носиков В.В. Полиморфные маркеры генов липидного обмена ассоциированы с диабетической нефропатией при сахарном диабете типа 1 // *Генетика*. 2005. Т. 41. № 7. С. 931-937.
4. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Шишкина Н.С., Маслова О.В., Бессмертная Е.Г., Александрова В.К., **Викулова О.К.**, Кошель Л.В., Бондаренко О.Н. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно- профилактической помощи больным // *Сахарный диабет*. 2006. № 4. С. 38-42.
5. Shestakova M.V., **Vikulova O.K.**, Gorashko N.M., Voronko O.E., Babunova N.B., Nosikov V.V., Dedov I.I. The relationship between genetic and haemodynamic factors in diabetic nephropathy (DN): case-control study in type 1 diabetes mellitus (T1DM) // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006. Т. 74. № 2 Suppl.. С. S41-S50.
6. Шестакова М.В., **Викулова О.К.** Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) // *Сахарный диабет*. 2007. № 1. С. 9-15.
7. Пособие для врачей М.В. Шестакова, В.В. Носиков, **О.К. Викулова** «Определение прогноза развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 1 на основе молекулярно-генетических исследований» (Москва, 2007 г.).
8. **Викулова О.К.**, Ярек-Мартынова И.Р., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента Рамиприлом у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиология*. 2008. Т. 48. № 11. С. 47-53.
9. **Викулова О.К.**, Шестакова М.В. Клиническая эффективность миметика инкретинных экзенатидов: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2 // *Consilium Medicum*. 2008. Т. 10. № 9. С. 12-18.
10. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Казаков И.В., **Викулова О.К.**, Сухарева О.Ю., Мартынов С.А., Трубицына Н.П. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2009. № 4. С. 47-51.
11. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Казаков И.В., **Викулова О.К.**, Сухарева О.Ю., Мартынов С.А. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации // *Клиническая нефрология*. 2010. № 3. С. 45-50.
12. Савельева С.А., Крячкова А.А., Железнякова А.В., **Викулова О.К.**, Кутырина И.М., Шестакова М.В. Вклад ожирения в поражение почек у больных сахарным диабетом 2 типа // *Клиническая нефрология*. 2010. № 6. С. 48-51.
13. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Клефтортова И.И., Сухарева О.Ю., **Викулова О.К.**, Зайцева Н.В., Мартынов С.А., Кварацхелия М.В., Тарасов Е.В., Трубицына Н.П. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. 2011. № 1. С. 81-88.
14. **Викулова О.К.** Коррекция артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на жесткость артерий // *Ожирение и метаболизм*. 2011. Т. 8. № 2. С. 19-25.

15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., Беловалова И.М., **Викулова О.К.**, Галицина Н.А., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Емельянов А.О., Зильберман Л.И., Кандрор В.И., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю., Маслова О.В., Мельникова О.Г., Мотовилин О.Г., Никитин А.Г., Никонова Т.В., Носиков В.В. и др. **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА** под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестакова. Москва, 2011.
16. Лебедева Н.О., **Викулова О.К.** Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2012. № 2. С. 38-45.
17. Савельева С.А., **Викулова О.К.**, Баутина Ю.Е., Крячкова А.А., Шамхалова М.Ш., Кутырина И.М., Шестакова М.В. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертонией и ожирением, без нарушения функции почек // Ожирение и метаболизм. 2012. Т. 9. № 3. С. 14-19.
18. Шестакова М., **Викулова О.К.** Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета типа 2 // Врач. 2012. № 8. С. 2-6.
19. **Викулова О.К.**, Железнякова А., Носиков В., Шестакова М. Генетические детерминанты риска развития хронической болезни почек при сахарном диабете // Врач. 2013. № 10. С. 32-34.
20. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., **Викулова О.К.**, Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 23-30.
21. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., **Викулова О.К.**, Зураева З.Т., Михалева О.В. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 10. С. 62-66.
22. Shestakova M.V., **Vikulova O.K.**, Dedov I.I. Dynamics in prevalence of diabetes, diabetic complications, mortality and quality of diabetes care in Russian Federation in 2014-15 by data of National diabetes register. 52th EASD Diabetologia (2016) 59 (Suppl 1):S1–S581.P.493
23. Михалева О.В., **Викулова О.К.**, Ильин А.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Биомаркеры хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // В книге: Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра. 2016. С. 89.
24. Железнякова А.В., **Викулова О.К.**, Савельева С.А., Носиков В.В., Шестакова М.В. Полиморфный маркер *rs5219* гена *KCNJ11* показал достоверную ассоциацию со скоростью клубочковой фильтрации при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 5. С. 11-12.
25. **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Никитин А.Г., Носиков В.В., Шестакова М.В. Генетические факторы в развитии хронической болезни почек при сахарном диабете // Генетика. 2017. Т. 53. № 4. С. 411-425.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В., **Викулова О.К.** Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13-41.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров Ан.А., Бешлиева Д.Д., Бондаренко И.З., Бондаренко О.Н., **Викулова О.К.**, Вороненко И.В., Галстян Г.Р., Глазунова А.М., Грачева С.А., Гомова И.С., Доронина Л.П., Дудинская Е.Н., Дубский С.А., Егорова Д.Н., Железнякова А.В., Зайцева Н.В., Калашников В.Ю., Клефтортова И.И. и др. **ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА** // Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва, 2017.
28. **Vikulova O.K.**, Bolotskaya L.L., Bessmertnaya E.G., Artemova E.A. Chistyakov T.A., Kuzmin A.G., Serkov A.A., Titovich E.V., Shestakova M.V., Dedov I.I. Frequency of diabetic complications and HbA1c level by active screening and diabetes registry data: comparative study. Abstracts of EAS 2017.
29. **O. Vikulova**, N. Lebedeva, A. Zheleznyakova, A. Nikitin, M. Shamkhalova, M. Shestakova. Combined development of macrovascular and chronic kidney disease in type 2 diabetes associated with polymorphism of *TNF-α* Gene. Atherosclerosis 2017, Vol 252 p.e143-e144.

30. Z.Zuraeva, **O.Vikulova**, O.Mikhaleva, M.Shestakova, A.Ilyin, M. Shamkhalova, I.Dedov. Tubular and glomerular biomarkers of kidney injury on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) therapy in type 1 diabetic patients. 19th ECE. Endocrine Abstracts (2017) Vol 49
31. **Викулова О.К.**, Зураева З.Т., Михалева О.В., Никанкина Л.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Дедов И.И. Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 6. С. 59-64.
32. Шамхалова М.Ш., **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.)// Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 160-169.
33. Дедов И.И., Шестакова М.В., **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г// Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144-159.
34. Калашников В.Ю., **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А., Бондаренко И.З., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013-2016 гг.) // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 2. С. 105-114.
35. Шестакова М.В., **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 10. С. 4-13.
36. Дедов И.И., Шестакова М.В., **Викулова О.К.**, Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № S2-2. С. 4-61.
37. Tabesh M., Magliano D.J., Tanamas S.K., Shaw J.E., Surmont F., Bahendeka S., Chiang C.-E., Elgart J.F., Gagliardino J.J., Kalra S., Krishnamoorthy S., Ramachandran A., Luk A., Maegawa H., Motala A.A., Pirie F., Tayeb K., **Vikulova O.**, Wong J. Diabetes Management And Treatment Approaches Outside Of North America And West Europe In 2006 And 2015 // Acta Diabetologica. 2019. Т. 56. № 8. С. 889-897.
38. Tabesh M., Magliano D.J., Tanamas S.K., Shaw J.E., Wong J., Surmont F., Bahendeka S., Chiang C.-E., Elgart J.F., Gagliardino J.J., Kalra S., Krishnamoorthy S., Ramachandran A., Luk A., Maegawa H., Motala A.A., Pirie F., Tayeb K., **Vikulova O.** Cardiovascular Disease Management In People With Diabetes Outside North America And Western Europe In 2006 And 2015 // Diabetic Medicine. 2019. Т. 36. № 7. С. 878-887.
39. **Vikulova O.K.** What's new in diabetic kidney disease? // Oral Presentation "Masters in Diabetes" 2019, May 24th – 26th 2019, Portorož, Slovenia.
40. **O. Vikulova**, M. Shamkhalova, A. Zheleznyakova, M. Isakov, M. Shestakova, I. Dedov. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russia according to diabetes register (2013–2017) // IDF Congress 2019
41. **O. Vikulova**, M. Isakov, A. Zheleznyakova, M. Shamkhalova, M. Shestakova, I. Dedov. Excess of mortality risk in type 2 diabetes due to stage of chronic kidney disease // 55th EASD Diabetologia (2019) 62(Suppl 1): S490-491
42. **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. №2. С. 104-112.
43. Железнякова А.В., **Викулова О.К.**, Серков А.А. и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России. // Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 39–44
44. Бухаров К.Г., **Викулова О.К.**, Галстян Г.Р., Масиенко М.С., Демура С.А., Стройлова Ю.Ю., Шестакова М.В. Фармакоэкономические аспекты терапии фиксированными комбинациями

ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с метформином по сравнению с производными сульфонилмочевины с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: ретроспективный анализ данных федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2017 гг // Consilium Medicum. 2020. Т. 22. № 4. С. 18-26.

45. **О. Vikulova**, A. Zheleznyakova, M. Isakov, M. Shestakova. Glucose lowering medications use according to cardiac complications in type 2 diabetic patients in real clinical practice // 56th EASD Diabetologia (2020) 63(Suppl 1)
46. M. Shestakova, **О. Vikulova**, A. Zheleznyakova, M. Isakov, I. Dedov. Epidemiology of Diabetes in Russian Federation: what has changed over 2007-2019 yr.// 56th EASD Diabetologia (2020) 63(Suppl 1)

Список сокращений

АГ	- артериальная гипертония
арГПП-1	- агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АПФ	- фермент, превращающий ангиотензин I
А/К	- соотношение альбумин/креатинин
АУ	- альбуминурия
БРА	- блокаторы рецептора к ангиотензину
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДН	- диабетическая нефропатия
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДР	- диабетическая ретинопатия
ДС	- диагностическая специфичность
ДЧ	- диагностическая чувствительность
иАПФ	- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
иДПП-4	- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 типа
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
МАУ	- микроальбуминурия
НАУ	- нормоальбуминурия
ПУ	- протеинурия
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ПЦОР	- прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	- прогностическая ценность положительного результата
РАС	- ренин-ангиотензиновая система
РФ	- Российская Федерация
САД	- систолическое артериальное давление
СД1	- сахарный диабет 1 типа
СД2	- сахарный диабет 2 типа
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССП	- сахароснижающие препараты

ССТ	- сахароснижающая терапия
СЭА	- суточная экскреция альбумина
ФРСД	- Федеральный регистр сахарного диабета
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
тХПН	- терминальная почечная недостаточность
ХС	- холестерин
ХБП	- хроническая болезнь почек
ACE	- ген фермента, превращающего ангиотензин I
APOB	- ген, кодирующий аполипопротеин В
APOE	- ген, кодирующий аполипопротеин Е
HbA1c	- гликированный гемоглобин
KCNJ11	- ген, кодирующий субъединицу Kir6.2 АТФ-зависимого калиевого канала
KIM- 1	- молекула почечного повреждения 1 типа
LIPC	- ген, кодирующий печеночную липазу
MMP	- матриксные металлопротеиназы
NGAL	- липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
NOS3	- ген эндотелиальной синтетазы оксида азота
PPARG2	- ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2
rs	- reference SNP ID number в базе данных NCBI
SNP	- однонуклеотидный полиморфизм
TCF7L2	- ген, транскрипционного фактора 7 подобного фактору 2
TIM-1	- тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы-1
TGF- β 1	- трансформирующий фактор роста
TNF- α	- ген фактора некроза опухоли альфа
U-KIM-1	- молекула почечного повреждения
VEGF	- фактор роста эндотелия сосудов