

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН Шестакова Марина Владимировна

Москва 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
Актуальность темы исследования.....	8
Цель исследования.....	11
Задачи исследования	11
Научная новизна	12
Теоретическая и практическая значимость работы.....	15
Методология и методы исследования	16
Основные положения, выносимые на защиту	16
Внедрение результатов исследования.....	17
Степень достоверности и апробация результатов работы	18
Публикации	20
Личный вклад автора	20
Структура и объем диссертации	21
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	22
Эпидемиологические аспекты СД и ХБП	22
Патогенез поражения почек.....	26
Роль гипергликемии.....	26
Роль дислипидемии и ожирения.....	27
Роль эндотелиальной дисфункции	28
Роль артериальной гипертензии в развитии ХБП.....	29
Роль ренин-ангиотензиновой системы	30
Генетические факторы в развитии ХБП.....	31
Характеристика генов-кандидатов ХБП при СД.	33
Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	33
Гены эндотелиальной дисфункции	35
Гены, кодирующие факторы липидного обмена	36
Гены, регулирующие систему синтеза и секреции инсулина.....	38

Гены, продукты которых участвуют в процессах системного воспаления	40
Гены, продукты которых вовлечены в другие пути поражения почек	42
Протеомные факторы в развитии ХБП.....	42
Биомаркеры гломерулярной дисфункции	43
Биомаркеры тубулоинтерстициального повреждения	48
Основные принципы профилактики и лечения ХБП при СД.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
2.1. Терминология	57
2.2. Общеклинические методы исследования	61
2.3 Анализ эпидемиологических характеристик ХБП в РФ.....	62
2.4 Анализ клинических характеристик и диагностических аспектов ХБП в РФ	65
2.5 Анализ предикторов развития ХБП.....	66
2.5.1 Дизайн исследования.....	66
2.5.2 Этапы исследования	68
2.6 Методы исследования генетических маркеров ХБП.....	70
2.6.1 Формирование групп и дизайн исследования при СД 1 типа	74
2.6.2 Формирование групп и дизайн исследования при СД 2 типа	74
2.6.3 Описание методики исследования молекулярно-генетических маркеров.....	75
2.7 Методы исследования протеомных маркеров ХБП.....	77
2.7.1. Одномоментное исследование протеомных маркеров поражения почек при СД 1 и 2 типа	77
2.7.2. Проспективное исследование протеомных маркеров при терапии препаратами инкретинового ряда (арГПП-1 при СД 1 типа, иДПП-4 при СД 2 типа).....	79
2.7.3. Описание методики исследования протеомных маркеров	81

2.8 Исследование влияния	терапии препаратами иДПП-4 по	
сравнению с препаратами СМ на риск развития ХБП в реальной	клинической практике.....	82
2.9 Статистическая обработка результатов.....		84
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		86
3.1 Анализ эпидемиологических характеристик ХБП у пациентов с СД	в РФ.....	86
3.1.1. Общая характеристика работы регистра СД.....		86
3.1.2. Распространённость ХБП у пациентов с СД в РФ.....		86
3.1.3. Заболеваемость ХБП у пациентов с СД в РФ		91
3.1.4. Смертность у пациентов с СД в РФ		93
3.1.4.1. Динамика структуры смертности пациентов с СД 2013-2018гг.		
.....		93
3.1.4.2. Анализ риска смерти у пациентов с ХБП по сравнению с		
пациентами без диабетических осложнений.....		94
3.2 Анализ клинических характеристик и диагностических аспектов	ХБП у пациентов с СД в РФ.....	99
3.2.1 Анализ ХБП по стадиям		99
3.2.2. Анализ ХБП по критериям KDIGO		101
3.2.3. Анализ ХБП в зависимости от возраста и длительности течения		
СД		102
3.2.4. Уровень контроля углеводного обмена у пациентов с наличием		
и отсутствием ХБП		106
3.2.5. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с наличием и		
отсутствием ХБП		107
3.2.6. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 с наличием и		
отсутствием ХБП		108
3.3 Анализ предикторов ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе	данных ретроспективного 5ти-летнего исследования динамики СКФ в	
параллельных группах.....		113

3.3.1 Клиническая характеристика групп с различной динамикой СКФ за 5-летний период.....	113
3.3.1.1. Клиническая характеристика групп с СД 1 типа	113
3.3.1.2. Клиническая характеристика групп с СД 2 типа	121
3.3.2 Корреляционный анализ.....	128
3.3.3. Однофакторный анализ предикторов ХБП	132
3.3.4. Многофакторный анализ предикторов ХБП	134
3.3.4.1. Модель развития ХБП при СД 1 типа.....	134
3.3.4.2. Модель развития ХБП при СД 2 типа.....	137
3.3.5. ROC-анализ количественных предикторов ХБП.....	140
3.3.5.1. ROC-анализ при СД 1 типа	140
3.3.5.2. ROC-анализ при СД 2 типа	142
3.3.6. Калькулятор прогноза развития ХБП у пациентов с СД на основании полученных моделей	145
3.3.6.1. Калькулятор прогноза ХБП при СД 1 типа	146
3.3.6.2. Калькулятор прогноза ХБП при СД 2 типа	148
3.4 Генетические маркеры развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа	150
3.4.1 Результаты генетических исследований у пациентов с СД 1 типа	150
3.4.2 Результаты генетических исследований у пациентов с СД 2 типа	156
3.4.2.1 Оценка генетических детерминант ХБП	158
3.4.2.2 Оценка генетических детерминант риска сочетанного развития ХБП и ССЗ	167
3.5 Протеомные биомаркеры развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа	171
3.5.1. Одномоментное исследование протеомных маркеров поражения почек.....	171
3.5.1.1. При СД 1 типа	171

3.5.1.2 При СД 2 типа	180
3.5.2. Проспективное исследование протеомных маркеров поражения почек при терапии препаратами инкретинового ряда арГПП-1 при СД 1 типа, иДПП-4 при СД 2 типа	188
3.5.2.1. Результаты проспективного исследования при СД 1 типа	188
3.5.2.2. Результаты проспективного исследования при СД 2 типа	190
3.6 Анализ влияния терапии препаратами иДПП-4 на риск развития ХБП по сравнению с препаратами СМ в реальной клинической практике.....	194
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	199
Медико-социальная значимость ХБП	199
Клинико-эпидемиологические аспекты ХБП	201
ДН, ХБП, терминология, различия диагностической концепции.....	201
Эпидемиологические тренды ХБП в РФ и мире.....	202
ХБП и риски смертности.....	203
Факторы риска ХБП	207
Возраст	207
Пол.....	208
HbA1c и контроль гликемии	208
ИМТ	211
Многофакторный анализ.....	213
Альбинурия, протеинурия и СКФ.....	216
Альбинурический и неальбинурический фенотип ХБП	218
Генетические маркеры.....	222
Гены, кодирующие продукцию вазоактивных факторов эндотелия	223
Гены, кодирующие факторы липидного обмена	227
Гены, вовлечённые в систему синтеза и секреции инсулина	228
Протеомные маркеры.	230
Нефропротекция посредством сахароснижающей терапии	233

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	239
ВЫВОДЫ.....	245
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	248
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	249
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:.....	254
ПРИЛОЖЕНИЯ	288

ВВЕДЕНИЕ

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, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным литературы признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции [1] и гораздо чаще - до 40-50% – в группах риска, к которым относятся пациенты с СД [2, 3].

Появление методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) сделало возможным долгосрочное применение жизненно важных методов лечения пациентов с терминальной ХБП (тХБП). Количество пациентов, получающих ЗПТ в мире превышает 2,5 миллиона и, по прогнозам, удвоится к 2030 году до 5,4 млн человек [4], из них около половины составляют пациенты с СД. Однако ущерб вследствие ХБП выходит далеко за рамки нагрузки на системы здравоохранения вследствие высокой стоимости диализных служб и трансплантации почки. ХБП является самостоятельным фактором риска 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 [5].

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.

Внедрение концепции ХБП в практическую работу системы национального здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический подход к снижению ущерба от данной патологии. ХБП представляет собой наднозологическое понятие, которое ярко демонстрирует междисциплинарный характер и медико-социальную значимость данной проблемы, объединяющей ключевые медицинские задачи: 1) приоритет раннего выявления почечной дисфункции (вне зависимости от этиологии и превалирующего фактора развития), а, следовательно, своевременное назначение терапии, направленной на замедление темпов потери СКФ и предупреждение прогрессирования до терминальных стадий; 2) снижение риска СС осложнений и смертности, ассоциированных с поражением почек [6, 7].

Вследствие изменения парадигмы диагностики поражения почек от классического альбуминцентрического подхода к оценке СКФ в качестве полноценного диагностического критерия [3, 6, 7, 8], во многом определяющего прогноз патологии, оценка клинических фенотипов ХБП приобретает важнейшее значение. Важным фактором изменения «клинического портрета» поражения почек в современных условиях может быть широкое применение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), что может маскировать повышение экскреции белка с мочой [9]. Кроме того, гетерогенность поражения почек, особенно при СД2 (обусловленное множественной сопутствующей патологией: артериальной гипертензией (АГ), СС патологией, ожирением, инфекцией мочевых путей, поражением ишемического генеза, нарушением пуринового обмена) [10], значительно снижает диагностическую ценность стандартного метода оценки альбуминурии (АУ). В связи с этим все более очевидной становится необходимость поиска более ранних информативных биомаркеров, отражающих доклинические изменения в почках, и разработка нефропротекции на начальных стадиях ХБП [11].

Изучение фенотипов ХБП и комплексный анализ лабораторных и клинических аспектов приобретают особую актуальность с целью усовершенствования диагностических алгоритмов патологии.

С этой точки зрения, изучение генетических маркеров ХБП представляет особую значимость с позиций формирования групп риска на доклиническом этапе, когда меры активной профилактики по коррекции негативных модифицируемых факторов могут предупредить развитие патологии.

Идентификация диагностически значимых протеомных биомаркеров поражения почек позволит использовать их в качестве ранних и высокоспецифичных маркеров ХБП и стратифицировать пациентов в группы высокого риска, нуждающиеся в наиболее ранней превентивной терапии.

ХБП относится к одной из наиболее многофакторных патологий, в генезе которой можно выделить целый комплекс популяционных, средовых, социально-демографических, метаболических, гемодинамических, генетических факторов, взаимодействие которых реализует манифестацию и, в отсутствие лечения, дальнейшее прогрессирование заболевания.

Изучение факторов риска с целью определения механизмов развития патологии имеет первостепенное значение для разработки алгоритмов наиболее эффективного лечения.

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) [13]. Поиск средств превентивной нефропротекции посредством сахароснижающей терапии (ССТ) в последние годы является одним из наиболее перспективных направлений для профилактики развития патологии. Возможности потенциальной нефропротекции связывают с препаратами инкретинового ряда, демонстрирующими плейотропные эффекты независимые от их сахароснижающего действия.

Таким образом, ХБП является важнейшей медико-социальной проблемой, определяющей высокую значимость её изучения, требующего комплексного подхода к оценке эпидемиологических, клинических и диагностических аспектов, направленных на раннее выявление и приоритет профилактических стратегий, что подтверждает актуальность темы настоящей 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 нормоальбинурической стадии ХБП.

7. Оценить потенциальные нефропротективные свойства препаратов инкретинового ряда на нормоальбинурической 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) проведен масштабный комплексный клинико-эпидемиологический анализ ключевых характеристик ХБП на Всероссийской популяции пациентов с СД по данным реальной клинической практики, включивший более 4,5 млн. человек, что позволяет с научно-практической точки зрения оценить фактическое состояние проблемы ХБП при СД в нашей стране и определить приоритетные направления развития помощи пациентам с данной патологией.

Определены основные эпидемиологические показатели ХБП в РФ (распространённость, заболеваемость, смертность) у пациентов с СД 1 и 2 типа в различных возрастных группах, показан географический спектр распространённости, оценена динамика показателей за 6-ти летний период 2013-2018 гг. Оценен вклад ХБП в структуру смертности пациентов с СД, установлена частота смерти вследствие терминальной стадии ХБП при СД 1 и 2 типа в динамике за 6-ти летний период 2013-2018 гг. Впервые в РФ проведен анализ рисков смерти у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без диабетических осложнений. Установлено, что наличие ХБП повышает риски смерти в 2 - 9 раз в зависимости от типа СД и возрастной группы, что определяет пациентов с данной патологией в категорию высочайшего риска.

Выполнен масштабный анализ социально-демографических и клинико-лабораторных характеристик ХБП на российской популяции, 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, проанализирован уровень и оценены различия 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 независимых предикторов развития ХБП 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.

Моделирование рисков ХБП основано на масштабном анализе данных 5-летнего ретроспективного наблюдения пациентов, развивших и не развивших ХБП в реальной клинической практике, и методологии логистической регрессии, направленной на пошаговый отбор наиболее значимых предикторов с выполнением оценки прогностической ценности получаемого в модели результата, что определяет достоверность, уникальность и значимость полученных результатов. Значимыми предикторами ХБП, ассоциированными с риском развития патологии являются следующие факторы: при СД1: женский пол, возраст, ИМТ, наличие инфаркта миокарда (ИМ) и диабетической ретинопатии (ДР); при СД2: женский пол, возраст, общий холестерин, ИМТ, гликированный гемоглобин (HbA1c), исходная СКФ, наличие диабетической нейропатии, инсульта, ампутации, ДР и онкологической патологии в анамнезе.

На основании данных проведенного исследования впервые разработан прикладной калькулятор оценки прогноза 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 выделением группы высокого риска, требующих более тщательного наблюдения.

Выполнена комплексная оценка генетических факторов в развитии ХБП на основе полигенного молекулярно-генетического исследования потенциальных генов-кандидатов, в том числе оценены маркеры изолированной ХБП и сочетанного развития ХБП и ССЗ, определены генетические детерминанты поражения почек при СД 1 и 2 типа и их различия. Впервые в России разработана панель информативных генетических маркеров риска и протективных детерминант развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Впервые проведена комплексная оценка протеомных биомаркеров поражения почек для доклинической диагностики ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа. Выполнен анализ биомаркеров гломерулярного и тубулоинтерстициального повреждения почек на различных стадиях ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа, оценены их различия при СД 1 и 2 типа, определена информативность биомаркеров по сравнению с классическими показателями почечной функции – АУ и СКФ. Определены пороговые диагностические значения комплекса значимых биомаркеров и впервые в России предложена диагностическая панель биомаркеров поражения почек на нормоальбуминурической стадии ХБП при СД 1 и 2 типа. Оценены потенциальные нефропротективные свойства терапии препаратами агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) на основании оценки динамики выявленных биомаркеров поражения почек в проспективном 6-ти месячном исследовании.

Выполнен масштабный анализ влияния ССТ препаратами иДПП-4 по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (СМ), на риск развития ХБП в условиях реальной клинической практики, включивший более 60 тыс. пациентов, в ходе которого определены приоритетные лечебные стратегии назначения второго 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 предлагают решение задач оптимизации алгоритмов диагностики и лечения ХБП у пациентов с СД; обосновывают приоритеты профилактических стратегий и многофакторного подхода с интеграцией усилий эндокринологов, нефрологов, кардиологов и терапевтов 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 СД1 и 2 типа, что позволило сформировать критерии и рекомендации для выделения групп высокого риска развития патологии при обоих типах СД, требующих более тщательного наблюдения. 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 оценки риска развития ХБП при СД 1 и 2 типа. Выявлен комплекс протеомных биомаркеров, характеризующих повреждение почек на нормоальбуминурической стадии патологии в качестве панели доклинической диагностики ХБП. Использование данных методик позволит персонифицировать алгоритм скрининга ХБП, в зависимости от индивидуальных рисков, что определяет уникальность и значимость полученных результатов.

Оптимизирован комплекс терапевтических мероприятий, направленных на снижение риска развития ХБП. Показано, что препараты инкретинового ряда обладают нефропротективными эффектами на доклинической стадии ХБП, снижая уровень биомаркеров повреждения почек. По результатам проведенного

исследования определена приоритетная стратегия выбора второго сахароснижающего препарата (ССП) в дополнение к стартовой терапии метформином для снижения риска ХБП в реальной клинической практике.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Исследование проходило по нескольким направлениям: эпидемиологическое, генетическое, протеомное, анализ клинических предикторов и влияния применения сахароснижающей терапии 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; протеомные биомаркеры определялись посредством иммуноферментного анализа; в работе использовались современные статистические методы, в том числе пошаговая логистическая регрессия. Подробнее методология и методы представлены в главе 2.

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 (А1 и С1-С2).
2. За период наблюдения отмечается трансформация клинического течения ХБП с увеличением частоты нормоальбуминурического 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, остеопонтин 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 основе доступных параметров. 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.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается всесторонним подходом к изучению проблемы ХБП у пациентов с СД, выполненным анализом результатов фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ зарубежных и отечественных ученых. Структура работы соответствует целям и задачам исследования. Результаты исследования согласуются с опубликованными данными по теме исследования, а также содержат новые данные. Достоверность полученных результатов подтверждена при помощи современных методов статистического анализа, используемого для биомедицинских исследований. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и вытекают из представленных результатов исследования.

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.

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано - 46 работ; из них в иностранных журналах – 13; в отечественной литературе – 32; их них включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций – 28.

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, дизайна и методологии проведения исследования для всех этапов работы (эпидемиологического, генетического,

протеомного, анализа предикторов и сахароснижающей терапии на риск развития ХБП в реальной клинической практике); формирования 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). Автор лично осуществлял систематизацию, анализ и интерпретацию полученных данных статистической обработки, оформление их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации. Литературный и клинический опыт сформулированы автором в форме 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпидемиологические аспекты СД и ХБП

В XXI веке мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой – пандемией хронических неинфекционных болезней, которые имеют не только медицинское, но и огромное социально - экономическое значение, связанное с потерей трудоспособности и необходимостью высокочатратного лечения [14, 15].

СД и ХБП занимают важное место среди заболеваний, темпы роста которых приобретают характер неинфекционных эпидемий, вследствие значительной распространенности в популяции, резкого снижения качества жизни, высокой смертности пациентов.

Распространённость СД в мире последним данным Международной Федерации Диабета (IDF) достигла 463 млн. в 2019г. (примерно 8% населения планеты) [16]. Эти цифры опередили ранее прогнозируемые темпы прироста на 10-12 лет, и уже к 2045 году ожидается увеличение на 51% до 700 млн человек. В Российской Федерации (РФ) также, как и во многих странах мира, продолжается рост распространенности СД, так с 2000 г. по 2019г. численность пациентов с СД удвоилась и достигла 4,58 млн. зарегистрированных пациентов, что соответствует 3,1% населения РФ [17]. При этом результаты масштабного национального эпидемиологического исследования (NATION) показали, что фактическая распространенность СД2 при активном скрининге по уровню HbA1c в 2 раза выше регистрируемых цифр и составляет 5,4% [18].

Распространенность ХБП в мире по данным исследования глобального бремени болезней составила 8-16% [19] и сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, СД, ожирение. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции [1].

Аналогичные цифры были получены в странах с разным уровнем дохода населения, как в развивающихся странах со средним и низким, так и с высоким уровнем жизни.

По данным последних мета-анализов ХБП развивается в мире у 13,4% лиц в общей популяции (95% ДИ от 11,7% до 15,1%) [20, 21] и гораздо чаще - до 40-50% – в группах риска, к которым относятся пациенты с СД [2]. Согласно данным Национального обследования здоровья и питания США (NHANES), распространенность ХБП у пациентов с СД составляет 40% и более, при этом в общей популяции данный показатель составляет 11,3% [22]. Следует отметить, что в настоящее время поражение почек при СД представляет собой ведущую причину терминальной стадии болезни почек (тХБП) во всем мире, составляя примерно 40% новых пациентов, нуждающихся ЗПТ [23], что актуализирует изучение не только эпидемиологических аспектов поражения почек, но и при СД в частности.

Проведенные эпидемиологические исследования в РФ показали, что проблема ХБП и для нашей страны является актуальной. По данным отечественных авторов ХБП отмечается у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН); частота возрастает при наличии ССЗ до 26%; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет [24, 25]. Эти данные потребовали коренной перестройки системы оказания помощи этой категории больных и заставили пересмотреть традиционное представление об относительной редкости болезней почек среди населения. В первую очередь это коснулось критериев диагностики данной нозологии, дефиниции и стратификации тяжести почечной патологии [6].

Впервые критерии классификации были сформированы Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF) в 2002 году, они позволяли универсально оценивать степень нарушения функции почек [26]. В основу концепции ХБП (chronic kidney disease – СКД) приняты данные публикаций по вопросам диагностики и лечения, прогностической роли ряда показателей, терминологических понятий. В дальнейшем в разработке модели ХБП принимали участие эксперты Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации

Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) [27] и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [28, 29, 30]. Уровень СКФ в настоящее время признан лучшим методом оценки функции почек в целом, как у здоровых лиц, так и при различных заболеваниях. Уровень СКФ соотносится с возрастом, полом, площадью поверхности тела, СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² означает потерю 50% фильтрационной способности [31].

В настоящее время понятие ХБП и ее классификация получили широкое признание. Внедрение концепции ХБП в практическую работу системы национального здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический подход к снижению общей и СС смертности, увеличению продолжительности жизни, а также к снижению расходов на госпитальное лечение осложнений нарушения функции почек и проведение ЗПТ.

Таким образом, быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия [6]. Концепция ХБП создает предпосылки для решения важных задач, поставленных здравоохранением, обеспечивает унификацию подходов к диагностике, профилактике, лечению поражения почек различной этиологии. Созрел вопрос об интеграции усилий эндокринологов, нефрологов и специалистов первичного звена здравоохранения совместно с другими специальностями с целью проведения широких профилактических мероприятий, направленных на раннюю диагностику поражения почек, организацию эффективного использования ресурсов здравоохранения и преемственности ведения пациентов с ХБП.

Для охвата всего спектра повреждения почек у пациентов с СД в англоязычной литературе приняли отдельный термин «diabetic kidney disease» (DKD) [32], что соответствует в русскоязычной литературе определению «диабетическая болезнь почек» (ДБП), который сформировался благодаря уникальной неоднородности и естественной истории развития изучения этого осложнения.

Существует гипотеза, которая в последние годы приобретает все больше последователей, что существуют два различных варианта развития и фенотипа ХБП - классический альбуминурический и неальбуминурический [8, 33]. В частности, в дополнение к классическому альбуминурическому фенотипу появились два новых фенотипа, а именно «неальбуминурическая ХБП» и «прогрессирующее снижение функции почек», которые предполагают, что прогрессирование ДБП в сторону тХБП как при СД1, так и СД2 может происходить по двум направлениям: прогрессирующее увеличение АУ и СКФ, соответственно.

При различных типах СД патогенез поражения почек принципиально отличается. Если при СД1 это классическая диабетическая нефропатия (ДН), развитие гломерулосклероза, основным маркером поражения является повышение экскреции белка с мочой – микроальбуминурии (МАУ), а далее протеинурии (ПУ). То при СД2 патологии почек носит многофакторный характер, что практически не позволяет дифференцировать классическую ДН, основанную на определении экскреции белка [10]. Таким образом, при СД2 определение МАУ не всегда полностью отражает процесс поражения почек. При СД2, по сравнению с классическим гломерулосклерозом, происходят изменения в паренхиме почечных структур, нежели в самих клубочках, возможны структурные изменения даже в отсутствие МАУ [34]. В связи с этим оценка СКФ при СД2 приобретает особенное значение для оценки функционального статуса работы почек. МАУ можно рассматривать в качестве маркера генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, что может объяснять взаимосвязь между патологией почек и риском развития кардиоваскулярных событий. Так, в исследовании ADVANCE было показано, что МАУ и СКФ являются независимыми факторами риска развития поражения почек и СС патологии [35].

Таким образом, принятие и использование повсеместно концепции ХБП в практическую медицину – важный стратегический подход, направленный на улучшение диагностики, профилактики, снижения влияния факторов риска [36].

Патогенез поражения почек

Роль гипергликемии

Классическое поражение почек при СД представляет собой развитие диабетической нефропатии, микрососудистого осложнения СД, которая характеризуется развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза [37]. Клинически проявляется развитием протеинурии, артериальной гипертензии, отеками и снижением фильтрационной функции почек, приводящим в итоге к терминальной стадии ХБП, требующей ЗПТ.

По современным представлениям, развитие ДН, ХБП является процессом многофакторным, среди механизмов развития обсуждается роль метаболических, гемодинамических, генетических факторов [38].

Несомненно, хроническая гипергликемия является ведущей причиной развития всех сосудистых осложнений СД, в том числе ХБП, инициируя такие реакции, как оксидативный стресс, неферментативное гликозилирование белков, полиоловый путь окисления глюкозы, что в дальнейшем провоцирует развитие патологических изменений в почках [39, 40]. Также патологическое воздействие происходит опосредовано через внутрпочечную гемодинамику: гипергликемия способствует дилатации приносящей артериолы, в следствие чего развивается гиперперфузии почки [41]. Итогом внутриклубочковой гипертензии становится высокая проницаемость базальных мембран для различных компонентов плазмы (белков, липидов), которые откладываются в межкапиллярном пространстве, провоцируя гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, стимулирует мезангиальные клетки клубочков почек, увеличивает выработку коллагена IV типа, итогом становится развитие гломерулосклероза [42].

Гипергликемия как фактор риска развития повреждения почечных структур в настоящее время не обсуждается, важнейшее значение компенсации углеводного обмена было неоднократно подтверждено во многих широкомасштабных исследованиях, таких как UKPDS, DCCT и пр. [43, 44, 45]

Роль дислипидемии и ожирения

Совместно с гипергликемией значительное влияние на развитие диабетических микроангиопатий оказывает изменения в липидном спектре. Дислипидемия при СД характеризуется: увеличением скорости образования и концентрации липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемией, повышенным содержанием свободных (неэстерифицированные) жирные кислоты (НЭЖК) [12]. Кроме диабетических причин развития дислипидемии, мир столкнулся с неинфекционными эпидемиями ожирения и избыточной масса тела, и почки рассматриваются отдельным органом-мишенью для ожирения, поражение которых рассматривают как независимый фактор риска развития почечной недостаточности [46]. Так, в период с 1978 по 2013 год доля взрослых с избыточным весом и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) во всем мире возросла с 28,8% до 36,9% среди мужчин и с 29,8% до 38,0% среди женщин [47].

Поражение почек при ожирении – сложный многофакторный процесс. Он включает прямые, непосредственно связанные с ожирением факторы, определяющие развитие специфической, ассоциированной с ожирением гломерулопатии (О-ГП), а также целый ряд сопутствующих ожирению состояний (инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, гиперурикемия, артериальная гипертензия), которые предрасполагают к развитию ХБП.

Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением (О-ГП), представляет собой один из вариантов поражения почек, который характеризуется гломерулярной гипертрофией и формированием адаптивного очагового сегментарного гломерулосклероза, которые развиваются на фоне дезадаптации подоцитов при инсулинорезистентности. Клубочек увеличивается в ответ на вызванное ожирением увеличение СКФ, потока почечной плазмы, фракции фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия [48]. Нарушение внутрпочечной гемодинамики — развитие «гиперфильтрационной» почки сопровождается повреждающим

воздействием гормонов жировой ткани (гиперлептинемией, активацией РААС, снижением продукции адипонектина); с эктопическими отложениями липидов в почке. Морфологическая картина О-ГП характеризуется низкой плотностью клубочков в почке (олигонефронией), ведущей к гипертрофии почечных клубочков и канальцев; развитием перихилярного фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), выраженными повреждениями подоцитов и развитием «жировой» почки. Клиническая картина О-ГП характеризуется медленным и постепенным развитием альбуминурии, не превышающей стадии А3 (300—1999 мг/сут). Примерно у 1/3 больных развивается неполный нефротический синдром с массивной протеинурией, но без отеков и гипопротеинемии. Полный нефротический синдром наблюдается не более чем у 6% больных О-ГП [49].

Таким образом, измененный метаболизм жирных кислот и холестерина все чаще признается в качестве ключевых медиаторов накопления почечных липидов, воспаления, окислительного стресса и фиброза [50].

Роль эндотелиальной дисфункции

В контроле сосудистого тонуса большое значение имеет эндотелий. Он обеспечивает регуляцию просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока и системного давления. О значении эндотелия было заявлено ещё в 1980 году в «Nature» [51]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Эндотелиальные клетки были тогда сравнены с сердечно-сосудистым эндокринным органом, осуществляющим связь между кровью и тканями.

Клетки эндотелия выделяют медиаторы расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки, основным из которых является оксид азота (NO), который имеет определяющее значение в поддержании сосудистого тонуса [52]. При длительном повреждающем воздействии гипергликемии, гемодинамической перегрузке возникает дисфункция эндотелия. Основное проявление которой является

снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтетазы, нарушение биодоступности NO, на поверхности эндотелиальной клетки повышается активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), возрастает синтез факторов вазоконстрикции: ангиотензина II, эндотелина и др. Постепенно происходит истощение компенсаторных вазодилатирующих возможностей эндотелия, и вазоконстрикция совместно с пролиферацией становятся его основными ответами на внешние стимулы [53].

При СД совокупность факторов активности протеинкиназы C, процессов неферментного гликирования белков, гиперпродукции свободных радикалов вызывает глубокое повреждение эндотелия, способствуя инициации и прогрессированию диабетических микроангиопатий [54].

Роль артериальной гипертензии в развитии ХБП

Повышение АД признано важным фактором прогрессирования патологии почек, развития ХБП, как гипергликемия [55]. Это обусловлено нарушениями внутри почечной гемодинамики, приводящими к внутриклубочковой гипертензии, развивающейся у пациентов с СД на ранних стадиях заболевания. Данные изменения при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена могут приводить к развитию как повреждения почек и прогрессированию АГ.

При СД1 отмечено, что повышение АД с раннего возраста выявлялось у пациентов с наличием ХБП, при этом именно поражение почек в последствие становится лидирующей причиной АГ при СД1 [56]. При СД2 АГ часто предшествует диагностике СД, являлась предиктором развития поражения почек, при этом в дебюте СД2 уровень АД коррелирует с наличием МАУ, отражая тем самым степень и выраженность эндотелиальной дисфункции [57].

Уровень АД регулируется в основном двумя физиологическими параметрами: системным сосудистым сопротивлением и объемом сердечного выброса. Исходя из этого, можно сделать заключение, что для формирования АГ требуется стабильно высокий сердечный выброс совместно с гипертономусом сосудов. Эти два фактора существуют при диабетическом поражении почек. Первый фактор, приводящий к увеличению сердечного выброса при механизме

действия альдостерона, когда повышается реабсорбция натрия почечными канальцами и, в результате, развивается гиперволемиа. Вторым фактором: дисфункция эндотелия, которая происходит за счет гиперактивации локальных РАС, гипергликемии, оксидативного стресса и увеличения вазоконстрикции, что приводит к повышению как общего периферического сосудистого сопротивления, так и внутривенного давления [58].

Контроль уровня гликемии и АД в сочетании с ранним началом назначения нефропротективных препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) могут отсрочить прогрессирование диабетического поражения почек.

Многоцентровое исследование WHO MSVDD, 2001 г. [59] было посвящено изучению факторов риска прогрессирования ХБП. В исследование было включено 3,5 тыс. пациентов с СД 1 и 2 типа, период наблюдения составил 8,4 года. Результаты показали, что при СД1 повышенное АД является предиктором прогрессирования ДН и увеличивало риск на 50%. При СД2 дополнительным фактором развития ХБП оказались нарушения липидного обмена, а именно повышение уровня триглицеридов.

В исследовании RENAAL, включившем более 1,5 тысячи пациентов с СД2 с ХБП, было показано, что эффективная антигипертензивная терапия (использовались блокаторы АТ1 рецепторов) снижала риск развития тХБП на 20%, риск удвоения креатинина на 25%, потребности в гемодиализе или трансплантации почки на 28% [60].

Таким образом, АД является мощным фактором развития и прогрессирования поражения почек; адекватная коррекция АД снижает частоту развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД.

Роль ренин-ангиотензиновой системы

РАС классически принята одним из основных регуляторных механизмов поддержания АД и объема циркулирующей крови [61]. В юкста-гломерулярном аппарате почек секретруется ренин, под его действием происходит

преобразование из ангиотензиногена печени сначала ангиотензин I, далее под действием АПФ он переходит в ангиотензин II, являющийся самым мощным вазоконстрикторным фактором.

Основной целью активации РАС является поддержание системного АД, это достигается путем эффектов ангиотензина II, который также регулирует синтеза и секрецию альдостерона, баланс жидкости путем влияния на реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев. При этом происходит стимуляция центра жажды и повышается высвобождение антидиуретического гормона гипофиза, что увеличивает объем циркулирующей крови и изменяет тонус клубочковых артериол.

При СД РАС в системном кровотоке снижена, однако локальные РАС в почках, эндотелии сосудов, головном мозге и сердце гиперактивны. При этом уровень ренина и ангиотензина II в почках в тысячу раз превышает концентрации этих гормонов в плазме крови [62]. Таким образом, ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию выносящей артериолы клубочка и опосредует развитие внутриклубочковой гипертензии, а также системной АГ. Оба этих фактора: нарушение внутрпочечной гемодинамики и повышение системного АД являются важнейшими звеньями патогенеза развития ХБП при СД.

Генетические факторы в развитии ХБП

При СД характерно поражение сосудистой системы с развитием множественных микро и макрососудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия и ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз). Частота и темпы развития сосудистых осложнений, помимо модифицируемых факторов (гипергликемии, АГ, дислипидемии и пр.) зависят от индивидуальных особенностей, в том числе генетически обусловленных. Данные генетические предрасположенности характеризуют большую или меньшую чувствительность индивидуума к повреждающему действию патологических факторов.

Развитие медицины и фармакологии дало возможность разработки новых доступных высокоэффективных методов профилактики, которые позволяют

замедлить развитие и прогрессирование ХБП, но затраты на лечение ХБП остаются одними из самых значительных. При этом остается задел для исследования генетических аспектов развития, прогрессирования ХБП при СД. Таким образом, поиск маркеров генетической предрасположенности к ХБП представляет значимость с позиций снижения частоты прогрессирования до терминальных стадий за счет возможности прогнозирования патологии и выделения групп риска на раннем доклиническом этапе, когда начальные патологические изменения потенциально обратимы.

Одна из первых работ по обсуждению семейного наследования ДН появилась в 1989 г. [63]. Было показано, что вероятность развития диабетической патологии почек значительно возрастает у пациентов с отягощенной наследственностью (нефропатии у пробанда с СД и/или наличием СД у близких родственников) [64]. С точки зрения диагностики, к сожалению, ХБП относится к многофакторной патологии, при которой изучение генетических маркеров представляет значительные сложности [65]. Это связано с характером заболевания, когда в развитие патологического процесса реализуется действием сразу нескольких генов. Фенотипические признаки, такие как гипергликемия, АГ, дислипидемия, регулируются этими генами, тесно взаимодействуют и взаимоусиливают друг друга, что маскирует вклад отдельного генетического компонента.

Геном-кандидатом принято называть ген, продукт экспрессии которого возможно участвует в развитии изучаемой патологии, в структуре ДНК данных генов выделяют полиморфные маркеры, это изменяющийся участок нуклеотидной последовательности с уникальной локализацией [66]. Присутствие полиморфного маркера, указывающего на предрасположенность к патологии, не всегда вызывает развитие заболевания как такового при многофакторном генезе заболевания. В случае как самого СД, так и развития ХБП развитие патологии обусловлено наличием полиморфных маркеров со слабым или средним эффектом предрасположенности к заболеванию, частоты встречаемости таких вариантов в разных этнических группах существенно различаются, соответственно различается и популяционный риск [67, 68]. В связи с этим при изучении генетических

факторов многофакторных заболеваний со слабой ассоциацией маркеров первоочередной задачей является поиск предрасполагающих к развитию генов и полиморфных маркеров в конкретных этнических группах.

Таким образом, можно сказать, что в настоящее время в развитии поражения почек как в целом, так и при СД, существенную роль играют генетические факторы. При этом генетическая предрасположенность формирования ХБП кодируется не одним геном, а комплексом различных генов-кандидатов [69]. Исследования последних лет показали, что в развитии патологии почек при СД важную роль играют гены, регулирующие основные пути развития заболевания и прогрессирования сосудистой патологии при СД, а именно, гены, регулирующие вазоактивные факторы эндотелия, липидный обмен, процессы воспаления и инсулиновой секреции [70].

Характеристика генов-кандидатов ХБП при СД.

Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Как уже говорилось ранее, гиперактивация системы РАС является основой для гемодинамических нарушений при СД, связанной с повышением продукции целого комплекса вазоактивных факторов, влияющих на развитие поражения в почках. Гены, кодирующие компоненты РАС представляют собой комплекс основных генов-кандидатов ХБП при СД.

Ген ангиотензиногена (AGT)

Ген *AGT* находится в локусе q42-43 первой хромосомы и кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена. Описано более 15 полиморфных маркеров, встречающихся в гене ангиотензиногена, из которых полиморфные маркеры *M235T* и *T174M* наиболее полно описаны в литературе [71]. Было установлено, что данные маркеры коррелируют с уровнем ангиотензиногена в плазме крови [72]. Мета-анализ исследований европейской популяции, включивший более 45 тыс. человек, показал, что уровень ангиотензиногена в плазме крови при наличии генотипа *TT* маркера *M235T* у представителей выше на 11% [73]. Описаны ассоциации гена *AGT*

с развитием АГ, атеросклероза, а также риском развития ССЗ, таких как ИБС, ИМ, АГ. Ассоциация аллеля *T* с развитием ДН была выявлена в канадском исследовании у пациентов с СД2 и на смешанной популяции пациентов с обоими типами СД [74].

Ген фермента, превращающего ангиотензин I (ACE)

Ген *ACE* кодирует ангиотензин превращающий фермент. Для анализа ассоциации с заболеваниями используется полиморфный маркер (*I/D*), обусловленный вставкой мобильного крупноразмерного элемента (*I*) или отсутствием его (*D*). Основная функция гена *ACE* заключается в регуляции уровня ангиотензина II (АТ II). Было показано, что у лиц с генотипом *DD* определяется высокий уровень АПФ в сыворотке крови, а у носителей генотипа *II* уровень АПФ вдвое ниже, что определяет концентрацию АТ II и степень реализации его повреждающего действия [75].

К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма *I/D* гена *ACE* с различными патологическими процессами, включая развитие ССЗ и другими сосудистыми осложнениями СД [76, 71]. Мета-анализ 2012г. показал ассоциацию аллеля *D* с развитием тХБП при СД2, характерную больше для азиатской популяции, чем европейской [77].

Гены рецептора ангиотензина (AT2R1)

Ангиотензин II связывается 1-м и 2-м типом рецепторов, расположенными в гладкомышечных клетках сосудов, миокарде, надпочечниках и почках, данные рецепторы кодируются соответственно генами *AT2R1* и *AT2R2* [78]. В нашей работе мы изучали (*AT2R1*), так как по литературным данным его маркер *A1166C (rs5186)* связан с развитием АГ через гемодинамический путь развития ХБП. Свойства полиморфизма проявляются в увеличении экспрессии рецептора и, как вследствие, развитии повышения АД [79]. Патофизиологическое значение полиморфизма гена рецептора ангиотензина II связывают с эссенциальной гипертонией, а также были неоднократные поиски ассоциаций с микрососудистыми осложнениями при СД.

Ген химазы (CMA1)

Фермент химаза – это протеаза с хемотрипсинподобной активностью, локализована в секреторных гранулах тучных клеток, участвует в образовании ангиотензина II из ангиотензина I в миокардиоцитах и в эндотелиальных клетках сосудов. Ген химазы, кодирует экспрессию этого фермента и может рассматриваться в качестве гена-кандидата в развитии поражения почек через воздействие на РАС. Для гена *СМА1* описан однонуклеотидный полиморфизм (остатки аденина или гуанина), расположенный в 5'-нетранслируемой области гена в положении 1903 геномной последовательности: *A(-1903)G* [80].

Гены эндотелиальной дисфункции

Ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3)

Оксид азота (NO) – это эндотелиальный фактор релаксации, обладающий сосудорасширяющим эффектом. Кроме того он блокирует агрегацию тромбоцитов и макрофагов, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, продукцию эндотелина и экспрессию молекул адгезии, что вызывает целый ряд системных вазопротективных эффектов. Он синтезируется из L-аргинина при воздействии фермента NO-синтазы. Описаны 3 формы этого фермента, которые кодируются различными генами. При изучении сосудистых осложнений СД наиболее интересен фермент, который является продуктом гена *NOS3*, экспрессирующегося в эндотелии кровеносных сосудов.

Ген *NOS3* расположен на длинном плече хромосомы 7 (7q36.1) и состоит из 26 экзонов [81]. Он имеет три изученных варианта полиморфизма: *G894T*, *ecNOS4a/4b*, и *T786C*. Мини-сателлит в интроне 4 *ecNOS4a/4b* (*ecNOS4a/4b*) - то гипервариабельная минисателлитная последовательность, меняющаяся по числу тандемных повторов из 4 (аллель *4a*) или 5 (аллель *4b*) повторяющихся участков по 27 пар нуклеотидов [82]. Данный полиморфный маркер ассоциирован с уровнем оксида азота, мощнейшего вазодилататора, и коррелирует с активностью эндотелиальной NO-синтазы. Было показано, что у носителей минорного аллеля *4a* уровень NO в крови достоверно выше, чем у лиц с аллелем *4b*. При этом

гипергликемия стимулирует продукцию оксида азота особенно в приносящей артериоле клубочка почек, что создает условия для внутриклубочковой гипертензии [31].

В мета-анализе на азиатской популяции (15746 пациентов) показал, что полиморфизм *ecNOS4a/4b* ассоциирован с более тяжелым течением ДН у пациентов с СД2 [83]. Этническая предрасположенность данного маркера с развитием ХБП у лиц азиатского происхождения активно обсуждается в мировой литературе [84]. Данный полиморфизм ассоциирован ССЗ: атеросклерозом, ИБС, ИМ и АГ при СД2, при этом генотип *4a/4a* является фактором риска.

Гены, кодирующие факторы липидного обмена

В развитии сосудистых осложнений большая роль отводится нарушениям липидного спектра, которые провоцируют развитие атерогенных изменений, прогресс структурной перестройки стенок сосудов. При этом дислипидемия является один из самых частых сопутствующих заболеваний при СД, особенно выражены изменения липидов сыворотки при развитии ХБП. При формировании атеросклеротической бляшки сосудистой стенки описаны аналогические процессы, как и при развитии гломерулосклероза. Этому способствует структурное сходство мезангиальных клеток клубочков с гладкомышечными клетками артерий. Окисленные ЛПНП, провоспалительные цитокины, ростовые ускоряют склерозирование клубочков факторы, путем модулируя синтез компонентов мезангиального матрикса [85]. Особое значение имеет нарушение ЛПНП, так как к этим частицам имеет рецепторы мезангиальные клетки клубочков, что способствует накоплению атерогенных фракций липидов [86].

Ген аполипопротеина В (APOB)

Аполипопротеин В (АpoВ) опосредует поступление холестерина в клетки, являясь связующей молекулой в рецепторе ЛПНП. АpoВ известен в 2х изоформах, первая синтезируется в печени (АpoВ-100), вторая в кишечнике (АpoВ-48), которые кодируются одним геном (*APOB*), расположенным на коротком плече хромосомы 2 (2p23-24). При повышении данного аполипопротеина в крови,

развивается эндотелиальная дисфункция, происходит усиленная агрегация тромбоцитов и адгезия провоспалительных цитокинов. В гене *APOB* описан ряд полиморфных маркеров, для которых показана ассоциация с СС осложнениями, в том числе с ИМ и макроангиопатиями при СД [87].

Полиморфизм *I/D* гене *APOB* находится в участке кодирования сигнального пептида, который играет важную роль во внутриклеточном транспорте, секреции и деградации вновь синтезированного белка, представляет собой вставку (Insertion) или отсутствие вставки (Deletion). Изменения данного полиморфного маркера приводят к образованию молекулярных вариантов ApoB с различной длиной пептида: 24 аминокислотных остатков (аллель *D*) или 27 (аллель *I*). У лиц, гомозиготных по аллелю *D*, снижена секреция ApoB по сравнению с носителями аллеля *I* [88]. В литературе описана ассоциация полиморфизма гена *APOB* с риском развития СС патологии, а именно с ИБС, где носители генотипа *DD* обладали высоким уровнем ЛПНП и ApoB в сыворотке крови а также с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [89].

Ген аполипопротеина E (APOE)

Ген *APOE* кодирует белок аполипопротеин E (ApoE), который содержится липопротеинах – ЛПОНП и ЛПНП, и в антиатерогенном ЛПВП, основная роль его заключается в транспорте липидов, холестерина к различным тканям от мест его синтеза и всасывания. Его участие в структуре нервной ткани, вовлечение в процессы регенерации миелиновых оболочек нервных волокон, объясняет ассоциацию данного маркера с развитием болезни Альцгеймера [90].

Ген находится на длинном плече хромосомы 19 (19q13.32) в кластере с генами других аполипопротеинов, кодирует три основные изоформы Аполипопротеина E: E2, E3 и E4, отличающиеся аминокислотами Arg и Cys в положениях 112 и 158. Таким образом, существует 6 комбинаций данного маркера гена *APOE*: *e2/e2*, *e2/e3*, *e3/e3*, *e4/e2*, *e4/e3*, *e4/e4*. В европейской популяции частота аллелей *e2* и *e4* очень низкая и составляет 7% и от 5 до 15%, соответственно, при этом аллель *e3* широко распространен до 60% [91]. Было показано, что у лиц с аллелем *e2* отмечался выше уровень АУ и креатинина по сравнению с пациентами

с отсутствием данного аллеля в генотипе. Аллель *e2* рассматривается как независимый фактор риска прогрессии ХБП со стадии А1 к А3 при СД2 [92].

Ген липазы липопротеинов (LPL)

Липаза липопротеинов (ЛПЛ) является ключевым ферментом в липидном обмене, она расщепляет триглицериды в составе ЛПОНП и хиломикронов. Находится на мембране эндотелиальных клеток и отвечает за образование ЛПНП из ЛПОНП. Активность ЛПЛ обеспечивает концентрацию основных классов липопротеиновых частиц в плазме.

Полиморфный маркер *Ser447Ter* (однонуклеотидный полиморфизм) гена *LPL* находится в 9 экзоне. Ассоциацию данного гена изучают с развитием ожирения и ССЗ, есть разноречивые данные по влиянию данного гена на развитие ХСН [93], а также он может рассматриваться как защитный фактор при развитии гипертонии [94].

Ген печеночной липазы (LIPC)

Печеночная липаза является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме липопротеинов, а именно ЛПВП. Данный фермент гидролизует фосфолипиды и триглицериды ЛПВП в маленькие плотные частицы ЛПВП, а также стимулирует поступление холестерина в печень. Данная липаза является основным фактором, влияющим на уровень ЛПВП в плазме, и участвует в обратном транспорте холестерина.[95]. Полиморфный маркер *LIPC* (С514Т) связан с активностью фермента. В литературе описаны ассоциации с выраженностью атеросклероза гена *LIPC* [96], у носителей генотипа СС выявлен меньший риск развития и прогрессии атеросклероза коронарных артерий по сравнению с другими

Гены, регулирующие систему синтеза и секреции инсулина

Ведущая роль в развитии диабетических осложнений принадлежит хронической гипергликемии, поэтому интересно при развитии ХБП изучение генов, вовлеченных систему обеспечения углеводного обмена, а именно, регулирующих синтез и секрецию инсулина.

Ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2 (PPARG2)

Ген *PPARG2* влияет сохранность β -клеток поджелудочной железы и их функциональную активность. Он кодирует одноименный ядерный рецептор, который также является транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию многих генов жирового обмена, что в свою очередь повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым улучшается инсулинопосредованное поглощение глюкозы тканями и подавление продукции глюкозы печенью. Таким образом он регулирует синтез TNF- α , жирных кислот, адипонектина и резистина. Написано много работ об ассоциации данного гена ожирением.

В литературе описан больше всего полиморфизм *Pro12Ala*. Данный маркер показал достоверную ассоциацию с развитием СД2, быстрым набором веса и наличием ожирения. Выявлено, что мутации проявляются такими синдромами как инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, АГ, увеличения массы тела. При СД2 показана защитная роль аллеля *Ala* маркера *Pro12Ala* [97].

Ген, кодирующий субъединицу Kir6.2 АТФ-зависимого калиевого канала (KCNJ11)

Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2, который является элементом АТФ-зависимого калиевого канала, играющего ключевую роль в процессах секреции инсулина в β -клетках. Данный тип калиевого канала является рецептором к сульфонилмочевине и состоит из двух типов субъединиц: транспортных (Kir6.2) и рецепторных (Sur1), которые кодируются различными генами. Ген *KCNJ11* находится на коротком плече хромосомы 11 (11p15.1). Установлено, что мутации гена *KCNJ11* ассоциированы с врожденной гиперинсулинемией и являются причиной неонатального диабета [98].

Полиморфный маркер *rs5219* гена *KCNJ11*, обусловлен заменой в позиции 67 цитозина (C) на тимин (T), что приводит к изменению структуры белка: в позиции 23 аминокислота лизин замещается на глутамин (*Lys23Gln*), в результате нарушается секреция инсулина. Показана ассоциация данного маркера с риском

развития СД2, так, генотип *TT* в 2 раза чаще встречается у пациентов с СД в европейской популяции по сравнению со здоровыми людьми [99]. При этом такой тип калиевых канал описан в клетках гладкой мускулатуры сосудов, что объясняет ассоциацию данного маркера с риском развития поражения почек при СД. Так, была показана связь данного маркера с ХБП, а именно со снижением СКФ, но не с прогрессированием альбуминурии [100].

Ген, переносчика ионов цинка (SLC30A8)

Ген *SLC30A8* кодирует белок-транспортер цинка типа 8 (ZnT-8), который регулирует в β -клетках концентрацию ионов цинка, выполняя функцию канала через который ионы Zn^{2+} поступают в секреторные везикулы. Ген расположен на хромосоме 8q24.11. Наибольший уровень экспрессии этого гена наблюдается именно в панкреатических β -клетках. Транспортер цинка Zn T-8 находится на мембране секреторных гранул β -клеток поджелудочной железы. Ионы цинка необходимы для формирования растворимых гексамеров инсулина внутри гранул и участвуют в регуляции секреции инсулина – процесса экзоцитоза гранул. Таким образом, цинк играет важную роль в хранении инсулина, секреции и регуляции созревания в β -клетках [101]. Установлена связь гена *SLC30A8* с развитием СД 2 типа, его вовлеченность в развитие СД2 показана в нескольких крупномасштабных исследованиях [99]. Данные об ассоциации данного гена с ХБП противоречивы.

Гены, продукты которых участвуют в процессах системного воспаления

В генезе ХБП большую роль играют процессы системного воспаления, возникающие при СД как на фоне ожирения, так при развитии эндотелиальной дисфункции с длительным воздействием хронической гипергликемии. В связи с этим, изучение роли и степени выраженности влияния генетических маркеров, включённых в процессы воспаления, приобрело широкий научный интерес [102]. Описана взаимосвязь выраженности структурных нарушений в почке с уровнем провоспалительных цитокинов в биологических средах организма (крови и моче), патогномоничных для диабетического гломерулосклероза [103].

Ген, кодирующий транскрипционный фактор 7 подобный фактору 2 (*TCF7L2*)

Ген *TCF7L2* кодирует одноименный транскрипционный, который входит в состав внутриклеточного каскада Wnt-сигнального пути, отвечающего за регуляцию функциональной активности, рост и развитие β -клеток поджелудочной железы [104]. Ген расположен на хромосоме 10 (10q25.3), в его структуре описано 2 нуклеотидных полиморфизма с идентификационными номерами: *rs12255372* и *rs7903146*. Данные маркеры показали ассоциацию с развитием СД2 на различных этнических популяциях, в том числе азиатской, европейской, афро-американской [105]. Носители различных вариантов генотипов данных маркеров имели нарушения в процессах глюкозо-опосредованной секреции инсулина, у некоторых лиц описано снижение инсулинового ответа в ответ на стимуляцию углеводной нагрузкой. Таким образом, данные маркеры ассоциированы с выраженностью функциональной активности β -клеток в ответ на гипергликемию [106]. Патогенетический механизм влияния данного гена на инсулиновый ответ заключается в том, что транскрипционный фактор 7 участвует также в транскрипции гена проглюкагона и продукции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [107]. Полиморфные маркеры данного гена ассоциированы также с процессами воспаления. Оба фактора – гипергликемия и воспаление, признаны ведущими в патогенезе ХБП при СД. В исследованиях на нескольких популяционных выборках показано, что варианты гена *TCF7L2* связаны со снижением функции почек, а именно со снижением СКФ, или прогрессированием ХБП как среди участников с СД, так и без диабета, при этом данных за связь АУ показано не было [108].

Ген фактора некроза опухоли α (*TNF- α*)

Ген *TNF- α* кодирует провоспалительный цитокин - фактор некроза опухоли- α , который представляет полипептид из 233 аминокислот. Ген лоцируется на коротком плече 6 хромосомы (6p21.3). *TNF- α* ассоциирован с развитием инсулинорезистентности и ожирением [109]. Он секретируется в основном макрофагами или моноцитами, имеет иммуномодулирующее, цитотоксическое,

провоспалительное действие, также принимает участие в противоопухолевом, противовирусном иммунитете. TNF- α повреждает эндотелий сосудов в высоких концентрациях, вызывая проницаемость и активизацию системы комплемента и гемостаза. Данный ген ассоциирован с развитием гломерулонефритов [110].

Гены, продукты которых вовлечены в другие пути поражения почек

Ген полипептида С, транспортирующего органические анионы (SLCO1B1)

Ген SLCO1B1 - ген полипептида С, транспортирующего органические анионы. Ген *SLCO1B1* кодирует транспортный белок SLCO1B1 (можно встретить синонимы - OATP1B1, OATP-C), находится на базолатеральной мембране гепатоцитов. Данный белок стимулирует захват статинов клетками печени. Наиболее значимым полиморфным вариантом гена является rs4149056, полиморфизм *SLCO1B1**5, характеризующийся транзицией Т на С в кодирующей области с.521Т>С. Носительство аллеля С ассоциировано со снижением работы белка-переносчика, замедлением переноса статинов в печень, увеличением времени циркуляции статинов в крови и возрастанием риска токсических эффектов - миопатии, рабдомиолиза и почечной недостаточности [111].

Протеомные факторы в развитии ХБП

Ранняя стадия ХБП не сопровождается выраженными клиническими симптомами, для этого периода характерны функциональные изменения почек, такие как гиперфльтрация, увеличение потока почечной плазмы, а также начинаются структурные преобразования: развивается гломерулярная, тубулярная гиперплазия, переходящая в гипертрофию и, соответственно, увеличение размера почек. При этом атеросклероз сосудов, вызывая ишемию почки, усугубляет течение тубулоинтерстициальных изменений и способствует прогрессированию патологии, так как при недостатке кислорода возрастает синтез вазоактивных факторов и цитокинов, факторов роста, увеличивается синтез коллагена, способствующий развитию интерстициального воспаления, происходит атрофия

канальцев почки [112]. В сочетании с системной АГ данные доклинические изменения почек имеют важное значение в развитии и прогрессировании ХБП.

Поражение почек при СД характеризуется преимущественным поражением интерстиция и канальцев. Формируется тубулоинтерстициальный фиброз с накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса, который способствует снижению СКФ. Таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции, приводящее к нарушению в структуре интерстиция, может рассматриваться как результат активации мощных провоспалительных цитокиновых каскадов, которые могли быть спровоцированы ишемическими, иммунными, метаболическими, токсическими факторами, внутриклубочковой гипертензией, а также функциональной перегрузкой почек [113].

В литературе дискутируется очередность цепочки событий развития ХБП при СД: повреждения клубочков, канальцев или интерстициальной ткани является первопричиной [114]. Исследования биологических сред (крови и мочи) у пациентов с СД на стадии нормоальбуминурии ХБПА1 позволят выявить протеомные биомаркеры, которые смогут помочь в решении данного вопроса, что же является источником первичного нарушения в почечных структурах.

Биомаркеры гломерулярной дисфункции

Поражение структур почечного клубочка приводит к увеличенной экскреции белков, которые потенциально рассматриваются в качестве маркеров доклинического повреждения почек. Изменения сопровождаются нарушением процессов синтеза и деградации коллагена IV типа и фибронектина, повышенной проницаемостью клубочкового аппарата, на второй год от манифестации заболевания можно оценить первое структурное изменение - утолщение базальной мембраны клубочков (БМК) [115]

Коллаген IV типа

Коллаген IV типа представляет собой основной белок базальной мембраны клубочков и канальцев, мезангиального матрикса. Его роль заключается в

обеспечении функциональной и структурной поддержки клеткам. В литературе описано более 28 типов коллагена, которые кодируются десятками генов. Отличия заключаются в последовательности аминокислот, а также степенью интенсивности гидроксирования и/или гликозилирования. Фильтрация коллагена в клубочках минимальна из-за высокой молекулярной массой, более 540 кДа, поэтому экскреция его с мочой может отражать процессы повреждения в почках [116]. Таким образом, нарушения обмена коллагена играют центральную роль в формировании ХБП при СД [117]. При СД изменяется баланс между основными компонентами БМК: снижается содержание ламинина с протеогликанами и откладывается больше коллагена. Повышение мочевого и сывороточной концентрации коллагена IV при СД было показано в ряде исследований, которое коррелировало с уровнем альбуминурии, показателями АД, длительностью СД и СКФ. При этом у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе уже на стадии А1 было выявлено значительное повышение экскреции коллагена [118]. Уровень мочевого экскреции коллагена нарастает по мере прогрессирования ХБП при СД, что позволяет определить ХБП на начальных стадиях развития [119].

Роль подоцитопатии

Подоциты являются эпителиальными висцеральными клетками, они составляют внешний слой клубочкового капилляра в структуре гломерулярного фильтра. Клетка подоцита формирует так называемые «ножки», которые покрывают капилляры, оставляя щели. При повреждении подоцитарного аппарата происходит уменьшение количества этих ножек и/или плотности, «стирание», дедифференцировка [120]. Данные изменения можно увидеть при гистоморфометрических исследованиях уже на самых ранних стадиях развития ХБП при обоих типах СД [121]. К сожалению, подоциты не способны к регенерации. Нарушения в строении подоцитов активизируют процессы гломерулосклероза, который сопровождается расширением, сплющиванием и сокращением подоцитов, развитием ПУ [122].

Подоцин и нефрин – основные белки, которые ассоциированным с формированием и нарушениями щелевой диафрагмой клубочков.

Нефрин - относится к суперсемейству иммуноглобулинов, является трансмембранным белком подоцитов с молекулярной массой 185 кДа, его внеклеточные домены составляют структуру щелевой диафрагмы, при этом внутриклеточный домен проводит сигнал нефрина в качестве адгезивной молекулы [123]. Он нужен для построения основного компонента почечного фильтра - фенестрированной (перфорированной) мембраны, его назвали порообразующий белок. Нефрин формирует комплексы с другими белками: подоцином и молекулой CD2AP [124]. Сывороточный альбумин и другие крупные белковые молекулы не могут пройти через барьер при целостности пор.

При изменении синтеза нефрина развиваются подоцитопатии, сопровождающиеся развитием ПУ. Врожденный нефротический синдромом финского типа обусловлен мутацией гена нефрина *NPHS1*, ответственного за его синтез. Интересно, что мутации этого гена встречаются в 50-75% случаев изолированного нефротического синдрома нефинского типа [125]. Нефрин значим как обязательный компонент щелевой мембраны фильтрационного барьера гломерул.

Подобные признаки подоцитопатии с изменениям архитектоники подоцита – сглаживанию «ножек» и развитием ПУ обнаруживаются при СД [126]. Гипергликемия активирует РАС, уровня ангиотензина II повышается, что способствует нарушению количества и функции подоцитов, изменению экспрессии нефрина. Таким образом, экскреция нефрина с мочой позволяет оценить существование подоцитопатии у пациентов с СД.

Второй белок щелевой диафрагмой клубочков, **подоцин** является структурным белком гломерулярных подоцитов встроенным в мембраны с молекулярной массой 42 кДа. Он локализуется в ножках подоцитов, участвует в образовании трансмембранного комплекса, относится к белкам стоматинового семейства, взаимодействует с нефрином и CD2- ассоциированным протеином, закрепляя нефрин в гломерулярной мембране. Его роль также заключается в

поддержании целостности щелевой диафрагмы. Он как «шпильки» (hairpin-like structure) в подоцитах замыкает нефрин, входя в единую структуру щелевой диафрагмы [127].

Цистатин С

Цистатин С – полипептид из семейства ингибиторов цистеиновых протеаз с из 120 аминокислотных остатков с молекулярной массой 13,26 кДа. Он секретируется с постоянной скоростью всеми клетками, содержащими ядра [128]. В связи с имеющимся положительным зарядом при физиологическом рН и низким молекулярным весом он свободно фильтруется в клубочке, далее полностью метаболизируется в почках и не секретируется проксимальными почечными канальцами. Цистатин С стимулирует распад или синтез внеклеточных структур при формировании сердечной недостаточности в ремоделировании миокарда, при атеросклерозе в стенках сосудов, при инвазии злокачественных опухолей.

Уровень Цистатина С в крови по сравнению с креатинином сыворотки меньше зависит от пола, мышечной массы и возраста [129]. При этом, на концентрацию цистатина С влияют: уровень тиреоидных гормонов, терапия кортикостероидами, потребление алкоголя, курение, ИМТ, сывороточный уровень С-реактивного белка [130]. Таким образом, цистатин С в начале XXI века был принят FDA в качестве альтернативного метода расчета СКФ и «идеального» эндогенного биомаркера фильтрационной функции почек, предложены формулы для расчета СКФ по цистатину С [131]. Исследования показали, что уровень цистатина С повышается на ранних стадиях ХБП и увеличивался по мере прогрессирования патологии почек [132]. Его уровень позволяет оценивать ренальные функции у педиатрических и гериатрических пациентов, быстрые изменения СКФ при развитии ОПН, прогнозировать СС осложнения [133].

Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы -1 (TIMP-1)

Матриксные металлопротеиназы (ММП) - это семейство цинк - зависимых эндопептидаз с внеклеточной активностью. Компоненты внеклеточного матрикса при патологии (казеин, коллаген, желатин, эластин) разрушаются под действием протеиназ этого семейства [134]. ММП синтезируются в норме в соединительных

тканях, основным источником ММР являются лейкоциты, в основном макрофаги, способствуя выходу протеиназ вне сосудов и проникновению в окружающие ткани. Эти процессы являются важным этапом развития воспалительного процесса, так как ММР участвуют при повреждении в репарации и ремоделировании ткани. Увеличение активности ММР было ассоциировано с увеличением ремоделирования внеклеточного матрикса и его патологической реорганизацией при атеросклерозе, формировании аневризмы [135] и при микро и макрососудистых осложнениях СД, в том числе ХБП [136].

Известно более 20 различных видов ММР в соответствии с их различными функциями: желатиназы (ММР-2 и ММР-9), коллагеназы (например, ММР-1), стромелизины (например, ММР-3 и ММР-10) и другие. Эти ферменты могут быть включены в клеточную мембрану или выделяться с помощью различных клеток таких как фибробласты, моноциты, эндотелиальные клетки, макрофаги.

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР) – это ингибирующие ММР белки [134], они поддерживают баланс между формированием и деструкцией межклеточного матрикса. Известны четыре типа ТИМР, они состоят из 2х доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Первый домен отвечает за остановку клеточной пролиферации, второй её стимулирует, связываясь с прожелатиназами. Таким образом, ТИМР являются биомаркерами ремоделирования внеклеточного матрикса и тубулоинтерстициального фиброза [137].

В эксперименте определяли ТИМР-1 в моче на этапе доклинического развития ХБП, т.е. до манифестации АУ. Эти исследования позволили определить преимущество этого показателя по сравнению с мочевым альбумином и предложить его в качестве более раннего маркера для диагностики ХБП [138].

Гипергликемия и эндотелиальная дисфункция при СД1 ассоциируются с повышенными уровнями плазменных и тканевых ММР и ТИМР, была выявлена корреляционная взаимосвязь ТИМР-1 с АУ. Эти результаты отражают возможную роль ТИМР-1 в увеличении фиброза почек на ранних стадиях ХБП [139].

Биомаркеры тубулоинтерстициального повреждения

Исследования последних лет показали вовлеченность в патологический процесс поражения структурных компонентов почек: канальцев и интерстиция [140]. Морфологические изменения преимущественно происходят в клубочковом аппарате, а именно, развитие мезангиальной экспансии с утолщением базальной мембраны, при этом в канальцах и интерстиции специфические изменения появляются на более поздних стадиях заболевания.

Тубулопатия при СД характеризуется функциональными и структурными изменениями, включающими утолщение базальной мембраны канальцев, накопление гликогена, гипертрофию тубулоэпителиальных клеток, эпителиально-мезенхимальную трансформацию. Данные структурные в канальцах могут протекать параллельно с изменениями в клубочках или предшествовать им на доклинической стадии ХБП, когда стандартные лабораторно-диагностические маркеры работы почек ещё в норме [141].

Биомаркеры канальцевой дисфункции -это ферменты мочи или плазмы с низким молекулярным весом. Повышение мочевого экскреции этих энзимов (энзимурия) происходит вследствие более высокой их секреции эпителиальными клетками канальцев или сниженной реабсорбции из плазмы, что приводит в итоге к развитию ПУ [142]. Наиболее изучены среди них липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и молекула почечного повреждения 1 типа (KIM-1), в настоящее время они рассматриваются в качестве предикторов ишемического поражения почек при обширных кардиохирургических вмешательствах, развития токсической ОПН [143]. Роль данных биомаркеров в хроническом развитии нефропатии пока не изучена.

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)

NGAL - это низкомолекулярный белок семейства липокалинов, связанный с желатиназой, с молекулярной массой 25 кДа, впервые открыт и описан в 1993 г., выделен из нейтрофилов. У человека NGAL состоит из одной полипептидной цепи

из 178 аминокислотных остатков. Постоянно секретируется клетками почек, легких, желудка, кишечника, трахеи в небольших количествах. Функции NGAL состоят в противодействии бактериальным инфекциям, стимулировании пролиферации поврежденных эпителиальных клеток, участии в процессе апоптоза, обеспечении выживаемости поврежденных клеточных структур, восстановление поврежденного эпителия за счет стимулирования дифференцировки и структурной реорганизации почечного эпителия [144].

NGAL – является маркером при ренальных патологиях, он рассматривается в качестве чувствительного и специфичного маркера острого почечного повреждения [145]. По данным исследований выявлена взаимосвязь уровня NGAL с тяжестью повреждения почек при хронических аутоиммунных процессах, различных гломерулопатиях, в том числе при поликистозе почек.

Было показано повышение мочевого концентрации NGAL уже на стадии А1 при СД1 [146], при СД2 повышение концентрации NGAL в моче являлось не только предиктором раннего поражения почек поражение канальцев, но и ассоциировалось с прогрессирующим снижением СКФ на стадии А2-3 [147].

Молекула почечного повреждения 1 типа (KIM-1)

KIM-1 - это трансмембранный гликопротеин, находящийся в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев, он впервые описанный в 1998 году и состоит из 339 аминокислотных остатков с молекулярной массой 90 кДа [148]. Данный гликопротеин относится к суперсемейству иммуноглобулинов, расщепляется ММР и высвобождается в мочу, также в литературе можно встретить названия: Т клеточный иммуноглобулин-муцин человека – 1 (ТИМ-1) или клеточный рецептор-1 вируса гепатита А (HAVCR-1), содержание его увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек. KIM-1 является чувствительным и специфическим маркером хронического тубулярного повреждения при различных заболеваниях как у животных, так и у людей [149]

В ответ на повреждение может происходить повышение концентрации KIM-1 не только в моче, но также и в сыворотке крови, независимо от уровня

альбуминурии, плазменная концентрация биомаркера является предиктором развития ХБП у пациентов с СД [150]. При этом КИМ-1 практически не определяется при отсутствии повреждения почек, концентрация КИМ-1 в моче здоровых людей меньше чем 1 нг/мл. В настоящее время КИМ-1 является признанным маркером острого повреждения канальцев почек.

Уромодулин

Уромодулин - это трансмембранный протеин, принадлежащий к семейству гликопротеиновых иммуноглобулинов, с молекулярной массой 85–100 кДа, состоит из 640 аминокислот, включающих 48 цистеиновых остатков, которые формируют дисульфидные мостики, ответственные за формирование трехмерной структуры. Относится к гликопротеинам клеток канальцевого эпителия, преимущественно тонкой восходящей части петли Генле [151]. Он практически не фильтруется в клубочках, в связи с чем основная часть этого белка имеет почечное происхождение. В суточной моче здорового человека уромодулин обнаруживается в составе физиологической протеинурии, считается самым распространенным белком мочи и составляет около 40% от всех выделяемых с мочой белков [152].

Уромодулин модулирует сигнальную трансдукцию и клеточную адгезию, взаимодействуя с цитокинами, также ингибирует агрегацию кристаллов кальция и защищает от формирования почечных камней. Секреция уромодулина возрастает при высокобелковой и высокосолевого диете, при применении петлевых диуретиков [153].

Уромодулин рассматривается в качестве перспективного маркера оценки реальной почечной массы, а именно количества интактных клеток канальцев. Сниженная концентрация его в моче при СД1 ассоциируется с развитием тХБП и смертностью от ССЗ, сниженная мочевого и сывороточная концентрация уромодулина была выявлена у пациентов с интерстициальным фиброзом, тубулярной атрофией [154].

Остеопонтин

Остеопонтин - это молекула адгезии внеклеточного матрикса, в здоровых почках экспрессируется в петле Генле и дистальных канальцах, является кислым

кальций-связывающим фосфогликопротеином, экспрессируемым остеобластами, макрофагами, различными эпителиальными клетками [155]. Он играет важную роль в процессах тубулоинтерстициального поражения почек, обеспечивая процессы клеточной адгезии и миграции, ускоряя процессы ремоделирования актинового цитоскелета в подоцитах, индуцированных механическим растяжением [156].

Выявлены множественные функции: он играет важную роль в регулировании клеточной миграции, участвует в процессах реконструкции костной ткани, проявляет про- и противовоспалительные качества, участвует в продукции цитокинов, адгезии и дифференциации различных клеток (эндотелиоцитов, макрофагов, лимфоцитов и фибробластов, гладкомышечных клеток) [157].

В работах в условиях гипергликемии продемонстрировано повышение экспрессии остеопонтина в фибробластах, гладкомышечных и мезангиальных клетках, указывая на непосредственное участие этого гликопротеина в патогенезе диабетического поражения почек [158].

В клинических исследованиях у больных СД2 была показана корреляция с тяжестью ХБП и достоверное повышение плазменной концентрации остеопонтина в сравнении с группой здорового контроля, [159]. Иммуногистохимическое исследование почечных биоптатов у пациентов с СД выявило выраженное повышение количества остеопонтин-позитивных клеток в проксимальных канальцах почек, коррелировавшее с тяжестью кортикального склероза.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, продуцируемый различными типами клеток. Более всего важен белок VEGF-A, это гепарин-связывающий гликопротеин, регулирующий в основном сосудистый ангиогенез, секретируется в виде гомодимера с молекулярной массой 45 кДа, способствует пролиферации, дифференцировке и миграции эндотелиальных клеток [160]. VEGF-A является причиной вазодилатации через NO-синтетазный путь в эндотелиальных клетках, повышает проницаемость сосудов и может активировать

синтез компонентов внеклеточного матрикса и пролиферации мезангиальных клеток.

В последние годы большое значение VEGF-A придается в развитии сосудистых осложнений СД. ДР ассоциирована с высоким внутриглазным уровнем данного гликопротеина [161]. Подоциты и тубулярные клетки почек синтезируют VEGF-A в течение всей жизни. Экспрессия повышается при гипергликемии (через ангиотензин II и TGF-бета), цитокинах (ангиотензин, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста опухоли-бета, тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, интерлейкин-1и др.), простагландинах [162]. Способствует увеличению внутриклубочкового давления, механическому стрессу, недостатку NO.

На начальных стадиях ХБП VEGF-A обнаруживается в различных клетках – мезангиальных, эндотелиальных, макрофагах, моноцитах, при тяжелых повреждениях почек VEGF-A экспрессируется почти всеми типами гломерулярных клеток, являясь ключевым фактором развития и прогрессирования ХБП [163]. Увеличением СКФ сопровождается усиленной пролиферацией клеток, их миграцией, снижением апоптоза, что приводит к гипертрофии клубочка. Увеличение диаметра капилляров приводит к повышенному напряжению в капиллярной стенке и, как следствие, повреждению сосудов [162]. В норме процессы пролиферации и апоптоза взаимоуравновешены. При СД равновесие сдвигается в сторону пролиферации, за счет активации многих факторов как гипергликемия и развитие дисфункции эндотелия.

Основные принципы профилактики и лечения ХБП при СД

В настоящее время интервенционные мероприятия, направленные на снижение риска развития и прогрессирования ХБП, включают в себя воздействие на основные модифицируемые клинические факторы риска, коррекцию метаболических и гемодинамических нарушений. Многофакторный подход может значительно улучшить клинический исход, как было показано в исследовании Steno-2 [164].

Профилактика и лечение ХБП включает многофакторный подход: нормализацию АД (менее 130/80 мм рт.ст.), устранение дислипидемии в плане снижения СС рисков и сочетанного развития рено-кардиального синдрома, необходимо поддержание хорошего гликемического контроля (HbA1c <7%), снижение внутриклубочковой гипертензии, элиминация курения.

В международных и отечественных алгоритмах по профилактике развития и лечения поражения почек при СД утвержденными препаратами первой линии антигипертензивных средств остаются блокаторы РАС: иАПФ и БРА, воздействующие на классические патогенетические механизмы поражения почек при СД [165, 166, 167]. При этом, к сожалению, несмотря на доказательную базу, высокую эффективность с обширный опыт применения этих препаратов, как в отношении снижения АД, так и в отношении нефропротекции, прогрессирование ХБП не всегда замедляет. Не менее 30% пациентов продолжают оставаться в группе высокого риска, в которой прогрессирует снижение функции почек [168]. При длительном применении иАПФ не менее чем у 50% пациентов развивается «синдром ускользания», связанный с активацией альтернативных путей образования ангиотензина-II, что значительно снижает нефропротективный эффект этих препаратов. Кроме генетически детерминированной, индивидуальной, резистентности к препаратам, блокирующим РАС, позднее начало терапии является одной из важных причин неэффективности данной терапии, она воздействует на существующий клинический субстрат поражения почек, уже развившуюся клинически АУ, при этом нет данных и опыта применения данных препаратов на доклинической стадии ХБП [169].

Многофакторный генез ХБП расширяет спектр поиска потенциальных нефропротективных агентов, позволяющих блокировать различные механизмы повреждения почек, вызванные гипергликемией при СД или другими факторами, в том числе на доклинических стадиях развития патологии. Разрабатываются новые классы нефропротективных препаратов, в том числе среди инновационных классов сахароснижающих препаратов (ССП) [170].

Сегодня остается нерешенным вопрос и о наиболее эффективных методах органопroteкции при СД. Большой интерес представляют инновационные ССП (инкретинового ряда, глифлозины) с одновременным нефропротективным действием показанным результатами ряда преclinical и клинических исследований [171]. Препараты из группы инкретинов позволяют сохранить массу β -клеток поджелудочной железы и, тем самым, остановить прогрессирующий характер СД. На фоне терапии арГПП-1 отмечается достоверное снижение выраженности ряда факторов СС риска – уровня АД и атерогенных фракций липидов. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек [172, 173].

В исследованиях обсуждается наличие у препаратов инкретинового ряда плейотропных экстрапанкреатических эффектов, независимых от их сахароснижающего действия [174]. Препараты арГПП-1 помимо контроля углеводного обмена, могут осуществлять нефропротекцию путем снижения массы тела, они влияют СС систему, улучшая эндотелиальную функцию и функцию миокарда, вызывают чувство насыщения улучшают перистальтику кишечника, секрецию экзокринных ферментов поджелудочной железы. Препараты иДПП-4 улучшают почечную функцию путем снижения влияния факторов риска, связанных с ожирением и избытком массы тела [175]. Так, эффект иДПП-4 на почку может реализовываться за счёт снижения вазоактивных, иммуномодулирующих, антиоксидантных факторов. Применение препаратов из группы иДПП-4 показало уменьшение АУ, маркеров оксидативного стресса, уменьшение экспрессии ряда провоспалительных факторов [176]. Есть данные об ингибировании апоптоза нефроцитов, а также снижении синтеза фиброгенных медиаторов на фоне приема препаратов данной группы.

Инкретин направленная терапия при СД положительно влияет на гемодинамические параметры развития ХБП, такие как гиперфльтрация, гломерулярное капиллярное давление в почках и системное АД, а также на метаболические факторы: гипергликемию, дислипидемию, развитие окислительного стресса и воспалительные [177].

Таким образом, несмотря на достижение оптимального контроля гликемии и активное применение блокаторов РАС, пациенты с ХБП при СД по-прежнему находятся в группе риска прогрессирования заболевания, что указывает на многофакторный патогенез развития поражения почек, хочется отметить, что существует потенциал для использования инкретин направленной ССТ в качестве нефропротективной линии для профилактики развития ХБП у пациентов с СД.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проходило по нескольким направлениям: эпидемиологическое, анализ клинических предикторов развития ХБП, молекулярно-генетический анализ, оценка протеомных маркеров поражения почек при СД, анализ влияния ССТ (иДПП-4 по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (СМ)) на риск развития ХБП в реальной клинической практике по данным ФРСД. Для каждой части работы были сформированы отдельные группы пациентов с СД 1 и 2 типа, в соответствии с дизайном конкретного исследования.

Работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (президент – академик РАН И.И. Дедов) Института диабета (директор академик РАН М.В. Шестакова). Генетические исследования (выделение ДНК, амплификация полиморфных маркеров генов) осуществлялись на базе ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов» (заведующий лабораторией д.м.н. проф. Носиков В.В.) и на базе ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (заведующий лабораторией к.м.н. Никитин А.Г.).

- Анализ эпидемиологических показателей в Российской Федерации проводился на базе данных Федерального регистра больных сахарным диабетом (ФРСД), методологическим и организационным референс-центром которого является «НМИЦ эндокринологии», суммарно включено в анализ 4,58 млн. пациентов (СД1 - 256 тыс. и СД2 - 4,2 млн.).
- Анализ клинических предикторов развития ХБП на основе данных ретроспективного 5ти-летнего исследования динамики СКФ в параллельных группах, суммарно включено в анализ 68 911 пациентов (СД1 - 7919 и СД2 - 60992).

- 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).
- Анализ протеомных маркеров почечного повреждения проводился в 2 этапа: 1 этап - одномоментное исследование, включавшее оценку диагностической значимости исследуемых мочевых и плазменных биомаркеров у пациентов с СД 1 и 2 типа; 2 этап – проспективное исследование влияния терапии препаратами инкретинового ряда на динамику биомаркеров; суммарно включено в анализ 278 человек, 201 пациент с СД (СД1 – 105 и СД2 - 96) и 77 человек группы здорового контроля.
- Анализ влияния терапии препаратами группы иДПП-4 на риск развития ХБП по сравнению с препаратами группы СМ в реальной клинической практике по данным ФРСД, суммарно включено 62 500 пациентов с СД2.

Все пациенты дали информированное согласие, проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

2.1. Терминология

Диабетическая нефропатия (ДН) - специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация) [167].

Термин ДН продолжает использоваться для характеристики наличия поражения почек у пациентов с СД в клинической практике, однако в современной концепции не может употребляться изолированно при формулировке диагноза, т.е. без указания соответствующей стадии ХБП.

Хроническая болезнь почек (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 [167]. ХБП классифицируется на 5 стадий в зависимости от уровня СКФ (С1 – С5) (табл. 2.1.1) и 3 категории альбуминурии (А1 – А3) (табл. 2.1.2).

Для характеристики ХБП у пациентов с СД в англоязычной литературе используется термин «diabetic kidney disease» (DKD) [178], что соответствует термину «диабетическая болезнь почек» (ДБП) в РФ. ДБП представляет собой один из нозологических вариантов ХБП, подходы к диагностике и стадии идентичны.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – исторически сложившийся термин для обозначения выраженной стадии поражения почек, сопровождающейся снижением СКФ и повышением уровня уремических токсинов (креатинина в сыворотке крови). В эквиваленте к современной классификации соответствует ХБП С3-5 стадии, но употребляется только в качестве исторического термина [10].

Терминальная ХПН (тХПН) – соответствует англоязычному термину ESRD (end stage renal disease) и включает диализ/ трансплантацию почки/ СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), может использоваться как эквивалент ХБП С5 [167].

Тем не менее, официально признанным и наиболее часто используемым унифицированным термином для обозначения поражения почек, вне зависимости от этиологии, является стандартный термин ХБП. Концепция ХБП была разработана национальным почечным фондом США [28] в 2002 г., впервые анонсирована в РФ в 2010 г. - в 4-м выпуске «Алгоритмов специализированной помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой и вступила в силу в 2011г. с выходом 5-го выпуска «Алгоритмов» [179]. Новая система регистрации осложнения согласно концепции ХБП внедрена в ФРСД в 2013г. В 2015г. в регистр была введена функция поддержки принятия диагностических решений с автоматическим расчетом СКФ и указанием стадии

ХБП на основе стандартов диагностики в соответствии с введенными лабораторными данными уровня АУ.

Верификация ХБП требует не менее, чем 2х-кратного подтверждения АУ и/или только СКФ (в случае СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), соответствующих диагностическому диапазону в течение 3-х и более месяцев. В скрининговых популяционных исследованиях могут использоваться одиночные измерения креатинина с расчетом СКФ и АУ у пациентов в стабильных амбулаторных условиях, которые являются приемлемой альтернативой для эпидемиологического надзора за ХБП в системе здравоохранения [167].

Согласно концепции ХБП для оценки наличия и стадии почечной патологии приоритетна величина СКФ в качестве маркера, наиболее полно отражающего количество функционирующих нефронов и сохранность/степень поражения функции почек. Для количественной оценки уровня АУ используются суточная экскреция альбумина (СЭА) и первая утренняя порция мочи, наилучшим образом коррелирующая с 24-часовой экскрецией белка. Поскольку на показатель СЭА могут влиять различные факторы, в том числе, дефекты при сборе суточной мочи, предпочтительным методом количественной оценки АУ, не подверженным влиянию гидратации, является измерение соотношения альбумин/креатинин (А/К), которое может измеряться в разовой, не фиксированной по времени порции мочи.

Таблица 2.1.1. Стадии ХБП по уровню СКФ [167]

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 2.1.2. Классификация ХБП по уровню альбуминурии [167]

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 [#]

Примечание: [#]включая нефротический синдром (СЭА >2200 мг/24 ч [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])

Распространённость ХБП (все случаи/год) - показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитанный в % от общего количества пациентов с СД и на 10 тыс. соответствующей возрастной группы (дети, подростки, взрослые).

Дети – лица в возрасте до 15 лет (0-<15).

Подростки – лица в возрасте от 15 лет до 18 лет (15-<18).

Взрослые - лица старше 18 лет.

Заблеваемость ХБП (новые случаи/год) - показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитанный в процентах от общего количества пациентов с СД соответствующей возрастной группы (дети, подростки, взрослые).

Смертность - показатель, оценивающий количество смертей у лиц с данным заболеванием.

Ген-кандидат — это ген, продукты экспрессии которого участвуют в патогенезе заболевания.

Полиморфный маркер - это полиморфный (изменяющийся) участок генома (аллельный вариант гена или фрагмент ДНК), ассоциированный с предрасположенностью или устойчивостью к развитию той или иной патологии, то есть связанный с неким фенотипическим признаком (например, АГ). SNP - однонуклеотидный полиморфизм.

Rs полиморфного маркера – идентификационный номер (reference SNP ID number) искомого SNP в международной базе данных Национального центра

биотехнологической информации (NCBI, National Center for Biotechnology information).

Протеомика — наука, предметом изучения которой являются белки, их функции и взаимодействия в живых организмах, в том числе у человека. Основная задача протеомики — это количественный анализ экспрессии белков в клетках в зависимости от их типа, состояния или влияния внешних условий [180].

Биомаркер — это компонент различных биологических жидкостей и тканей, на основании анализа которого (количественного, качественного, спектрального и др.) можно диагностировать и/или мониторировать течение заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, патологии почек) [181].

Модель — это обобщенное представление статистического расчета риска (вероятности заболевания), построенное на полученных взаимоотношениях между логическими, аналитическими или эмпирическими компонентами системы признаков.

2.2. Общеклинические методы исследования

Анамнестические данные пациента включали время дебюта диабета; время начала снижения почечной функции (появление АУ/ снижение СКФ); данные о приеме (длительности этого приема) препаратов из группы ингибиторов РААС или блокаторов рецепторов к ангиотензину; наследственные данные по артериальной гипертонии, СД.

Объективное обследование включало сбор жалоб, анализ анамнестических данных, осмотр. Проводили антропометрическое обследование, измерение температуры тела, артериального давления, обследование органов кровообращения и дыхания, пальпацию живота, наличие перитонеальных и почечных симптомов, определение наружных отеков. Расчет индекса массы тела (ИМТ) производился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Артериальное давление измеряли аускультативно при помощи калиброванного тонометра (по методу Н.С. Короткова) по стандартной методике.

Всем пациентам было проведено стандартное лабораторное обследование на базе биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (зав. – Ильин А.В. до ноября 2017г., далее зав. к.м.н. Никанкина Л.В.). Забор крови на исследования (клинические, биохимические и другие) – проводился из кубитальной вены строго натощак. Обследование включало клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ), коагулограмму, исследование мочи на утреннюю и/или суточную альбуминурию, протеинурию, определение соотношения альбумин/креатинин в моче. Компенсация углеводного обмена оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), определяемого методом ионно-обменной хроматографии на автоматическом биохимическом анализаторе Bio-RAD D-10 (Франция), а также на биохимическом анализаторе «Abbott Laboratories» (США) и «Diastat» («BioRad», США) по стандартной унифицированной методике производителя. Для оценки функционального состояния почек всем пациентам производился расчет СКФ с использованием значений креатинина (мкмоль/л) и указанием возраста (полных лет), пола и расовой принадлежности (расчет по стандартной формуле MDRD и/или СКД-ЕРІ) [182].

2.3 Анализ эпидемиологических характеристик ХБП в РФ

Объектом исследования являлась деперсонифицированная база данных Федерального регистра СД (ФРСД), включающая 84 региона РФ 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, в том числе 8006 человек с гестационным СД [183].

Клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ с 1996 г. осуществляется посредством регистра больных СД, методологическим и организационным референс-центром которого является ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [184]. Регистр был создан Приказом Министерства здравоохранения РФ № 404 от 10 декабря 1996 года в рамках реализации Федеральной Целевой Программы

«Сахарный диабет». За 20-летний период работа регистра сыграла ключевую роль в оценке распространенности СД и диабетических осложнений в РФ [185].

С 2014 г. регистр трансформирован в единую федеральную базу данных с авторизированным онлайн-доступом [186]. После перевода регистра в онлайн-формат, стал доступен более подробный анализ осложнений СД, динамики заболеваемости, распределение по стадиям, распространенность различных форм, длительность СД и возраст на момент развития осложнений.

Всего в эпидемиологическое исследование было включено 25 млн записей карт регистра пациентов с СД 1 и 2 типа за период с 2013г. по 2018г. Данные представлены по возрастным группам: дети, подростки, взрослые, по годам и общим количеством в таблице (табл. 2.3.1).

Таблица 2.3.1 - Общее количество пациентов с СД в возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013 - 2018 гг., включенных в анализ.

Названия строк	Дети	Подростки	Взрослые	Общий итог
СД 1 типа				
2013	20 346	8 937	206 986	236 269
2014	21 508	8 819	211 729	242 056
2015	22 377	8 399	214 074	244 850
2016	23 334	8 704	215 009	247 047
2017	24 129	9 074	217 423	250 626
2018	26 474	10 002	219 552	256 028
СД 2 типа				
2013	577	357	3 630 616	3 631 550
2014	629	330	3 796 986	3 797 945
2015	680	297	3 896 519	3 897 496
2016	659	268	3 962 680	3 963 607
2017	675	268	4 081 523	4 082 466
2018	707	296	4 237 955	4 238 958

Оценивались следующие показатели:

- Распространенность (все случаи ХБП) в % от общего количества пациентов с СД и на 10 000 пациентов с СД в различных возрастных группах в 2013-2018 гг. В рамках выполнения данной работы было оценено общее количество и ежегодная динамика пациентов с СД с отметкой о наличии ХБП в онлайн карте регистра СД. Оценка проведена в возрастных группах: дети, подростки, взрослые, в динамике за 6 лет с 2013 по 2018 гг.
- Заболеваемость (новые случаи ХБП / год) в % от общего количества пациентов с СД и на 10 000 пациентов с СД в различных возрастных группах в 2013-2018 гг.
- Смертность:
 - Динамика структуры смертности пациентов с СД за период 2013-2018гг. в зависимости от указанной в карте регистра непосредственной причины смерти.
 - Субанализ оценки риска смерти (ОШ) в зависимости от возраста и стадии ХБП по сравнению с пациентами без диабетических осложнений. Оценивались риски общей смертности (от всех причин), СС заболеваний (ИМ, ИБС, инсульт, сердечная недостаточность) и ренальной смерти (вследствие ТХБП). Анализ проводился у взрослых пациентов по данным в 2018г: включены пациенты с СД1 и СД2 3136232, которые были распределены на группы с наличием ХБП (СД1 n= 57 242, СД2 n=525 947) и группу контроля без диабетических осложнений (СД1 n= 111 462, СД2 n=2 441 581).

Количество умерших пациентов с зарегистрированной датой смерти в 2018г. составило 69 751, из них в группе «ХБП+» умерло 19 658 из 583 189, в группе контроля умерло 50 093 из 2 553 043.

Анализ проводился в 4х возрастных группах:

1. <55 лет (при СД1 n=39 869, при СД2 n=39 598);
2. 55–64 года (при СД1 n=10 506, при СД2 n=144 515);
3. 65–74 года (при СД1 n=5 307, при СД2 n=200 988);
4. ≥75лет (при СД1 n=1 560, при СД2 n=140 846).

Количество умерших по причинам смерти в возрастных группах представлено в таблице 2.3.2.

Таблица 2.3.2. Количество умерших пациентов с СД, включенных в анализ риска смертности.

Причина смерти	Группы	СД 1 типа					СД 2 типа				
		Всего умерших, чел.	Возраст, лет				Всего умерших, чел.	Возраст, лет			
			<55	55–64	65–74	≥75		<55	55–64	65–74	≥75
От всех причин (общая)	Контроль	1 041	684	176	105	76	49 052	2475	8560	14599	23418
	ХБП	1 331	618	319	276	118	18 327	519	2713	6071	9024
ССЗ	Контроль	365	171	97	59	38	25 276	974	4107	7797	12398
	ХБП	535	173	152	147	63	9 969	228	1369	3415	4957
ТХПН	Контроль	32	25	5	1	1	775	40	161	277	297
	ХБП	155	113	29	10	3	726	38	162	312	214

2.4 Анализ клинических характеристик и диагностических аспектов ХБП в

РФ

Данные регистра позволяют оценить классические маркеры ХБП: уровень альбуминурии, исследованный любым из стандартизованных методов (соотношение альбумин/креатинин в моче, альбуминурия в утренней порции, суточная протеинурия и т.д.) и провести автоматический расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, что позволяет установить диагноз ХБП в соответствии с современными стандартами диагностики [167]. Однако данные показатели не являются обязательными для заполнения, оценка в данном исследовании проводилась только у пациентов с заполненными данными.

Частота ХБП регистрировалась по отметке о развитии осложнения с указанием года дебюта в графе соответствующего раздела регистра.

Оценивались следующие показатели:

- Соотношение различных стадий ХБП по критерию СКФ, в динамике 2013-2018гг.

- Соотношение различных стадий ХБП по критерию альбуминурии, в динамике 2013-2018 гг.
- Распределение ХБП по критериям KDIGO риска сердечно-сосудистых событий и ТХПН, в динамике 2013-2018 гг.
- Средний возраст и длительность СД у пациентов до развития ХБП, в динамике 2013-2018 гг.
- Уровень HbA1c, ИМТ выполнен одномоментный срез случайной выборки с наличием и отсутствием ХБП, на период 2018г.
- Структура ССТ у пациентов СД2 с наличием и отсутствием ХБП, на период 2018г.

2.5 Анализ предикторов развития ХБП

2.5.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования: ретроспективный анализ динамики СКФ в параллельных группах за 5-ти-летний период 2014-2018гг., включено 68 911 пациентов, из них 7919 с СД1 и 60992 с СД2.

Критерии включения:

- пациенты с СД 1 и 2 типа;
- возраст более 18 лет;
- наличие показателей СКФ в двух точках - на начало исследования в 2014г. и в динамике через 5 лет в 2018г.;
- показатели СКФ в 2014г., соответствующие нормальной функции почек (СКФ в диапазоне от 90 - 130 мл/мин/1,73м²);

Исходные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 2.5.1.

Таблица 2.5.1. 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

	СД 1 типа (n = 7919)	СД 2 типа (n = 60992)
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], показатели артериального давления представлены в виде средней и ошибки средней.

В зависимости от показателей СКФ в динамике через 5 лет пациенты были распределены на 4 группы (рис. 2.5.1.):

1. группа «А» включала пациентов с уровнем СКФ > 130 мл/мин/1,73м², что соответствует гиперфльтрации, n=150 при СД1 (1,9% от всех включенных пациентов с СД1), n= 81 при СД2 (0,1%);
2. группа «В» включала пациентов, у которых функция почек осталась в нормальном диапазоне с СКФ 90-130 мл/мин/1,73м², n=4949 при СД1 (62,5% от всех включенных пациентов с СД1), n= 19 042 при СД2 (31,2%);
3. группа «С» включала пациентов со снижением СКФ до уровня 60-90 мл/мин/1,73м², n=2503 при СД1 (31,6% от всех включенных пациентов с СД1), n= 33 719 при СД2 (55,3%);
4. группа «D» включала пациентом с снижением СКФ до уровня <60 мл/мин/1,73м², что соответствует развитию ХБП, даже в отсутствие

других признаков поражения почек, $n=317$ при СД1 (4% от всех включенных пациентов с СД1), $n= 8 150$ при СД2 (13,4%).

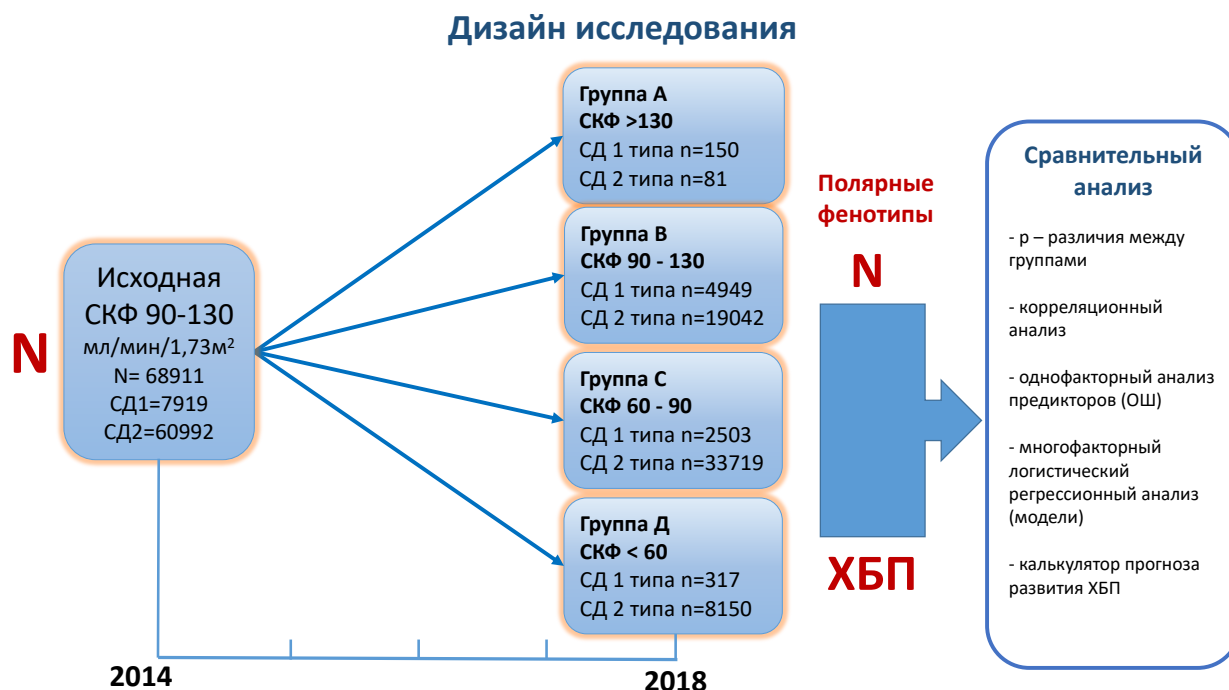


Рисунок 2.5.1. Дизайн исследования анализа предикторов ХБП.

2.5.2 Этапы исследования

Анализ предикторов развития ХБП включал 5 этапов:

1 этап: оценка статистической значимости различий 4х групп по количественным и качественным параметрам: 1) количественные: анамнестические, антропометрические, гемодинамические, лабораторные данные; 2) качественные: частота острых и хронических диабетических осложнений, параметров самоконтроля, сопутствующих заболеваний, параметров нетрудоспособности, сахароснижающей и сопутствующей терапии.

2 этап: корреляционный анализ показателей функционального состояния почек: уровня СКФ и ежегодного темпа снижения СКФ.

3 этап: однофакторный анализ методом одномерной логистической регрессии (расчет ОШ) для признаков, показавших статистически значимые различия между группами В и D на первом этапе.

Группа D (ХБП) отличалась более частым использованием органопротективной терапии (иАПФ/БРА). Поскольку увеличение использования препаратов отражает факт развития данной патологии с целью нивелирования влияния систематического смещения выборки для анализа был сформирован комбинированный признак «АУ(А2) или ПУ(А3) или ХБП и нет терапии иАПФ/БРА». Кроме того, комбинированные признаки были сформированы для параметров самоконтроля: «HbA1c > 7 и нет самоконтроля и обучения в школе»; «HbA1c > 7, нет самоконтроля, обучения в школе, есть кетоацидоз/гипогликемия». При СД2 в анализ был дополнительно включен признак наличия инсулинотерапии (по сравнению с её отсутствием).

4 этап: многофакторный анализ: построение моделей развития ХБП при СД 1 и 2 типа методом многомерной обратной пошаговой логистической регрессии для совокупностей признаков:

Количество $N \geq n^2$, где N = суммарное количество наблюдений, n = количество включенных признаков. Для СД 1 количество включенных признаков составило $n = 16$, количество наблюдений $N = 2751$. Для СД 2 - $n = 16$, $N = 12215$.

В модели были включены признаки, удовлетворяющие следующим условиям: 1) показавшие статическую значимость в однофакторном анализе; 2) имеющие менее 50% пропусков заполненных данных пациентов для каждого признака. Признаки, у которых было более 50% пропущенных значений, были исключены из анализа. Уравнение модели:

$$Y = \beta_{0i} + \beta_{1i} * X_{1i} + \beta_{2i} * X_{2i} + \dots + \beta_{ii} * X_{ii}$$

Y – зависимый бинарный признак (есть /нет ХБП),

X_{1i}, \dots, X_{ii} – независимые признаки (анализируемые признаки),

$\beta_{0i}, \dots, \beta_{ii}$ – коэффициенты.

Исходно в модель включались все признаки, соответствующие указанным критериям включения, далее из модели последовательно (пошагово) исключались статистически не значимые признаки до получения совокупности признаков,

соответствующих наилучшим операционным характеристикам модели. Для оценки качества модели использовали следующие операционные характеристики [187]:

- Диагностическая чувствительность (ДЧ) – доля лиц с положительным результатом среди лиц с изучаемым заболеванием.
- Диагностическая специфичность (ДС) – доля лиц с отрицательным результатом среди лиц без изучаемого заболевания.
- Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – вероятность развития заболевания при прогнозе моделью положительного результата.
- Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – вероятность не развития заболевания при прогнозе моделью отрицательного результата.

В контексте трактовки статистических терминов в применении к нашей модели положительный результат – это развитие заболевания (ХБП, СКФ < 60 мл/мин/м²), отрицательный результат – нормальная функция почек (СКФ 90-130 мл/мин/м²). ДЧ показывает долю правильно классифицированных пациентов с патологией, ДС – с нормой. ПЦПР и ПЦОР являются наиболее важными показателями модели, так как показывают, насколько высока точность положительного и отрицательного прогноза.

В рамках моделей был выполнен ROC-анализ для расчета пороговых диагностических значений количественных предикторов, которые показали статистическую значимость в моделях.

5 этап: разработка калькулятора прогноза развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа на основании полученных моделей.

2.6 Методы исследования генетических маркеров ХБП

Современная стратегия исследования генетической предрасположенности основана на изучении полиморфных маркеров генов-кандидатов. Это гены,

продукты экспрессии которых участвуют в патогенезе данного заболевания. Полиморфный маркер представляет собой наличие нескольких аллельных вариантов гена или участка ДНК.

В комплексное молекулярно-генетическое исследование включено 810 пациентов: с СД1 (n=129), с СД2 (n=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 2.6.1. Перечень полиморфных маркеров генов-кандидатов представлен в Табл. 2.6.1.

Критерии формирования групп для генетического исследования: группы сформированы по принципу «случай–контроль» по наличию или отсутствию поражения почек, а именно:

- ДН при СД1 в качестве классической модели поражения почек, определенной как наличие АУ более 200 мг/сут,
- ХБП при СД2, определённой как уровень СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², рассчитанной по стандартной формуле MDRD.

При формировании групп с СД1 дополнительно использовался принцип неперекрывающихся «полярных фенотипов». При СД2 применить принцип неперекрывающихся критериев отбора не представляется возможным, в связи с гетерогенностью генеза ХБП при СД2 и частым отсутствием точной даты дебюта данного типа СД.

У пациентов с СД2 генетическое исследование включало следующие подразделы:

1. оценка генетических детерминант классических маркеров ХБП по уровню СКФ и альбуминурии (n=444);
2. оценка генетических детерминант риска сочетанного развития ХБП и ССЗ (n=237).

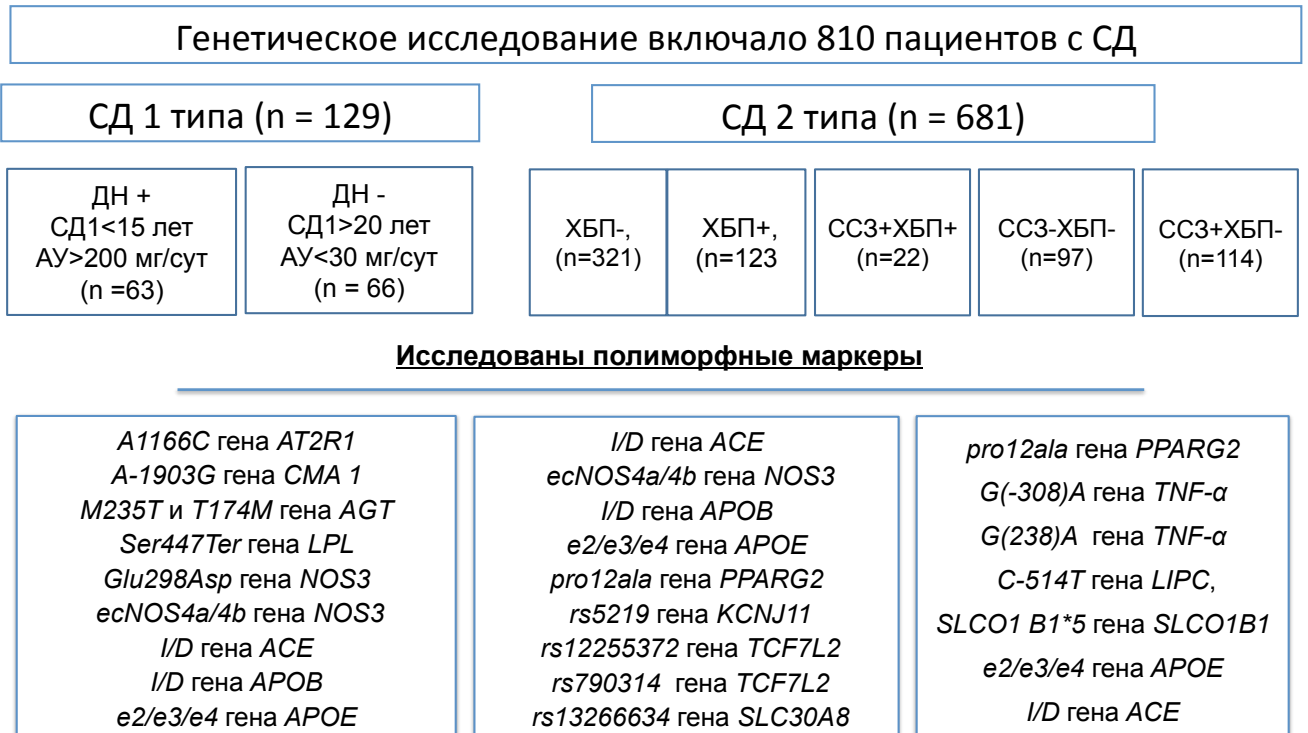


Рисунок 2.6.1. Исследование полиморфных маркеров риска развития ХБП при СД 1 и 2 типа, ДН – диабетическая нефропатия, ХБП – хроническая болезнь почек = СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м² (MDRD), ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания (наличие подтвержденных ИБС, ИМ, ОНМК, периферического атеросклероза со стенозом > 50% любого сосудистого бассейна).

Полиморфные маркеры исследуемых 15 генов-кандидатов с описанием регуляторной области и функциональной значимости гена представлены в таблице 2.6.1.

Таблица 2.6.1. 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
		4762	<i>T174M</i>	

№	Ген	rs- регуляторная область гена	полиморфный маркер	Функциональная значимость
				основном клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин 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 синтетазы 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 – хиломикрон, 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.
11	<i>TCF7L2</i>	12255372	rs12255372,	ген транскрипционного фактора 7, подобного фактору 2, который является сигнальным белком передачи информации в клетке.
		790314	rs790314	
12	<i>PPARG2</i>	1801, 282	<i>Pro12Ala</i>	ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2 - кодирует ядерный рецептор γ, активация PPARγ 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>SLCO1B1</i>	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.

2.6.1 Формирование групп и дизайн исследования при СД 1 типа

В группу было включено 129 пациентов с СД1. Для исследования генетических маркеров ХБП при СД1 была применена классическая концепция определения ДН по уровню АУ и использованы «неперекрывающиеся» критерии отбора пациентов с крайними («полярными») фенотипами патологии. Группа «ДН+» (n=63) состояла из пациентов с ранним развитием ДН (менее 15 лет от начала СД) с клинически выраженной альбуминурией (АУ уровня А2-А3 >200 мг/сут); группа «ДН-» (n=66) - пациенты без поражения почек (нормоальбуминурией) через 20 лет и более от дебюта СД. Дополнительные критерии включения: дебют СД в возрасте до 30 лет, инсулинотерапия с дебюта и далее в непрерывном режиме в течение всего периода заболевания.

У пациентов с СД1 исследовали следующие полиморфные маркеры: *I/D* гена *ACE* (ген ангиотензинпревращающего фермента), *A1166C* гена *AT2R1* (ген сосудистого рецептора ангиотензина-II тип), *A-1903G* гена *CMA 1* (ген химазы), *M235T* и *T174M* гена *AGT* (ген ангиотензиногена), *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* (ген эндотелиальной NO – синтазы), *I/D* гена *APOB* (ген аполипопротеина В), *e2/e3/e4* гена *APOE* (ген аполипопротеина Е), *Ser447Ter* гена *LPL* (ген липазы липопротеинов).

2.6.2 Формирование групп и дизайн исследования при СД 2 типа

В генетическое исследование был включен 681 пациент с СД2.

- Оценка генетических детерминант ХБП (n=444).

Пациенты были распределены на подгруппы: «ХБП+» (n=123) и «ХБП-» (n=321) по уровню СКФ $<$ и \geq 60 мл/мин/1,73м², в качестве ключевого критерия ХБП. Исследованы полиморфные маркеры *I/D* гена *ACE* (ген ангиотензинпревращающего фермента), *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* (ген эндотелиальной NO – синтазы), *I/D* гена *APOB* (ген аполипопротеина В), *e2/e3/e4* гена *APOE* (ген аполипопротеина Е), *rs5219* гена *KCNJ11* (ген субъединицы Kir6.2),

rs7903146 и *rs12255372* гена *TCF7L2* (ген транскрипционного фактора 7), *pro12ala* гена *PPARG2* (ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2), *rs13266634* гена *SLC30A8* (ген белка-транспортера цинка типа 8).

- Оценка генетических детерминант риска сочетанного развития ХБП и ССЗ (n=237).

Пациенты были распределены на подгруппы с изолированным или сочетанным развитием ССЗ и ХБП. Выделяли пациентов с противоположенными фенотипами патологии с наличием обоих осложнений и отсутствием ХБП и/или ССЗ: «ХБП+ ССЗ+» (n=22), «ХБП – ССЗ-» (n = 97), «ХБП- ССЗ+» (n= 114), «ХБП+ ССЗ-» (n=4). Группа «ХБП+ССЗ-» не включалась в дальнейший анализ распределения генотипов ввиду малой численности. «ССЗ+» определялось как наличие одного или более осложнений: ИБС, ИМ, ОНМК, периферическим атеросклерозом со стенозом > 50% любого сосудистого бассейна. Исследованы следующие полиморфные маркёры *Pro12Ala* гена *PPARG2* (ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2), *G(-308)A* и *G(-238)A* гена *TNF-α* (ген фактора некроза опухоли α), *E2/E3/E4* гена *APOE* (ген аполипопротеина E), *I/D* гена *ACE* (ген ангиотензинпревращающего фермента), *C-514T* гена *LIPC* (ген печеночной липазы), *Val174 Ala* гена *SLCO1B1* (ген полипептида C).

Дополнительные критерии: в данную выборку не включались пациенты с верифицированным поражением почек недиабетического генеза (подагра, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, поликистоз и др.).

2.6.3 Описание методики исследования молекулярно-генетических маркеров

Выделение геномной ДНК

Выделение ДНК проводили из цельной венозной крови на автоматической станции QIAcube, с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit, США, а также посредством экстракции фенолом-хлороформом после инкубации образцов крови с протеиназой К в присутствии 0,1% додецилсульфата натрия [188].

Венозную кровь в объеме 10 мл забирали в стерильные пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта (1 объем раствора 0,5 М Na₂-ЭДТА,

pH 8,0 + 9 объемов крови). После тщательного перемешивания образцы помещались в морозильную камеру и хранились при -20С до проведения анализа.

Генотипирование выполнено методом ПЦР в режиме реального времени, с использованием TaqMan зондов на термоциклере “ABI StepOnePlus” и “ABI 7500 Fast” (Applied Biosystems) в 20 мкл реакционной смеси, программное обеспечение SDS версии 2.2., прикладной пакет программ Genotyping Analysis Software, США. Используемые в зондах флуоресцентные красители – FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX(VIC) (гексахлорофлуоресцеин), тушитель флуоресценции – BHQ-1.

Аmplификацию ДНК также выполняли с помощью ПЦР на амплификаторах Bio-Rad или “Терцик” (“ДНК–Технология”, Москва) в 10 мкл реакционной смеси, содержащей буфер с Трис-НСl в составе (pH=8,8).

Температуру отжига праймеров варьировали в зависимости от амплифицируемого локуса. Условия ПЦР и последовательности праймеров для амплификации исследованных локусов использовали согласно базе данных лаборатории ГосНии Генетики.

Идентификация полиморфизмов.

При электрофоретическом методе: полученные ампликоны (фрагменты ДНК) разделяли в 2%-ном агарозном геле или 8 и 12% полиакриламидном гелях (ПААГ). По окончании электрофореза гели окрашивали бромистым этидием, используя 0,5-кратный буфер TBE. Анализировали визуально в УФ-свете при длине волны 254 нм. Размер фрагментов определяли с помощью маркерных фрагментов ДНК GeneRuler™ 50 bp DNA Ladder («Fermentas»).

При флуоресцентном методе: детекция генотипов выделенных фрагментов с помощью ПЦР «в реальном времени» выполнялась «по конечной точке» на термоциклере “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems, программное обеспечение SDS версии 2.2., прикладной пакет программ Genotyping Analysis Software, Applied Biosystems, США).

2.7 Методы исследования

протеомных маркеров ХБП

Исследование протеомных маркеров поражения почек при СД проводилось на выборке пациентов с СД 1 и 2 типа (n=201) и здорового контроля (n=77) в 2 этапа: **одномоментное исследование**, которое включало определение диагностической значимости исследуемых мочевых и плазменных биомаркеров у пациентов с СД 1 и 2 типа, распределенных по уровню АУ, и **проспективное исследование**, в котором изучалось влияние терапии сахароснижающими препаратами инкретинового ряда на динамику биомаркеров для оценки нефропротективных эффектов. Дизайн исследования представлен на рис. 2.7.1.



Рисунок 2.7.1. Дизайн исследования протеомных маркеров поражения почек при СД.

2.7.1. Одномоментное исследование протеомных маркеров поражения почек при СД 1 и 2 типа

В одномоментное исследование было включено 105 пациентов с СД1 и 96 пациентов с СД2, пациенты были распределены по уровню экскреции альбумина на 3 группы в соответствии с классификацией KDIGO А1 (<0-20 мг/л), А2 (20-200 мг/л), А3 (>200 мг/л):

- при СД1 - А1 (n=42); А2 (n=43), А3 (n=20);
- при СД2 - А1 (n= 54), А2 (n=26), А3 (n=16).

Проводилось исследование гломерулярных и тубулоинтерстициальных биомаркеров раннего диабетического повреждения почек в образцах плазмы крови (NGAL, KIM-1, цистатин С, остеопонтин, VEGF, TIMP-1) и мочи (уромодулин, NGAL, KIM-1, цистатин С, коллаген, нефрин, подоцин).

Критериями включения в группу А1 было отсутствие терапии иАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) в течение 3-х месяцев до и на протяжении всего периода исследования; в группах А2 и А3 - терапия иАПФ/БРА в стабильной дозе, не меняющаяся в течение 3-х месяцев до включения и на протяжении всего периода исследования.

Поскольку на состояние почечного фильтра влияет выраженная метаболическая декомпенсация, гипергликемия, HbA1c более 10% являлся критерием исключения из исследования протеомных маркеров поражения почек при СД.

В группу здорового контроля при СД1 (n= 37), при СД2 (n= 40) вошли лица без нарушений углеводного обмена и поражения почек из числа добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой СД.

Всем участникам исследования проводилось общеклиническое обследование, включающее исследование клинического анализа крови, мочи, биохимических показателей крови. Оценивались показатели углеводного обмена и функции почек.

Для выделения панели доклинической диагностики был разработан алгоритм оценки диагностической значимости потенциальных биомаркеров ХБП у пациентов с СД (рис. 2.7.2).

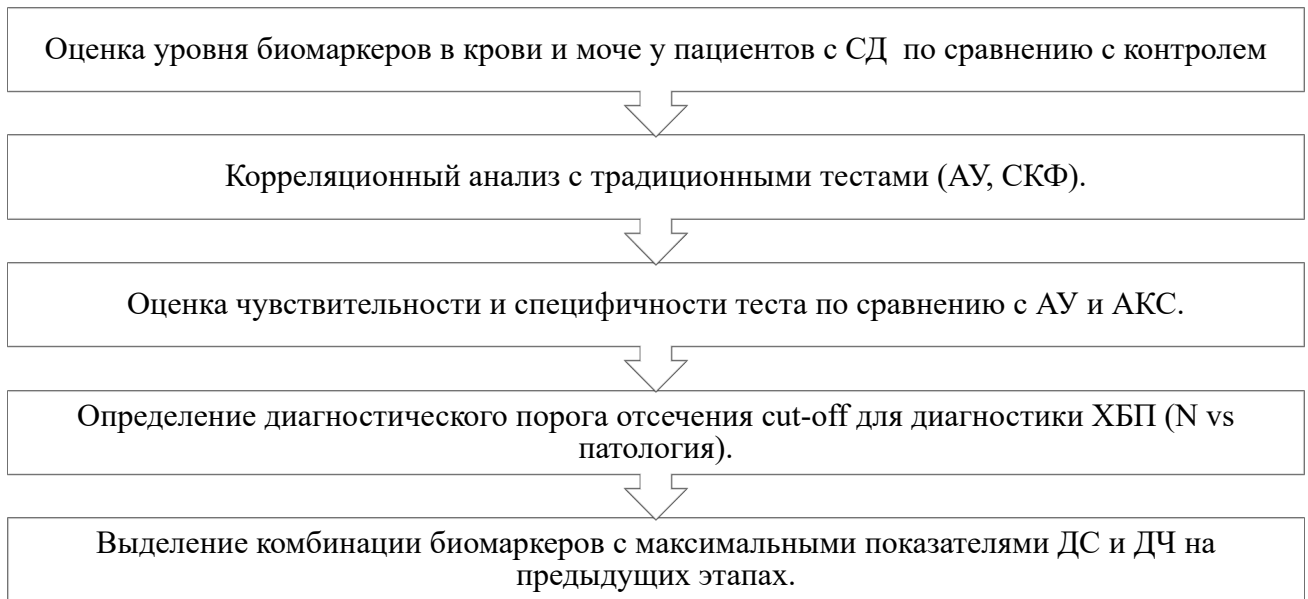


Рисунок 2.7.2. Алгоритм диагностического поиска панели биомаркеров.

2.7.2. Проспективное исследование протеомных маркеров при терапии препаратами инкретинового ряда (арГПП-1 при СД 1 типа, иДПП-4 при СД 2 типа)

Во вторую часть исследования было включено 27 пациентов с СД1 и 54 пациента с СД2 из групп А1 с повышенными уровнями биомаркеров. К предшествующей ССТ добавлялись препараты инкретинового ряда: при СД1 арГПП-1 лираглутид в средней суточной дозе 1,2 мг/сут; при СД2 - иДПП-4 вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки, длительность наблюдения в течение 30 недель. Методология исследования представлена на рисунке 2.7.3. Из группы пациентов с СД1 завершили протокол полностью все пациенты, из группы СД2 - 50 (1 человек прекратил прием препарата вне связи с медицинскими показаниями, двое не смогли приехать на динамический контроль, у 1 отмечалось повышение печеночных трансаминаз более 2,5 раз).

Пациенты с СД1 были разделены на 2 подгруппы: подгруппа инсулина, продолжившая интенсифицированную инсулинотерапию (n=15); подгруппа инсулин + арГПП-1 (n=12), в которой к инсулину были добавлены ежедневные

инъекции лираглутида 1 раз в сутки. Стартовая доза лираглутида составляла 0,6 мг/сутки в течение 2-х недель с последующим увеличением дозы до 1,2 мг/сутки

Пациенты с СД2 были разделены на подгруппы: первая состояла из 26 пациентов, которым был добавлен препарат вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки, вторая подгруппа «контроля» состояла из 24 пациентов, которые продолжили предшествующую терапию без изменения.

Через 6 месяцев всем участникам исследования повторно были взяты образцы крови и мочи для определения HbA_{1c}, липидного профиля, креатинина, рСКФ, АУ и исследуемых биомаркеров повреждения почек: NGAL, KIM-1, цистатин С, остеопонтин, VEGF, TIMP-1, уромодулин, коллаген, нефрин, подоцин. На основании динамики лабораторных биомаркеров через 6 месяцев проводилась оценка нефропротективных эффектов препаратов инкретинового ряда (Рис. 2.7.3).

II. Проспективное исследование: оценка нефропротективных эффектов терапии препаратами инкретинового ряда

Включены пациенты из группы А1 с повышенным уровнем биомаркеров

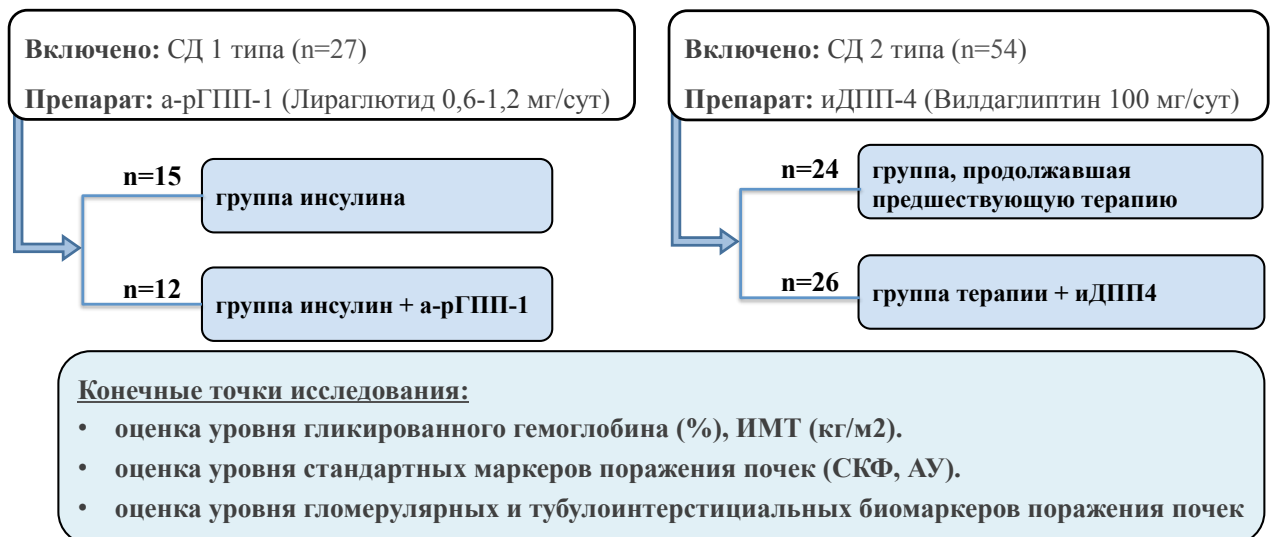


Рисунок 2.7.3. Дизайн проспективной части протеомного исследования.

Критерии исключения из исследования: беременность, кормление грудью или женщины, планирующие беременность; повторные тяжелые гипогликемии или отсутствие ощущений гипогликемии; нарушение функции печени, определенное как АЛТ, АСТ $\geq 2,5$ раз выше верхней границы нормы; хронический панкреатит

или идиопатический острый панкреатит в анамнезе; СКФ < 60 мл/мин/1,73м² (ХБП С3); первичное заболевание почек; онкологическая патология в анамнезе в течение предыдущих 5 лет; в течение 6 месяцев до включения наличие любого из нижеперечисленного: нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, инсульт, сердечная недостаточность IV ФК согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Для пациентов на терапии арГПП-1 дополнительно учитывался семейный анамнез и индивидуальный анамнез медуллярной карциномы щитовидной железы или синдрома множественной эндокринной неоплазии II типа.

Для пациентов с СД2 дополнительно учитывалось наличие абсолютных противопоказаний к терапии иДПП-4: наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, повышенная чувствительность к действующему веществу и любым другим компонентам препарата.

2.7.3. Описание методики исследования протеомных маркеров

Забор образцов крови осуществлялся утром после 12-часового ночного голодания в пробирки с ЭДТА, далее образцы центрифугировались со скоростью 3000 об/мин в течение 15 минут, аликвоты плазмы крови замораживались при температуре – 70°С.

Образцы мочи для определения мочевых концентраций биомаркеров (средняя порция утренней мочи собиралась в стерильные контейнеры и центрифугировалась в течение 15 минут со скоростью 1000g на аппарате Beckman Counter Allegra GKR Centrifuge) замораживались при температуре -70°С.

Анализ плазменных и мочевых биомаркеров проводился методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирм: при помощи иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью стандартных наборов коммерческих тест-систем: Cusabio (нефрин), BioVendor (NGAL, цистатин С, уромодулин), BCM Diagnostics (коллаген IV типа), USCN (KIM-1, подоцин), eBioscience (VEGF-A, остеопонтин, TIMP-1). После оттаивания образцы мочи и

плазмы последовательно разводились в соответствии с инструкциями производителей, оптическая плотность образцов оценивалась при длине волны 450 нм с использованием автоматического планшетного ELISA ридера Victor2™ (Perkin Elmer, США). Вычисление концентрации осуществляли с помощью программы Workout 2.5 (Perkin Elmer, Англия). Вычисленные концентрации мочевых биомаркеров были нормализованы по уровню креатинина мочи.

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

Сравнительный анализ пациентов на комбинированной терапии ССТ был выполнен ретроспективно за период 2010-2018гг. Объектом исследования являлась деперсонифицированная база данных регистра СД – 84 региона РФ, включенных в систему регистра на 01.01.2019 г., всего проанализировано 4,235 млн. записей пациентов с СД2 в ФРСД.

Выбор терапевтических групп для сравнения обоснован распределением структуры ССТ в реальной клинической практике по данным ФРСД, указывающим, что наиболее часто назначаемыми препаратами в двойной комбинации при интенсификации монотерапии метформином в РФ используются СМ (89,4%) и иДПП-4 (7,6%) [17].

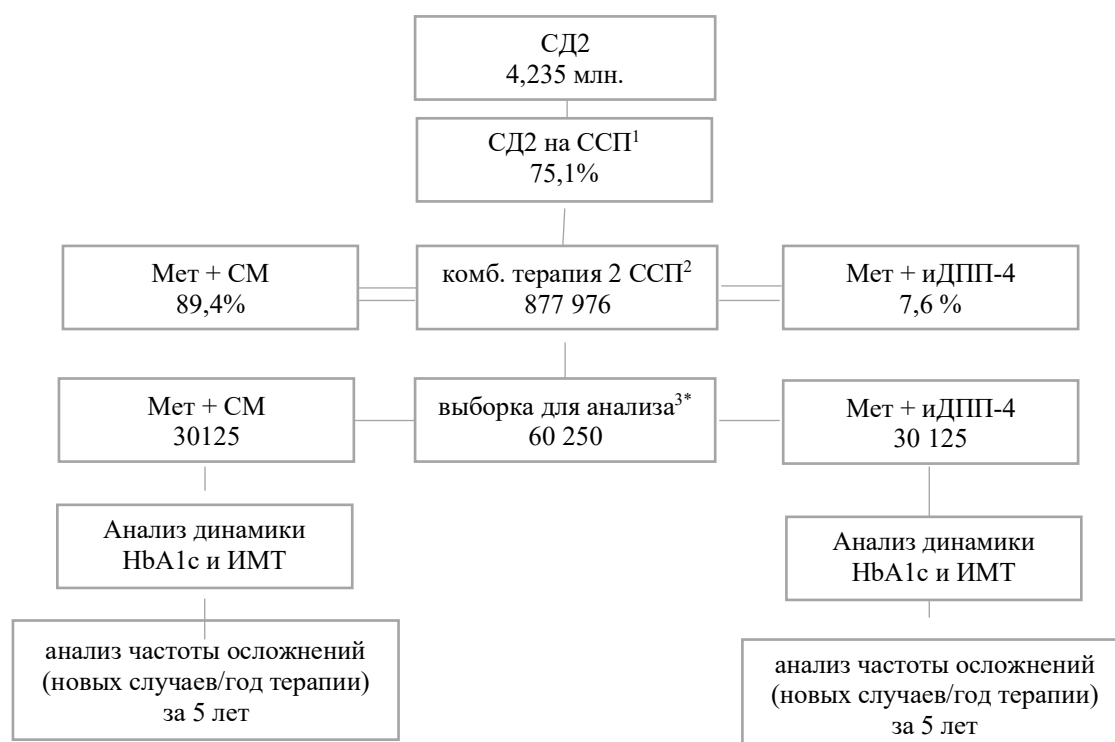
Частота осложнений регистрировалась по отметке о развитии осложнения с указанием года дебюта в графе соответствующего раздела регистра. Анализ частоты диабетических осложнений проводился из расчета количества новых случаев осложнения (%) на 1 год соответствующей терапии, при условии ее непрерывности. В случае добавления любого другого ССП пациент исключался из анализа на данном временном отрезке.

Критерии включения:

- Пациенты с СД2

- Возраст ≥ 18 лет
- Исходная терапия метформином
- Пациенты с впервые назначенной терапией препаратами иДПП-4 или СМ в дополнение к метформину в период 2010-2018 гг., имеющие исходные данные на момент включения по 5-ти параметрам сопоставления (возрасту, полу, длительности СД, уровню HbA1c, ИМТ).

Схема формирования групп представлена на рис. 2.8.1



¹ пациенты СД 2 на терапии сахароснижающими препаратами (ССП);

² пациенты на комбинированной терапии любыми двумя сахароснижающими препаратами;

³ пациенты с впервые назначенной терапией СМ или иДПП-4 в дополнение к исходной терапии метформином, имеющие данные на момент включения по 5-ти параметрам сопоставления;

*Исходно в точке назначения препарата и-ДПП-4 или СМ группы были сопоставлены по следующим параметрам: возрасту, полу, длительности СД, уровню HbA1c, ИМТ, используя метод Propensity Score Matching.

Рис. 2.8.1. Схема формирования групп сравнения на терапии иДПП-4 с метформином (иДПП-4 + Мет) и препаратами сульфонилмочевины с метформином (СМ + Мет).

2.9 Статистическая обработка результатов

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).

Описательная статистика в работе представлена в виде: медианы, первого и третьего квартилей Me [Q1; Q3] или средних значений \pm ошибка среднего ($M \pm SD$) - для количественных признаков и в виде абсолютных (n) или относительных частот (доля, %) - для качественных. Для определения соответствия количественных данных закону нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка.

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.

Для исследования взаимосвязи между признаками использовался метод корреляционного анализа Спирмена.

Частоты качественных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и точного двустороннего критерия Фишера.

Проверка равенства генеральных дисперсий выполнялась с помощью критериев Фишера и Кохрэна. Распределение частот генотипов для всех полиморфных маркеров проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. В исследованиях типа «случай-контроль» увеличение риска развития заболевания

оценивалось с помощью показателя отношения шансов (ОШ, odds ratio). Значение ОШ вычисляли с помощью программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай-контроль"» [189]. Для расчета прогноза развития ХБП в группах с различными генетическими панелями использовался метод Клоппера-Пирсона [190].

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). Оценка диагностической ценности одномерных моделей проводилась в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC. Критерием выбора оптимального порога отсечения для количественных признаков являлась точка (cut-off) с максимальным значением индекса Юдена (Youdens Index). Сравнительная оценка информативности двух методов диагностики проводилась при помощи теста Делонга.

Для прогнозирования риска развития ХБП использовали метод пошагового логистического регрессионного анализа.

Критический уровень статистической значимости для всех проверяемых гипотез был принят равным 0,05 ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ эпидемиологических характеристик ХБП у пациентов с СД в РФ

3.1.1. Общая характеристика работы регистра СД

Регистр был создан в 1996г. в качестве научно-аналитической платформы, позволяющей получать максимально полную информацию о клинико-эпидемиологических характеристиках СД и диабетических осложнений в РФ. Отличительными чертами современного регистра являются возможность ввода данных в онлайн формате и динамический мониторинг показателей в режиме реального времени на любом уровне от отдельного учреждения до области, региона и РФ в целом. Регистр дает возможность оценки ключевых демографических показателей (распространенности СД, заболеваемости, смертности), наличия и стадии диабетических осложнений, а также клинического статуса пациента – лабораторных данных, в том числе уровня компенсации углеводного обмена и анализа структуры сахароснижающей терапии.

По данным регистра СД в РФ на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учете 4,58 млн. человек (3,1% населения РФ), из них: 92% (4,2 млн.) - СД 2 типа, 6% (256 тыс.) - СД 1 типа и 2% (90 тыс.) - другие типы СД, в том числе 8006 человек с гестационным СД [191].

3.1.2. Распространённость ХБП у пациентов с СД в РФ

Данные показателей распространённости ХБП представлены в абсолютных значениях и в процентом соотношении от общего количества пациентов с СД в каждой возрастной группе - в таблице 3.1.1; в показателях на 10000 пациентов с СД соответствующего типа - на рисунке 3.1.1.

Отмечено увеличение распространённости ХБП в динамике 2013 – 2018 гг. при СД1 на 2,9% (с 19,2% до 22,1%), что соответствует росту распространённости в 1,15 раз за 6 лет; при СД2 на 7,1% (с 5,0% до 12,1%), что соответствует увеличению распространённости ХБП в 2,4 раза за 6 лет.

При анализе динамики распространённости поражения почек при СД в данный период следует учитывать несколько объективных факторов, важнейшим из которых является изменение критериев диагностики диабетического поражения почек. Именно в эти годы в РФ (как и во всем мире) произошел переход от классической оценки ДН только по уровню АУ к учету СКФ для верификации поражения почек при СД, что имело особое значение при СД2. Огромный пул пациентов со сниженной СКФ при нормоальбуминурии, который не учитывался в диагнозе ДН, увеличил численность пациентов с этим осложнением по критериям ХБП [192].

Таблица 3.1.1 Распространённость ХБП у пациентов с СД в возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013 - 2018 гг, данные представлены в абсолютных значениях и в процентном соотношении среди всех пациентов данной возрастной группы и типа СД.

СД 1 типа	Данные в абсолютных значениях				Данные в % значениях от пациентов определённой возрастной группы и типа СД			
	Дети	Подростки	Взрослые	Общий итог	Дети	Подростки	Взрослые	Общий итог
2013	528	907	43864	45299	2,6%	10,1%	21,2%	19,2%
2014	515	887	44969	46371	2,4%	10,1%	21,2%	19,2%
2015	520	771	45944	47235	2,3%	9,2%	21,5%	19,3%
2016	504	747	48640	49891	2,2%	8,6%	22,6%	20,2%
2017	499	705	52014	53218	2,1%	7,8%	23,9%	21,2%
2018	493	700	55295	56488	1,9%	7,0%	25,2%	22,1%
СД 2 типа								
2013	5	9	182636	182650	0,9%	2,5%	5,0%	5,0%
2014	5	13	194549	194567	0,8%	3,9%	5,1%	5,1%
2015	7	9	209636	209652	1,0%	3,0%	5,4%	5,4%
2016	5	7	270963	270975	0,8%	2,6%	6,8%	6,8%
2017	9	11	382424	382444	1,3%	4,1%	9,4%	9,4%
2018	11	10	513416	513437	1,6%	3,4%	12,1%	12,1%

При анализе распространённости ХБП по возрастным группам выявлено, что основной вклад в увеличение частоты осложнения отмечался у взрослых

пациентов, в группах «дети» и «подростки», напротив, в динамике отмечалось снижение показателя как в абсолютных значениях (с 528 до 493 у детей, с 907 до 700 у подростков), так и в процентном соотношении с 2,6% до 1,9% и с 10,1% до 7,0%, соответственно.

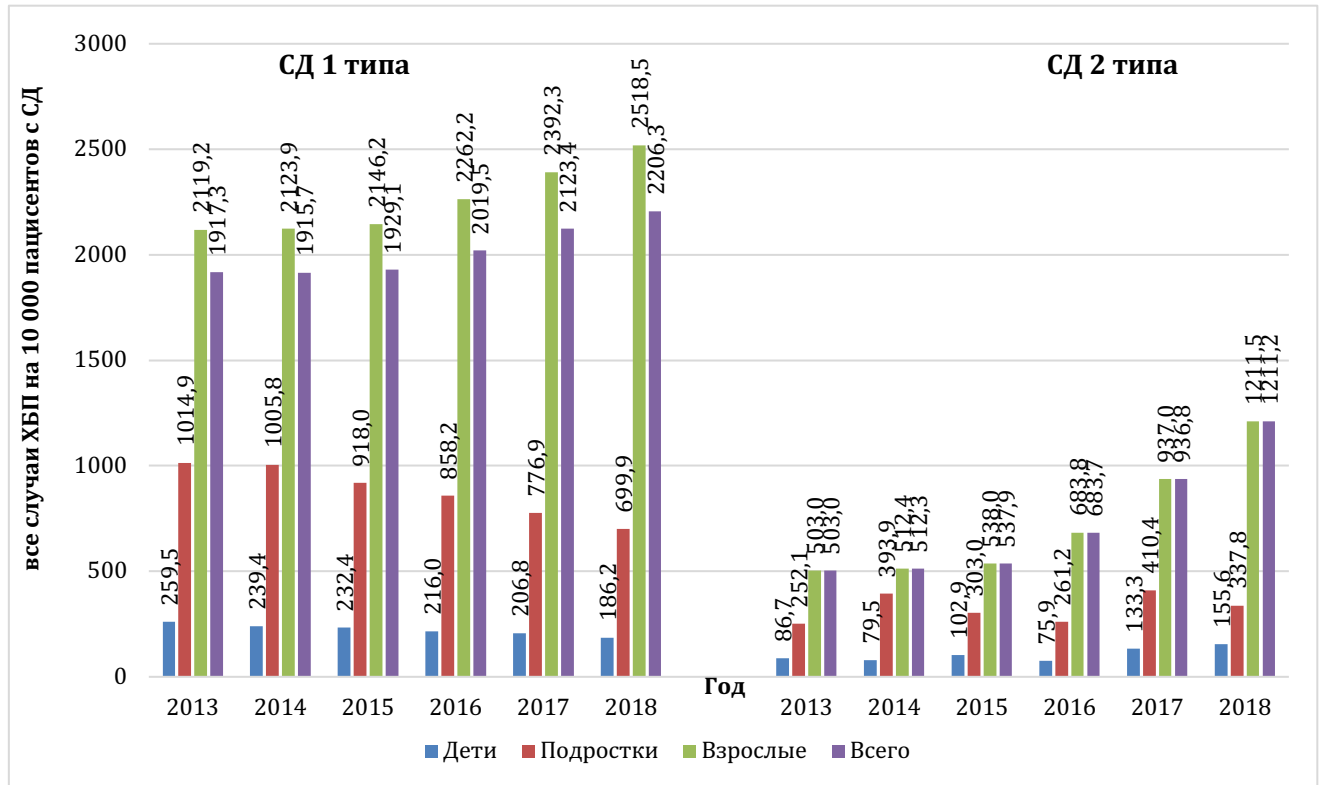


Рисунок 3.1.1. Распространенность ХБП (все случаи/год) в РФ на 10 000 пациентов с СД в различных возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013-2018 гг.

Общая численность лиц с ХБП в популяции пациентов с СД в РФ по данным репортирования осложнения в регистр составила 569925 тыс. человек на период окончания 2018г. (табл. 3.1.2.). Учитывая, что возраст является одним из наиболее сильных факторов развития ХБП мы оценили распространённость осложнения в различных возрастных группах: <18 лет, 18-44 лет, 45-64 года, >65 лет (табл. 3.1.2.). Выявлено, что наибольшая доля пациентов с ХБП была в старшем возрасте более 65 лет (при СД1 31%, при СД2 13,5%). Вне зависимости от типа СД данная патология встречается чаще у женщин, чем у мужчин (при СД1 у 25,2% женщин по сравнению с 19,4% мужчин, при СД2 у 12,8% и 10,5%, соответственно) (табл. 3.1.2.).

Таблица 3.1.2 Распространенность ХБП в возрастных группах (<18 лет, 18-44 лет, 45-64 года, >65 лет) у пациентов с СД в 2018 году.

Тип СД, возраст, пол	Абсолютное кол-во пациентов с ХБП, n	Распространённость ХБП, %	95% ДИ
Всего	569925	12,4%	12,65-12,71
СД 1 типа			
Возраст			
<18	1193	3,3%	3,10 -3,50
18-44	27531	21,4%	21,20-21,70
45-64	21055	30,3%	30,00-30,70
>65	6709	31,0%	30,40-31,60
Пол			
Женский	29828	25,2%	24,90-25,40
Мужской	26660	19,4%	19,20-19,60
СД 2 типа			
Возраст			
18-44	7219	5,8%	5,60-5,90
45-64	172008	10,5%	10,40-10,50
>65	334189	13,5%	13,50-13,60
Пол			
Женский	382807	12,8%	12,70-12,80
Мужской	130630	10,5%	10,50-10,60

Географический спектр распространенности ХБП по регионам РФ представлены на картах при СД1 (рис. 3.1.2.), при СД2 (рис.3.1.3.). Отмечено присутствие «географического градиента» при СД1 с максимальным распространением ХБП в северо-западных регионах нашей страны, что соответствует градиенту распространения самого СД1 [191]. Отмечена большая распространённость ХБП при СД1 на юге центральной части нашей страны (Новосибирская, Томская, Кемеровская области, Алтайский край) и в Приморском крае.

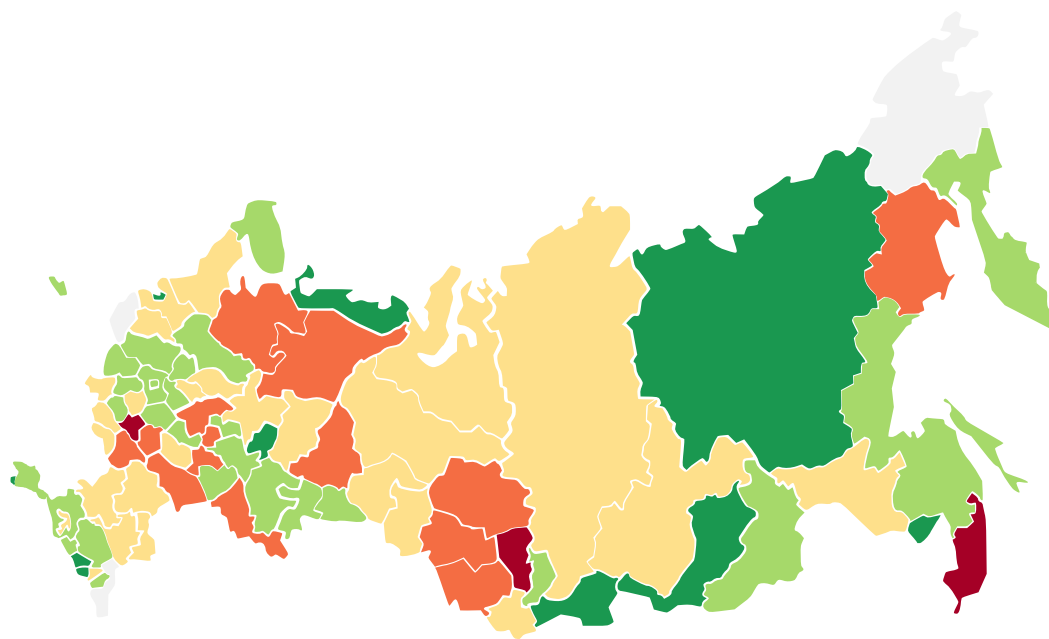


Рисунок 3.1.2. Распространенность СД 1 типа по отметке ХБП (цветовая шкала: серый < 5%, темно-зеленый 5-10%, светло-зеленый 10-20%, желтый 20-30%, оранжевый 30-40%, красный > 40%)

При СД2 показатели распространённости ХБП характеризовались большей однородностью вне зависимости от географической зоны. Общепопуляционные факторы развития как СД2, так и ХБП не зависят от этнической группы или географического положения (ожирение, малоподвижный образ жизни, АГ, дислипидемия и т.д.). Кроме того, на спектр распространности ХБП могли оказывать влияние организационные факторы, а именно: различия в качестве работы по диагностике и вводу данных в регистр, что является определенным лимитирующим фактором исследования.

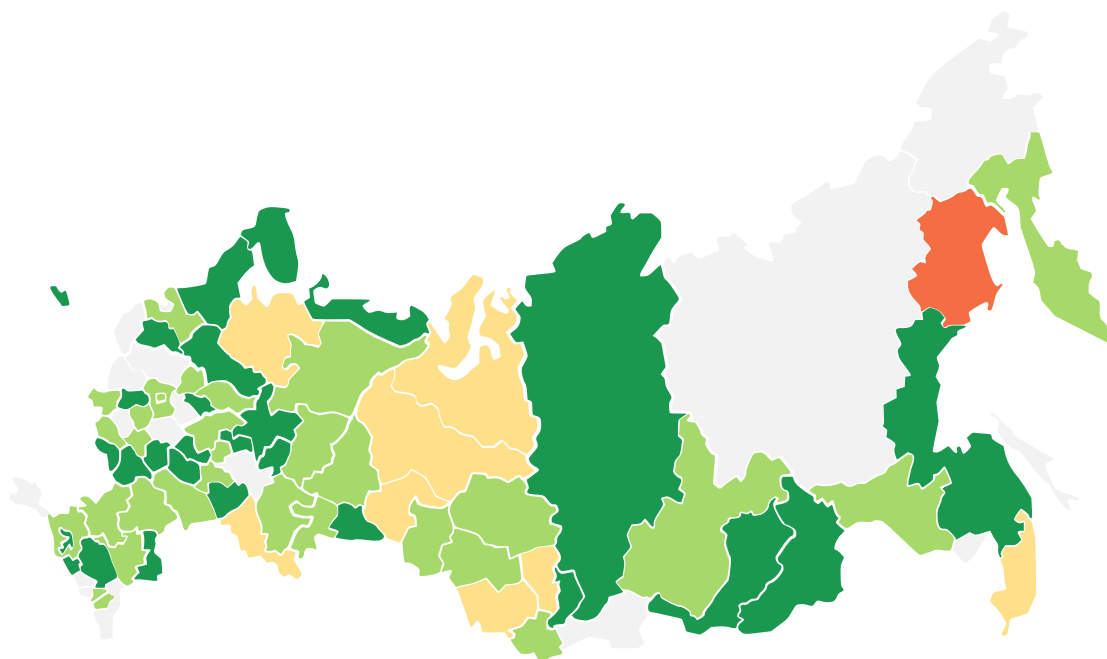


Рисунок 3.1.3. Распространенность СД 2 типа по отметке ХБП (цветовая шкала: серый < 5%, темно-зеленый 5-10%, светло-зеленый 10-20%, желтый 20-30%, оранжевый 30-40%, красный > 40%)

3.1.3. Заболеваемость ХБП у пациентов с СД в РФ

Частота новых случаев ХБП/ год (заболеваемости) значительно возросла в динамике 2013 - 2018 гг.: при СД1 в 3 раза с 1,1% до 3,4%, при СД2 в 9,2 раза с 0,5% до 4,6%. Данные в абсолютных значениях и в процентном соотношении представлены в таблице 3.1.3; в относительных значениях на 10000 пациентов с СД соответствующего типа - на рисунке 3.1.4.

Таблица 3.1.3. Заболеваемость ХБП (новые случаи) у пациентов с СД в возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013 - 2018 гг, данные представлены в абсолютных значениях и в процентном соотношении среди всех пациентов данной возрастной группы и типа СД.

Тип СД	Данные в абсолютных значениях				Данные в % значениях от пациентов определённой возрастной группы и типа СД				
	СД 1 типа	Дети	Подростки	Взрослые	Общий итог	Дети	Подростки	Взрослые	Общий итог
2013		91	146	2400	2637	0,4%	1,6%	1,2%	1,1%
2014		157	181	2622	2960	0,7%	2,1%	1,2%	1,2%
2015		161	160	2810	3131	0,7%	1,9%	1,3%	1,3%
2016		137	177	5509	5823	0,6%	2,0%	2,6%	2,4%
2017		174	177	7300	7651	0,7%	2,0%	3,4%	3,1%
2018		152	149	8382	8683	0,6%	1,5%	3,8%	3,4%

Тип СД	Данные в абсолютных значениях				Данные в % значениях от пациентов определённой возрастной группы и типа СД					
	СД 1 типа	Дети	Подростки	Взрослые	Общий итог	СД 2 типа	Дети	Подростки	Взрослые	Общий итог
СД 1 типа										
СД 2 типа										
2013	3	2	19694	19699	0,5%	0,6%	0,5%	0,5%		
2014	1	3	22524	22528	0,2%	0,9%	0,6%	0,6%		
2015	2	3	27838	27843	0,3%	1,0%	0,7%	0,7%		
2016	1	2	79983	79986	0,2%	0,7%	2,0%	2,0%		
2017	3	4	147615	147622	0,4%	1,5%	3,6%	3,6%		
2018	4	2	193675	193681	0,6%	0,7%	4,6%	4,6%		

При анализе заболеваемости ХБП на 10 тыс. пациентов соответствующей возрастной группы показано, что рост отмечался во всех возрастных группах как при СД1, так и при СД2, при относительно стабильных показателях до 2015г. очевиден пик роста фиксации новых случаев с 2016г. наиболее выраженный в группе «взрослых» пациентов (рис. 3.1.4), что также может быть связано с изменением концепции диагностики ХБП по СКФ, что привело к расширению спектра пациентов, соответствующих данному диагнозу, а также введением в регистр системы поддержки принятия клинических решений, а именно: расчета СКФ и автоматического контроля регистрации осложнения при показателях СКФ < 60 мл/мин/1,73м².

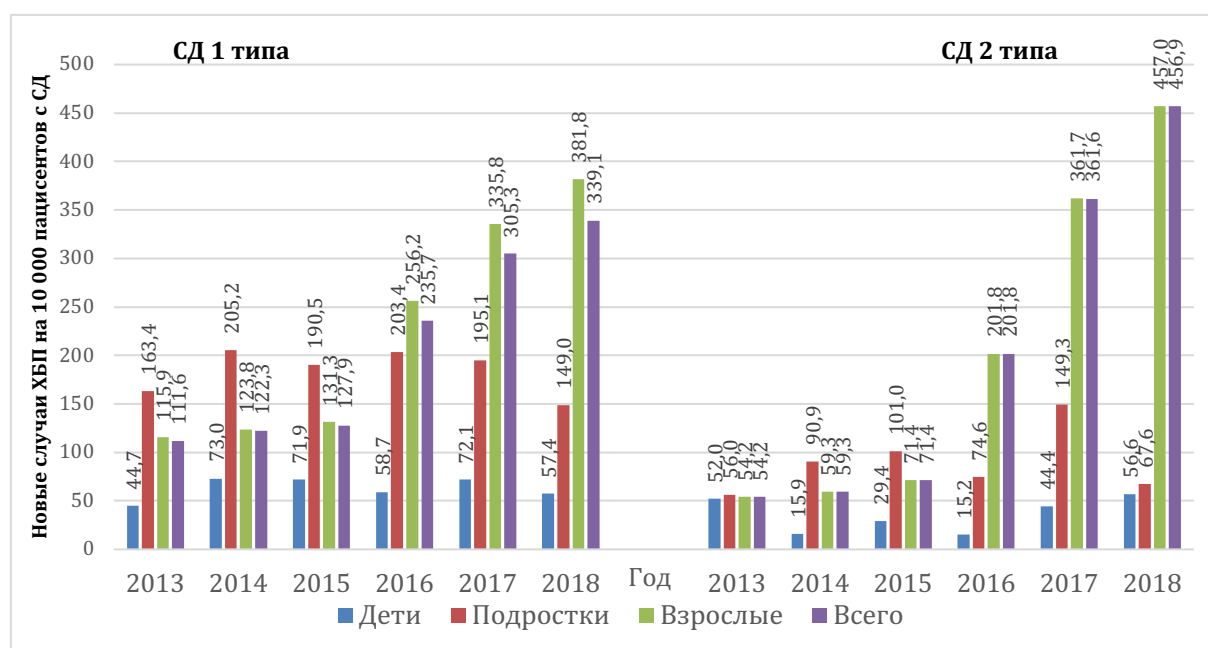


Рисунок 3.1.4. Заболеваемость ХБП (новые случаи/год) в РФ на 10 000 пациентов с СД в различных возрастных группах (дети, подростки, взрослые) в динамике 2013-2018 гг.

3.1.4. Смертность у пациентов с СД в РФ

3.1.4.1. Динамика структуры смертности пациентов с СД 2013-2018гг.

Данные динамики структуры смертности пациентов с СД1 представлены на рисунке 3.1.5., с СД2 на рисунке 3.1.6.

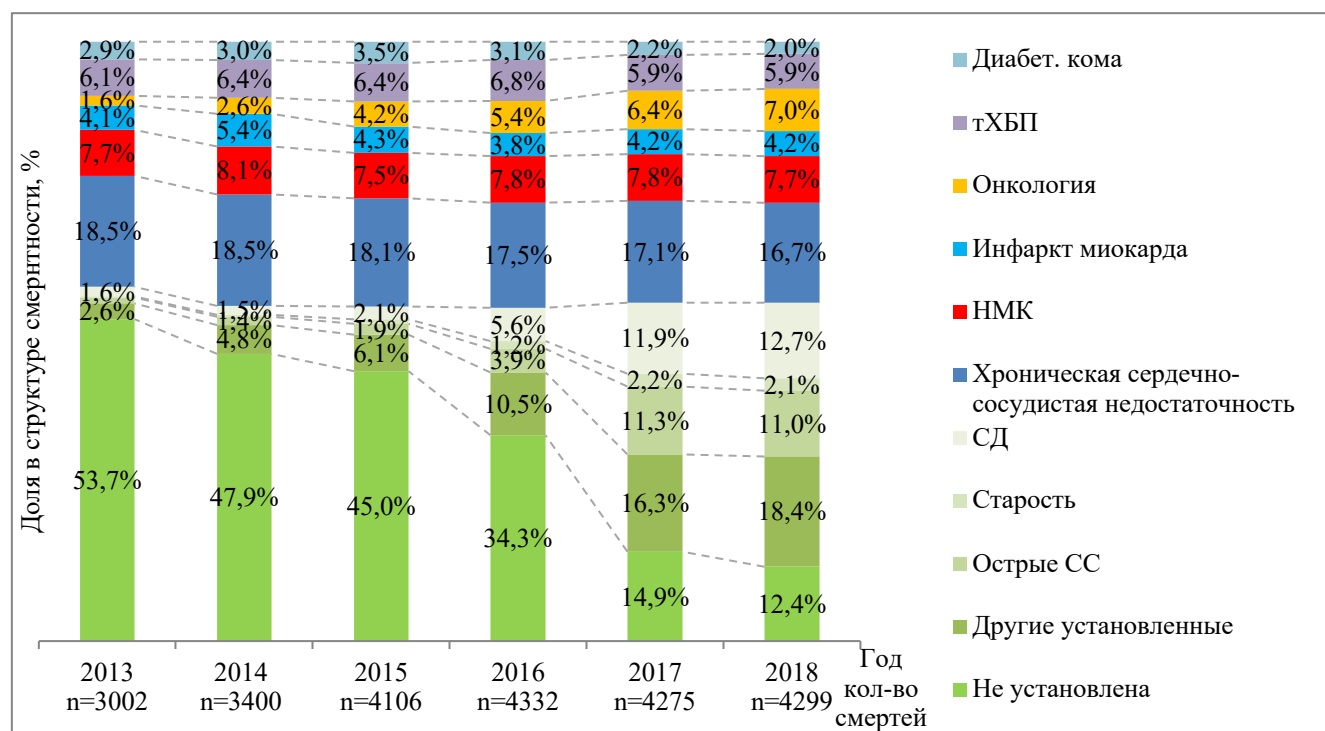


Рисунок 3.1.5. Динамика структуры причин смерти при СД1, 2013-2018 гг.

В динамике 2013-2018гг вклад тХБП в структуру смертности при СД1 снизился и составил: 6,1-5,9%, при этом стоит отметить, что которая является твердой конечной точкой, ее критерии не менялись с 2013 по 2018 гг.. Также снизилась доля ком (2,9 - 2,0%), практически без изменения остались доли НМК (7,7-7,7%), ИМ (4,1 - 4,2%) и ХСН (18,5 - 16,7%). Увеличились доля онкологических причин (1,6-7,0%), острых ССЗ (1-11%), а также с зарегистрированной причиной смерти от СД без конкретизации осложнения (1,6-12,7%) (рис. 3.1.5).

Аналогичные тенденции отмечаются при анализе динамики причин смерти пациентов с СД2, 2013-18 гг.: стабильные доли в структуре смертности вследствие СС патологии и стабильная доля в структуре смертности от тХБП (1,2-1,8%).

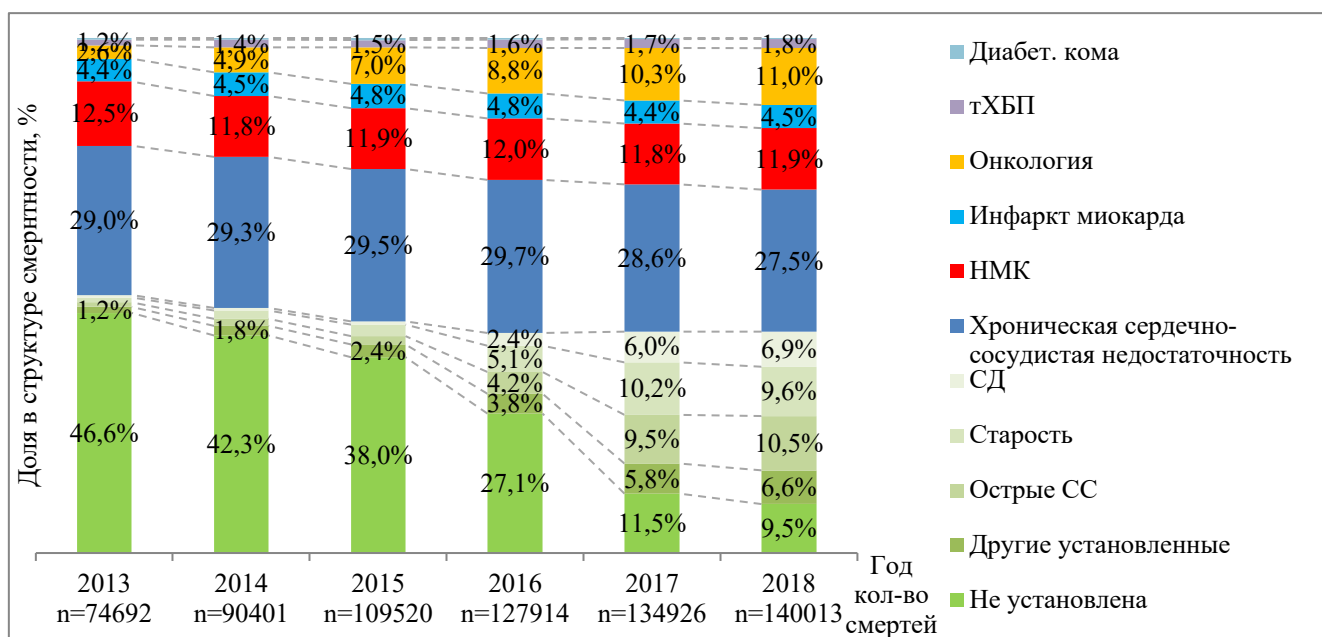


Рисунок 3.1.6. Динамика структуры причин смерти при СД2, 2013-2018 гг.

3.1.4.2. Анализ риска смерти у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без диабетических осложнений

В 2018 году было зарегистрировано 69 751 смертей от всех причин. Общая смертность составила:

- при СД1 0,93% (n=1041) в контрольной группе по сравнению 2,33% у пациентов с ХБП (n=1331);
- при СД2 2,01% (n=49 052) в контрольной группе по сравнению 3,48% у пациентов с ХБП (n=18 327).

Таким образом, повышение риска общей смертности при развитии ХБП возрастало 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, $p<0,001$).

Частота сердечно-сосудистой смерти составила:

- при СД1 0,33% (n=365) в контрольной группе по сравнению с 0,93% у пациентов с ХБП (n=535),
- при СД2 1,04% (n=25 276) в контрольной группе по сравнению с 1,9% у пациентов с ХБП (n=9 969).

Таким образом повышение риска СС смерти у пациентов с ХБП при СД1 возросло в 2,85 раза, 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, $p < 0,001$).

Частота ренальной смерти составила:

- при СД1 0,03% ($n=32$) в контрольной группе по сравнению с 0,27% у пациентов с ХБП ($n=155$);
- при СД2 0,03% ($n=775$) в контрольной группе по сравнению с 0,14% у пациентов с ХБП ($n=726$).

Таким образом повышение риска ренальной смерти у пациентов с ХБП при СД1 возросло 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, $p < 0,001$). Различия для всех категорий смертности между контрольной группой и группой ХБП были статистически значимы, $p < 0,001$.

Графическое изображение рисков смерти у пациентов с ХБП показано на рисунке 3.1.7. Установлено, что наличие ХБП повышает риск смерти во всех возрастных группах: общей смертности при СД1 от 1,52 до 2,18 раз, при СД2 от 1,37 до 1,92 раз, СС смертности при СД1 от 1,31 до 2,44 раз, при СД2 от 1,43 до 2,14 раз, ренальной смертности при СД1 от 3,9 до 10,92 раз, при СД2 от 2,57 до 8,69 раз. Следует отметить, что наибольшее повышение риска смерти было характерно для молодой группы (менее 55 лет) при обоих типах СД и для всех категорий смертности, что требует отдельного анализа.

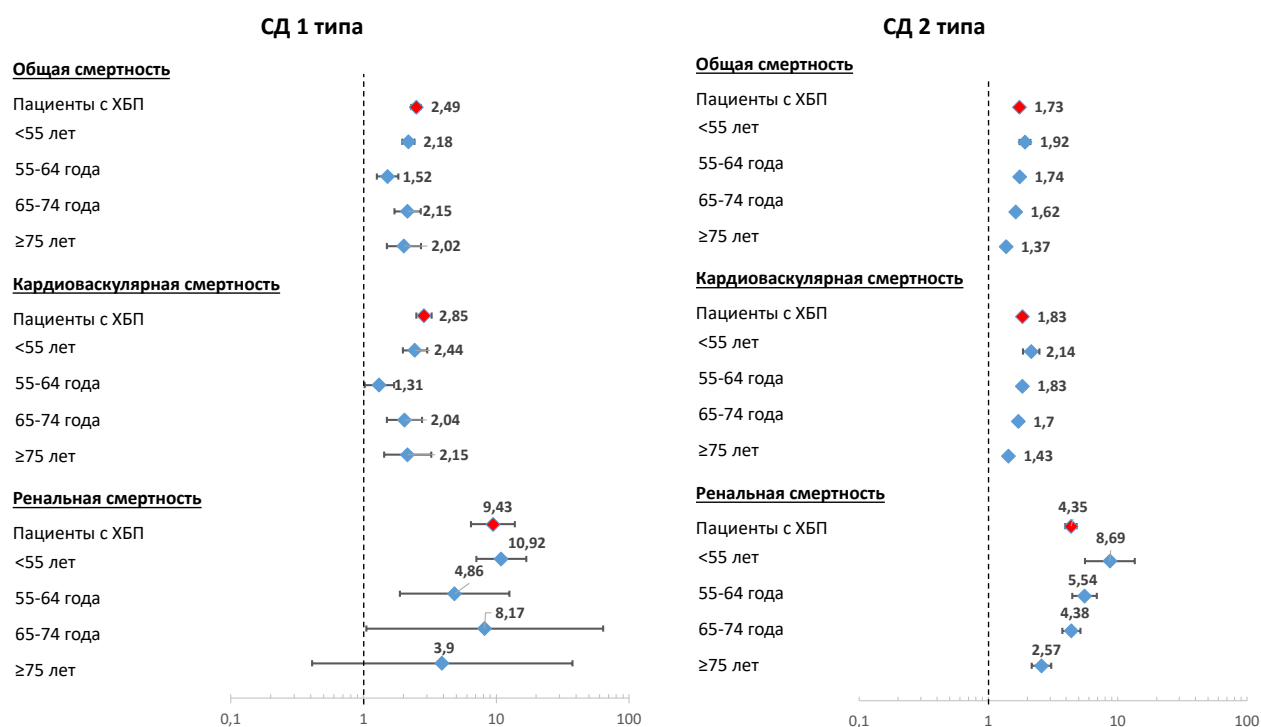


Рисунок 3.1.7. Риски общей, СС и ренальной смертности у пациентов с СД1 и СД2 в различных возрастных группах (ОШ, ДИ).

Риски смерти (ОШ) от любой причины, сердечно-сосудистых причин и ренальной смерти при СД1 и СД2 по сравнению с контролем (без диабетических осложнений) в различных возрастных группах в зависимости от стадии ХБП по СКФ и АУ и возраста представлены в таблицах 3.1.4 и 3.1.5. Установлено, что риск смерти повышался во всех возрастных группах по мере прогрессирования стадии ХБП по уровню СКФ и АУ с наибольшими показателями рисков на пре- и терминальных стадиях С4-С5 и уровнем АУ А3. Таким образом, риск смертности резко возрастает у пациентов с СД и ХБП вследствие степени потери функции почек и прогрессирования АУ. При этом следует отметить, что повышение риска отмечалось даже на самой начальной стадии ХБП с сохранной функцией почек и нормоальбуминурией (С1 и А1): ренальной смерти – в 1,97 и 4,68 раз, СС смерти – в 1,21 и 1,75 раз, общей смертности - в 1,17 и 1,5 раз, что может указывать на крайне агрессивный вклад ХБП в общие факторы риска смертности при СД.

Таблица 3.1.4 Риски смерти от любой причины, сердечно-сосудистых и ренальных причин у пациентов с ХБП по сравнению с контрольной группой (без диабетических осложнений) в зависимости от стадии ХБП по СКФ и АУ при СД1 в различных возрастных группах (ОШ, ДИ).

Параметр	Смерть от любой причины при СД 1 типа					Смерть от сердечно-сосудистых причин при СД 1 типа					Ренальная смертность при СД 1 типа				
	<55 лет	55–64 года	65–74 года	≥75 лет	всего	<55 лет	55–64 года	65–74 года	≥75 лет	всего	<55 лет	55–64 года	65–74 года	≥75 лет	всего
Контроль	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Пациенты с ХБП	2,18	1,52	2,15	2,02	2,49	2,44	1,31	2,04	2,15	2,85	10,92	4,86	8,17	3,90	9,43
	(1,96 – 2,42)	(1,26 – 1,83)	(1,71 – 2,70)	(1,50 – 2,71)	(2,29 – 2,70)	(1,98 – 3,02)	(1,02 – 1,70)	(1,50 – 2,76)	(1,43 – 3,24)	(2,50 – 3,26)	(7,08 – 16,84)	(1,88 – 12,56)	(1,05 – 63,86)	(0,41 – 37,5)	(6,45 – 13,80)
С1	1,28	0,75	1,98	1,78	1,17	1,43	0,68	2,01	3,56	1,21	2,45	-	-	-	1,97
	(0,94 – 1,75)	(0,33 – 1,70)	(0,91 – 4,33)	(0,42 – 7,58)	(0,90 – 1,53)	(0,80 – 2,57)	(0,22 – 2,16)	(0,72 – 5,62)	(0,82 – 15,42)	(0,78 – 1,88)	(0,74 – 8,12)	-	-	-	(0,60 – 6,45)
С2	1,25	0,77	1,75	1,24	1,41	1,25	0,55	1,75	1,41	1,49	3,42	1,51	4,48	93,97	3,07
	(0,99 – 1,58)	(0,54 – 1,11)	(1,21 – 2,52)	(0,56 – 2,73)	(1,19 – 1,66)	(0,79 – 1,99)	(0,31 – 0,96)	(1,07 – 2,84)	(0,50 – 4,01)	(1,14 – 1,96)	(1,54 – 7,57)	(0,29 – 7,79)	(0,28 – 71,62)	(11,5 – 768)	(1,55 – 6,09)
С3а	1,49	7,90	2,02	2,12	2,59	2,19	7,17	1,93	2,12	3,56	8,56	10,70	-	-	5,08
	(0,94 – 2,35)	(5,22 – 11,96)	(1,32 – 3,10)	(1,07 – 4,19)	(2,07 – 3,25)	(1,03 – 4,67)	(4,01 – 12,82)	(1,09 – 3,42)	(0,82 – 5,47)	(2,56 – 4,94)	(2,98 – 24,62)	(1,25 – 91,63)	-	-	(1,98 – 13,04)
С3б	3,27	2,41	3,21	3,46	4,60	5,23	2,02	2,29	6,92	6,56	11,93	6,52	-	-	8,99
	(1,95 – 5,48)	(1,35 – 4,29)	(1,83 – 5,62)	(1,52 – 7,85)	(3,45 – 6,15)	(2,31 – 11,85)	(0,88 – 4,64)	(0,98 – 5,36)	(2,96 – 16,18)	(4,36 – 9,88)	(2,82 – 50,45)	(0,76 – 56,02)	-	-	(2,75 – 29,38)
С4	6,31	4,13	4,13	1,91	6,05	5,05	-	5,88	-	3,95	69,09	64,62	-	-	67,53
	(4,01 – 9,94)	(2,06 – 8,29)	(1,61 – 10,57)	(0,25 – 14,68)	(4,28 – 8,56)	(1,87 – 13,67)	-	(2,06 – 16,81)	-	(1,95 – 7,99)	(31,0 – 154,0)	(17,1 – 243,9)	-	-	(34,6 – 131,7)
С5	9,79	2,86	2,70	3,81	7,32	9,10	2,07	3,50	3,81	6,13	103,69	40,21	25,82	-	85,43
	(8,12 – 11,79)	(1,86 – 4,39)	(1,43 – 5,13)	(1,57 – 9,24)	(6,23 – 8,60)	(6,25 – 13,24)	(1,07 – 4,00)	(1,65 – 7,44)	(1,13 – 12,84)	(4,59 – 8,18)	(64,5 – 166,7)	(13,7 – 118,1)	(1,61 – 414,5)	-	(55,9 – 130,5)
Не указана стадия по СКФ	1,99	1,69	2,18	1,98	2,57	2,42	1,6	1,99	1,96	3,15	6,00	3,22	10,81	5,32	6,07
	(1,73 – 2,28)	(1,38 – 2,08)	(1,70 – 2,79)	(1,44 – 2,73)	(2,34 – 2,82)	(1,87 – 3,12)	(1,21 – 2,11)	(1,43 – 2,78)	(1,26 – 3,06)	(2,72 – 3,66)	(3,57 – 10,09)	(1,12 – 9,26)	(1,35 – 86,5)	(0,55 – 51,2)	(3,92 – 9,38)
А1	1,27	0,72	1,79	1,60	1,50	1,26	0,53	1,84	2,52	1,75	5,73	2,06	3,61	-	4,68
	(1,01 – 1,60)	(0,51 – 1,03)	(1,28 – 2,51)	(0,89 – 2,88)	(1,28 – 1,76)	(0,80 – 1,98)	(0,31 – 0,92)	(1,18 – 2,87)	(1,27 – 4,99)	(1,37 – 2,24)	(2,98 – 11,03)	(0,49 – 8,62)	(0,23 – 57,82)	-	(2,62 – 8,33)
А2	1,72	1,92	3,19	3,09	2,36	1,97	1,30	3,28	5,03	2,81	2,81	5,31	14,88	-	4,30
	(1,37 – 2,16)	(1,40 – 2,64)	(2,23 – 4,57)	(1,76 – 5,45)	(2,02 – 2,75)	(1,28 – 3,02)	(0,79 – 2,13)	(2,05 – 5,24)	(2,62 – 9,65)	(2,21 – 3,57)	(1,07 – 7,33)	(1,42 – 19,79)	(1,35 – 164,3)	-	(2,17 – 8,53)
А3	3,87	1,85	3,90	2,96	3,93	4,54	1,63	3,06	2,37	4,14	32,10	9,28	19,02	-	25,30
	(3,13 – 4,79)	(1,28 – 2,67)	(2,70 – 5,63)	(1,48 – 5,92)	(3,36 – 4,60)	(3,06 – 6,73)	(0,97 – 2,73)	(1,81 – 5,18)	(0,83 – 6,79)	(3,19 – 5,36)	(18,86 – 54,6)	(2,68 – 32,11)	(1,72 – 210,2)	-	(15,75 – 40,6)
Не указана стадия по АУ	2,46	1,73	1,83	1,89	2,73	2,79	1,62	1,73	1,70	3,14	12,33	5,29	7,07	5,53	10,39
	(2,16 – 2,81)	(1,41 – 2,13)	(1,41 – 2,37)	(1,37 – 2,62)	(2,48 – 3,00)	(2,18 – 3,57)	(1,22 – 2,14)	(1,22 – 2,44)	(1,07 – 2,71)	(2,70 – 3,66)	(7,76 – 19,58)	(1,95 – 14,34)	(0,83 – 60,53)	(0,58 – 53,3)	(6,94 – 15,57)

Таблица 3.1.5 Риски смерти от любой причины, сердечно-сосудистых и ренальных причин у пациентов с ХБП по сравнению с контрольной группой (без диабетических осложнений) в зависимости от стадии ХБП по СКФ и АУ при СД2 в различных возрастных группах (ОШ, ДИ).

Параметр	Смерть от любой причины при СД 2 типа					Смерть от сердечно-сосудистых причин при СД 2 типа					Ренальная смертность при СД 2 типа				
	<55 лет	55–64 года	65–74 года	≥75 лет	всего	<55 лет	55–64 года	65–74 года	≥75 лет	всего	<55 лет	55–64 года	65–74 года	≥75 лет	всего
Контроль	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Пациенты с ХБП	1,92	1,74	1,62	1,37	1,73	2,14	1,83	1,7	1,43	1,83	8,69	5,54	4,38	2,57	4,35
	(1,74–2,11)	(1,67–1,82)	(1,57–1,67)	(1,34–1,41)	(1,71–1,77)	(1,85–2,48)	(1,72–1,95)	(1,64–1,77)	(1,38–1,48)	(1,79–1,87)	(5,58–13,55)	(4,45–6,89)	(3,73–5,15)	(2,16–3,06)	(3,93–4,81)
С1	1,98	1,74	1,54	1,34	1,35	2,09	1,93	1,62	1,41	1,41	2,55	2,63	2,53	1,78	2,14
	(1,48–2,64)	(1,47–2,06)	(1,33–1,78)	(1,15–1,56)	(1,24–1,47)	(1,34–3,26)	(1,53–2,43)	(1,34–1,96)	(1,15–1,72)	(1,26–1,59)	(0,35–18,55)	(0,97–7,08)	(1,13–5,69)	(0,57–5,55)	(1,26–3,63)
С2	1,21	0,99	1,01	0,98	0,99	1,52	0,96	1,06	1,02	1,03	1,7	0,91	1,28	1,19	1,2
	(1,04–1,1)	(0,92–1,07)	(0,95–1,06)	(0,93–1,03)	(0,96–1,02)	(1,22–1,89)	(0,86–1,07)	(0,99–1,14)	(0,95–1,09)	(0,99–1,08)	(0,61–4,75)	(0,52–1,60)	(0,90–1,81)	(0,80–1,77)	(0,96–1,51)
С3а	2,29	1,47	1,22	1,05	1,46	2,65	1,63	1,27	1,11	1,57	7,74	2,64	1,5	1,35	1,98
	(1,75–3,00)	(1,32–1,64)	(1,14–1,30)	(1,00–1,11)	(1,41–1,52)	(1,78–3,95)	(1,41–1,89)	(1,17–1,39)	(1,03–1,19)	(1,49–1,65)	(2,40–25,04)	(1,47–4,75)	(0,98–2,30)	(0,90–2,02)	(1,54–2,56)
С3б	4,44	3,14	2,04	1,22	2,27	5,64	3,47	2,25	1,28	2,48	12,48	4,97	6,13	1,56	4,48
	(2,90–6,79)	(2,69–3,67)	(1,87–2,24)	(1,13–1,30)	(2,16–2,40)	(3,10–10,26)	(2,80–4,28)	(2,00–2,53)	(1,16–1,40)	(2,32–2,66)	(1,71–90,88)	(2,04–12,10)	(4,16–9,05)	(0,91–2,67)	(3,35–6,00)
С4	8,41	7,05	4,93	2,44	4,78	4,28	6,1	4,75	2,56	4,73	104,12	70,69	40,91	16,31	39,23
	(4,99–14,18)	(5,78–8,60)	(4,31–5,64)	(2,17–2,75)	(4,41–5,18)	(1,37–13,37)	(4,51–8,24)	(3,96–5,71)	(2,19–2,99)	(4,24–5,28)	(32,0–338,7)	(44,3–112,8)	(28,9–57,8)	(10,9–24,4)	(31,4–49,1)
С5	7,14	7,02	5,19	2,93	4,86	4,19	5,25	3,83	2,87	4,01	237,92	118,61	82,78	26,13	75,71
	(4,81–10,61)	(6,00–8,22)	(4,60–5,86)	(2,58–3,33)	(4,51–5,24)	(1,87–9,39)	(4,07–6,79)	(3,18–4,62)	(2,42–3,40)	(3,59–4,49)	(128,7–439)	(86,9–161,9)	(65,0–105,4)	(18,0–37,9)	(64,5–88,93)
Не указана стадия по СКФ	2,67	2,66	2,41	1,84	2,61	2,91	3,07	2,63	1,90	2,82	11,20	7,51	4,95	3,12	5,33
	(2,29–3,12)	(2,50–2,85)	(2,30–2,52)	(1,78–1,91)	(2,55–2,68)	(2,31–3,68)	(2,81–3,36)	(2,48–2,78)	(1,82–1,99)	(2,73–2,91)	(5,88–21,36)	(5,52–10,23)	(3,92–6,27)	(2,46–3,96)	(4,62–6,16)
А1	1,35	1,16	1,08	1,03	1,19	1,52	1,18	1,15	1,11	1,28	3,91	2,34	1,64	1,47	1,92
	(1,16–1,56)	(1,09–1,24)	(1,03–1,13)	(0,99–1,07)	(1,16–1,23)	(1,21–1,89)	(1,07–1,30)	(1,08–1,22)	(1,05–1,16)	(1,24–1,33)	(1,90–8,06)	(1,64–3,35)	(1,24–2,17)	(1,11–1,95)	(1,63–2,28)
А2	1,90	2,15	2,16	1,82	2,17	2,46	2,20	2,42	1,91	2,36	10,31	6,80	5,55	2,34	4,98
	(1,46–2,47)	(1,93–2,41)	(2,01–2,33)	(1,70–1,94)	(2,08–2,27)	(1,70–3,56)	(1,88–2,59)	(2,20–2,67)	(1,75–2,09)	(2,23–2,50)	(4,07–26,13)	(4,23–10,95)	(3,92–7,86)	(1,42–3,88)	(3,94–6,31)
А3	4,33	4,13	3,56	2,45	3,59	4,62	4,72	3,52	2,46	3,70	42,88	20,32	18,88	6,70	16,01
	(3,26–5,75)	(3,67–4,66)	(3,28–3,87)	(2,28–2,63)	(3,42–3,77)	(2,99–7,14)	(4,02–5,54)	(3,15–3,94)	(2,23–2,71)	(3,46–3,95)	(20,0–91,74)	(13,5–30,57)	(14,4–24,84)	(4,57–9,81)	(13,3–19,32)
Не указана стадия по АУ	2,54	2,26	2,03	1,55	2,17	2,73	2,42	2,12	1,57	2,25	11,44	8,44	6,28	3,39	6,18
	(2,21–2,92)	(2,12–2,41)	(1,94–2,12)	(1,50–1,61)	(2,11–2,22)	(2,21–3,38)	(2,21–2,64)	(2,00–2,24)	(1,50–1,65)	(2,18–2,33)	(6,41–20,44)	(6,45–11,05)	(5,15–7,66)	(2,73–4,22)	(5,45–7,00)

3.2 Анализ клинических характеристик и диагностических аспектов ХБП у пациентов с СД в РФ

3.2.1 Анализ ХБП по стадиям

При общем росте распространенности ХБП анализ распределения по стадиям от С1 до С5 у взрослых пациентов с СД указывает на улучшение диагностики осложнения. Так, в динамике 2013-2018гг. произошло увеличение доли взрослых пациентов на начальных стадиях стадиях ХБП С1-2 (при СД1 с 51% до 69%, при СД2 с 46% до 61%) и значительное снижение доли взрослых пациентов на терминальной стадии ХБП (С5) среди всех случаев ХБП в 2,8 раз при СД1 с 31% до 11%, в 13 раз при СД2 с 26% до 2% (рис. 3.2.1). При этом хочется отметить улучшение охвата диагностики и регистрации данного осложнения в динамике 2013-2018гг., так доля взрослых пациентов с указанной стадией по СКФ в регистре от общей суммы пациентов с ХБП увеличилась при СД1 с 20% до 47%, при СД2 с 18% до 74%, что также отражает улучшение качества заполнения регистра.

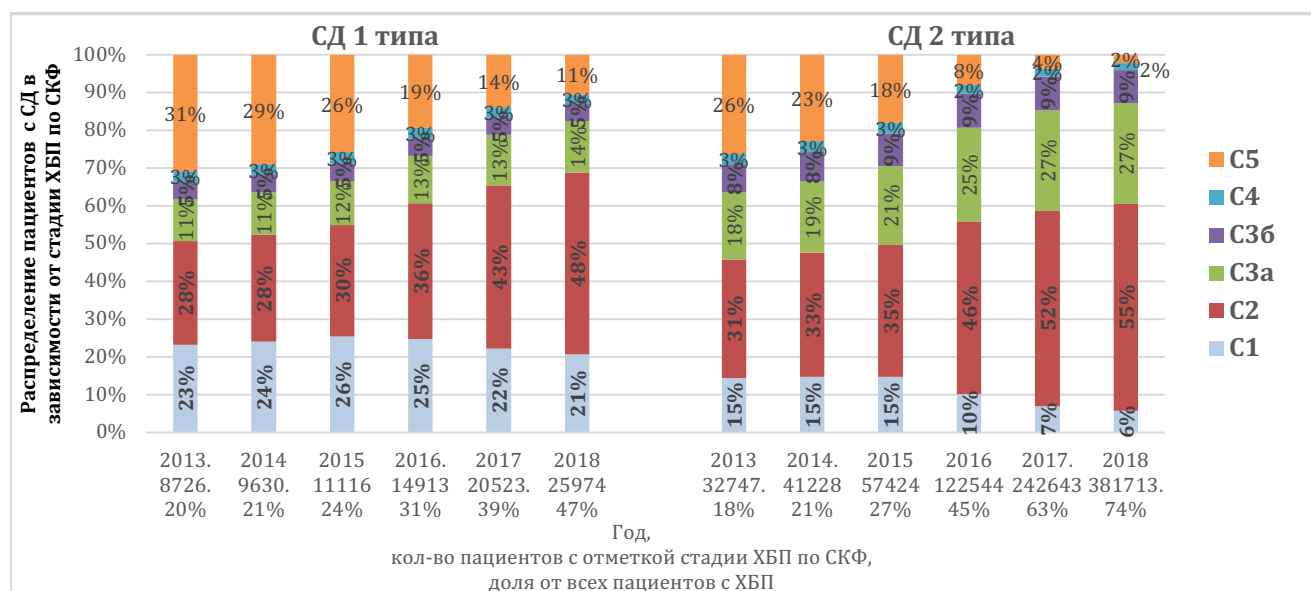


Рисунок 3.2.1. Соотношение различных стадий ХБП по СКФ (С1-С5) в динамике 2013-2018 гг. у взрослых пациентов с СД 1 и 2 типа с внесенными данными в карту регистра СД.

При анализе распределения по стадиям ХБП по критериям АУ в динамике 2013-2018 гг. у взрослых пациентов отмечено увеличение доли стадии А1 (при СД1 с 9% до 41%, при СД2 с 10% до 74%) и снижение доли стадии А3 при СД1 в 1,36 раза (с 38% до 23%), при СД2 в 4,3 раза (с 39% до 9%) (рис. 3.2.2). Также присутствует факт расширения диагностики и регистрации данного параметра в динамике 2013-2018 гг.: доля взрослых пациентов с указанной стадией по альбуминурии в регистре от общей суммы пациентов с ХБП увеличилась при СД1 с 43% до 56%, при СД2 с 46% до 70%.

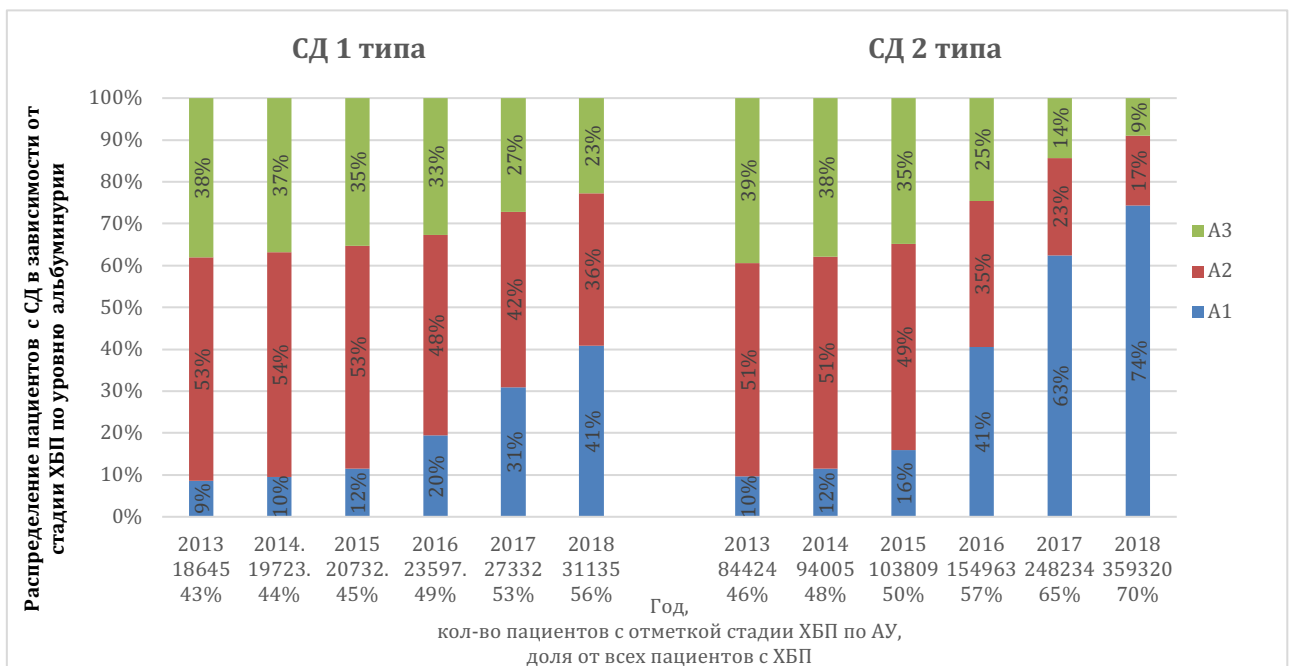


Рисунок 3.2.2. Соотношение различных стадий ХБП по альбуминурии (А1-А3) в динамике 2013-2018 гг. у взрослых пациентов с СД 1 и 2 типа с внесенными данными в карту регистра СД.

Проведен отдельный анализ динамики ХБП в терминальной стадии С5 у взрослых пациентов с СД 1 и 2 типа. Отмечено снижение доли С5 как от всех случаев ХБП с указанной стадией (при СД1 с 31,5% до 11%, при СД2 с 26% до 2%), так и новых случаев С5/год (при СД1 с 31% до 4%, при СД2 с 20,3% до 0,6%) при относительно стабильном абсолютном количестве этих пациентов на конец отчетного года (при СД1 2689 в 2013г. и 2727 в 2018 г., при СД2 8605 пациентов в 2013 г. и 8482 в 2018 г.) (рис. 3.2.3).

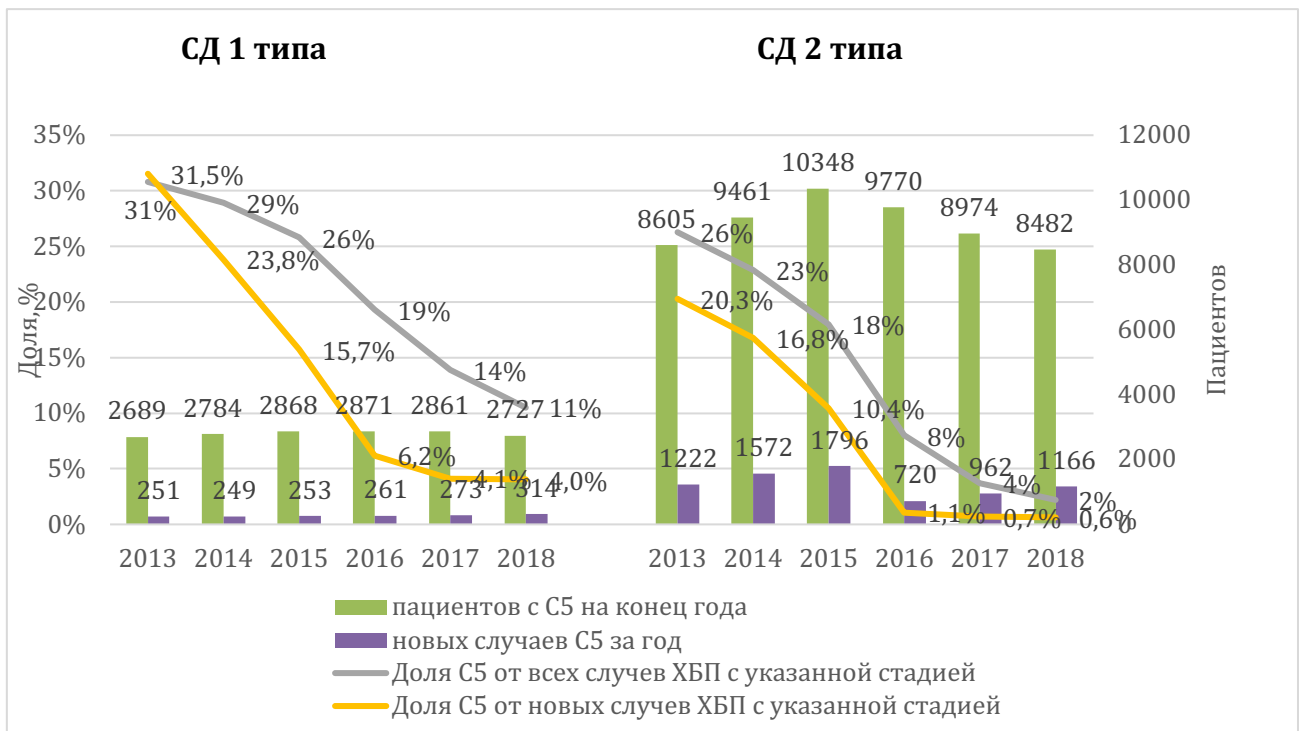


Рисунок 3.2.3. Распространенность ХБП в терминальной стадии (С5) у взрослых пациентов с СД в динамике 2013–2018 гг., 84 региона РФ (по данным регистра СД).

К сожалению, ни в одной из стран мира не удалось полностью остановить прогрессирование ХБП. Мировые и отечественные данные согласуются в том, что успехи в ведении пациентов с СД в последние годы не устраняют риск ХБП, но дают отсрочку в ее развитии. С целью профилактики прогрессирования ХБП до выраженных стадий тактика ранней диагностики, наряду с широким использованием средств блокады РАС, остаются базовыми и наиболее эффективными методами нефропротекции при СД. В последние годы изучается нефропротективный потенциал современных сахароснижающих препаратов, в том числе инкретинов и глифлозинов.

3.2.2. Анализ ХБП по критериям KDIGO

В структуре ХБП в динамике 2013-2018г. выявлено увеличение доли пациентов с низким и умеренным комбинированным риском ССЗ и тХПН по критериям KDIGO [3] с начальными стадиями ХБП С1-2 А1-2 - с 6,0% до 26,8% при СД1; с 5,0% до 40% при СД2. И напротив, доля пациентов с очень высоким

риском (стадии ХБП С3-5A2-3) прогрессивно снизилась: с 15% до 11% при СД1, с 12% до 5% при СД2 (рис. 3.2.4).

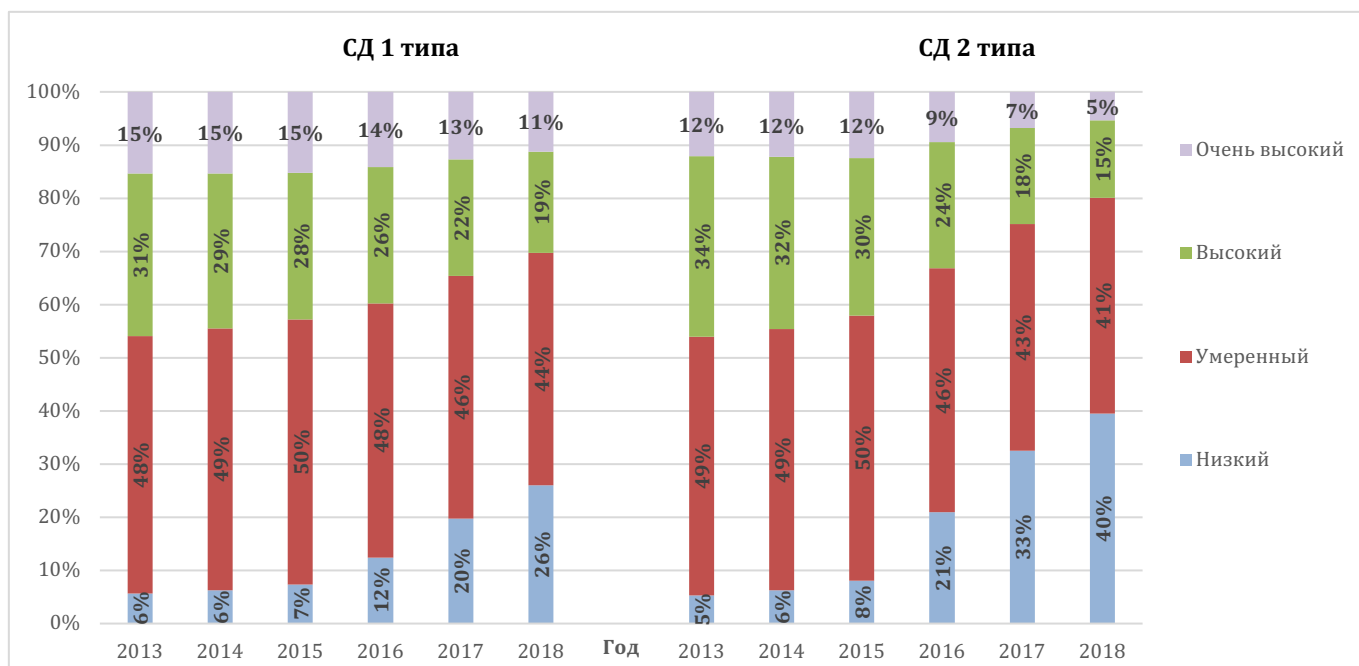


Рисунок 3.2.4. Распределение всех случаев ХБП по критериям KDIGO у взрослых пациентов с СД в 2013–2018 гг..

3.2.3. Анализ ХБП в зависимости от возраста и длительности течения СД

Одним из ведущих факторов развития всех диабетических осложнений, включая ХБП, остаются длительность СД и возраст пациентов как отражение длительности воздействия гипергликемии. Тем не менее, в анализируемый период отмечено увеличение возраста и длительности заболевания к моменту диагностики осложнения. Так, средний возраст дебюта ХБП у лиц с СД1 увеличился на 3,8 года до 28 лет (в 2013 г. – 24,2), с СД2 – на 3 года до 59,7 лет (в 2013г. – 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 (рис. 3.2.5). Данные регистра показали, что успехи в ведении пациентов с СД в последние годы не снижают риск ХБП, но дают отсрочку в ее развитии.

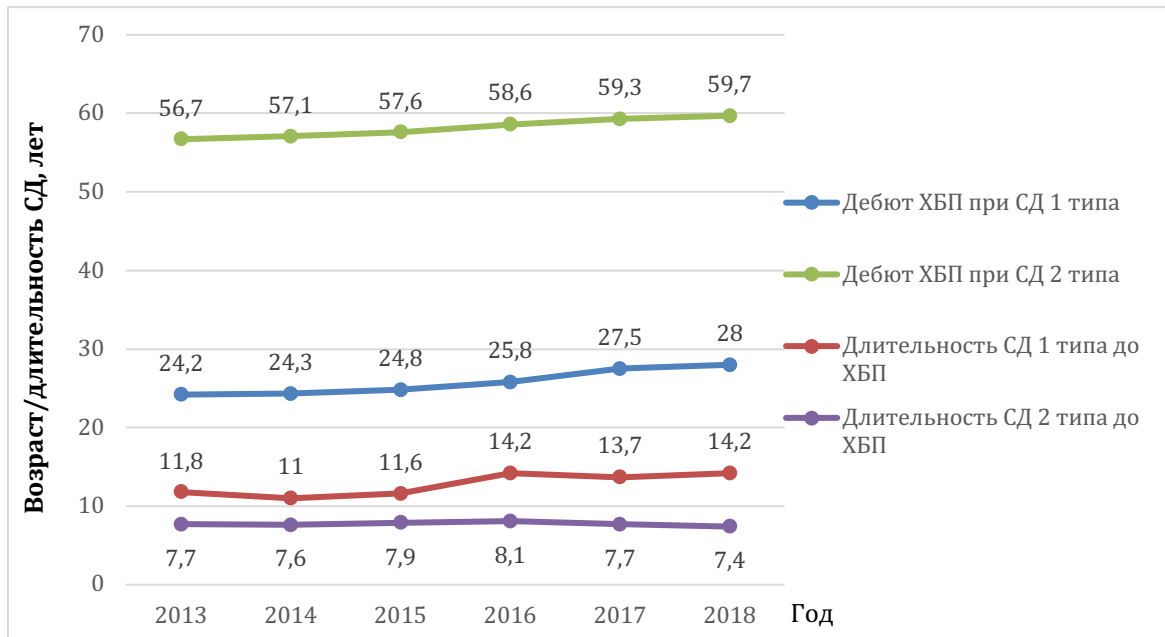


Рисунок 3.2.5. Средний возраст и длительность СД у пациентов до развития ХБП в 2013-2018 гг.

На рисунке 3.2.6. показана распространённость ХБП в зависимости от длительности СД. Очевидны различия в частоте ХБП при разных типах СД, так при СД1 в дебюте заболевания частота составляет 4,1% и значительно прогрессирует (в 12,5 раз) до 51,1% при длительности СД1 > 30 лет. У пациентов с СД2 в дебюте частота ХБП в 2 раза выше - 9,2%, при длительности СД2 >30 лет возрастает в 2,5 раза до 23,2%, что косвенно указывает на гетерогенный генез и различия в течение ХБП при разных типах СД.

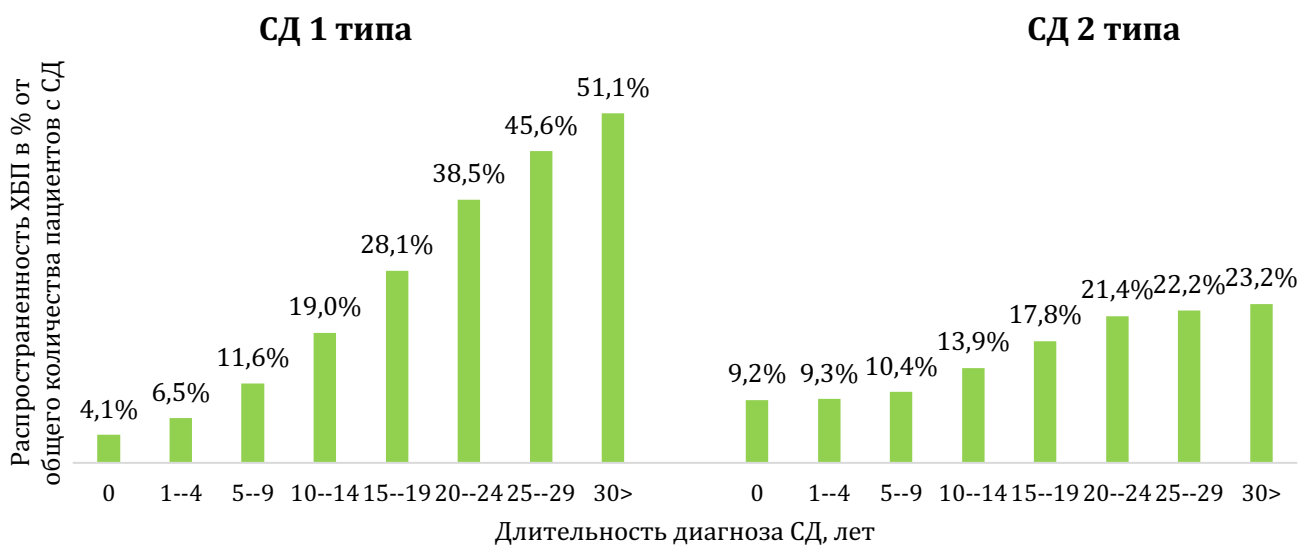


Рисунок 3.2.6. Распространенность ХБП в зависимости от длительности диагноза СД у пациентов в 2018 г.

На диаграмме 3.2.7 показано распределение пациентов с ХБП в 2018г. соответственно полу и возрасту. Отмечалась тенденция к большей частоте осложнения у женщин при обоих типах СД, особенно в старших возрастных группах. Также выявлено увеличение распространённости осложнения с увеличением возраста у обоих полов, с максимальной частотой в возрасте старше 65 лет (в интервале с 65 до 74 лет).



Рисунок 3.2.7. Распространенность ХБП (все стадии) в % при СД 1 и 2 типа в зависимости от возраста и пола, 2018г.

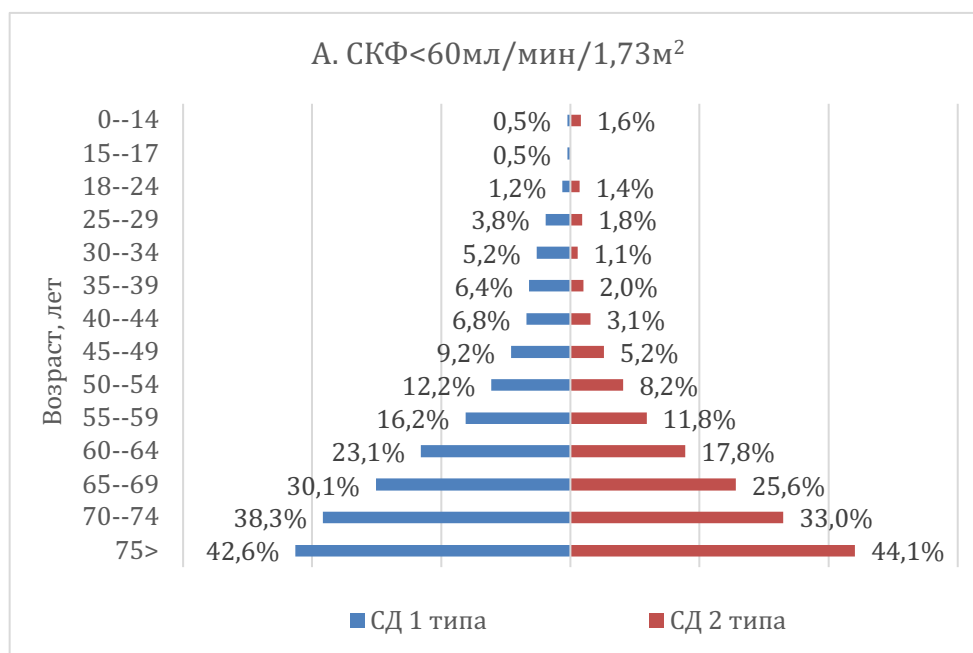
А. в общей популяции СД без деления по полу.

В. у пациентов с СД1 в зависимости от пола и возраста.

С. у пациентов с СД2 в зависимости от пола и возраста.

В аспектах диагностики ранних стадий ХБП остается много нерешённых вопросов, поскольку для учета ХБП с сохранной функцией ($\text{СКФ} > 60$ мл/мин/1,73м², требуется наличие другого признака поражения почек (АУ, ПУ, структурных нарушений и т.д.), а в случае успешной нефропротективной терапии и АПФ/БРА восстанавливается уровень АУ, и таким образом, по данным лабораторных исследований такой пациент будет соответствовать норме. В связи с этим в мире применяется оценка распространённости ХБП: 3 и более стадии с $\text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73м², то есть «абсолютно подтверждённой ХБП», для диагностики которой не требуется наличия уровня АУ.

На диаграмме 3.1.7 показано распределение пациентов с $\text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73м² при СД 1 и 2 типа в зависимости от возраста и пола, шаг возраста у взрослых определен как 5 лет. Таким образом, становится очевидно преобладание ХБП среди пациентов женского пола как при СД1, так и при СД2, а также тенденция к прогрессированию снижения СКФ с возрастом (рис. 3.2.8).



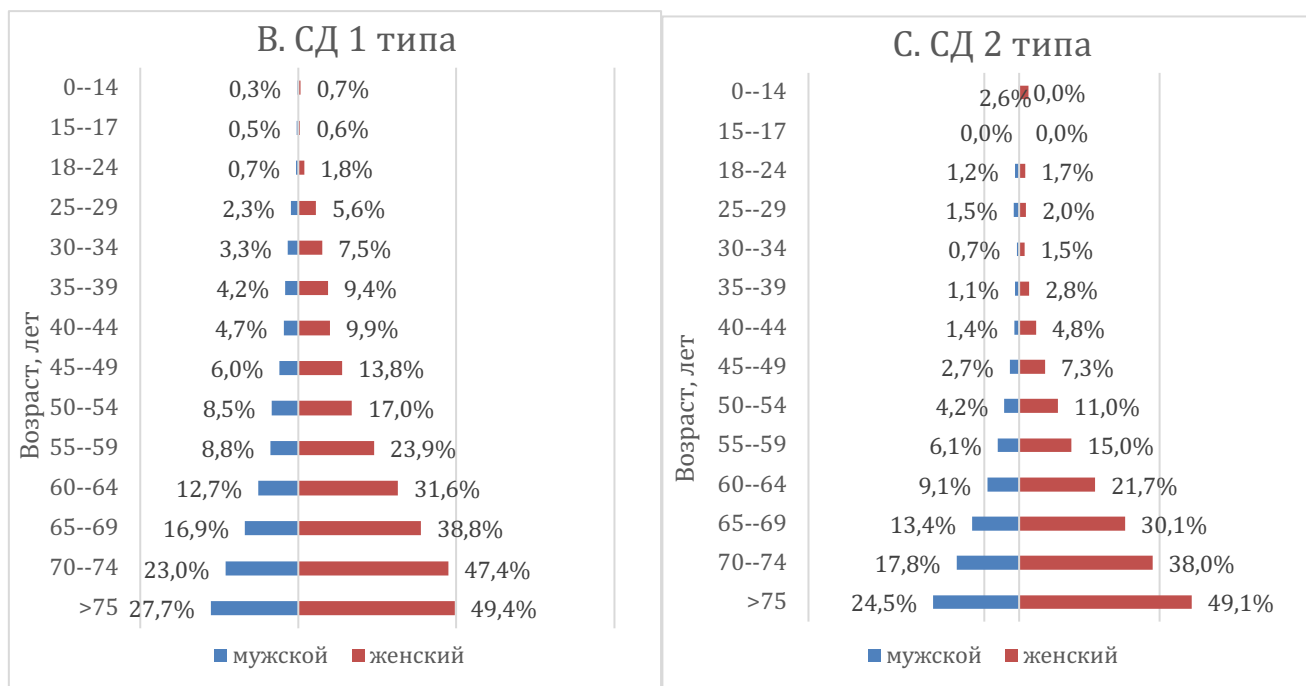


Рисунок 3.2.8. Доля пациентов с ХБП СЗ-5 (СКФ<60мл/мин/1,73м²) при СД 1 и 2 типа в зависимости от пола и возраста, 2018г.

А. в общей популяции СД без деления по полу.

В. у пациентов с СД1 в зависимости от пола и возраста.

С. у пациентов с СД2 в зависимости от пола и возраста.

3.2.4. Уровень контроля углеводного обмена у пациентов с наличием и отсутствием ХБП

Для оценки уровня контроля углеводного обмена выполнен одномоментный срез случайной выборки на период 2018г. Уровень HbA_{1c} был проанализирован у 406 527 пациентов с СД (с СД1 25 198, с СД2 381 329). Данные по распределению пациентов по диапазонам HbA_{1c} в зависимости от наличия/отсутствия ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа представлены в таблице 3.2.1. Средний уровень HbA_{1c} 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. При отсутствии различий по среднему уровню HbA_{1c}, доля пациентов с достижением целевых параметров углеводного обмена HbA_{1c} < 7% была выше у пациентов в отсутствие ХБП при обоих типах СД, чем у пациентов с ХБП (39,65% и 37,5% при СД1, 52,03% и 46,6% при СД2). При СД2 статистическая значимость между группами

отмечалась для всех диапазонов HbA1c, в том числе у пациентов с ХБП было большее количество пациентов с выраженной декомпенсацией углеводного обмена HbA1c 8 - 8,9 и > 9%, что свидетельствует о сложности гликемического контроля при развитии данной патологии.

Таблица 3.2.1. Распределение по диапазонам HbA1c в зависимости от наличия/отсутствия ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа.

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

Поправка Бонферрони на множественные сравнения

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

Параметр ИМТ был проанализирован у 385 360 пациентов с СД (с СД1 23694, с СД2 361666). Средний ИМТ у пациентов с ХБП составил при СД1 25,3 кг/м² и при СД2 31,9 кг/м², в то время как у пациентов без ХБП был несколько ниже: при СД1 - 23,3 кг/м², при СД2 - 31,6 кг/м². Данные по распределению пациентов по диапазонам ИМТ в зависимости от наличия/отсутствия ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа представлены в таблице 3.2.2. 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. Различия носили статистически значимый характер, за единственным исключением группы ИМТ 30-34 кг/м² при СД2.

Таблица 3.2.2. Распределение по диапазонам ИМТ в зависимости от наличия/отсутствия ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Параметр	ИМТ, кг/м ²	Есть ХБП	Нет ХБП	p, критерий χ^2
СД 1 типа	Количество	6334	17360	
	< 25	53,77%	66,99%	<0,001
	25 - 29	30,91%	23,96%	<0,001
	30 - 34	12,11%	7,06%	<0,001
	35 - 39	2,37%	1,50%	<0,001
	> 40	0,84%	0,49%	0,002
СД 2 типа	Количество	62726	298940	
	< 25	8,68%	9,07%	0,002
	25 - 29	31,05%	33,42%	<0,001
	30 - 34	34,74%	34,34%	0,051
	35 - 39	16,96%	15,64%	<0,001
	> 40	8,57%	7,54%	<0,001

Поправка Бонферрони на множественные сравнения $P_0 = 0,01$

3.2.6. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 с наличием и отсутствием ХБП

ССТ проанализирована у пациентов с СД2 по данным ФРСД на период 2018г. У целого ряда препаратов есть ограничения по применению по уровню СКФ, что имеет принципиальное значение с позиций безопасности терапии, профилактики риска гипогликемий и СС рисков.

У пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП выявлены статистически значимые изменения структуры ССТ, а именно (табл. 3.2.3):

- меньшее назначение традиционных пероральных сахароснижающих препаратов - метформина (63,8% и 66,5%) и СМ (46,9% и 47,9%), что по всей видимости, связано с ограничениями их использования по уровню СКФ;
- более частое назначение инсулинотерапии (35,7% и 16,1%), как в базальном (11,4% и 6,1%), так и базис-болюсном режиме (18,6% и 7,6%), что может рассматриваться как отражение неудовлетворительного контроля гликемии в условиях нарушения

функции почек, так и большей тяжести данной группы пациентов в целом;

- более частое назначение новых групп препаратов у пациентов с ХБП, а именно иДПП-4 (в 2 раза: 7,6% и 4,8%) возможно как следствие высокой безопасности данного класса, в том числе при ХБП; ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ2) (в 2 раза: 2,1% и 1,1%), возможно как следствие доказанных нефро- и кардиопротективных эффектов применения этой группы препаратов у пациентов с начальной и умеренной ХБП;
- в отношении препаратов из группы арГПП-1 не было зафиксировано статистически значимых различий.

Таблица 3.2.3. 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

На рисунке 3.2.9 представлена доля (%) назначений ССТ у пациентов с СД2 в 9 группах: у всех пациентов с СД2, при наличии и отсутствии ХБП и по стадиям ХБП С1-5.

Назначение препаратов иДПП-4 в общей когорте СД2 составило 5,6%, увеличивалась в группе с ХБП до 7,6%, по сравнению со значительно меньшим назначением у пациентов без поражения почек (4,8%) и далее возрастало по мере прогрессирования ХБП от стадии С1 – 10,6% до С4 - 12,4% и снижалось на стадии С5 до 5,4%. Для группы глифлозинов (иНГЛТ2) выявлен несколько иной характер тенденций: при большей доле у пациентов с ХБП в целом, наибольшая частота назначений отмечалась у пациентов с более сохранной функцией почек на стадиях

С1 4,1% и С2 до 3,3%, со снижением в 2-3 раза, начиная со стадии С3а до 2,3%, С3б до 1,1% и С4 - 0,5% и С5 - 0,2%, что отражает действующие клинические рекомендации в этот период.

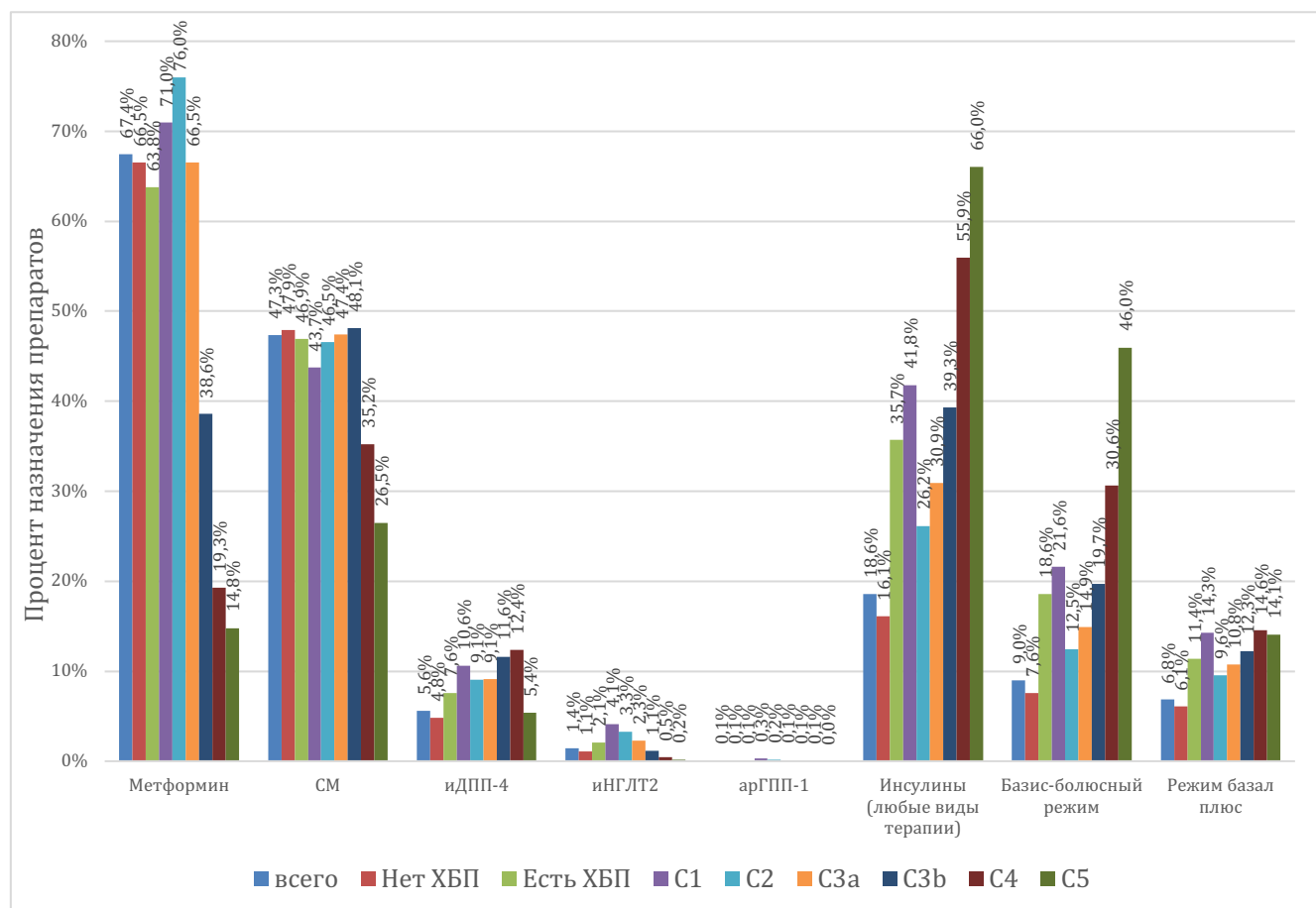


Рисунок 3.2.9. Данные частоты назначения сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2 у всей когорты, при наличии и отсутствии ХБП, стадиям С1-С5 по уровню СКФ, 2018г.

Статистическая значимость назначений классов ССТ по стадиям ХБП (соответственно данным рисунка 3.2.9) представлена в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4. Различия частоты назначения указанных видов ССТ в зависимости от стадии ХБП по уровню СКФ (С1-5) у пациентов с СД 2 типа, 2018г.

Терапия		С1	С2	С3а	С3б	С4	С5
Метформин	С1	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	С2		-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	С3а			-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	С3б				-	< 0,0001	< 0,0001
	С4					-	< 0,0001
	С5						-
СМ	С1	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	С2		-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Терапия		C1	C2	C3a	C3b	C4	C5
	C3a			-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3b				-	< 0,0001	< 0,0001
	C4					-	< 0,0001
	C5						-
Ингибиторы ДПП-4	C1	-	< 0,0001	< 0,0001	0,2890	0,0961	< 0,0001
	C2		-	0,4211	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3a			-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3b				-	0,2974	< 0,0001
	C4					-	< 0,0001
	C5						-
Ингибиторы НГЛТ-2	C1	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001*
	C2		-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001*
	C3a			-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001*
	C3b				-	< 0,0001	< 0,0001*
	C4					-	0,2572*
	C5						-
Агонисты рецепторов ГПП-1	C1	-	0,0003	< 0,0001	< 0,0001	0,0026*	-
	C2		-	0,0002	0,0019	0,0514*	-
	C3a			-	0,3692	0,2838*	-
	C3b				-	0,5218*	-
	C4					-	-
	C5						-
Инсулины (любые виды терапии)	C1	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C2		-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3a			-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3b				-	< 0,0001	< 0,0001
	C4					-	< 0,0001
	C5						-
Базис-болюсный режим	C1	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C2		-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3a			-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3b				-	< 0,0001	< 0,0001
	C4					-	< 0,0001
	C5						-
Режим базал плюс	C1	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,5124	0,4013
	C2		-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	C3a			-	< 0,0001	< 0,0001	0,0001
	C3b				-	< 0,0001	0,0974
	C4					-	0,2567
	C5						-

*-критерий χ^2 с поправкой Йетса

Поправка Бонферрони на множественные сравнения $P_0 = 0,0033$.

Новые группы препаратов (иДПП-4 и иНГЛТ2) назначались чаще у пациентов с ХБП, что для иДПП-4 может позиционироваться как следствие высокой безопасности группы в плане сердечно-сосудистых рисков, рисков развития гипогликемий, в том числе связанных с ХБП, более частого назначения в пожилом возрасте, т.е. группе риска ХБП и наименьших среди классов ограничений по СКФ. Для иНГЛТ2 – как следствие наличия у данной группы препаратов плеiotропных нефропротективных эффектов, подтвержденных с позиций доказательной медицины и реализации клинических рекомендаций по предпочтительному назначению иНГЛТ у пациентов с наличием ХБП. В отношении назначений препаратов из группы арГПП-1 не было зафиксировано достоверных отличий. Различия по стадиям ХБП также присутствовали в назначении метформина, СМ, иДПП-4, иНГЛТ-2, инсулинотерапии.

3.3 Анализ предикторов ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе данных ретроспективного 5ти-летнего исследования динамики СКФ в параллельных группах

3.3.1 Клиническая характеристика групп с различной динамикой СКФ за 5-летний период

3.3.1.1. Клиническая характеристика групп с СД 1 типа

Исходная клиническая характеристика пациентов на период включения в исследование (2014г.) с СД1 представлена в таблице 3.3.1 для СД1. В приложении 3.1. представлены данные динамики соответствующих клинических показателей в 2014 - 2018гг.

В фокусе сравнительного анализа были группы В и D с «полярными» клиническими фенотипами патологии: нормы (группа В) и развития ХБП (группа D).

Исходно пациенты групп В и D статистически значимо не различались по параметрам функционального состояния почек (табл. 3.3.1, 3.3.2), тогда как темп ежегодного снижения СКФ в группе развития ХБП (группа D) составил при СД1 - 11мл/год , при СД2 - 9,6 мл/год при показателях в пределах нормы возрастной динамики - в группе, 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 (группа D) сохранили нормоальбуминурический статус - 47% и 68%, в группе без ХБП (группа В) - 85% и 90% при СД 1 и 2 типа, соответственно.

При СД1 группа D, прогрессирующая до развития ХБП характеризовалась по сравнению с группой В, сохранившей нормальную функцию почек: более старшим возрастом (43 года против 33 лет), большей длительностью СД (16 и 8

лет), большим ИМТ (25 к 23 кг/м²), более высокими показателями САД и ДАД и уровнем триглицеридов (1,4 и 1,2 ммоль/л). Различия по данным параметрам были статистически значимы (табл. 3.3.1). Однако такие важные параметры влияния на функцию почек, как уровень НbА1с, ЛПНП, ЛПВП, мочевой кислоты и альбуминурии между группами исходно статистически значимо не различались. Особого внимания заслуживает исходный уровень СКФ, согласно критериям включения соответствовавший нормальным значениям (90-130 мл/мин/1,73м²). Тем не менее в группе D, прогрессирующей до ХБП, исходные значения в рамках нормы были наименьшими по сравнению со всеми другими группами, что носило статистически значимый характер.

В группе C со снижением СКФ от 90 до 60 мл/мин/1,73м², которое можно расценивать и как вариант возрастной нормы - в отсутствие других признаков поражения почек, и как начальную стадию ХБП - в случае их наличия, отмечалась схожая направленность различий клинических показателей с группой нормы (группой B), при этом их уровень имел промежуточные значения с группой D.

Отдельного внимания заслуживает группа A с динамикой почечной функции до уровня гиперфльтрации, где как исходно, так и в динамике 2018г. отмечалось большее количество кетоацидозов и гипогликемий. Именно эта группа отличалась более высоким уровнем исходного НbА1с (8,43%) с наибольшим снижением в динамике через 5 лет (-0,43%), а также молодым возрастом, наименьшим возрастом дебюта СД и наиболее благополучными показателями исходной функции почек. Создается впечатление, что у данной группы более молодых пациентов на фоне неблагоприятного гликемического статуса с высокой вариабельностью гликемии (от гипер к гипо), но при условии исходно неповрежденной функции почек, за 5-ти летний период реализуется особый вариант повреждения с затратой функционального почечного резерва с развитием гиперфльтрации, которая в дальнейшем может стать фактором снижения СКФ.

Таблица 3.3.1. Клиническая характеристика групп с различной динамикой СКФ в период 2014-2018 гг при СД1.

Группы пациентов/ параметр	СКФ >130 мл/мин/1,73м ² n=150 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=4949 (B)	СКФ 60-90 мл/мин/1,73м ² n=2503 (C)	СКФ <60 мл/мин/1,73м ² n=317 (D)	p
Пол (женский / мужской, %)	15,3 / 84,7	26,2 / 73,8	45,5 / 54,5	49,5 / 50,5	p* < 0,001 p** = 0,017 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Возраст, лет	24,0 [20,0; 27,0]	33,0 [26,0; 41,0]	40,0 [31,0; 49,0]	43,0 [31,0; 54,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Дебют, лет	18,0 [12,0; 24,0]	24,0 [15,0; 32,0]	28,0 [18,0; 37,0]	27,0 [14,0; 37,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ = 0,018
Длительность, лет	6,0 [2,0; 12,0]	8,0 [3,0; 15,0]	11,0 [5,0; 18,0]	16,0 [10,0; 21,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ДАД исх, мм рт ст.	73,9±1,3	76,5±0,2	77,3±0,3	79,5±0,9	p* < 0,001 p** = 0,447 p*** = 0,030 pΔ = 0,009
САД исх, мм рт ст.	118,2±1,2	120,0±0,3	121,5±0,5	125,9±1,8	p* < 0,001 p** = 0,391 p*** = 0,006 pΔ < 0,001
НьА1, исх, %	8,43±0,20	8,08±0,04	8,12±0,05	8,15±0,13	p* = 0,067
Δ НьА1 2014-2018	-0,43±2,21	-0,28±2,08	-0,06±2,12	0,9±2,19	p* = 0,014 p** = 0,450 p*** < 0,001 pΔ = 0,147
ИМТ исх, кг/м ²	22,0 [20,0; 26,0]	23,0 [21,0; 26,0]	25,0 [22,0; 28,0]	25,0 [23,0; 29,0]	p* < 0,001 p** = 0,009 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Общий холестерин исх, ммоль/л	4,80 [4,20; 5,30]	4,90 [4,30; 5,40]	5,00 [4,30; 5,50]	5,00 [4,50; 5,60]	p* < 0,001 p** = 0,270 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ЛПВП исх, ммоль/л	1,45 [1,30; 1,60]	1,30 [1,10; 1,70]	1,30 [1,10; 1,80]	1,20 [1,00; 1,60]	p* = 0,092
ЛПНП исх, ммоль/л	2,25 [1,60; 2,50]	2,70 [1,80; 3,30]	2,60 [2,00; 3,60]	2,40 [1,50; 3,20]	p* = 0,138

Группы пациентов/ параметр	СКФ >130 мл/мин/1,73м ² n=150 (А)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=4949 (В)	СКФ 60-90 мл/мин/1,73м ² n=2503 (С)	СКФ <60 мл/мин/1,73м ² n=317 (D)	p
Триглицериды исх, ммоль/л	1,20 [0,90; 1,60]	1,20 [0,90; 1,70]	1,20 [1,00; 1,70]	1,40 [1,10; 1,80]	p*=0,007 p**=0,459 p***=0,327 pΔ=0,006
Мочевая кислота исх, мкмоль/л	198,0 [190,0; 210,0]	221,0 [180,0; 289,0]	220,0 [179,0; 275,0]	215,0 [208,0; 265,0]	p*=0,645
Альбуминурия исх, мг/сут	23,0 [0,0; 45,0]	30,0 [1,0; 60,0]	28,0 [9,0; 50,0]	30,0 [20,0; 80,0]	p*=0,779
СКФ исх, мл/мин/1,73м ²	115,0 [105,0; 124,0]	108,0 [100,0; 117,0]	103,0 [96,0; 112,0]	102,0 [95,0; 111,0]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001
Темп изменения СКФ 2014- 2018, мл/мин	20,0 [10,0; 31,0]	-2,0 [-10,0; 6,0]	-26,0 [-35,0; - 17,0]	-55,0 [-73,0; -43,0]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001
Темп динамики СКФ за 1 год (мл/мин/1,73 м ² / 1 год)	4,0 [2,0; 6,2]	-0,5 [-2,0; 1,3]	-5,2 [-7,0; -3,4]	-11,0 [-14,7; -8,7]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001

Данные представлены в виде Медианы [25; 75 процентиль], для всех параметров, кроме показателей артериального давления (САД, ДАД) и уровня HbA1c и Δ HbA1c - данные представлены средним значением ± ошибка среднего.

- * - Сравнение Краскала (или хи-квадрат для признака пола) в нескольких группах
- ** - Сравнение групп ВА
- *** - Сравнение групп ВС
- Δ - Сравнение групп ВD

Частота острых и хронических диабетических осложнений, параметров самоконтроля, сопутствующих заболеваний, параметров нетрудоспособности, сахароснижающей и сопутствующей терапии в группах с различной динамикой СКФ при СД1 в период 2014-2018гг представлены на рисунках 3.3.1.-3.3.7. Группа D с развитием ХБП при отсутствии статистически значимых различий по частоте острых диабетических осложнений (комы, кетоацидоз, гипогликемии) и параметров обучения и использования самоконтроля, характеризовалась большим количеством микро- и макрососудистых диабетических осложнений (ДР, нейропатия, СДС, ампутации, ИМ, инсульты, стенокардия) (рис. 3.3.2.), большей долей пациентов с госпитализациями и потерей трудоспособности

(инвалидностью) (рис. 3.3.4.). Из сопутствующих заболеваний статистически значимо различалась частота онкологической патологии на этапе 2018г. В отношении сахароснижающей терапии следует отметить, что в группе D, развившей ХБП, было более частое использование РЧИ и наименьшее использование аналогов любого действия среди всех 4х групп. Из сопутствующей терапии, в группе D отмечалось более частое назначение как антигипертензивной терапии в целом, так и препаратов нефропротективного ряда (иАПФ/БРА), что закономерно отражает факт развития данной патологии, а также более частое назначение статинов и антиагрегантов.

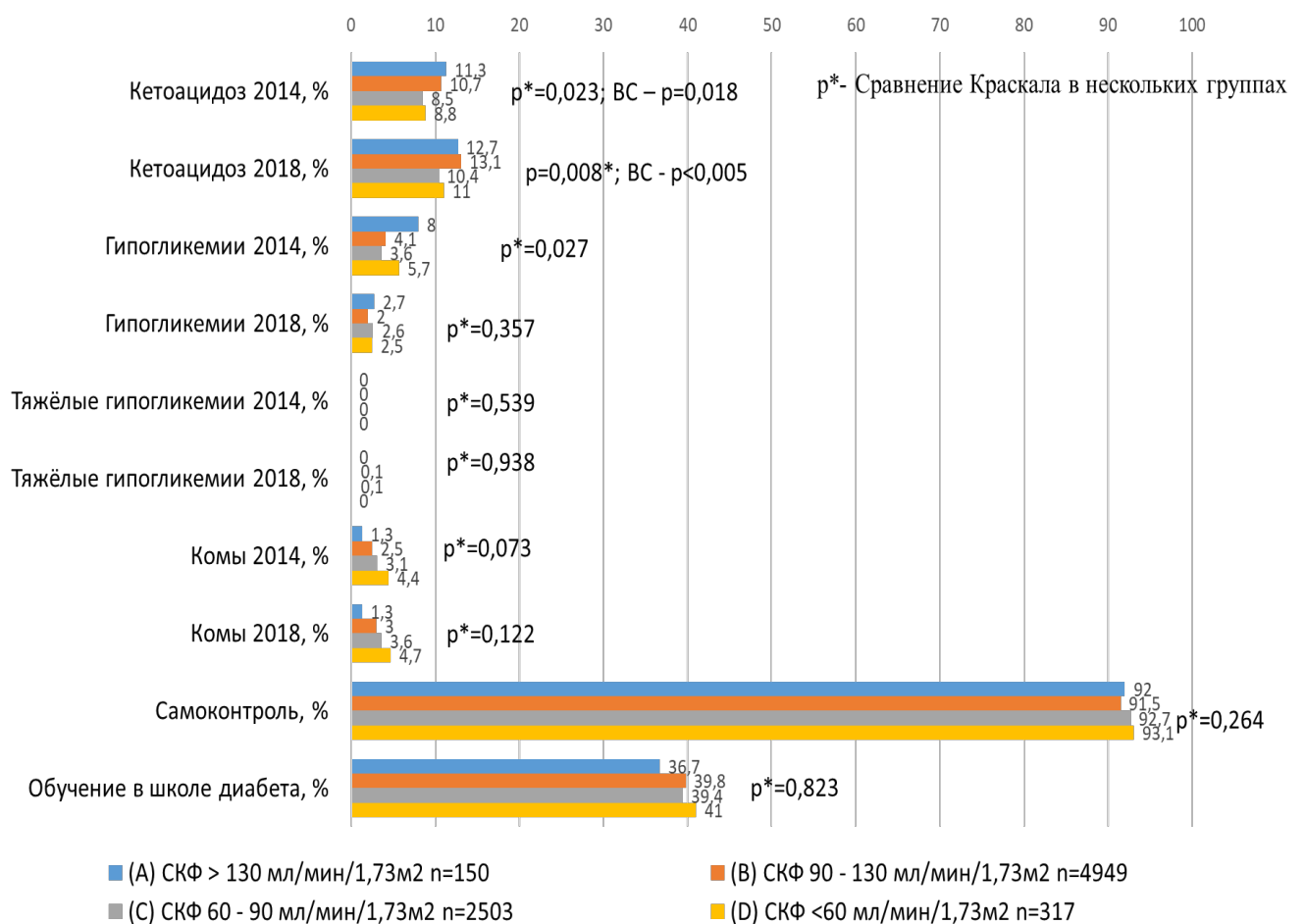


Рисунок 3.3.1. Частота острых диабетических осложнений и параметров самоконтроля в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД1.

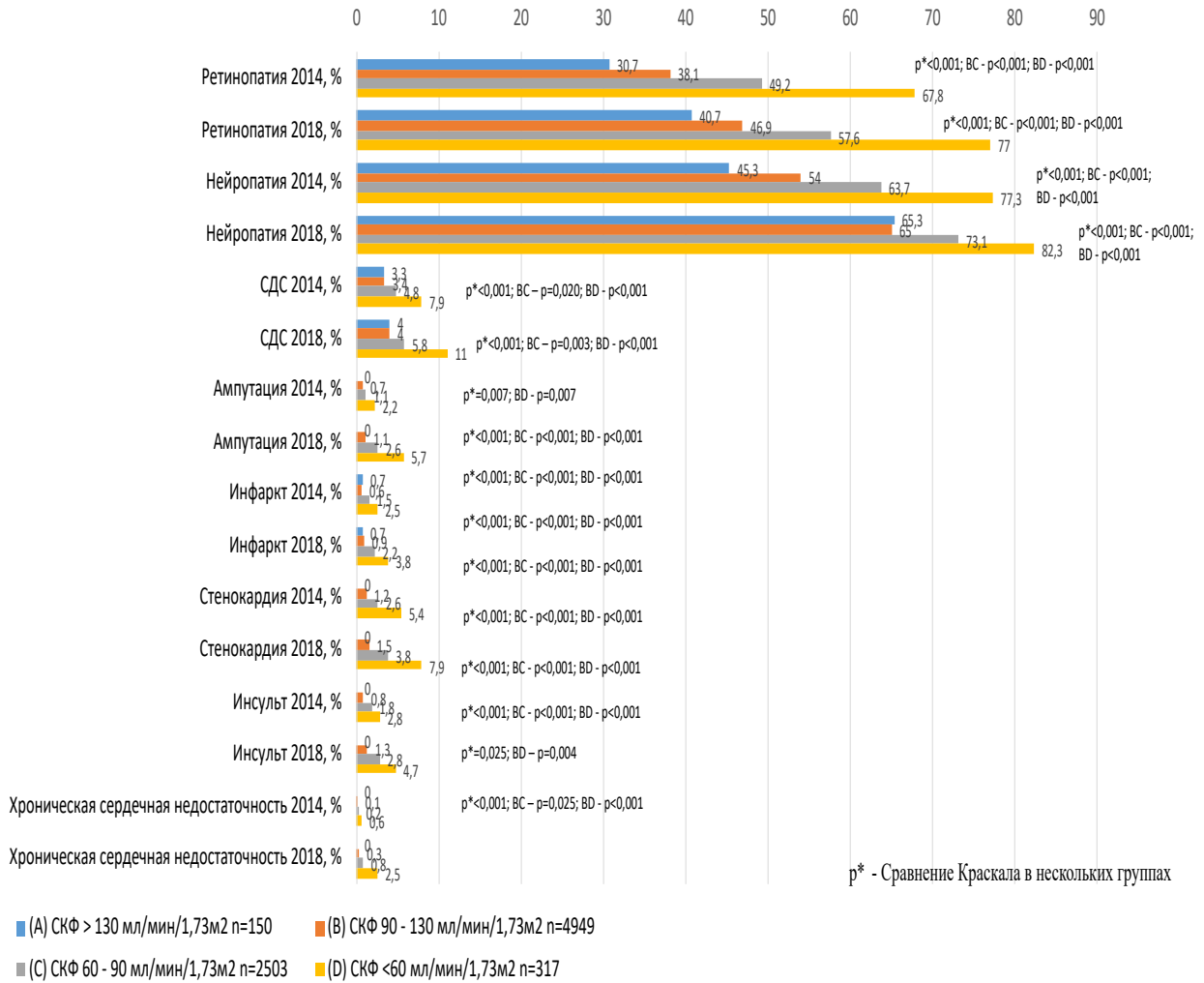


Рисунок 3.3.2. Частота хронических диабетических осложнений в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД1.

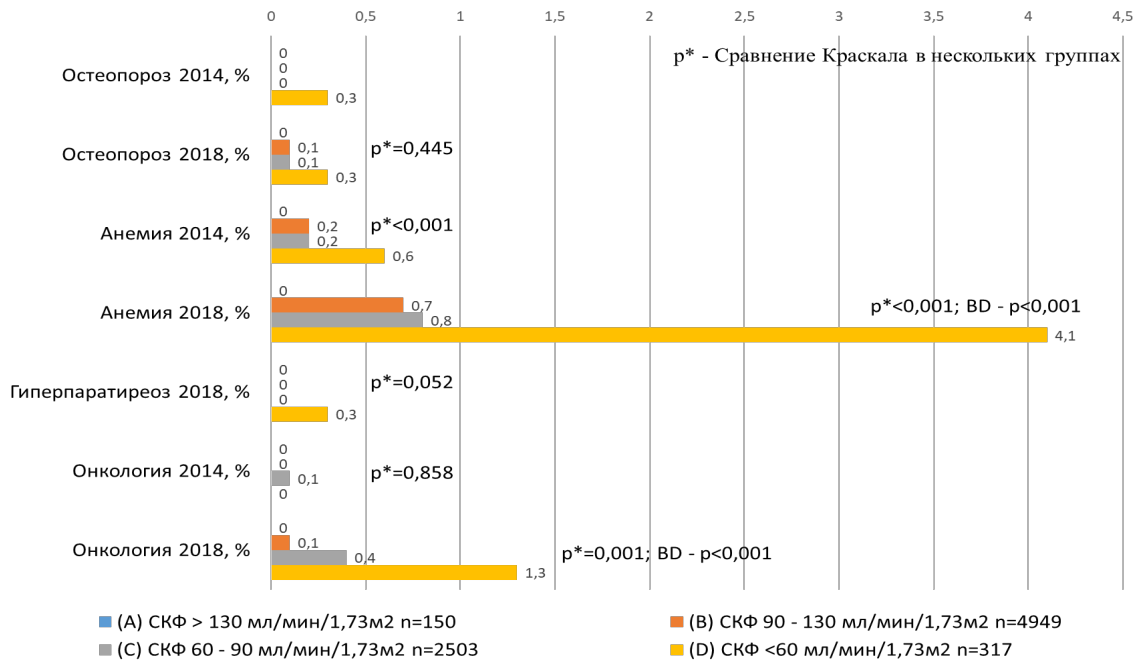


Рисунок 3.3.3. Частота сопутствующих заболеваний в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД1.

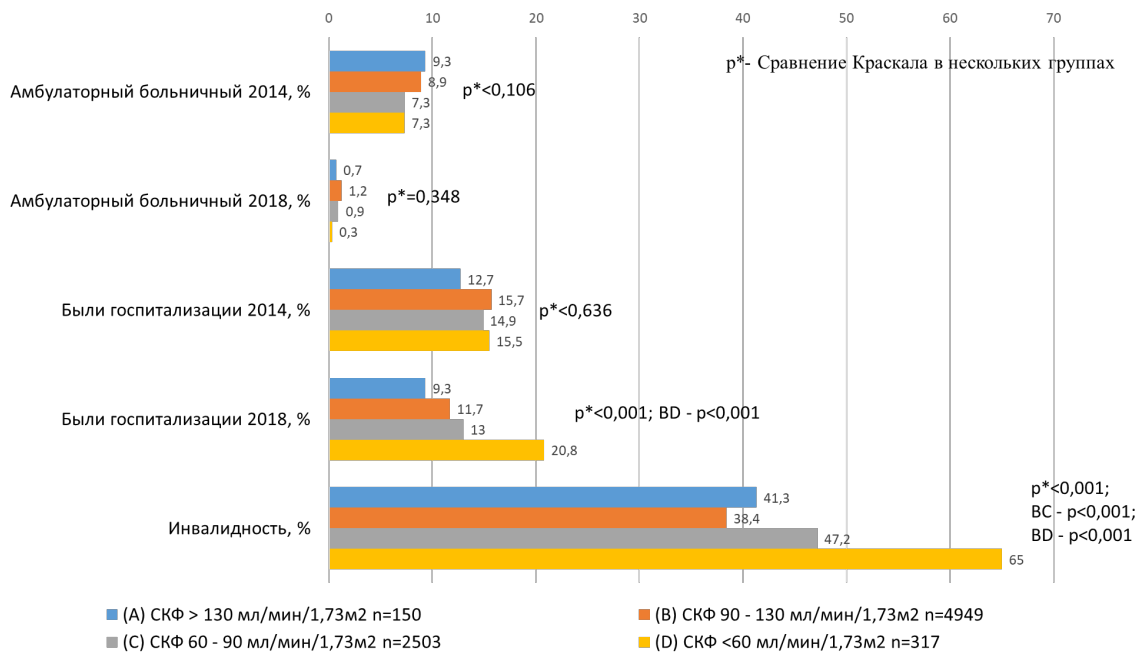


Рисунок 3.3.4. Параметры нетрудоспособности в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД1.

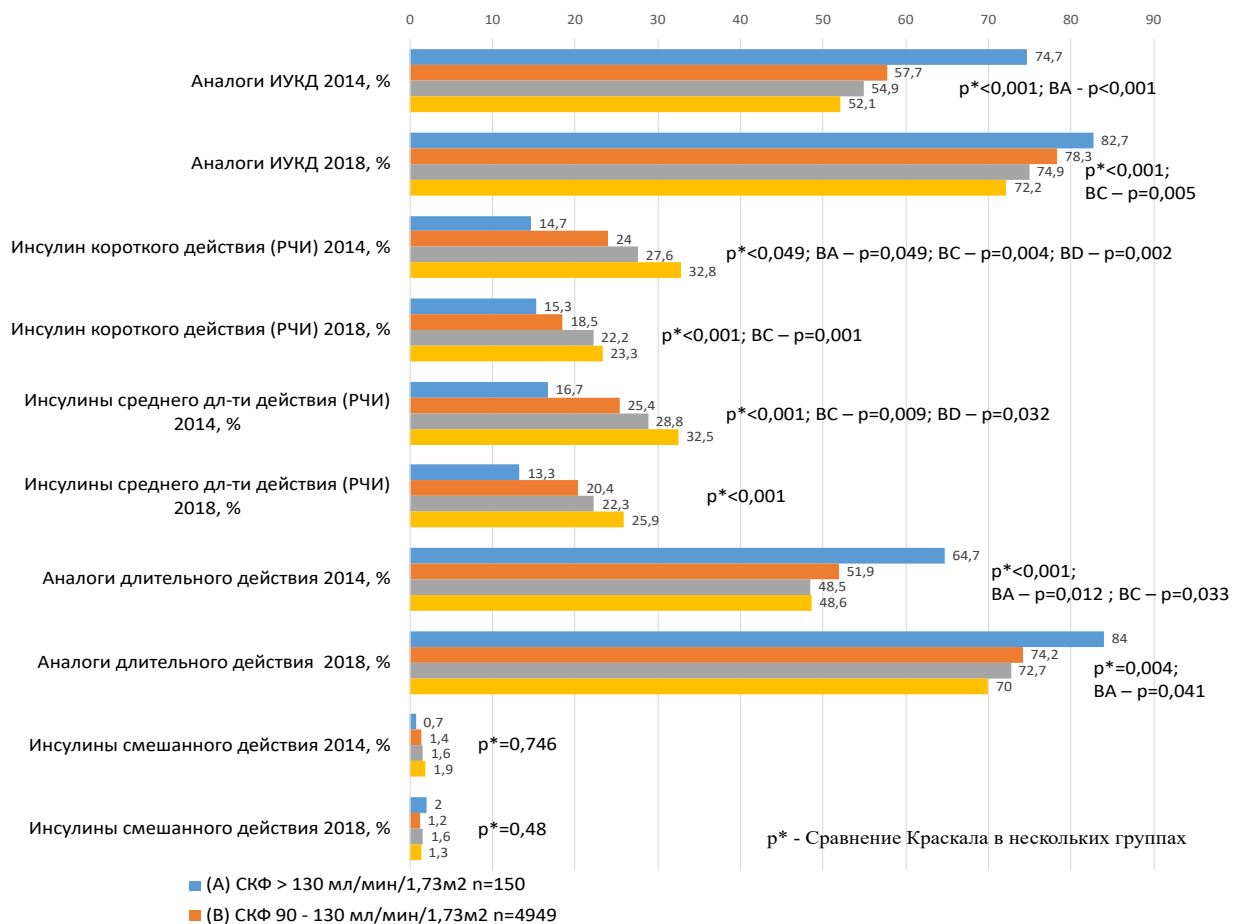


Рисунок 3.3.5. Сахароснижающая терапия в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД1.

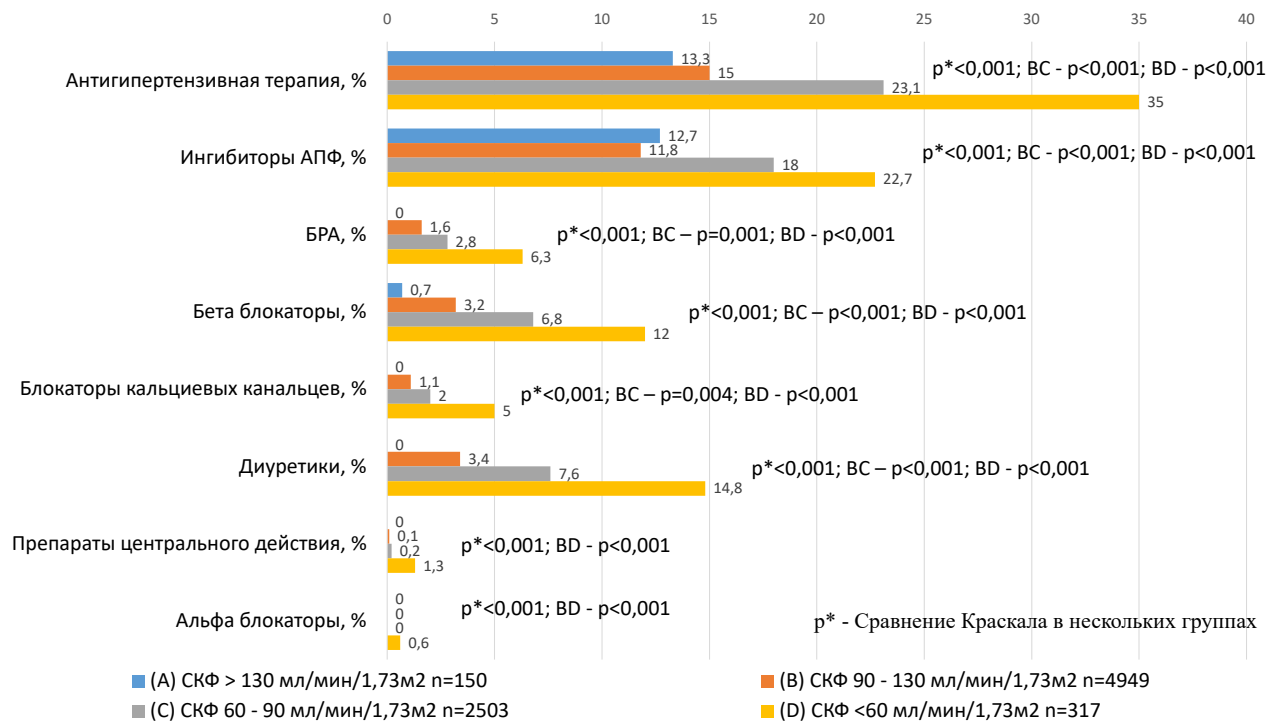


Рисунок 3.3.6. Антигипертензивная терапия в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД1.

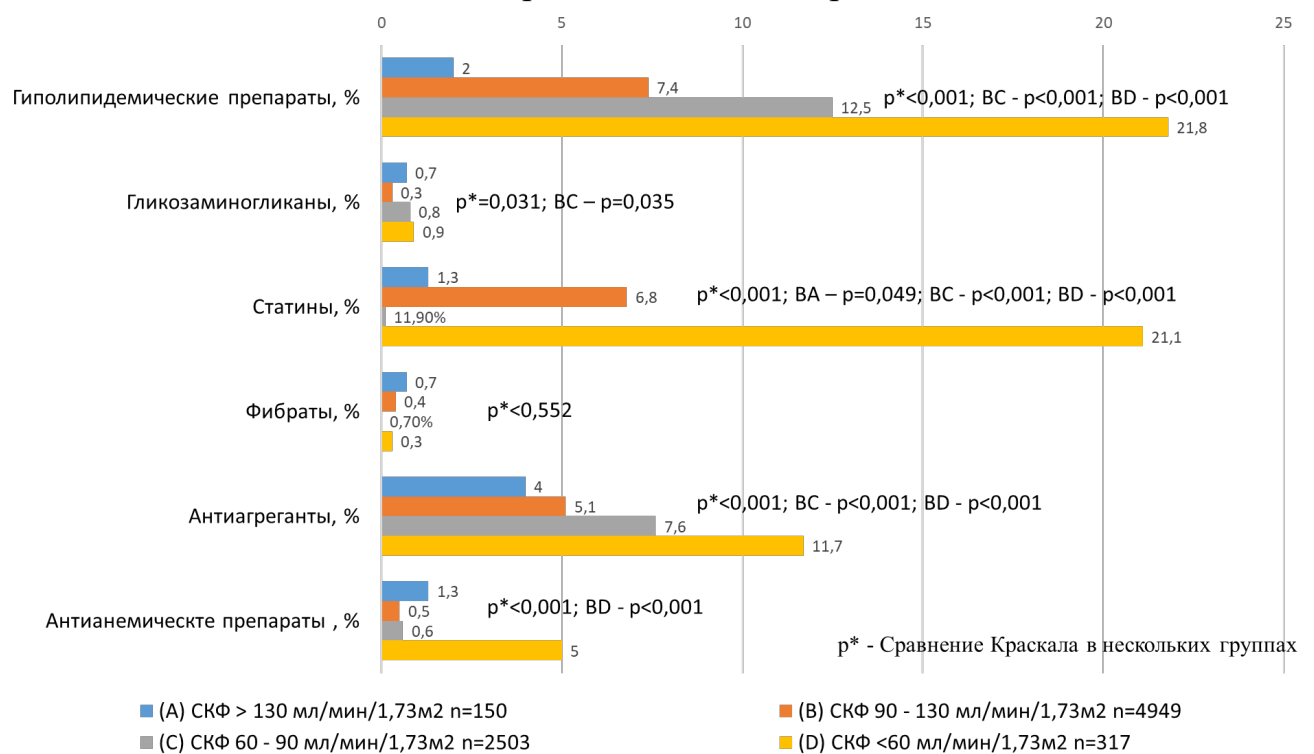


Рисунок 3.3.7. Сопутствующая терапия в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД1.

3.3.1.2. Клиническая характеристика групп с СД 2 типа

Исходная клиническая характеристика пациентов на период включения в исследование (2014г.) с СД2 представлена в таблице 3.3.2 для СД2. В приложении 3.2. представлены данные динамики соответствующих клинических показателей в 2014 - 2018гг.

При СД2 группа D, прогрессирующая до развития ХБП характеризовалась по сравнению с группой B, сохранившей нормальную функцию почек: преобладанием женщин, более старшим возрастом (62 года против 55 лет), более поздним дебютом СД (55 лет и 51 год), большей длительностью СД (5 лет и 3 года), большими значениями САД, ДАД, ИМТ (34 и 30 кг/м²) и исходного уровня HbA1c. В отличие от СД1, при СД2 исходные показатели HbA1c при небольших отличиях в клиническом плане (7,64% и 7,45%, соответственно) были статистически значимы, кроме того, дельта изменений HbA1c в период 2014-2018 гг. носила разнонаправленный характер: в сторону увеличения в группе ХБП (D, +0,08%) и в сторону уменьшения в группе нормы (B, -0,1%).

В отличие от СД1, в группе D при СД2 были статистически значимо выше атерогенные фракции липидов: общего холестерина (5,3 и 5,2 ммоль/л), триглицеридов (1,7 и 1,6 ммоль/л), ЛПНП (2,8 и 2,45 ммоль/л), а также мочевой кислоты (281 и 240 мкмоль/л) и ниже уровень защитного ЛПВП (1,2 и 1,3ммоль/л), (табл. 3.3.2). Аналогично СД1, исходный уровень СКФ был наименьшими по сравнению со всеми другими группами.

Пациенты из группы D характеризовались более тяжелым течением СД: статистически значимым увеличением частоты микро- и макрососудистых диабетических осложнений (ДР, нейропатии, СДС, ХСН, инсульта, стенокардии) (рис. 3.3.9.), большей долей пациентов с инвалидностью и госпитализациями (рис. 3.3.11.), а также большей частотой анемии и онкологической патологии (рис. 3.3.10).

При СД2 в группе D отмечалось более частое использование традиционных препаратов как инсулина - РЧИ, нежели аналогов, так и не инсулиновых ССП (Мет

и СМ) (рис. 3.3.12). И в отношении сопутствующей терапии в группе D, аналогично тенденциям при СД1, отмечалось более частое назначение антигипертензивной терапии, статинов и антиагрегантов (рис. 3.3.13-14).

Таблица 3.3.2. Клиническая характеристика групп с различной динамикой СКФ в период 2014-2018 гг при СД2.

Группы пациентов/ параметр	СКФ > 130 мл/мин/1,73м ² n=81 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=19042 (B)	СКФ 60 - 90 мл/мин/1,73м ² n=33719 (C)	СКФ<60 мл/мин/1,73м ² n=8150 (D)	p
Пол (женский / мужской, %)	61,7/38,3	30,8 / 69,2	61,5/ 38,5	80 / 20	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Возраст, лет	56,0 [39,0; 62,0]	55,0 [49,0; 60,0]	59,0 [54,0; 64,0]	62,0 [57,0; 66,0]	p* < 0,001 p** = 0,350 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Дебют, лет	48,0 [37,0; 57,0]	51,0 [44,0; 56,0]	54,0 [48,0; 59,0]	55,0 [50,0; 61,0]	p* < 0,001 p** = 0,075 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Длительность, лет	2,0 [1,0; 7,0]	3,0 [1,0; 7,0]	4,0 [1,0; 8,0]	5,0 [2,0; 9,0]	p* < 0,001 p** = 0,939 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ДАД исх, мм рт ст.	81,4±1,5	83,8±0,1	84,2±0,1	85,6±0,2	p* < 0,001 p** = 0,543 p*** = 0,006 pΔ < 0,001
САД исх, мм рт ст.	127,9±2,8	134,8±0,2	136,2±0,2	139,2±0,4	p* < 0,001 p** = 0,072 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
НьА1, исх, %	7,92±0,32	7,45±0,02	7,55±0,01	7,64±0,03	p* < 0,001 p** = 0,440 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Δ НьА1 2014-2018	-0,68±2,43	-0,10±1,61	-0,05±1,73	0,08±1,88	p* < 0,001 p** = 0,378 p*** = 0,222 pΔ < 0,001
ИМТ исх, кг/м ²	33,0 [29,0; 37,0]	30,0 [28,0; 34,0]	32,0 [29,0; 36,0]	34,0 [31,0; 39,0]	p* < 0,001 p** = 0,005 p*** < 0,001 pΔ < 0,001

Группы пациентов/ параметр	СКФ > 130 мл/мин/1,73м ² n=81 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=19042 (B)	СКФ 60 - 90 мл/мин/1,73м ² n=33719 (C)	СКФ<60 мл/мин/1,73м ² n=8150 (D)	p
Общий холестерин исх, ммоль/л	5,30 [4,80; 6,16]	5,20 [4,60; 5,90]	5,30 [4,80; 6,00]	5,30 [4,80; 6,00]	p*<0,001 p**=0,222 p***<0,001 pΔ<0,001
Триглицериды исх, ммоль/л	1,45 [1,20; 1,90]	1,60 [1,20; 2,00]	1,60 [1,20; 2,00]	1,70 [1,20; 2,20]	p*<0,001 p**=0,781 p***<0,001 pΔ<0,001
ЛПВП исх, ммоль/л	1,20 [1,00; 2,80]	1,30 [1,10; 1,60]	1,20 [1,00; 1,60]	1,20 [1,00; 1,50]	p*=0,009 p**=0,681 p***=0,003 pΔ=0,009
ЛПНП исх, ммоль/л	2,50 [2,30; 3,70]	2,45 [1,60; 3,40]	2,80 [2,00; 3,50]	2,80 [2,00; 3,70]	p*<0,001 p**=0,695 p***<0,001 pΔ<0,001
Мочевая кислота исх, мкмоль/л	236,0 [184,0; 325,0]	240,0 [200,0; 319,0]	261,0 [207,0; 325,0]	281,0 [214,0; 341,0]	p*<0,001 p**=0,916 p***<0,001 pΔ<0,001
Альбуминурия исх, мг/сут	25,0 [0,0; 50,0]	24,0 [12,0; 46,0]	24,0 [1,0; 50,0]	32,0 [4,0; 59,0]	p*=0,236
СКФ исх, мл/мин/1,73м ²	99,0 [95,0; 112,0]	101,0 [96,0; 109,0]	100,0 [94,0; 109,0]	99,0 [94,0; 108,0]	p*<0,001 p**=0,834 p***<0,001 pΔ<0,001
Темп изменения СКФ 2014- 2018, мл/мин	58,0 [30,0; 87,0]	-3,0 [-10,0; 2,0]	-27,0 [-36,0; - 17,0]	-48,0 [-58,0; - 41,0]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001
Темп динамики СКФ на 1 год (мл/мин/1,73 м ² / 1 год)	11,6 [6,0 17,4]	-0,6 [-2,0; 0,3]	-5,3 [-7,2; -3,5]	-9,6 [-11,6; -8,1]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001

Данные представлены в виде Медианы [25; 75 процентиль], для всех параметров, кроме показателей артериального давления (САД, ДАД) и уровня HbA1c и Δ HbA1c - данные представлены средним значением ± ошибка среднего.

- * - Сравнение Краскала (или хи-квадрат для признака пола) в нескольких группах
- ** - Сравнение групп ВА
- *** - Сравнение групп ВС
- Δ - Сравнение групп ВD

Данные частоты острых и хронических диабетических осложнений, параметров самоконтроля, сопутствующих заболеваний, параметров

нетрудоспособности, сахароснижающей и сопутствующей терапии в группах с различной динамикой СКФ при СД2 в период 2014-2018гг представлены на рисунках 3.3.8.-3.3.14.

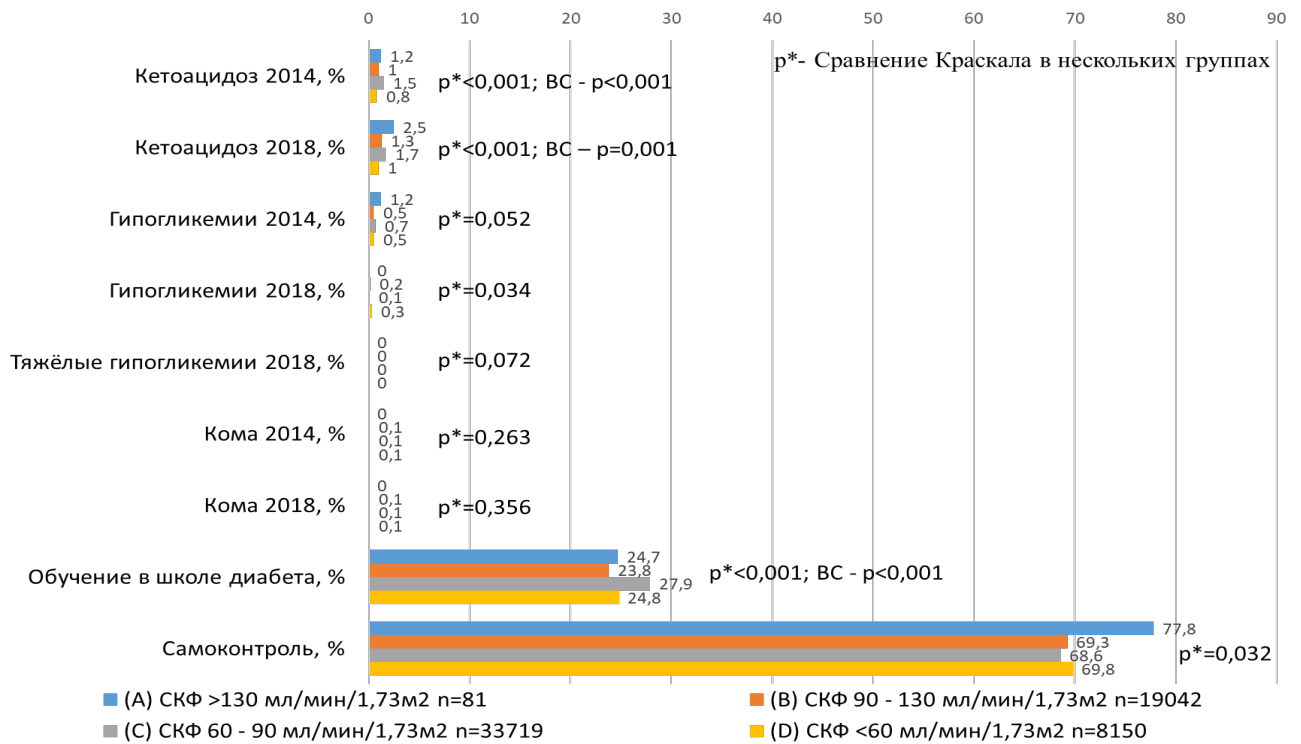


Рисунок 3.3.8. Частота острых диабетических осложнений и параметров самоконтроля в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД2.

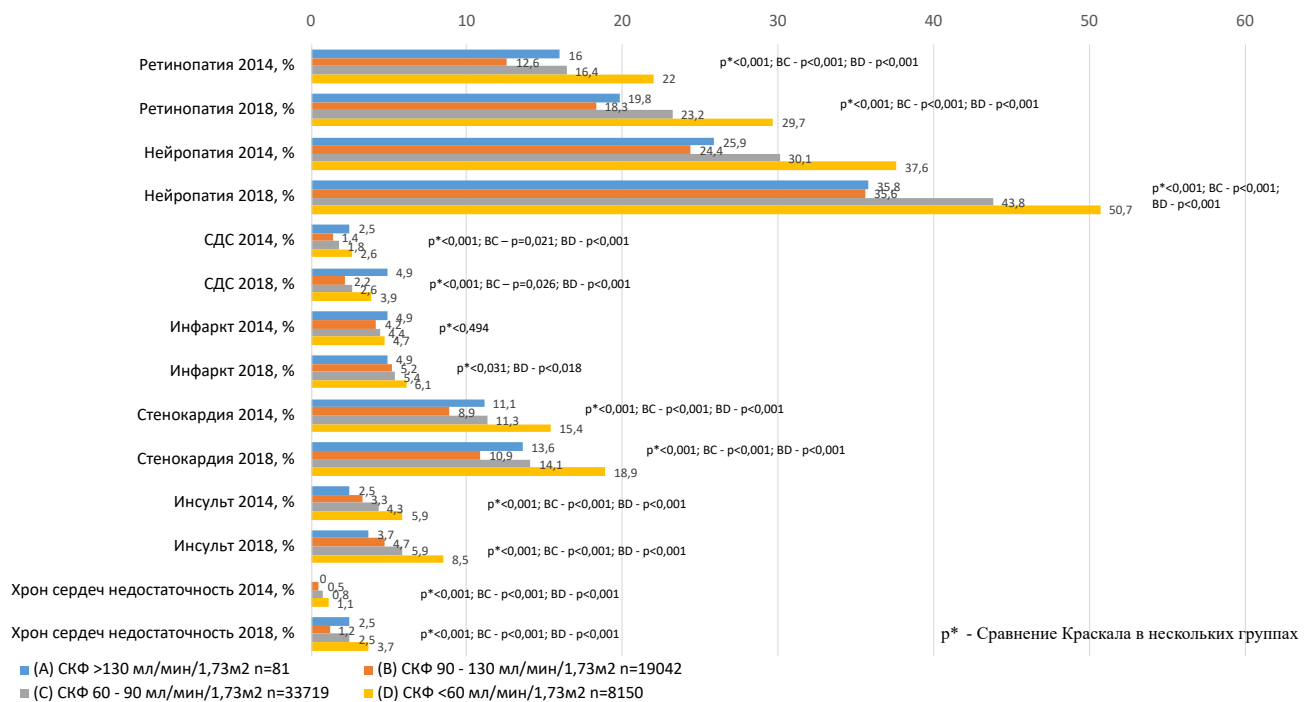


Рисунок 3.3.9. Частота хронических диабетических осложнений в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД2.

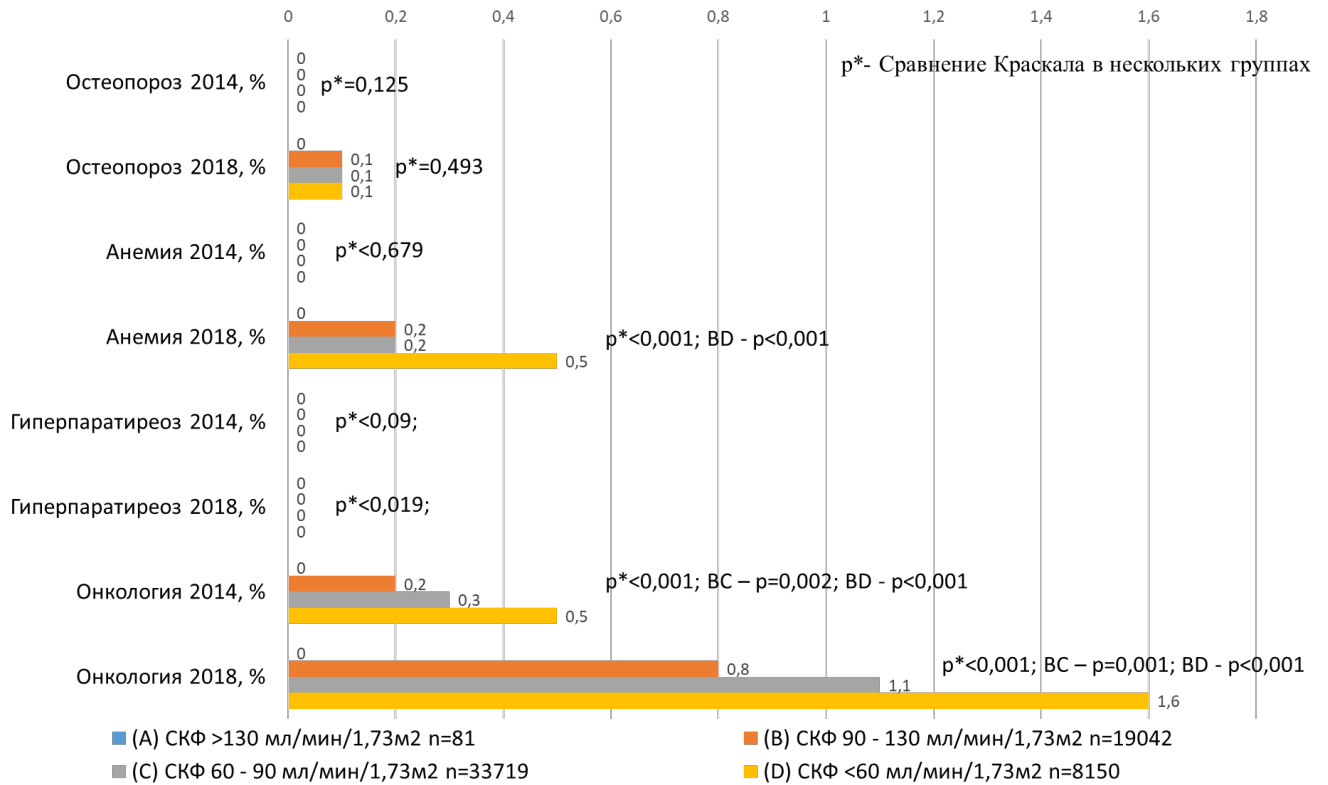


Рисунок 3.3.10. Частота сопутствующих заболеваний в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД2.

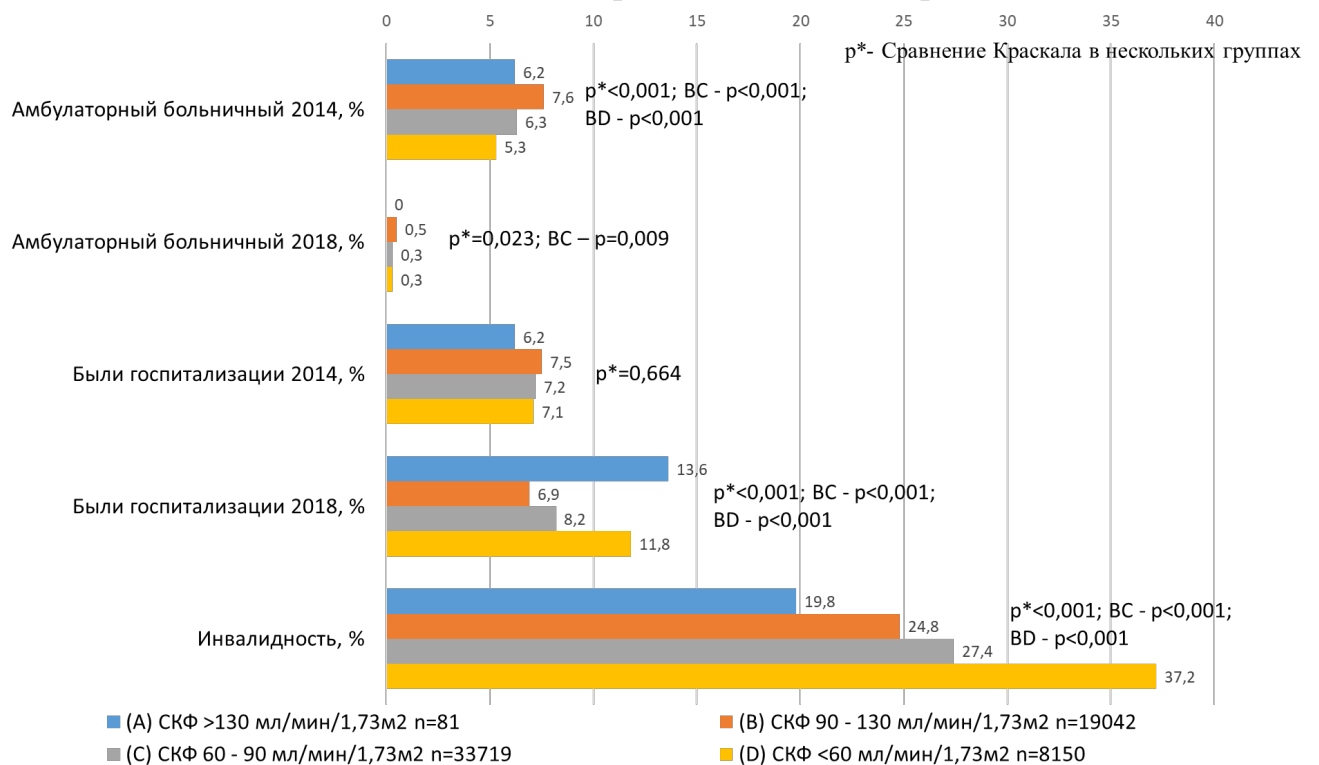


Рисунок 3.3.11. Параметры нетрудоспособности в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД2.

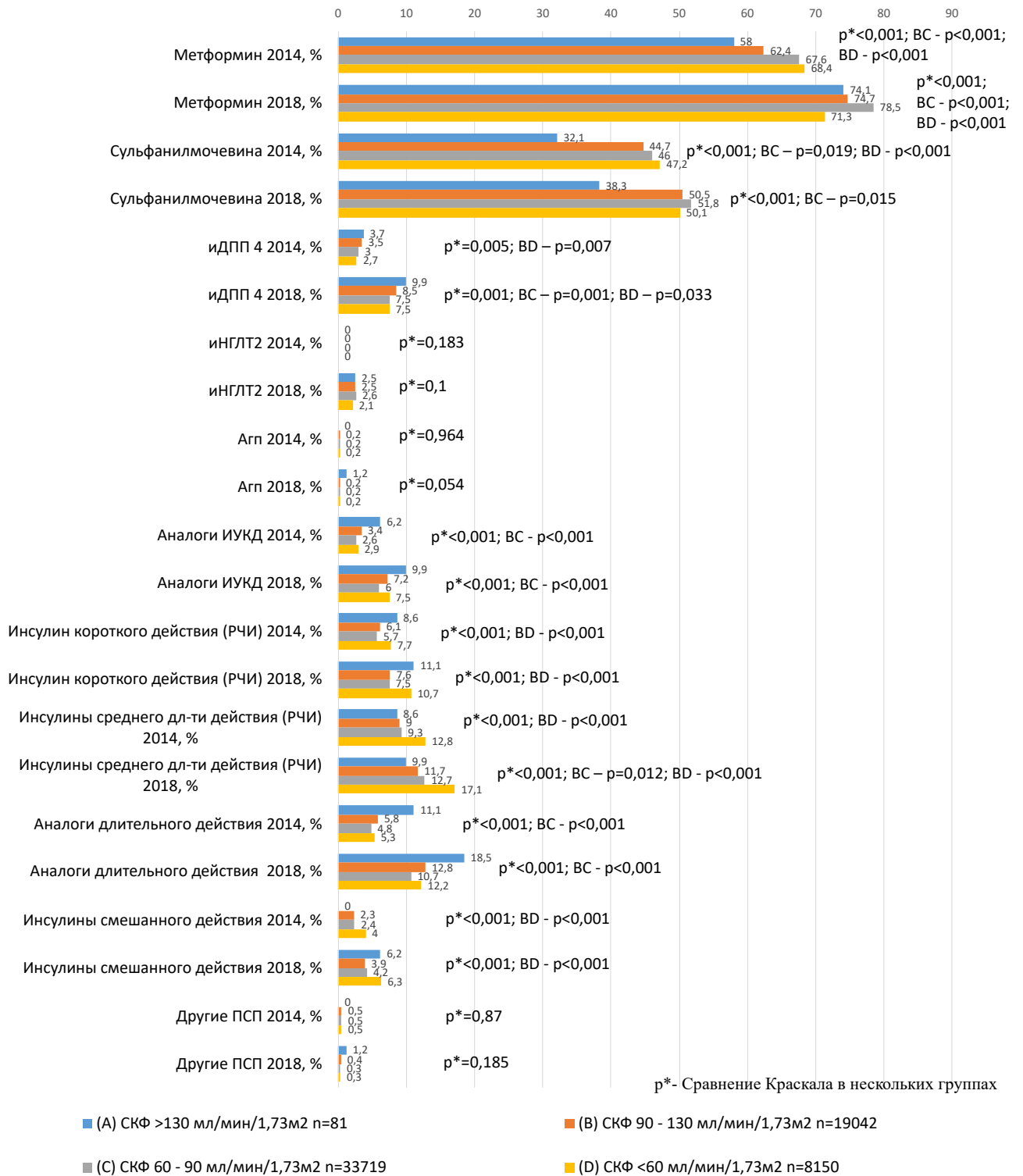


Рисунок 3.3.12. Сахароснижающая терапия в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД2.

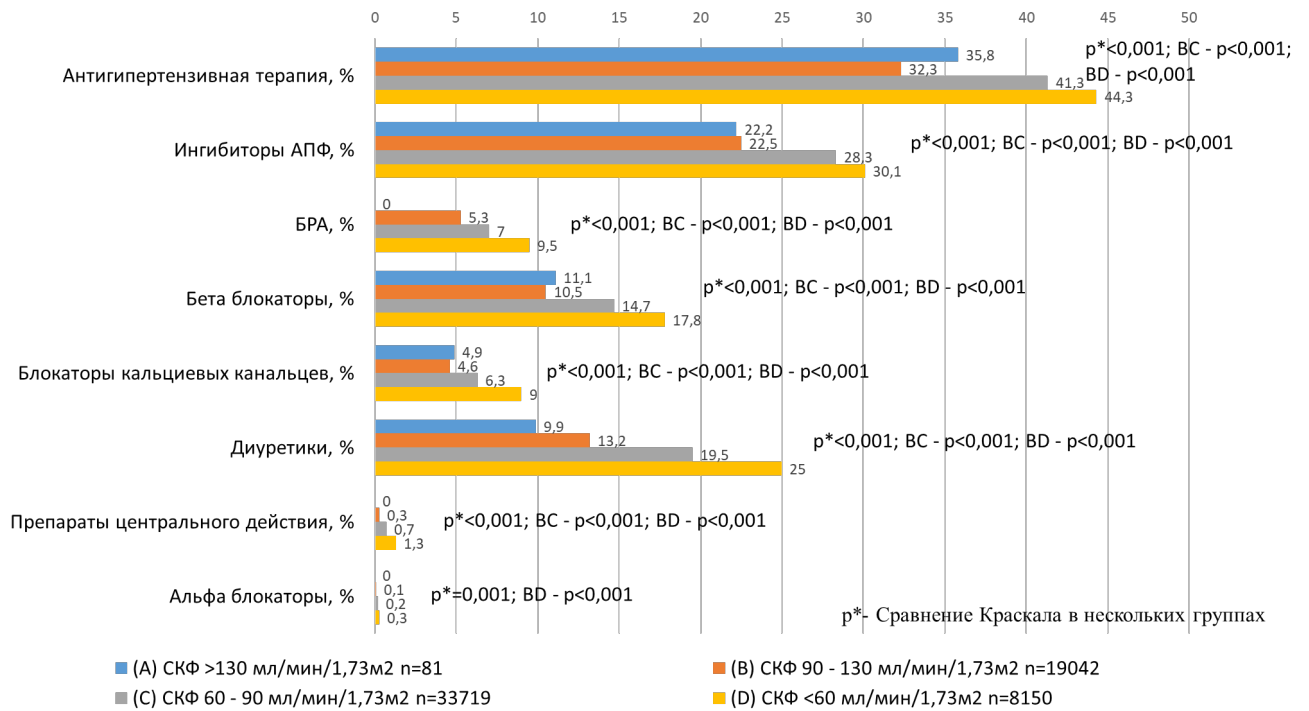


Рисунок 3.3.13. Антигипертензивная терапия в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД2.

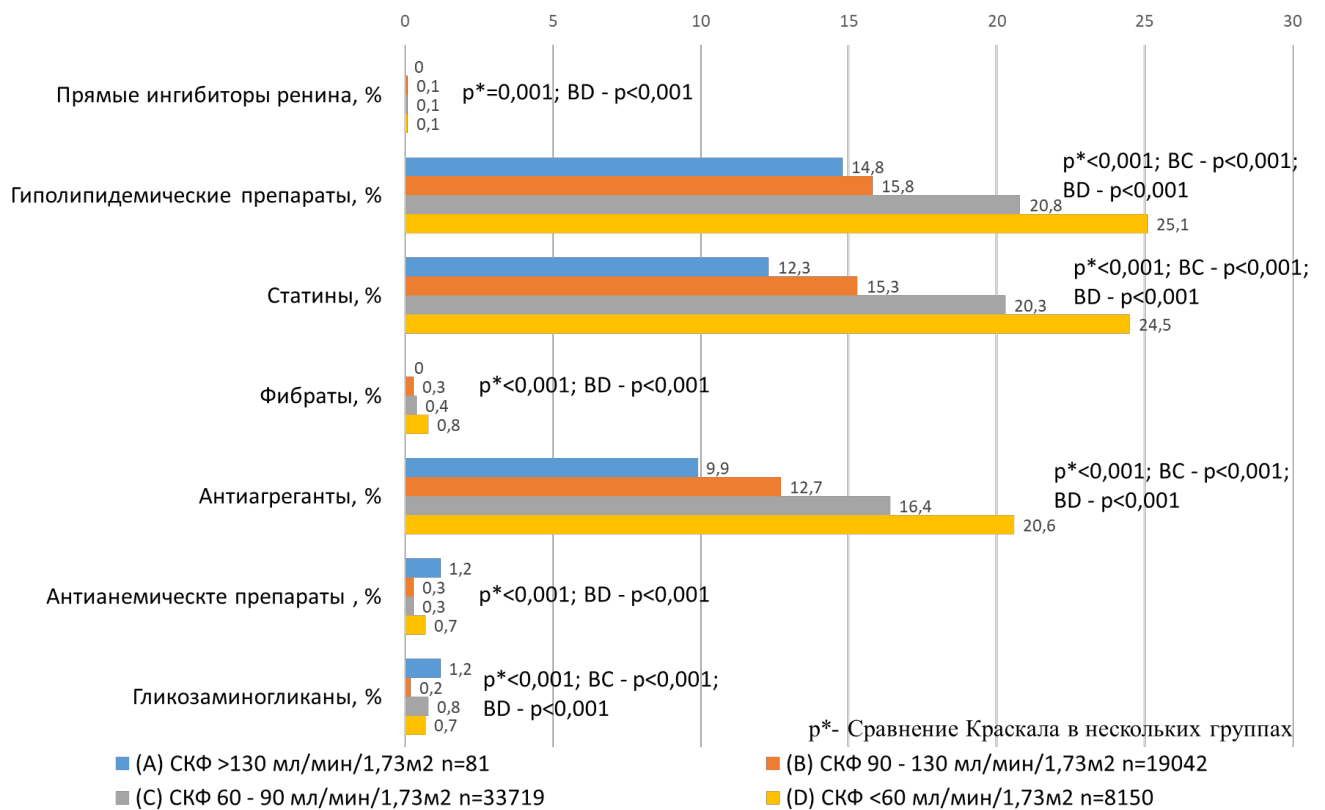


Рисунок 3.3.14. Сопутствующая терапия в группах с различной динамикой СКФ в период 2014-2018гг при СД2.

3.3.2 Корреляционный анализ

Корреляционный анализ выполнен для оценки взаимосвязи клинических параметров с параметрами функционального состояния почек:

- ежегодным темпом снижения СКФ,
- уровнем СКФ в динамике через 5 лет

При СД1 выявлены статистически значимые положительные корреляции темпа снижения СКФ в год с возрастом ($r=0,24$) и ИМТ ($r=0,21$) (рис. 3.3.15.), т.е. чем больше возраст и ИМТ, тем больше ежегодный темп снижения СКФ. Уровень СКФ в динамике через 5 лет коррелировал с аналогичными параметрами отрицательно (с возрастом $r=-0,40$, ИМТ $r=-0,21$), а также с возрастом дебюта СД $r=-0,22$ и длительностью СД $r=-0,21$, т.е. чем больше возраст, ИМТ, возраст дебюта и длительность СД, тем ниже уровень СКФ в итоге (рис. 3.3.16.). Данные всех коэффициентов при СД1 представлены в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3. Коэффициенты корреляции темпа снижения СКФ в год и уровня СКФ через 5 лет с клиническими параметрами при СД1.

СД 1 типа		p	r - коэффициент корреляции
Темп снижения СКФ в год (мл/мин/1,73 м ² /1 год)	Возраст	< 0,001	0,24
	Длительность СД	< 0,001	0,13
	Возраст дебюта	< 0,001	0,12
	САД	0,003	0,06
	ДАД	0,004	0,06
	ИМТ	< 0,001	0,21
	НbA1c	0,181	0,02
	Общий ХС	< 0,001	0,06
	ЛПНП	0,096	0,07
	ЛПВП	0,628	0,01
	ТГ	0,083	0,03
	СКФ исх.	< 0,001	0,30
	Дельта НbA1c	< 0,001	0,06
Уровень СКФ через 5 лет (мл/мин/1,73 м ²)	Возраст	< 0,001	-0,40
	Длительность СД	< 0,001	-0,21
	Возраст дебюта	< 0,001	-0,22
	САД	< 0,001	-0,12
	ДАД	< 0,001	-0,09
	ИМТ	< 0,001	-0,21
	НbA1c	0,188	-0,02

СД 1 типа		р	г - коэффициент корреляции
	Общий ХС	< 0,001	-0,09
	ЛПНП	0,157	-0,06
	ЛПВП	0,589	-0,02
	ТГ	0,004	-0,05
	СКФ исх.	< 0,001	0,26
	Дельта HbA1c	< 0,001	-0,06

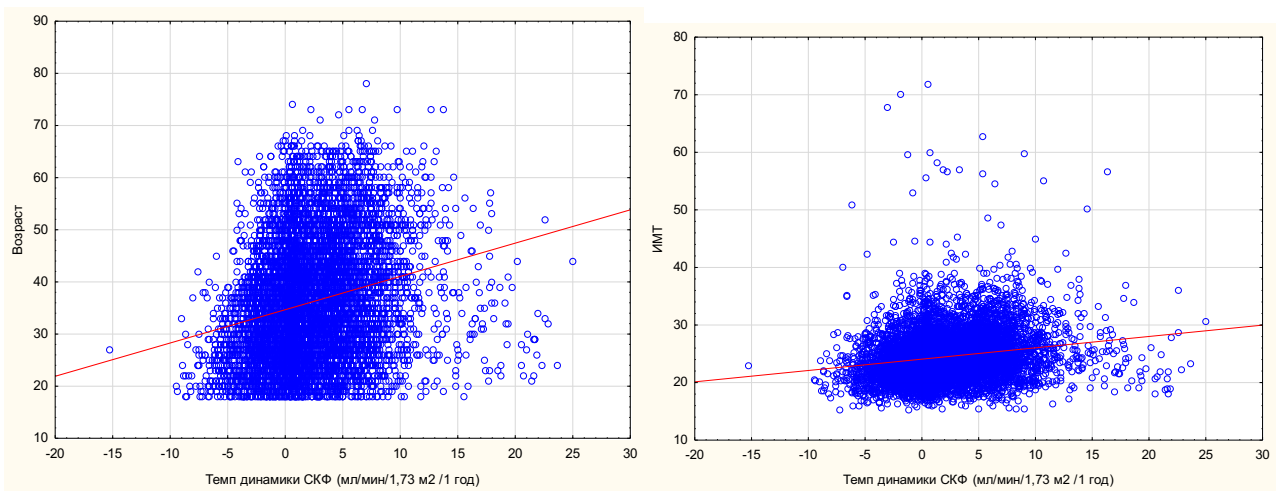


Рисунок 3.3.15. Корреляции темпа снижения СКФ (мл/мин/1,73 м²/1 год) с возрастом $r = 0,24$ и ИМТ $r = 0,21$ ($p < 0,001$) при СД1

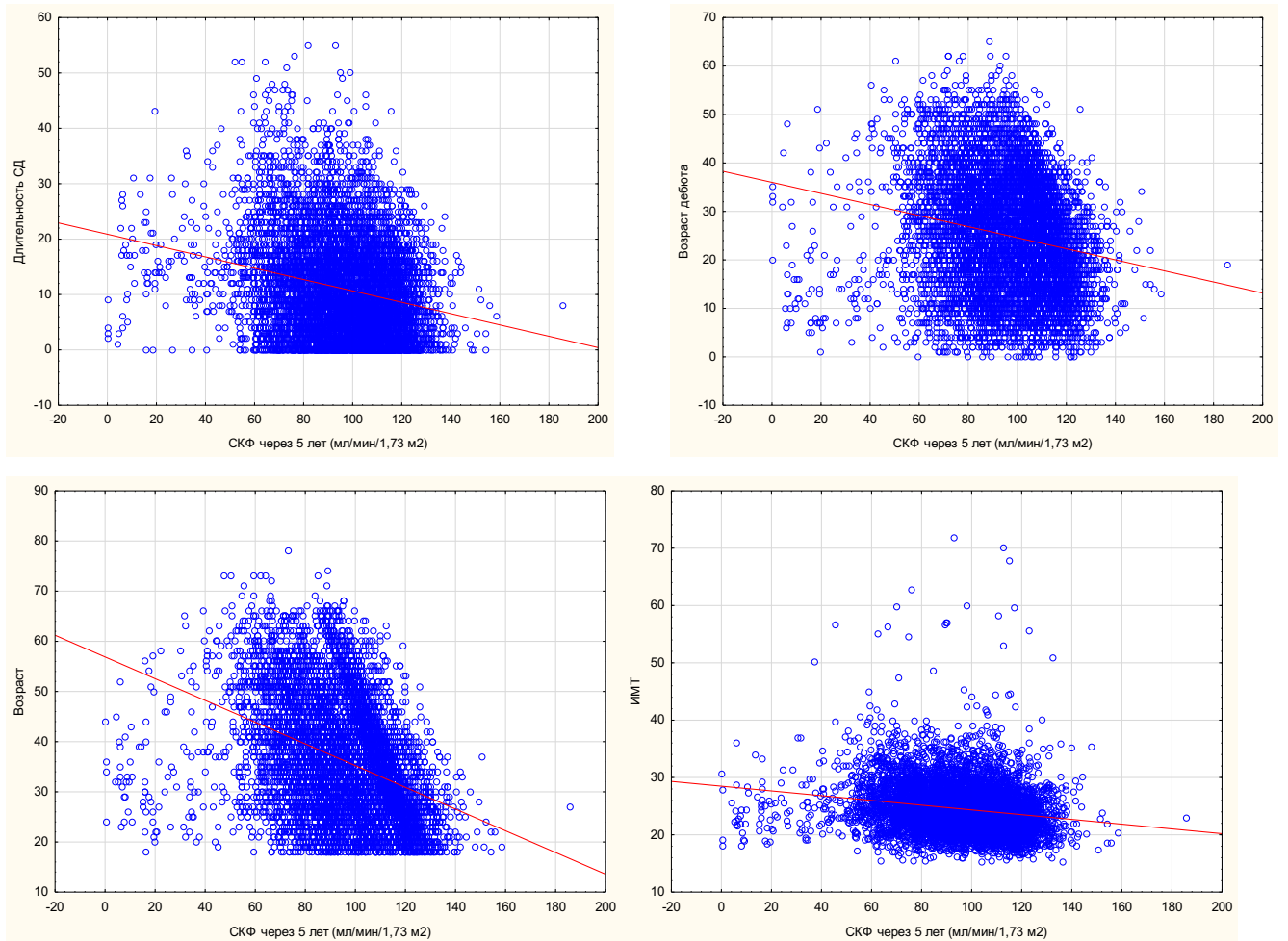


Рисунок 3.3.16. Корреляции уровня СКФ (мл/мин/1,73 м² /5 лет) с возрастом $r=-0,40$, ИМТ $r=-0,21$, возрастом дебюта $r=-0,22$, длительностью СД $r=-0,21$ ($p < 0,001$) при СД1.

При СД2 выявлены аналогичные положительные связи темпа динамики СКФ за 1 год - с возрастом ($r=0,17$) и ИМТ ($r=0,31$) (рис. 3.3.17); СКФ в динамике за 5 лет - с возрастом $r=-0,32$, ИМТ $r=-0,26$, возрастом дебюта СД $r=-0,23$, длительностью СД $r=-0,16$ (рис 3.3.18), данные всех коэффициентов представлены в таблице 3.3.4.

Таблица 3.3.4. Коэффициенты корреляции темпа снижения СКФ в год и уровня СКФ через 5 лет с клиническими параметрами при СД2.

СД 2 типа		p	r
Темп снижения СКФ в год (мл/мин/1,73 м ² /1 год)	Возраст	< 0,001	0,17
	Длительность СД	< 0,001	0,12
	Возраст дебюта	< 0,001	0,11
	САД	< 0,001	0,06
	ДАД	< 0,001	0,05
	ИМТ	< 0,001	0,31
	НbA1c	< 0,001	0,07

СД 2 типа		p	r
	Общий ХС	< 0,001	0,06
	ЛПНП	< 0,001	0,08
	ЛПВП	0,002	-0,04
	ТГ	< 0,001	0,06
	СКФ исх.	< 0,001	0,41
	Дельта HbA1c	0,002	0,02
Уровень СКФ через 5 лет (мл/мин/1,73 м ²)	Возраст	< 0,001	-0,32
	Длительность СД	< 0,001	-0,16
	Возраст дебюта	< 0,001	-0,23
	САД	< 0,001	-0,11
	ДАД	< 0,001	-0,07
	ИМТ	< 0,001	-0,26
	HbA1c	< 0,001	-0,05
	Общий ХС	< 0,001	-0,06
	ЛПНП	< 0,001	-0,10
	ЛПВП	< 0,001	0,05
	ТГ	< 0,001	-0,06
	СКФ исх.	< 0,001	0,08
	Дельта HbA1c	< 0,001	-0,03

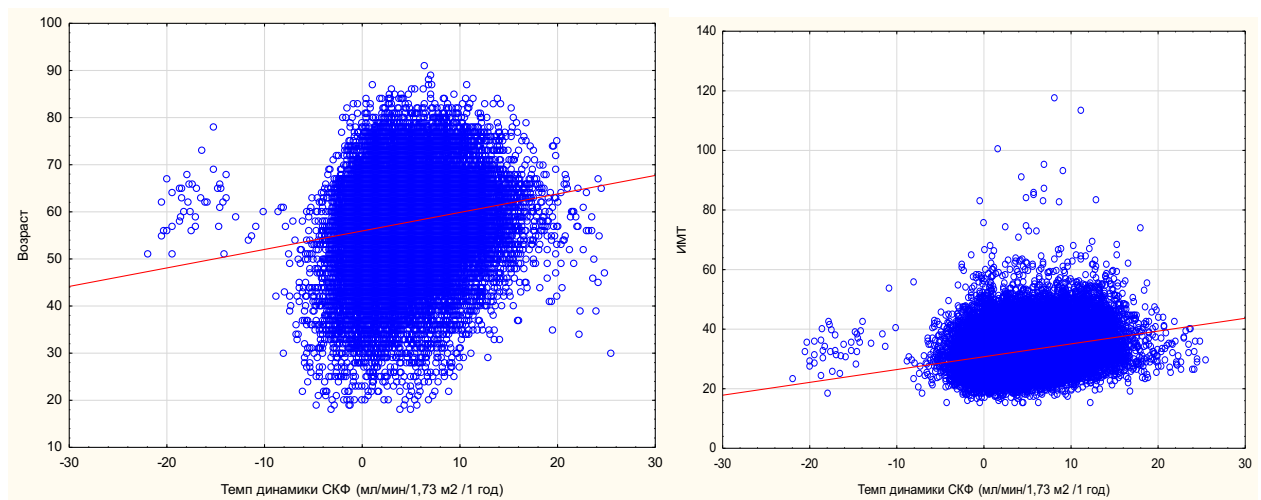


Рисунок 3.3.17. Корреляции темпа снижения СКФ (мл/мин/1,73 м² /1 год) с возрастом $r= 0,17$ и ИМТ $r=0,31$ при СД2

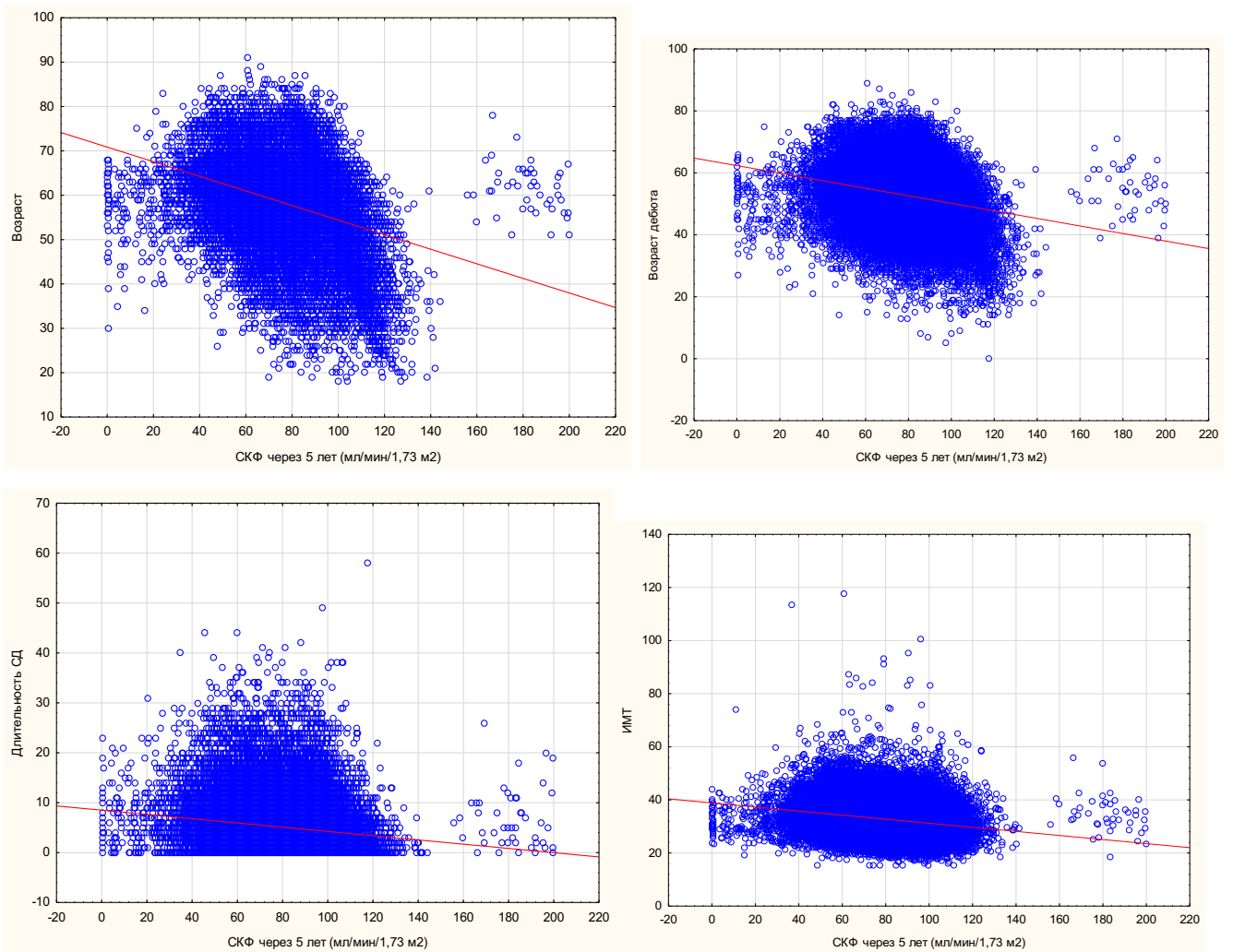


Рисунок 3.3.18. Корреляции уровня СКФ (мл/мин/1,73 м² /5 лет) с возрастом $r=-0,32$, ИМТ $r=-0,26$, возрастом дебюта $r=-0,26$, длительностью СД $r= -0,23$ ($p < 0,001$) при СД2.

3.3.3. Однофакторный анализ предикторов ХБП

Однофакторный анализ выполнен для групп с полярными клиническими фенотипами (группы В и D). Значения ОШ при СД представлены в табл. 3.3.5. Статистическую значимость при однофакторном анализе показали большое количество факторов при обоих типах СД, охватывающие практически все клинически значимые аспекты, показавшие влияние на функцию почек по данным литературы: метаболические, гемодинамические, ассоциированные микро- и макрососудистые осложнения и др., всего при СД1 - 25 из 35 факторов, при СД2 – 29 из 36.

Таблица 3.3.5. Значения ОШ для предикторов развития ХБП при СД.

СД 1 типа		СД 2 типа	
Общие значимые признаки			
Пол (Женский – фактор риска)	2,77 [2,20; 3,48]	Пол (Женский – фактор риска)	8,96 [8,42; 9,54]
Возраст на 1 год	1,07 [1,06; 1,08]	Возраст на 1 год	1,13 [1,13; 1,14]
Длительность (на 1 год)	1,08 [1,07; 1,09]	Длительность (на 1 год)	1,08 [1,08; 1,09]
Длительность (на 5 лет)	1,46 [1,37; 1,54]	Длительность (на 5 лет)	1,49 [1,46; 1,53]
Возраст дебюта (на 1 год)	1,02 [1,01; 1,03]	Возраст дебюта (на 1 год)	1,08 [1,07; 1,08]
НbA1c*	0,99 [0,92; 1,07]	НbA1c	1,07 [1,05; 1,10]
Дельта повышения НbA1c (на 1%)	1,10 [1,01; 1,19]	Дельта повышения НbA1c (на 1%)	1,07 [1,04; 1,09]
НbA1c > 7	1,59 [1,13; 2,24]	НbA1c > 7	1,40 [1,30; 1,51]
НbA1c > 7 и нет самоконтроля и обучения в школе	1,55 [0,65; 3,73]	НbA1c > 7 и нет самоконтроля и обучения в школе	1,45 [1,29; 1,64]
ИМТ на 1 кг/м ²	1,09 [1,07; 1,12]	ИМТ на 1 кг/м ²	1,12 [1,11; 1,12]
Общий ХС на 1 ммоль/л	1,25 [1,12; 1,40]	Общий ХС на 1 ммоль/л	1,14 [1,11; 1,17]
САД (на 5 мм рт ст)	1,16 [1,09; 1,25]	САД (на 5 мм рт ст)	1,09 [1,08; 1,11]
ДАД (на 5 мм рт ст)	1,28 [1,12; 1,45]	ДАД (на 5 мм рт ст)	1,13 [1,09; 1,16]
Ретинопатия	3,42 [2,69; 4,36]	Ретинопатия	1,95 [1,83; 2,09]
Нейропатия	2,90 [2,22; 3,80]	Нейропатия	1,87 [1,77; 1,98]
АГ	2,81 [2,17; 3,64]	АГ	3,96 [3,59; 4,36]
ИБС	4,54 [2,62; 7,87]	ИБС	1,87 [1,73; 2,02]
Инфаркт	4,39 [1,99; 9,69]	Инфаркт*	1,10 [0,79; 4,62]
Инсульт	3,41 [1,65; 7,08]	Инсульт	1,84 [1,63; 2,08]
Синдром диабетической стопы	2,45 [1,58; 3,79]	Синдром диабетической стопы	1,88 [1,56; 2,25]
Ампутация	3,36 [1,48; 7,67]	Ампутация	1,68 [1,24; 2,26]
Кома	1,83 [1,04; 3,21]	Кома	1,91 [0,79; 4,62]
Протеинурия (А3)	1,14 [1,01; 1,29]	Альбуминурия (А2)/ протеинурия(А3)	1,45 [1,17; 1,85]
АУ(А2)/ПУ(А3) и нет иАПФ/БРА	1,72 [1,33; 2,19]	АУ/ПУи нет иАПФ/БРА	1,39 [1,24; 1,56]
СКФ исх	0,96 [0,95; 0,97]	СКФ исх	0,98 [0,98; 0,99]
Значимые признаки для СД2			
		ЛПНП	1,27 [1,18; 1,38]
		ТГ	1,13 [1,09; 1,17]
		ЛПВП	0,86 [0,78; 0,96]
		Инсулинотерапия	1,33 [1,24; 1,42]
Общие, не достигшие статистической значимости, признаки			
Гипогликемии	1,40 [0,85; 2,30]	Гипогликемии	0,99 [0,69; 1,42]
Альбуминурия (А2)	1,00 [0,99; 1,01]	Альбуминурия (А2)	1,00 [1,00; 1,00]
НbA1c > 7, нет самоконтроля, обучения в школе, есть кетоацидоз/гипогликемия	4,25 [0,90; 20,16]	НbA1c > 7, нет самоконтроля, обучения в школе, есть кетоацидоз/гипогликемия	1,53 [0,64; 3,64]

* НbA1c при СД1 и Инфаркт при СД2 не были статистически значимы.

АГ определялась как АД более 140/90 мм рт.ст. или наличие антигипертензивной терапии вне зависимости от уровня АД. Инсулиноterapia = при СД2 признак наличия инсулинотерапии по сравнению с её отсутствием.

3.3.4. Многофакторный анализ предикторов ХБП

Для определения наиболее значимых предикторов ХБП был выполнен многофакторный анализ, в который были включены факторы, удовлетворяющие следующим условиям: 1) показавшие статическую значимость в однофакторном анализе; 2) имеющие менее 50% пропусков заполненных данных пациентов.

3.3.4.1. Модель развития ХБП при СД 1 типа

При СД 1 типа в анализ были включены 16 факторов:

1. Пол
2. Возраст
3. Длительность СД
4. СКФ
5. Нейропатия
6. Инфаркт
7. Инсульт
8. СДС
9. Ампутация
10. Кома
11. Ретинопатия
12. Стенокардия
13. ХСН
14. Общий холестерин
15. ИМТ
16. АУ(А2)/ПУ(А3)/ХБП и нет и АПФ/БРА

В результате пошагового логистического регрессионного анализа на 3 шаге была отобрана модель с лучшими операционными характеристиками (ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦОР), включившая 6 факторов, из которых 5 сохраняли статистическую

значимость в итоговой модели (табл. 3.3.6): женский пол, возраст, ИМТ, наличие в анамнезе ИМ и ДР.

Таблица 3.3.6. Совокупность признаков, вошедших в итоговую логистическую регрессионную модель развития ХБП при СД1.

		Переменные в уравнении						95% доверительный интервал для EXP(B)	
		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (B)	Нижняя	Верхняя
Шаг 3 ^a	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		

В – коэффициент уравнения модели, Ст. св. – степени свободы, Exp (B)=ОШ,

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). Матрица классификации представлена в таблице 3.3.7.

Таблица 3.3.7. Матрица классификации 4703 пациентов с нормальной СКФ и менее 60 мл/мин/1,73м² через 5 лет при СД1, $p < 0,001$ (χ^2)

Таблица классификации^a

Наблюдаемые		Предсказанные		Процент правильных
		диапазон СКФ >130-90 \geq	СКФ<60	
Шаг 3	диапазон СКФ >130-90 \geq	4408	8	99,8
	СКФ<60	266	21	7,3
Общая процентная доля				94,2

Матрица классификации данной модели показывает, что из 29 пациентов с СД1, которым модель спрогнозировала снижение СКФ менее 60 мл/мин/м², у 21 прогноз оказался верен, а у 8 СКФ осталась в норме - не верен – ПЦПР = 72%.

Доля правильно классифицированных отрицательных результатов составила:

1. Нормальные показатели СКФ (СКФ = 90-130 мл/мин/м²) через 5 лет из всех истинно отрицательных диагнозов спрогнозированы верно у 4408 из 4416 (ДС = 100%).
2. Из спрогнозированных моделью отрицательных диагнозов спрогнозированы верно у 4408 из 4674 пациентов с СД1 (ПЦОР = 94%).

Операционные характеристики логистической регрессионной модели:

- ДЧ = 7% (5% - 9%)
- ДС = 100% (100%-100%)
- ПЦПР = 72% (53% - 87%)
- ПЦОР = 94% (94%-94%)

При прогнозировании моделью ХБП при СД 1 типа вероятность снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² через 5 лет составляет от 53% до 87%; при прогнозировании сохранения нормальной СКФ, у пациента останется нормальная СКФ с вероятностью 94%.

Таким образом, согласно операционным характеристикам данной модели при СД1 на основании высокой специфичности и прогностической ценности отрицательного результата она может быть рекомендована преимущественно для прогнозирования сохранения нормальной функции почек, нежели для прогнозирования риска развития патологии, поскольку нижняя граница доверительного интервала ПЦПР имеет невысокие значения (53%).

3.3.4.2. Модель развития ХБП при СД 2 типа

В многофакторный анализ при СД 2 типа были включены 16 факторов:

1. Пол
2. Возраст
3. Длительность СД
4. СКФ
5. Нейропатия
6. Инсульт
7. СДС
8. Ампутация
9. Ретинопатия
10. Стенокардия
11. ХСН
12. Онкология
13. HbA1c
14. Общий холестерин
15. ИМТ
16. АУ(А2)/ПУ(А3)/ХБП и нет и АПФ/БРА

В результате пошагового логистического регрессионного анализа на 6 шаге была отобрана модель с лучшими операционными характеристиками (ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦОР), включившая 11 факторов, из которых все сохраняли статистическую значимость в модели (табл. 3.3.8).

Таблица 3.3.8. Совокупность признаков, вошедших в логистическую регрессионную модель развития ХБП при СД2

Переменные в уравнении									
	В	Среднеквадратичная	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (В)	интервал для EXP(В)		
							Нижняя	Верхняя	
Шаг 6 ^а	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
	НbA1c	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		

В – коэффициент уравнения модели, Ст. св. – степени свободы, Exp (В)=ОШ,

Таким образом, статистически значимые факторы, повышающие риск развития ХБП при СД2: женский пол, возраст, общий холестерин, ИМТ, НbA1c, СКФ исходная, наличие нейропатии, инсульта, ампутации, ДР, онкологии в анамнезе.

Уравнение модели:

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

$$z = -13,994 + 1,983 * x_{\text{Пол}} + 0,125 * x_{\text{Возраст}} + 0,061 * x_{\text{ИМТ}} + 0,049 * x_{\text{НbA1c}} + 0,135 * x_{\text{Общий ХС}} + 0,012 * x_{\text{СКФ}} + 0,367 * x_{\text{Ретинопатия}} + 0,467 * x_{\text{Нейропатия}} + 0,476 * x_{\text{Инсульт}} + 0,811 * x_{\text{Ампутация}} + 0,909 * x_{\text{Онкология}}$$

Модель статистически значима ($p < 0,001$, χ^2). Матрица классификации представлена в таблица 3.3.9.

Таблица 3.3.9. Матрица классификации модели при СД 2 типа, $p < 0,001$ (χ^2)
Таблица классификации^a

Наблюдаемые		Спрогнозированные		Процент правильных
		СКФ $>130-90 \geq$	СКФ <60	
Шаг 6	СКФ $>130-90 \geq$	7741	917	89,4
	СКФ <60	1386	2171	61,0
Общая процентная доля				81,1

Матрица классификации данной модели показывает, что доля правильно классифицированных пациентов СД2 с ХБП среди всех истинно положительных (СКФ менее 60 мл/мин/м² через 5 лет) составила 2172 из 3557 (ДЧ = 61%); доля истинно развившихся случаев ХБП среди всех спрогнозированных моделью диагнозов ХБП составила 2172 из 3088 пациентов (ПЦПР = 70%).

Доля правильно классифицированных отрицательных результатов составила:

1. Нормальные показатели СКФ (СКФ = 90-130 мл/мин/м²) через 5 лет из всех истинно отрицательных диагнозов спрогнозированы верно у 7741 из 8658 (ДС = 89%).
2. Из всех спрогнозированных моделью отрицательных диагнозов - спрогнозированы верно у 7741 из 9127 пациентов с СД2 (ПЦОР = 85%).

Операционные характеристики логистической регрессионной модели при СД2:

- ДЧ = 61% (60% - 62%)
- ДС = 89% (89%-90%)
- ПЦПР = 70% (69% - 72%)
- ПЦОР = 85% (84%-85%)

При прогнозировании моделью ХБП при СД2 вероятность снижения СКФ <60 мл/мин/1,73м² через 5 лет составляет - от 69% до 72%; при прогнозировании

сохранения нормальной СКФ, у пациента останется нормальная СКФ с вероятностью от 84% до 85%.

Согласно операционным характеристикам данной модели при СД2 модель может быть рекомендована как для прогнозирования сохранения нормальной функции почек (с высокой точностью результата на основании высокой специфичности и прогностической ценности отрицательного результата), так и для прогнозирования развития ХБП (со средней точностью результата). Таким образом, логистическая регрессионная модель для прогнозирования развития ХБП через 5 лет у пациентов с СД2 является более универсальной, чем модель у пациентов с СД1.

3.3.5. ROC-анализ количественных предикторов ХБП

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.

3.3.5.1. ROC-анализ при СД 1 типа

Данные ROC-анализа для возраста представлены на рис. 3.3.19. Получено $AUC = 0,694$ (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности фактора. Была выбрана отрезная точка с максимальной суммой значений ДЧ и ДС.

Отрезная точка – 46,5, ОШ= 5,27 [4,15; 6,68], $p < 0,001$, что соответствует повышению риска ХБП в 5,3 раза при достижении возраста 46,5 лет.

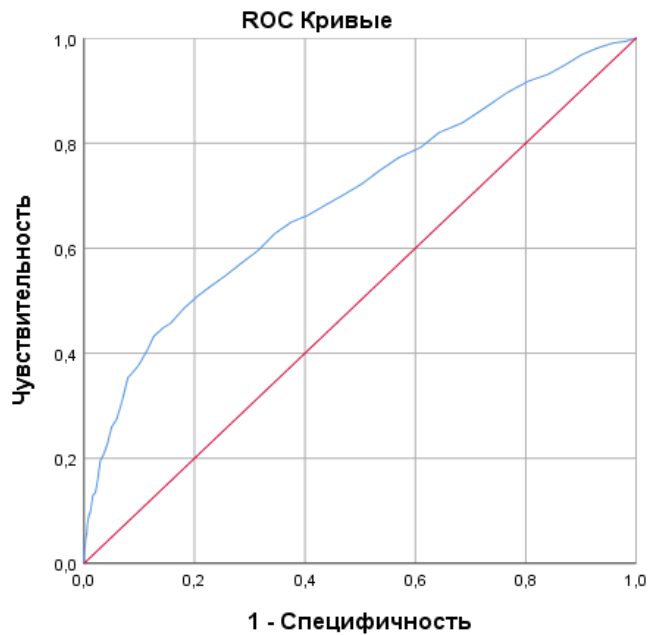


Рисунок 3.3.19. ROC-анализ фактора возраста для прогноза развития ХБП при СД1. AUC = 0,694, 95% ДИ (0,661; 0,727)

Данные ROC-анализа для ИМТ представлены на рис 3.3.20. Получено, что AUC = 0,639, (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности данного фактора. Отрезная точка – 26, ОШ=2,53 [1,99; 3,23], $p < 0,001$, что соответствует повышению риска ХБП в 2,5 раза при ИМТ > 26 кг/м².

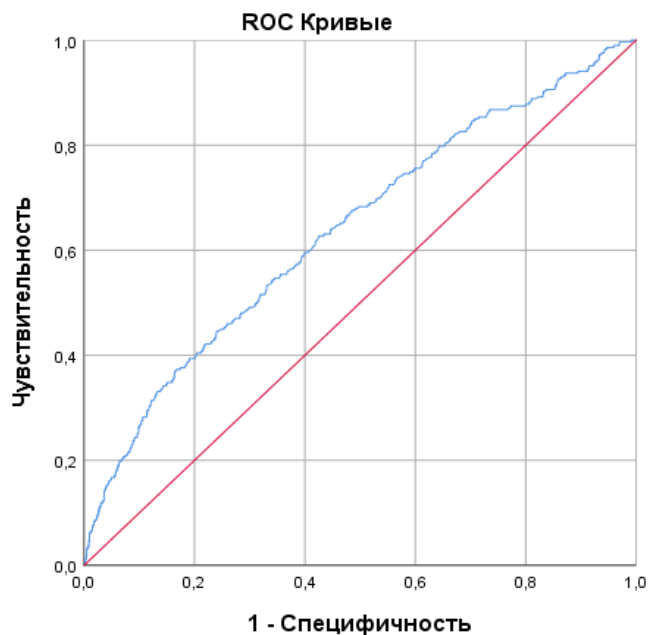


Рисунок 3.3.20. ROC-анализ ИМТ для прогноза развития ХБП. AUC = 0,639, 95% ДИ (0,604; 0,674)

3.3.5.2. ROC-анализ при СД 2 типа

Данные ROC-анализа для возраста при СД2 представлены на рис. 3.3.21. Получено, что $AUC = 0,744$ (более 0,7), что свидетельствует о средней диагностической точности фактора. Была выбрана отрезная точка с максимальной суммой значений ДЧ и ДС. Отрезная точка – 59,5, ОШ= 4,48 [4,24; 4,73], $p < 0,001$, что соответствует повышению риска ХБП в 4,5 раз при достижении возраста 59,5 лет.

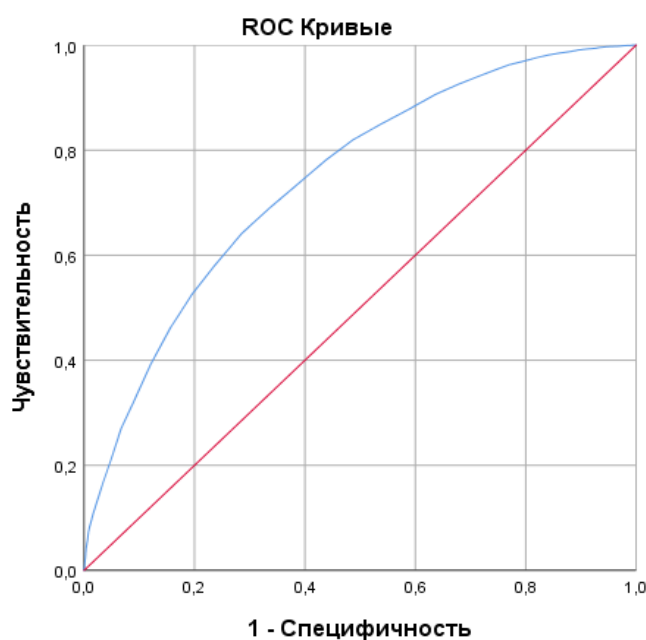


Рисунок 3.3.21. ROC-анализ фактора возраста для прогноза развития ХБП при СД 2 типа. $AUC = 0,744$, 95% ДИ (0,738; 0,750)

Данные ROC-анализа для ИМТ при СД2 представлены на рис. 3.3.22. Получено, что $AUC = 0,688$, (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности данного фактора. Отрезная точка – 32,7, ОШ= 3,26 [3,08; 3,45], $p < 0,001$, что соответствует повышению риска ХБП в 3,3 раза ИМТ $>32,7$ кг/м².

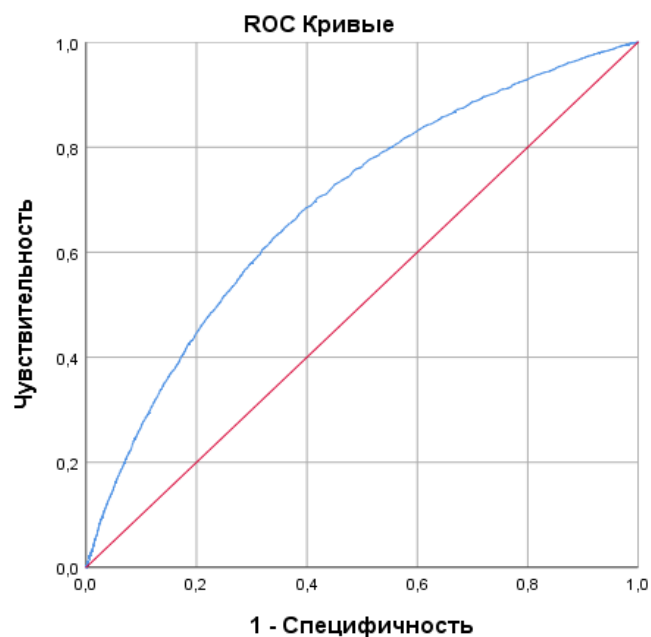


Рисунок 3.3.22. ROC-анализ ИМТ для прогноза развития ХБП. AUC = 0,688, 95% ДИ (0,681; 0,695)

Данные ROC-анализа для HbA1c представлены на рис. 3.3.23. Получено, что AUC = 0,550, (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности данного фактора. Отрезная точка – 7,3%, ОШ= 1,55 [1,44; 1,67], $p < 0,001$, что соответствует повышению риска ХБП в 1,6 раз при HbA1c > 7,3%.

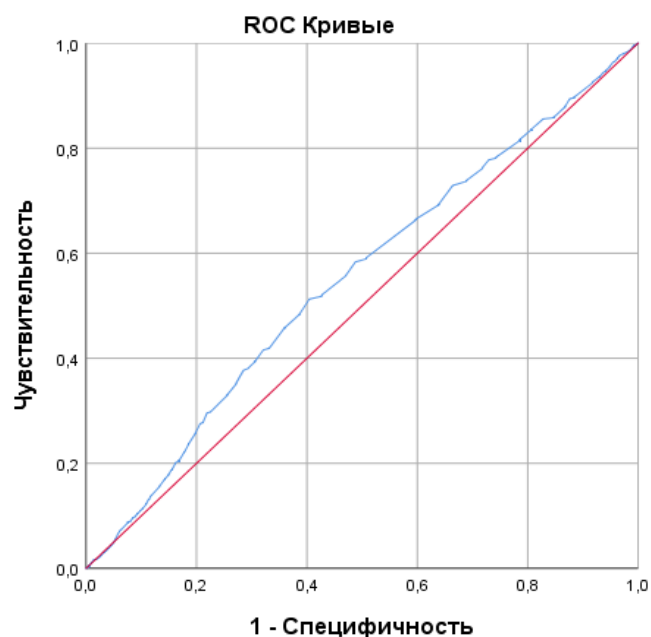


Рисунок 3.3.23. ROC-анализ HbA1c для прогноза развития ХБП. AUC = 0,581, 95% ДИ (0,539; 0,561)

Данные ROC-анализа для общего холестерина представлены на рис. 3.3.24. Получено, что $AUC = 0,539$, (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности. Отрезная точка – 5,2, $ОШ = 1,26$ [1,20; 1,33], $p < 0,001$, что соответствует повышению риска ХБП в 1,3 раз при общем холестерине $> 5,2$ ммоль/л.

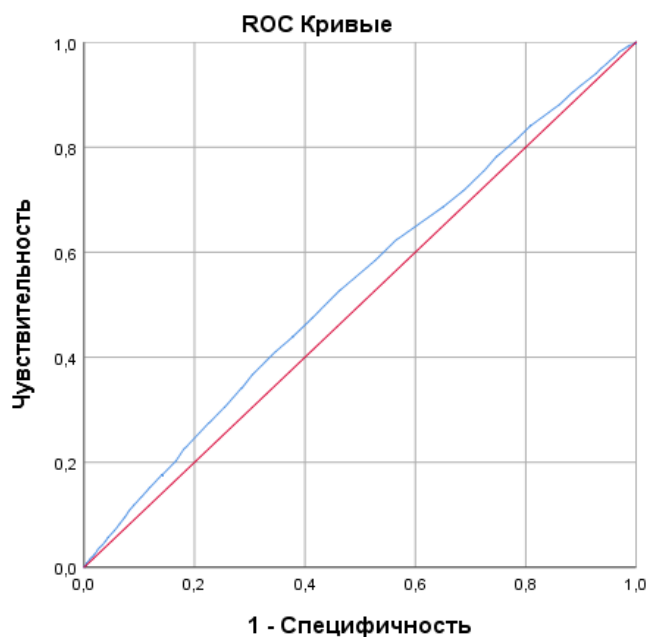


Рисунок 3.3.24. ROC-анализ общего холестерина для прогноза развития ХБП.
 $AUC = 0,539$, 95% ДИ (0,531; 0,547)

Данные ROC-анализа для СКФ представлены на рис. 3.3.25. Получено, что $AUC = 0,443$, (менее 0,5), что свидетельствует о низкой точности фактора СКФ, что не позволяет позиционировать его в качестве самостоятельного предиктора ХБП, т.е. его влияние проявляет значимость именно в совокупности факторов, показавших значимость в составе модели.

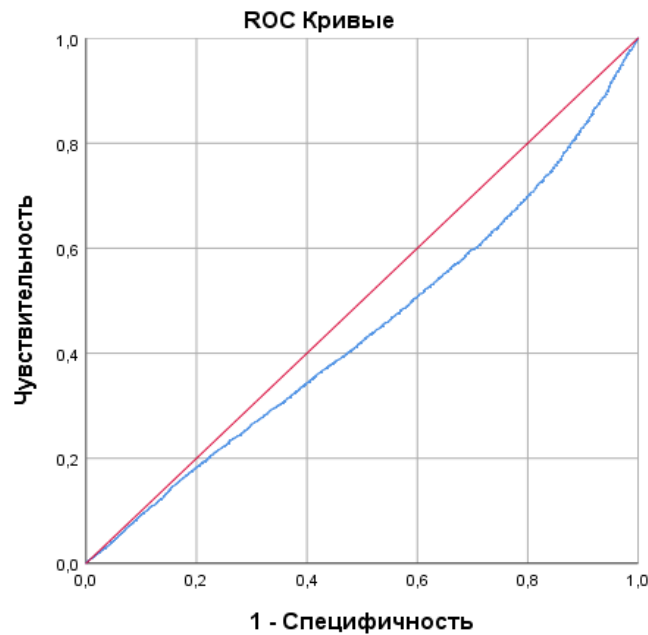


Рисунок 3.3.25. ROC-анализ СКФ для прогноза развития ХБП. AUC = 0,443, 95% ДИ (0,435; 0,450)

Пороговые значения значимых количественных предикторов ХБП при СД 1 и 2 типа представлены в таблице 3.3.10.

Таблица 3.3.10. Характеристики пороговых значений для количественных предикторов развития 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
НbA1c, %	7,3	1,55 [1,44; 1,67]	<0,001
Общий ХС, ммоль/л	5,2	1,26 [1,20; 1,33]	<0,001

3.3.6. Калькулятор прогноза развития ХБП у пациентов с СД на основании полученных моделей

На основании результатов логистической регрессионной модели разработан калькулятор прогноза ХБП на базе МО Excel.

Принцип работы калькулятора заключается в автоматическом расчете риска ХБП (снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73м²) на основе интегрированного в него уравнения разработанных моделей при СД 1 и 2 типа. Для этого нужно ввести значения параметров (в соответствующие ячейки), показавших значимость в моделях для каждого из типов СД, при этом автоматически рассчитывается риск развития ХБП (в %) со сроком прогноза в течение 5 лет. Калькулятор рассчитывает риски ХБП в соответствии с операционными характеристиками модели, таким образом, вероятность как положительного (группа высокого риска), так и отрицательного (средний или низкий риск) прогноза имеет ограничения в пределах указанного ранее доверительного интервала.

На основании полученного результата в процентах, можно сделать заключение о вероятности развития ХБП в градациях: «высокая» (значение риска от 50% до 100%), «средняя» (от 25% до 50%) и «низкая» ($< 25\%$). Пациенты с высокой вероятностью развития ХБП относятся к группе риска, требующей тщательного мониторинга и контроля СКФ в динамике.

3.3.6.1. Калькулятор прогноза ХБП при СД 1 типа

У пациентов с СД1 вводится 6 параметров:

- Пол
- Возраст
- ИМТ
- Наличие инфаркта миокарда в анамнезе
- Наличие комы анамнезе
- Наличие ретинопатии анамнезе

Клинический пример 1: проведён расчёт прогноза развития ХБП у пациента женского пола 55 лет с ИМТ = 23,80 кг/м². Согласно расчёту калькулятора, у данного пациента низкая вероятность развития ХБП через 5 лет – 19% (рис. 3.3.26). Если изменить параметры ввода у данного пациента на наличие в анамнезе комы и ретинопатии, то прогноз меняется на высокий риск развития ХБП – 51% (рис. 3.3.27).

Пол	Женский
Возраст, года	55
ИМТ, кг/м2	23,80
АНАМНЕЗ	
Инфаркт миокарда	Нет
Кома	Нет
Ретинопатия	Нет
ПРОГНОЗ	У пациента разовьётся ХБП через 5 лет с вероятностью 19%

Рисунок 3.3.26. Интерфейс калькулятора прогноза развития ХБП при СД1. Клинический пример 1, у пациента нет комы и ретинопатии в анамнезе

Пол	Женский
Возраст, года	55
ИМТ, кг/м2	23,80
АНАМНЕЗ	
Инфаркт миокарда	Нет
Кома	Есть
Ретинопатия	Есть
ПРОГНОЗ	У пациента разовьётся ХБП через 5 лет с вероятностью 51%

Рисунок 3.3.27. Интерфейс калькулятора прогноза развития ХБП при СД1. Клинический пример 1 (модифицированный), у пациента есть кома и ретинопатия в анамнезе.

3.3.6.2. Калькулятор прогноза**ХБП при СД 2 типа**

У пациентов с СД 2 вводится 11 параметров:

- Пол
- Возраст
- ИМТ
- HbA1c
- СКФ
- Общий ХС
- Наличие нейропатии в анамнезе
- Наличие ДР в анамнезе
- Наличие ампутации в анамнезе
- Наличие инсульта в анамнезе
- Наличие онкологии в анамнезе

Клинический пример 2 : проведён расчёт прогноза ХБП у пациента с СД2 мужского пола 72 лет с ИМТ = 32 кг/м², HbA1c = 7,9%, исходной СКФ = 86 мл/мин/1,73м², общим ХС = 4,2 ммоль/л, нейропатией и ДР в анамнезе. Согласно расчёту калькулятора, у данного пациента средний риск развития ХБП через 5 лет – 44 % (рис 3.3.28). Если изменить мужской пол на женский в исходных данных, то прогноз изменится на высокий риск – 85% (рис. 3.3.29).

Пол	Мужской
Возраст, года	72
ИМТ, кг/м ²	32,00
НbA1c, %	7,90
СКФ, мл/мин/м ²	86,00
Общий ХС, ммоль/л	4,20
АНАМНЕЗ	
Нейропатия	Есть
Ретинопатия	Есть
Ампутация	Нет
Инсульт	Нет
Онкология	Нет
ПРОГНОЗ	У пациента разовьётся ХБП через 5 лет с вероятностью 44%

Рисунок 3.3.28. Интерфейс калькулятора прогноза развития ХБП при СД2. Клинический пример 2, пациент мужского пола

Пол	Женский
Возраст, года	72
ИМТ, кг/м ²	32,00
НbA1c, %	7,90
СКФ, мл/мин/м ²	86,00
Общий ХС, ммоль/л	4,20
АНАМНЕЗ	
Нейропатия	Есть
Ретинопатия	Есть
Ампутация	Нет
Инсульт	Нет
Онкология	Нет
ПРОГНОЗ	У пациента разовьётся ХБП через 5 лет с вероятностью 85%

Рисунок 3.3.29. Интерфейс калькулятора прогноза развития ХБП при СД2 Клинический пример 2 (модифицированный), пациентка женского пола.

3.4 Генетические маркеры развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа

3.4.1 Результаты генетических исследований у пациентов с СД 1 типа

3.4.1.1 Клиническая характеристика выборки пациентов с СД 1 типа

Результаты основных клинико-лабораторных показателей представлены в таблице 3.4.1.1. Исследуемые группы статистически значимо различались по возрасту и длительности СД, что обусловлено исходными критериями отбора пациентов, а также по уровню компенсации углеводного, липидного обмена и контролю АД.

Таблица 3.4.1.1. Клиническая характеристика групп с наличием «ДН+» и отсутствием «ДН-» при СД1.

Параметр	Группа «ДН+» n = 63	Группа «ДН-» n = 66	P
Пол (м/ж)	30/33	25/41	н/д
Возраст (лет)	25,69 ± 6,48	40,82 ± 10,24	0,001
Длительность СД (лет)	12,59 ± 2,79	26,75 ± 6,88	0,001
Возраст дебюта СД (лет)	13,06 ± 6,30	13,91 ± 8,34	н/д
НbA1c(%)	9,86 ± 1,91	9,05 ± 1,71	<0,05
Общий холестерин сыворотки (ммоль/л)	6,26 ± 2,29	5,29 ± 1,13	0,01
Триглицериды сыворотки (ммоль/л)	2,26 ± 1,40	1,39 ± 0,54	0,001
Альбуминурия (мг/сут)	2821,60 ±3017,18	16,22 ± 13,62	0,001
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	72,13 ± 37,45	90,23 ± 20,74	0,01
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	158,18 ±125,38	84,81 ± 14,64	0,001
САД (мм рт ст.)	133,49 ±10,16	123,08 ± 13,48	0,01

Параметр	Группа «ДН+» n = 63	Группа «ДН-» n = 66	P
ДАД (мм рт ст.)	86,77 + 7,13	78,00 ±8,65	0,01
Потребность в инсулине (Ед/кг)	0,68 ±0,18	0,63 ±0,14	н/д
ИМТ (кг/ м ²)	22,61 ±2,42	23,20 ± 2,30	н/д
Ретинопатия, %	100%	7,7%	0,001
Дистальная нейропатия, %	95,1%	92,2%	н/д
Автономная нейропатия, %	36,1%	6,3%	0,001
Отягощенная наследственность по СД, %	26,7%	23,4%	н/д
Отягощенная наследственность по АГ, %	20,3%	13,6%	н/д

Данные представлены в виде: Среднее ± SD, н/д – статистически незначимо.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые связи между ДН и уровнем HbA1c ($r = 0,19$, $p < 0,05$) и длительностью СД ($r = 0,80$, $p < 0,001$). Таким образом, развитие ДН находится в тесной зависимости длительностью воздействия и продолжительностью гипергликемии. При этом по нашим данным, возраст дебюта СД и пол не показали ассоциации с развитием ДН.

Выявлена положительная корреляционная связь уровня HbA1c показателями липидного обмена: холестерина ($r = 0,27$, $p < 0,01$) и триглицеридов ($r = 0,33$, $p < 0,001$). Тем не менее, следует отметить, что пациенты обеих групп находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена ($HbA1c > 9\%$), однако значимое повышение уровней липидов отмечалось только в группе «ДН+». Данные корреляционного анализа между показателями липидного обмена и основными параметрами, характеризующими функциональное состояние почек представлены в таблица 3.4.1.2. Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о том, что комплекс патологических изменений ведет к развитию ДН, однако процесс взаимодействия «липиды – почки» не является однонаправленным.

Таблица 3.4.1.2. Корреляционный анализ показателей липидного обмена и основных параметров функционального состояния почек.

Параметр	Общий холестерин	Триглицериды
	r	r
Альбуминурия	0,33***	0,31**
СКФ	-0,20*	-0,22*
Креатинин сыворотки	0,35***	0,37***
САД	0,27**	0,33***
ДАД	0,31**	0,40***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

3.4.1.2 Результаты генетического исследования выборки пациентов с СД

1 типа

Полиморфные маркеры, показавшие ассоциацию с наличием ДН при СД1

Полиморфный маркер I/D гена ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента) в группах с наличием («ДН+», $n=63$) и отсутствием диабетической нефропатии («ДН-», $n=66$) и группе здоровых доноров общей популяции ($n=96$). Результаты исследования представлены в таблице 3.4.1.3: носители аллеля *I* и генотипа *II* имеют пониженный риск развития ДН: OR - 0,74 и 0,55, соответственно. Напротив, носители генотипа *DD* и аллеля *D* - повышенный риск развития ДН при СД 1 типа (OR = 1,17 и 1,36, соответственно).

Таблица 3.4.1.3. Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера I/D гена ACE в группах наличием «ДН+» и отсутствием «ДН-» при СД1.

Генетический маркер	Контроль $n=96$	«ДН+» $n=63$	«ДН-» $n=66$	Статистическая значимость различий			OR
				p2-3	p 1-2	p1-3	
Аллель <i>I</i>	0,359	0,516	0,591	>0,05	0,0041*	0,00003***	0,74
Аллель <i>D</i>	0,641	0,484	0,409	>0,05	0,0041*	0,00003***	1,36
Генотип <i>II</i>	0,135	0,238	0,364	>0,05	0,0746	0,0007**	0,55
Генотип <i>DD</i>	0,417	0,206	0,182	>0,05	0,0029*	0,0012*	1,17
Генотип <i>ID</i>	0,448	0,556	0,454	>0,05	>0,05	>0,05	-

*- $p < 0,01$ **- $p < 0,001$ ***- $p < 0,0001$

Полиморфный маркер *I/D* гена *APOB* (ген аполипопротеина В)

ассоциирован с развитием ДН при СД1: носители аллеля *I* и генотипа *I/I* имеют повышенный риск развития ДН ($OR = 1.91$, $OR = 2.11$, соответственно), носители аллеля *D* имеют пониженный риск развития данного осложнения ($OR = 0.52$). В группе «ДН+» гомозиготный генотип *II* встречался в 1.54 раза чаще ($p = 0.034$), гетерозиготный генотип *ID* встречался в 1.24 раза реже, чем у пациентов без ДН. В группе больных с ДН также наблюдалось статистически значимо более высокое ($p = 0.018$) содержание аллеля *I* (0.722 против 0.585 в группе «ДН-») (таб. 3.4.1.4).

Таблица 3.4.1.4 Частоты аллелей и генотипов *I/D* гена *APOB* в группах наличием «ДН+» и отсутствием «ДН-» при СД1.

Генетический	Группа «ДН+»	Группа «ДН-»	P	OR
Аллель <i>I</i>	0,722	0,585	0,018	1,91
Аллель <i>D</i>	0,278	0,415	0,018	0,52
Генотип <i>II</i>	0,537	0,354	0,034	2,11
Генотип <i>ID</i>	0,370	0,462	> 0,05	
Генотип <i>DD</i>	0,093	0,184	> 0,05	

Полиморфный маркер $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* (ген аполипопротеина E)

ассоциирован с развитием диабетической нефропатии при СД1, носительство аллеля *E3* и генотипа *E3/E3* являются генетическими факторами повышенного риска развития ДН при СД1 ($OR = 2,08$; $CI = 1.12 - 3.87$ и $OR = 2,16$; $CI = 1.01 - 4.63$, соответственно) (Таб. 3.4.1.5).

Таблица 3.4.1.5. Частоты аллелей и генотипов $E2/E3/E4$ гена в группах наличием «ДН+» и отсутствием «ДН-» при СД1.

Генетический маркер	Группа «ДН+» n=63	Группа «ДН-» n=66	P	OR
Аллель <i>E2</i>	0,129	0,184	>0,05	-
Аллель <i>E3</i>	0,815	0,693	0,026	2,08

Генетический маркер	Группа «ДН+» n=63	Группа «ДН-» n=66	<i>P</i>	<i>OR</i>
Генотип <i>E4</i>	0,056	0,123	>0,05	-
Генотип <i>E2/ E2</i>	0,074	0,077	>0,05	-
Генотип <i>E2/ E3</i>	0,111	0,169	>0,05	-
Генотип <i>E2/ E4</i>	0,000	0,046	>0,05	-
Генотип <i>E3/ E3</i>	0,704	0,539	0,048	2,16
Генотип <i>E3/ E4</i>	0,111	0,138	>0,05	-
Генотип <i>E4/ E4</i>	0,000	0,031	>0,05	-

Полиморфный минисателлит *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* (ген эндотелиальной NO-синтетазы) ассоциирован с развитием ДН: аллель *4a* и гетерозиготный генотип *4a/4b* связаны с повышенным риском развития данного осложнения (*OR* = 1,97 и 3,61, соответственно), в то время как аллель *4b* (*OR*=0,51) и, особенно, генотип *4b/4b* (*OR* = 0,27), ассоциированы с пониженным риском развития ДН при СД1 (Таб. 3.4.1.6).

Таблица 3.4.1.6. Частоты аллелей и генотипов минисателлита *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* в группах наличием «ДН+» и отсутствием «ДН-» при СД1.

Генетический маркер	Группа «ДН+» n=63	Группа «ДН-» n=66	<i>P</i>	<i>OR</i>
Аллель <i>4a</i>	0,397	0,250	0,002**	1,97
Аллель <i>4b</i>	0,603	0,750	0,002**	0,51
Генотип <i>4a/4a</i>	0,016	0,015	>0,05	-
Генотип <i>4a/4b</i>	0,762	0,470	0,00104**	3,61
Генотип <i>4b/4b</i>	0,222	0,515	0,00094***	0,27

** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

Полиморфные маркеры, не показавшие ассоциацию с наличием ДН при СД1

В результате анализа распределения частот полиморфного маркера *Ser/Ter* гена *LPL* (ген липазы липопротеинов), маркера *A(-1903)G* гена *СМА1* (ген химазы), маркеры *T174M* и *M235T* гена *AGT* (ген ангиотензиногена), маркера *A1166C* гена *AT2R1* (ген сосудистого рецептора ангиотензина II типа 1), маркер *Glu298Asp* гена *NOS3* (ген эндотелиальной NO-синтетазы) в группах с наличием и отсутствием ДН, статистически значимого распределения данных полиморфных маркеров с

наличием ДН при СД 1 статистически значимых различий не выявлено (таб. 3.4.1.7).

Таблица 3.4.1.7. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров, не показавших достоверную ассоциацию с наличием ДН у пациентов с СД1.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		<i>p</i>
	“ДН+” (n = 63)	“ДН-” (n = 66)	
<i>Ser447Ter</i> ген <i>LPL</i>			
Аллель <i>Ser</i>	0,922	0,938	> 0,05
Аллель <i>Ter</i>	0,078	0,062	
Генотип <i>Ser/Ser</i>	0,843	0,875	> 0,05
Генотип <i>Ser/Ter</i>	0,157	0,125	
Генотип <i>Ter/Ter</i>	0,000	0,000	
<i>A(-1903G)</i> гена <i>СМА1</i>			
Аллель <i>A</i>	0,573	0,523	>0,05
Аллель <i>G</i>	0,427	0,477	
Генотип <i>AA</i>	0,339	0,258	>0,05
Генотип <i>AG</i>	0,468	0,530	
Генотип <i>GG</i>	0,193	0,212	
<i>A1166C</i> гена <i>AT2R1</i>			
Аллель <i>A</i>	0,696	0,729	>0,05
Аллель <i>C</i>	0,304	0,271	
Генотип <i>AA</i>	0,500	0,562	>0,05
Генотип <i>AC</i>	0,393	0,333	
Генотип <i>CC</i>	0,107	0,104	
<i>M235T</i> гена <i>AGT</i>			
Аллель <i>M</i>	0,516	0,424	>0,05
Аллель <i>T</i>	0,484	0,576	
Генотип <i>MM</i>	0,222	0,152	>0,05
Генотип <i>TM</i>	0,587	0,545	
Генотип <i>TT</i>	0,191	0,303	
<i>T174M</i> гена <i>AGT</i>			
Аллель <i>M</i>	0,254	0,189	>0,05
Аллель <i>T</i>	0,746	0,811	
Генотип <i>MM</i>	0,095	0,045	>0,05
Генотип <i>TM</i>	0,318	0,288	
Генотип <i>TT</i>	0,587	0,667	
<i>Glu298Asp</i> гена <i>NOS3</i>			
Аллель <i>Glu</i>	0,738	0,727	>0,05
Аллель <i>Asp</i>	0,262	0,273	
Генотип <i>Glu/Glu</i>	0,492	0,500	>0,05
Генотип <i>Glu/Asp</i>	0,492	0,455	
Генотип <i>Asp/Asp</i>	0,016	0,045	

типа

Основные маркеры ХБП - альбуминурия и СКФ имеют особенности развития и прогрессирования в зависимости от типа диабета: при СД1 альбуминурия, как правило, является предиктором последующего снижения СКФ, при СД2 альбуминурия может развиваться параллельно или на фоне снижения СКФ. Кроме того клинические данные указывают на возможность развития снижения СКФ в отсутствие альбуминурии (нормоальбуминурический фенотип ХБП), что особенно характерно для пациентов с СД2. С другой стороны альбуминурия может развиваться и персистировать при длительном периоде сохранной СКФ. Это может быть связано в том числе, с различными генетическими детерминантами данных маркеров, что подчеркивает актуальность оценки генетических детерминант отдельно для снижения СКФ и для развития альбуминурии.

3.4.2.1 Клиническая характеристика выборки пациентов с СД 2 типа

Данные клинической характеристики в подгруппе пациентов с СД2 (n=444), распределённых по наличию или отсутствию ХБП, определённой как СКФ < 60 мл/мин/1,73м² (формуле MDRD), «ХБП+» (n=321) и «ХБП-» (n=123), представлена в таблице 3.4.2.1. Пациенты были сопоставимы по длительности СД, полу, ИМТ, липидному спектру в сыворотке крови, значениям систолического АД, долей пациентов с наличием АГ. В группе «ХБП+» пациенты были старше, уровень гликированного гемоглобина HbA1c ниже, что может отражать возможность частого развития гипогликемий при снижении фильтрационной функции почек, нежели лучший контроль углеводного обмена. Отмечена выше частота ретинопатии и автономной нейропатии в группе «ХБП+», как следствие сочетанного поражения органов-мишеней. Большая длительность АГ в группе с наличием «ХБП+», ниже доля пациентов на терапии АГ в этой группе, в том числе и препаратами из групп иАПФ или БРА, при одинаковой распространённости, говорит о возможном отсроченном обращении к врачу и, как следствие, позднему назначению лечения и при выраженном прогрессировании снижения СКФ.

Таблица 3.4.2.1. Клиническая характеристика групп с наличием «ХБП+» и отсутствием «ХБП-» при СД2.

Группы	«ХБП+» (n=123)	«ХБП-» (n=321)	P
Параметр			
Пол (мужчины/женщины)	31/69	42/58	н/д
Возраст, лет	63,2 [58;71]	58,6 [53;61]	<0,05
Длительность СД2, лет	16 [11;21]	13 [11;18]	н/д
Отягощенная наследственность по СД, %	24,2	35,3	<0,05
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м ²	27,4 [4;49,3]	89 [76;104,6]	<0,05
Альбуминурия, мг/сут	780 [100; 3000]	17 [5; 31]	<0,05
НbA1c, %	7,8 [6,7; 8,6]	8,7 [7,4;1 0,3]	<0,05
ИМТ, кг/м ²	31,1 [27,8; 34,9]	32,4 [29,6;35,2]	н/д
Уровень холестерина, ммоль/л	5,4 [4,6;6,3]	5,0 [4,5;5,4]	н/д
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,6;3,2]	1,9 [1,5;2,3]	н/д
САД, мм рт ст.	142 [130;160]	140 [130;152]	н/д
ДАД, мм рт ст.	80 [76;90]	90 [80;100]	<0,05
Артериальная гипертензия, %	88,3	83,6	н/д
Длительность АГ, лет	14 [7,75; 23]	10 [5;20]	<0,05
Терапия АГ, %	64	82	<0,05
Лечение АГ препаратами группы иАПФ / БРА, %	85,4	75,5	н/д
Длительность лечения АГ препаратами группы иАПФ / БРА лет	2,5 [0;9]	4 [1;9,5]	н/д
Отягощенная наследственность по АГ, %	22,3	47,7	<0,05
Ишемическая болезнь сердца, %	55,3	38,1	<0,05
Инфаркт миокарда, %	24,7	15,9	н/д
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	3,49	1,7	н/д
Ретинопатия, %	79	42	<0,05
Дистальная нейропатия, %	77,6	75,5	н/д
Автономная нейропатия, %	31,7	10,1	<0,05

Данные представлены в виде: Me [Q1; Q3], %. н/д – нет статистически значимых

различий.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые связи между СКФ и длительностью СД2, получен коэффициент корреляции $r = -0,309$. Таким образом длительность СД2 влияет на снижение СКФ в исследованной нами когорте пациентов, что отражает условия формирования выборки, использованные с целью максимального снижения влияния негенетических (фенотипических) факторов на результаты.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые связи между ДН и уровнем HbA1c ($r = 0,19$, $p < 0,05$) и длительностью СД ($r = 0,80$, $p < 0,001$). Таким образом, развитие ДН находится в тесной зависимости длительностью воздействия и продолжительностью гипергликемии. При этом по нашим данным, возраст дебюта СД и пол не показали ассоциации с развитием ДН.

Выявлена положительная корреляционная связь СКФ с длительностью АГ показал коэффициент $r = 0,0948$, с уровнем HbA1c ($r = 0,189$), с показателями липидного обмена уровнем общего холестерина ($r = -0,077$), триглицеридов ($r = -0,25$), с ИМТ ($r = 0,13$), ($p < 0,05$ соответственно). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о том, что комплекс патологических изменений при СД2 ведет к снижению СКФ по основным клиническим параметрам, отражающими патофизиологические механизмы поражения почек (гипергликемию, АГ, дислипидемию, ожирение).

3.4.2.1 Оценка генетических детерминант ХБП

Генетические детерминанты снижения СКФ

СКФ является ключевым маркером ХБП согласно современным стандартам [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], позволяющим установить диагноз вне зависимости от уровня альбуминурии при стойком снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73м². Поскольку основным критерием включения в генетическое исследование было наличие ХБП, определенное как СКФ < 60 мл/мин/1,73м², полученные результаты различий в распределении аллелей и генотипов в группах

с наличием «ХБП+» и отсутствием «ХБП-» можно рассматривать в качестве генетической детерминанты связанной с риском снижения СКФ.

Данные по распределению частот встречаемости аллелей и/или генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов у пациентов с СД2 с наличием и отсутствием ХБП приведены в таблице 3.4.2.2.

Таблица 3.4.2.2 Результаты распределения частот встречаемости аллелей и/или генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов риска развития ХБП у пациентов с СД2.

Ген/ полиморфный маркер	Аллели и генотипы	«ХБП+»	«ХБП-»	<i>p</i>	<i>OR</i>	(95% ДИ)
Гены эндотелиальной дисфункции						
rs179975 (I/D) гена <i>ACE</i>	Генотип I/I	n = 86 0,383	n = 176 0,275	0,05	1,64	0,93 – 2,86
	Генотип I/D	0,346	0,509			
	Генотип D/D	0,272	0,216			
<i>ecNOS4a/4b</i> гена <i>NOS3</i>	Аллель 4a	n = 86 0,301	n = 176 0,160	0,00 03	2,26	1,45 – 3,54
	Аллель 4b	0,699	0,840			
	Генотип 4a/4a	0,103	0,011			
	Генотип 4a/4b	0,397	0,297			
	Генотип 4b/4b	0,500	0,691			
Гены, кодирующие факторы липидного обмена						
rs 11279109 (I/D) гена <i>APOB</i>	Аллель I	n = 86 0,723	n = 176 0,683	0,38	1,21	0,79 – 1,86
	Аллель D	0,277	0,317			
	Генотип I/I+I/D	0,973	0,878			
	Генотип D/D	0,027	0,122			
rs 429358, 7412 e2/e3/e4 гена <i>APOE</i>	E2	n = 86 0,053	n = 176 0,087	0,3	0,59	0,20 – 1,72
	E3	0,851	0,860			
	E4	0,096	0,053			
Гены, продукты которых участвуют в процессах воспаления						
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	Аллель C	n = 86 0,700	n = 176 0,678	0,61	1,11	0,75 – 1,65
	Аллель T	0,300	0,322			
	Генотип C/C+C/T	0,976	0,836			
	Генотип T/T	0,024	0,164			

Ген/ полиморфный маркер	Аллели и генотипы	«ХБП+»	«ХБП-»	<i>p</i>	<i>OR</i>	(95% ДИ)
<i>rs12255372</i> гена <i>TCF7L2</i>		n = 38	n = 144			
	Генотип <i>G/G+G/T</i>	0,816	0,931	0,03	0,33	0,12 – 0,94
	Генотип <i>T/T</i>	0,184	0,069		3,03	1,07 – 8,58
Гены, вовлечённые в систему синтеза и секреции инсулина						
<i>rs5219</i> гена <i>KCNJ11</i>		n = 123	n = 321			
	Генотип <i>T/T</i>	0,382	0,206	0,00 02	2,39	1,52 – 3,76
	Генотип <i>T/C</i>	0,455	0,498		0,84	0,55 – 1,28
Генотип <i>C/C</i>	0,163	0,296	0,46		0,27 – 0,79	
<i>rs13266634</i> гена <i>SLC30A8</i>		n = 38	n = 144			
	Генотип <i>C/C</i>	0,579	0,528	0,82	1,23	0,60 – 2,53
	Генотип <i>C/T</i>	0,395	0,451		0,79	0,38 – 1,64
Генотип <i>T/T</i>	0,026	0,021	1,27		0,13 – 12,57	
<i>rs1801282</i> (<i>pro12ala</i>) гена <i>PPARG</i>		n = 38	n = 144			
	Генотип <i>ala/ala</i>	0,026	0,021	0,78	1,27	0,13 – 12,57
	Генотип <i>ala/pro</i>	0,368	0,431		0,77	0,37 – 1,61
Генотип <i>pro/pro</i>	0,605	0,549	1,26		0,61 – 2,61	

Таким образом, из комплекса 9-ти изученных полиморфных маркеров при СД2 статистически значимая ассоциация риска ХБП выявлена с полиморфными маркерами 4х генов-кандидатов: *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, кодирующих следующие этиопатогенетические факторы ХБП: эндотелиальную дисфункцию, липидный обмен и модуляторы секреции инсулина.

1. **Ген *NOS3* (маркер *ecNOS4a/4b*).** При анализе распределения аллелей и генотипов маркера *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* в группе «ХБП+» выявлено достоверно более частое носительство аллеля *4a* и генотипа *4a/4a* ($OR = 2,26$ и $OR = 9,88$, соответственно, табл. 3.4.2.2.), в то время как аллель *4b* и генотип *4b/4b* встречались статистически значимо чаще у пациентов в группе «ХБП-» ($OR = 0,44$ и $OR = 0,45$, соответственно).
2. **Ген *APOB* (маркер *I/D*).** Частота носительства генотипа *DD* гена *APOB* была статистически значимо выше у пациентов в группе «ХБП-» ($OR=0,2$ $p=0,02$). Генотип *DD* имеет протективное значение по

рецессивной модели наследования: при отсутствии данного генотипа (у индивидуума с генотипом *II* или *ID*), риск развития ХБП повышается в 5 раз по сравнению с носителями генотипа *DD* (OR=5,0, табл. 3.4.2.2.).

3. **Ген *TCF7L2* (маркер *rs7903146*).** Генотип *TT* встречался статистически значимо чаще в группе «ХБП-», что свидетельствует о его протективных свойствах с OR = 0,12. Частота генотипа *CT* была выше в группе «ХБП+». По доминантной модели наследования носительство генотипов *CC* или *CT* предрасполагает к развитию ХБП с уровнем значимости $p=0,001$, OR=8,13, и напротив, генотипа *TT* снижал вероятность развития ХБП (табл. 3.4.2.2.). **Маркер *rs12255372*:** частота генотипа *TT* второго маркера данного гена была выше у пациентов в группе «ХБП+». По рецессивной модели наследования генотип *TT* предрасполагает к развитию ХБП (OR=3,03), и напротив, носительство любого из генотипов *GG* или *GT* снижает вероятность ХБП (OR=0,33 табл. 3.4.2.2.).
4. **Ген *KCNJ11* (маркер *rs5219*).** Генотип *CC* статистически значимо чаще встречался в группе «ХБП-», оказывая защитное действие (OR=0,46), в то время как генотип *TT* встречался чаще в группе пациентов «ХБП+» (OR=2,39 табл. 3.4.2.2.).

Ассоциации полиморфных маркеров **генов *ACE*, *APOE*, *SLC30A8*, *PPARG2*** с риском ХБП при СД2 в нашем исследовании не выявлено (табл. 3.4.2.2.).

Генетические детерминанты альбуминурии

Клиническая характеристика групп, распределённых по уровню альбуминурии

Повышение секреции альбумина с мочой, является важнейшим признаком ДН в рамках ХБП при СД1. И напротив, учитывая неспецифичность данного маркера в условиях гетерогенности ХБП при СД2, в том числе, частое развития ее нормоальбуминурического фенотипа, у пациентов с СД2 альбуминурия не является облигатным критерием диагностики ХБП. Тем не менее, вовлеченность

механизмов повреждения почечного фильтра в этиопатогенез ХБП вне зависимости от типа СД, подчеркивает актуальность оценки генетических детерминант отдельно для альбуминурии и их сравнение с генетическими маркерами при СД1, для которого характерно преимущественно клубочковое повреждение.

С этой целью 262 пациента с СД2 были распределены на две подгруппы в зависимости от уровня суточной альбуминурии: с уровнем АУ ≥ 30 мг/сут («АУ+», n = 128) и с уровнем АУ < 30 мг/сут («АУ-», n = 134).

Клиническая характеристика пациентов, распределённых по уровню альбуминурии, представлена в таблице 3.4.2.3. Пациенты, распределённые по уровню АУ, были сопоставимы по возрасту, возрасту дебюта и длительности СД, уровню HbA1c, ИМТ, уровня холестерина, ЛПНП и ЛПВП (таб. 3.4.2.3). У пациентов с наличием альбуминурии «АУ+» отмечался выше уровень триглицеридов, частота осложнений СД (ретинопатии и автономной нейропатии), что характеризует тяжесть основного заболевания в группе «АУ+». Уровень систолического АД в группах статистически значимо не отличался, в то время как уровень диастолического АД был выше в группе с отсутствием альбуминурии «АУ-». В группе «АУ+» длительность АГ была больше, а доля больных, получавших антигипертензивное лечение меньше. По семейному анамнезу, отягощенной наследственности по АГ, по частоте ИМ группы достоверно не отличались.

Таблица 3.4.2.3 Клиническая характеристика пациентов с наличием «АУ+» и отсутствием «АУ-» альбуминурии при СД2.

Группы	«АУ+» (n=128)	«АУ-» (n=134)	p
Пол (мужчины/женщины) %	39/61	20/80	<0,05
Возраст, лет	61 [56;68]	60 [53;64]	н/д
Возраст дебюта СД, лет	45 [39,5;52]	47 [41,5;52]	н/д
Длительность СД2, лет	16[11;22]	13 [10,45;15]	н/д
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м ²	44 [4;84]	93 [80;110]	<0,05
Альбуминурия, мг/сут	149 [50;800]	5 [5;10,9]	<0,05

Группы	«АУ+» (n=128)	«АУ-» (n=134)	P
Параметр			
НbA1c, %	8,0 [6,7;9,7]	8,2 [7;9,65]	н/д
ИМТ, кг/м ²	31 [28;35]	31 [28;34,9]	н/д
Уровень гемоглобина, г/л	114 [104;131]	140 [131;144]	<0,05
Уровень холестерина, ммоль/л	5,3 [4,4;6,1]	4,8 [4,3;5,2]	н/д
Триглицериды, ммоль/л	2,01 [1,5;3,1]	1,5 [1,1;2,17]	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,6; 4]	3,2 [2,7;3,8]	н/д
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,3]	1,3 [1;1,4]	н/д
Отягощенная наследственность по СД, %	29,7	39,5	н/д
Ретинопатия, %	76,4	28,46	<0,05
Дистальная нейропатия, %	78,9	74,6	н/д
Автономная нейропатия, %	27,3	8,9	<0,05
Артериальная гипертензия, %	88,3	83,6	н/д
САД, мм рт ст.	142 [130;160]	140 [130;152]	н/д
ДАД, мм рт ст.	80 [76;90]	90 [80;100]	<0,05
Длительность АГ, лет	14 [6,8;21,3]	10 [5;18,5]	<0,05
Терапия АГ, %	69,5	82	<0,05
Лечение АГ препаратами группы иАПФ / БРА, %	85,4	75,5	н/д
Длительность лечения АГ препаратами группы иАПФ / БРА лет	3 [0;10]	4 [1;9]	н/д
Отягощенная наследственность по АГ, %	33,6	45,5	н/д
Ишемическая болезнь сердца, %	49,2	38,8	<0,05
Инфаркт миокарда, %	23,4	14,2	н/д
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	3,2	1,5	н/д

Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], %, н/д – статистически значимых различий.

Результаты генетического исследования в группах, распределённых по уровню альбуминурии

Из комплекса изученных полиморфных маркеров статистически значимая ассоциация с риском развития альбуминурии выявлена с полиморфным маркером одного гена-кандидата - *NOS3*, кодирующего факторы вазоактивные факторы эндотелия, и определяющего эндотелиальную дисфункцию, в том числе, проницаемость почечного фильтра. Данные по распределению частот встречаемости аллелей и/или генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов у пациентов с СД2 с наличием «АУ+» и отсутствием альбуминурии «АУ-» приведены в таблице 3.4.2.4.

При исследовании маркера *esNOS4a/4b* гена *NOS3* статистически значимо ($p=0,01$) часто встречался аллель 4a в группе «АУ+», OR = 1,67 (ДИ 95% 1,12 – 2,50). В общей модели наследования генотип 4a/4a показал предрасполагающую роль с OR = 5,46 (ДИ 95% 1,53– 19,48). В то время как, аллель 4b проявил себя в качестве защитного: OR = 0,60 (ДИ 95% 0,4-0,89) с уровнем значимости $p= 0,01$.

Ассоциации полиморфных маркеров генов *ACE*, *APOB*, *APOE*, *TCF7L2*, с риском развития альбуминурии при СД2 в нашем исследовании не выявлено (табл. 3.4.2.4).

Таблица 3.4.2.4 Результаты распределения частот встречаемости аллелей и/или генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов риска развития альбуминурии у пациентов с СД2.

Аллели	«АУ+»	«АУ-»	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 128	n = 134			знач.	ДИ 95%
<i>I/D</i> гена <i>ACE</i>						
Аллель <i>I</i>	0,537	0,538	0,00	0,97	0,99	0,70 – 1,41
Аллель <i>D</i>	0,463	0,462			1,01	0,71 – 1,43
Генотип <i>II</i>	0,352	0,269	7,38	0,03	1,48	0,86 – 2,53
Генотип <i>ID</i>	0,369	0,538			0,50	0,30 – 0,83
Генотип <i>DD</i>	0,279	0,192			1,62	0,90 – 2,92
<i>I/D</i> гена <i>APOB</i>						
Аллель <i>I</i>	0,689	0,680	0,05	0,82	1,04	0,71 – 1,53
Аллель <i>D</i>	0,311	0,320			0,96	0,65 – 1,40

Аллели	«AY+»	«AY-»	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 128	n = 134			знач.	ДИ 95%
Генотип <i>I/I</i>	0,462	0,477	1,02	0,6	0,94	0,57 – 1,56
Генотип <i>I/D</i>	0,454	0,406			1,21	0,73 – 2,01
Генотип <i>D/D</i>	0,084	0,117			0,69	0,30 – 1,60
<i>rs7903146</i> гена <i>TCF7L2</i>						
Аллель <i>C</i>	0,803	0,765	1,12	0,29	1,25	0,85 – 1,91
Аллель <i>T</i>	0,197	0,235			0,80	0,52 – 1,21
Генотип <i>C/C</i>	0,646	0,575	1,39	0,5	1,35	0,82 – 2,22
Генотип <i>C/T</i>	0,315	0,381			0,75	0,45 – 1,25
Генотип <i>T/T</i>	0,039	0,045			0,12	0,26 – 2,94
<i>rs5219</i> гена <i>KCNJ11</i>						
Аллель <i>T</i>	0,567	0,556	0,07	0,79	1,05	0,74 – 1,48
Аллель <i>C</i>	0,433	0,444			0,95	0,69 – 1,35
Генотип <i>T/T</i>	0,331	0,296	0,57	0,75	1,17	0,70 – 1,98
Генотип <i>T/C</i>	0,472	0,519			0,83	0,51 – 1,35
Генотип <i>C/C</i>	0,197	0,185			1,08	0,58 – 2,00
<i>ecNOS4a/4b</i> гена <i>ecNOS4a/4b</i>						
Аллель <i>4a</i>	0,302	0,205	6,40	0,01	1,67	1,12 – 2,50
Аллель <i>4b</i>	0,698	0,795			0,60	0,40 – 0,89
Генотип <i>4a/4a</i>	0,111	0,022	9,11	0,01	5,46	1,53 – 19,48
Генотип <i>4a/4b</i>	0,381	0,366			1,07	0,65 – 1,77
Генотип <i>4b/4b</i>	0,508	0,612			0,65	0,40 – 1,07

На основании полученных данных об ассоциативных связях полиморфных маркеров генов-кандидатов с клиническими проявлениями ХБП была определена панель генетических маркеров ХБП:

- маркеры / генотипы риска – генотипы показавшие статистически значимую ассоциацию развития ХБП с отношением шансов больше 1

(OR > 1): генотип *4a/4a* маркера *ecNOS4a/4b* гена *NOS3*; генотипы *II* или *ID* маркера *I/D* гена *APOB*, генотип *TT* маркера *rs5219* гена *KCNJ11*, генотип *CC* или *CT* маркера *rs7903146* гена *TCF7L2*;

- маркеры / генотипы защитные – определены статистически значимые полиморфные маркеры генов-кандидатов, показатель отношения шансов которых был меньше единицы (OR < 1): генотип *4b/4b* маркера *ecNOS4a/4b* гена *NOS3*; генотип *DD* маркера *I/D* гена *APOB*, генотип *CC* маркера *rs5219* гена *KCNJ11*, генотип *TT* маркера *rs7903146* гена *TCF7L2*.

Кол-во генотипов риска	ОШ	ДИ 95%
Отсутствие / 0	0	
1 генотип	0,804	0,44-1,464
2 генотипа	2,3	1,269-4,510
3 генотипа	3,96	1,97-7,96
4 генотипа	15,85	1,9-131

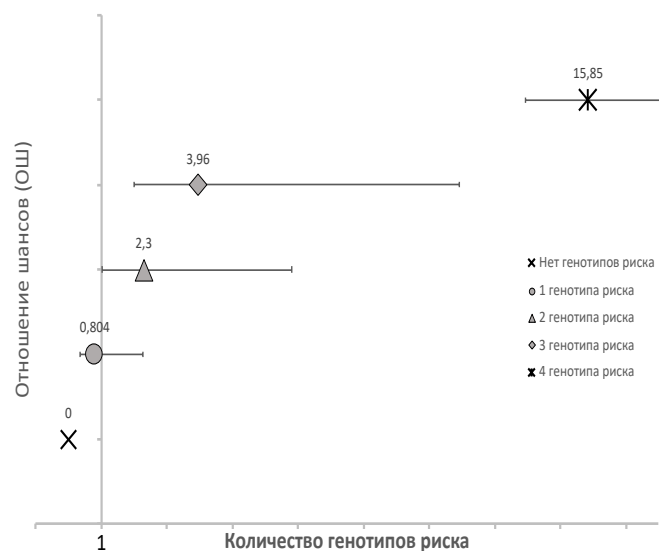


Рисунок 3.4.2.1. Риск развития ХБП (ОШ) в зависимости количества генотипов риска: *NOS3 ecNOS4a/4b (4aa)*, *APOB I/D (II+ID)*, *KCNJ11 (TT)*, *TCF7L2 (CC+CT)*.

Следующим этапом выполнен логистический регрессионный анализ риска ХБП в зависимости от комбинации носительства маркеров риска и защитных. Установлено, что при отсутствии выделенных генотипов риска, относительный риск ХБП не повышался (OR=1). Риск развития статистически значимо возрастает по мере увеличения количества генотипов риска с наибольшей кумуляцией риска у носителей предрасполагающих вариантов 4-х маркеров. Так, при наличии 1 генотипа риска в гаплотипе, риск ХБП составил ОШ=0,804 (95% ДИ 0,44-1,464, в 29%), при наличии двух любых генотипах риска ОШ =2,3 (95% ДИ 1,269-4,510, в

49%), при трёх ОШ = 3,96 (95% ДИ 1,97-7,96, в 60%), и максимальное значение ОШ = 15,85 отмечалось у носителей всех четырёх установленных генотипов риска одновременно (95% ДИ 1,9-131, в 88%) (рис. 3.4.2.1).

На рисунке 3.4.2.2. представлено графическое изображение генотипов риска и защитных детерминант в зависимости от количества пациентов с С2 и ХБП при различных сочетаниях генотипов.

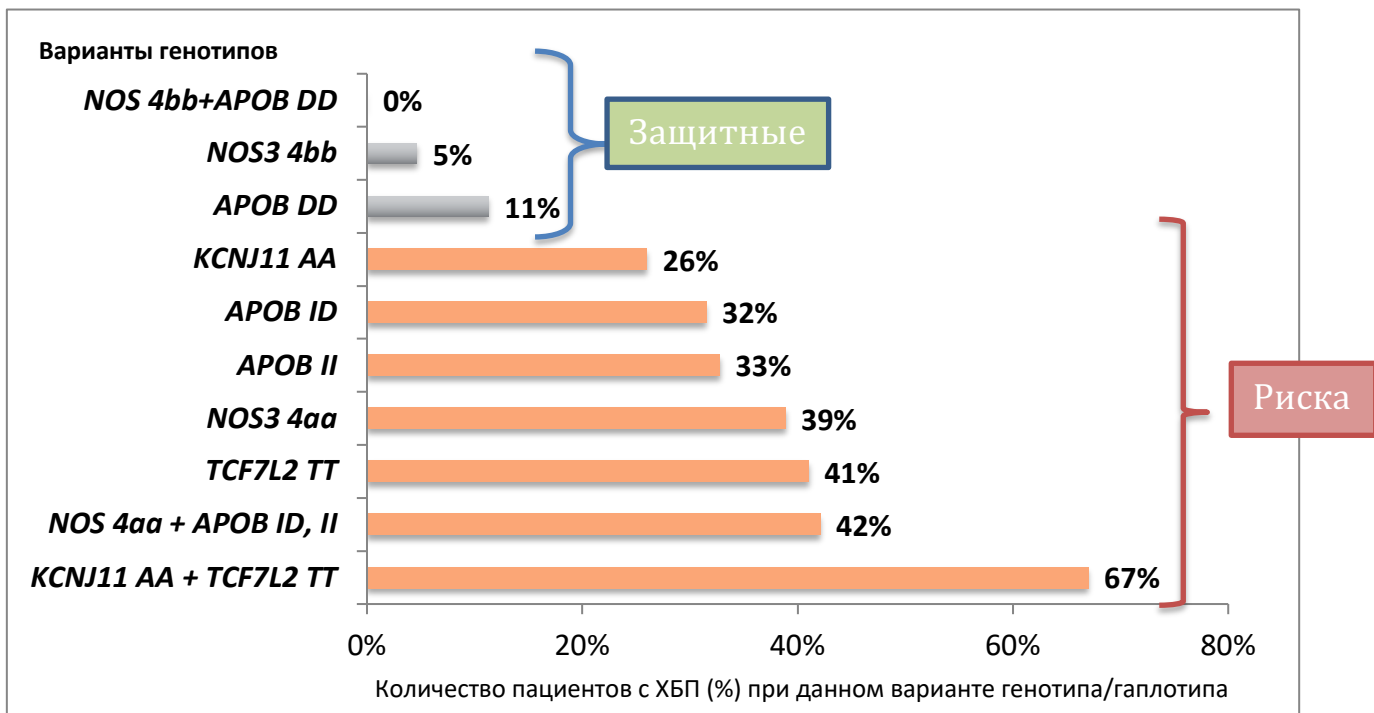


Рисунок 3.4.2.2. Риск развития ХБП в зависимости от сочетания различных генотипов.

3.4.2.2 Оценка генетических детерминант риска сочетанного развития ХБП и ССЗ

Для оценки сочетанного риска развития ХБП и ССЗ были сформированы 3 подгруппы пациентов СД2 (n=237), отобранных согласно наличию или отсутствию ССЗ и ХБП: с отсутствием обоих осложнений «ХБП-ССЗ-» (n = 97), с наличием обоих осложнений «ХБП+ССЗ+» (n=22) и с наличием ССЗ в отсутствие поражения почек «ХБП-ССЗ+» (n= 114).

Такое разделение было сделано с целью выделения групп с максимальным сердечно-сосудистым риском, поскольку ХБП признана эквивалентом ИБС в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых исходов.

Указание на «ССЗ+» обозначало включение больных СД2 с наличием ССЗ (ИБС, ИМ, ОНМК, периферическим атеросклерозом со стенозом > 50% любого сосудистого бассейна). Исследованы 7 полиморфных маркеров: маркёры *Pro12Ala* гена *PPARG2* (ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма 2), *G(-308)A* и *G(-238)A* гена *TNF-α* (ген фактора некроза опухоли α), *E2/E3/E4* гена *APOE* (ген аполипопротеина E), *I/D* гена *ACE* (ген ангиотензинпревращающего фермента), *C-514T* гена *LIPC* (ген печеночной липазы), *Val174 Ala* гена *SLCO1B1* (ген полипептида С).

Группы «ССЗ+ХБП+», «ССЗ-ХБП-» и «ССЗ+ХБП-» были сопоставимы по основным клиническим показателям (таблица 3.4.2.5). Отличия групп определялись изначально заданными параметрами: длительностью СД2, наличием ССЗ и ХБП, описанными в разделе «материалы и методы».

Таблица 3.4.2.5. Клиническая характеристика групп с наличием и отсутствием ССЗ и ХБП при СД2.

Клинические параметры	233 пациента с СД2			
	ХБП+ССЗ+ (n=22)	ХБП-ССЗ- (n=97)	ХБП-ССЗ+ (n= 114)	P
Пол (мужчины/женщины) %	32/68	25/75	31/69	н/д1
ИМТ, кг/м2	32,0 [25,7; 34,4]	29,7 [24,9; 33,9]	31,4 [26,9; 35,9]	н/д
Возраст, лет	63,5 [62,3; 71,0]	67,0 [61,0; 75,0]	61,5 [53,0; 69,5]	н/д
Продолжительность СД2, лет	8,0 [2,0; 10,0]	20,0 [15,0; 24,0]	6,0 [3,0; 10,0]	<0,05
Наследственность по СД2, %	38,4	35,1	33,3	н/д
Статус курения, %	20,4	18,8	22,1	н/д
НbA1c, %	8,0 [7,3; 9,5]	8,2 [7,5; 9,2]	7,8 [7,2; 9,2]	н/д
Уровень гемоглобина, г/л	129 [120; 143]	135 [126; 143]	131 [119; 147]	н/д
Уровень холестерина, ммоль/л	5,78 [4,36; 6,20]	5,59 [4,36; 6,19]	6,07 [4,40; 6,60]	н/д
Уровень ЛПНП, ммоль/л	3,96 [3,30; 4,60]	4,21 [3,38; 4,71]	4,14 [2,44; 4,62]	н/д
Уровень ТГ, ммоль/л	1,90 [1,35; 2,30]	1,73 [1,28; 2,28]	1,87 [1,50; 2,27]	н/д
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,89; 1,33]	1,17 [0,90; 1,43]	1,13 [0,98; 1,15]	н/д
Наследственность по ССЗ, %	26,0	20	33,5	н/д

Клинические параметры	233 пациента с СД2			
	ХБП+ССЗ+ (n=22)	ХБП-ССЗ- (n=97)	ХБП-ССЗ+ (n= 114)	P
Наличие артериальной гипертензии (АГ), %	88,4	83,3	86,5	н/д
Длительность АГ, лет	7 [2; 15]	10 [3; 19]	4 [3; 17]	н/д
САД, мм рт ст.	146 [140; 155]	140 [130; 145]	140 [130; 150]	н/д
ДАД, мм рт ст.	81 [75; 92]	80 [78; 90]	80 [80; 90]	н/д
Терапия препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), %	77,9	70,3	74,1	н/д
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м2	44 [34; 59]	102 [78; 132]	106 [81; 125]	<0,05

н/д—нет статистически значимых различий, $p \geq 0,05$. Количественные данные представлены в виде Me [Q1; Q3], качественные в виде относительных частот (%)

При анализе распределения аллелей и генотипов из 7-ми исследованных полиморфных генетических маркеров достоверные различия между группами показал маркер *G(308)A* гена *TNF- α* : в группе «ХБП-, ССЗ-» отмечалось статистически значимо более высокая частота аллеля *G* и генотипа *GG*, в группе «ССЗ+ХБП+» - накопление аллеля *A* и генотипа *GA*.

Таким образом, носительство аллеля *G* и генотипа *GG* оказывало протективное влияние на риск сочетанного развития ССЗ и ХБП: OR=0,35; ДИ 95% (0,10-0,89), $p=0,02$ и OR=0,29; ДИ 95% (0,10-0,89), $p=0,02$, соответственно. В свою очередь, носительство аллеля *A* и генотипа *GA* повышало риск развития нефрокардиального синдрома с OR=2,88 и OR=1,77, соответственно (рис. 3.4.2.3.).

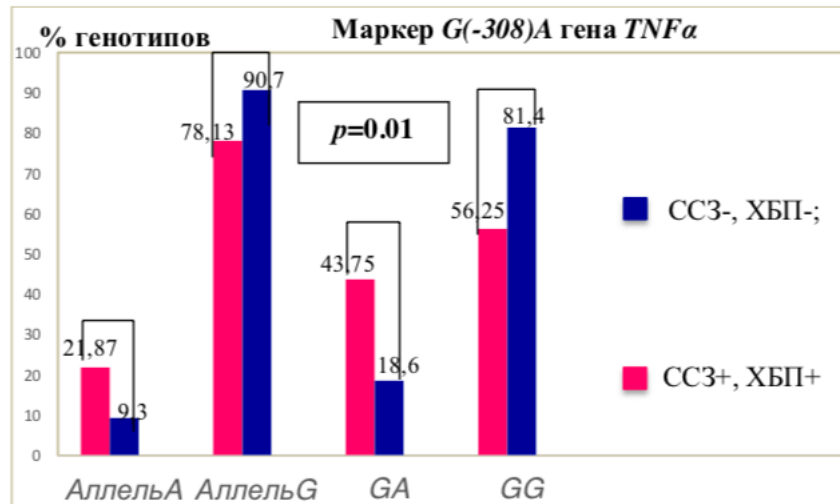


Рисунок 3.4.2.3. Распределение маркера *G(-308)A* гена *TNF-α* в группах с наличием ХБП, ССЗ и без осложнений

Ассоциации риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, ОНМК, периферического атеросклероза сосудов) у пациентов с СД2 с полиморфизмом генов, кодирующих факторы развития атеросклероза, выявлено не было, что может указывать на большее значение в развитии ССЗ негенетических факторов риска.

Установлено, что риск сочетанного развития ССЗ и ХБП у больных СД2 ассоциирован с полиморфизмом *G(-308)A* гена *TNF-α*.

Известно, что ген *TNF-α* кодирует один из самых мощных цитокинов, индуцирующих процессы воспаления органов и тканей, в том числе сосудистой стенки. По данным литературы, полиморфизм данного гена ассоциирован с повышением концентрации провоспалительного цитокина *TNF-α* в крови, что может способствовать более выраженному повреждению сосудистого русла,

Опираясь на указанные сведения, можно предполагать, что полученная ассоциация отражает значимое участие процессов воспаления в генезе нефрокардиального синдрома.

3.5 Протеомные биомаркеры развития ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа

3.5.1. Одномоментное исследование протеомных маркеров поражения почек

3.5.1.1. При СД 1 типа

Клиническая характеристика групп при СД1

В одномоментное исследование протеомных маркеров поражения почек было включено 105 пациентов с СД1, распределённых по уровню экскреции альбумина на 3 группы: А1, А2, А3. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 3.5.1. Пациенты с СД и группы здорового контроля были сопоставимы по полу и основным клиническим параметрам, влияющим на функцию почек (ИМТ, АД, HbA1c).

Таблица 3.5.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в протеомный анализ при СД1, (МЕ [25;75], %).

Параметры	контроль (n=37)	A1 (n=42)	A2 (n=43)	A3 (n=20)	p
Пол (м/ж)	16/21	21/21	19/25	9/10	0,29*
Возраст, лет	32 [28; 38]	29 [24; 42]	32 [26; 41]	30 [28; 33]	0,06
ИМТ, кг/м ²	23 [22; 26]	23 [22; 26]	23 [21; 26]	22[19; 25]	0,35
Длительность СД, лет	-	14 [10; 22]	18[11; 25]	20[17; 27]	0,05 ^b
САД, мм рт ст.	110 [105; 120]	120 [117; 132]	120 [115; 130]	120 [110; 130]	0,29
ДАД, мм рт ст.	68[60; 70]	80[70; 80]	80[70; 80]	75[70; 80]	0,83
Гликированный гемоглобин (HbA1c) %	4,4 [5,1; 5,6]	8,6 [7,5; 9,6]	8,5[7,6; 9,7]	8,1[7,5; 9,4]	0,14 ^b
Мочевая кислота, мкмоль/л	316 [230; 364]	272[247; 304]	273[241; 316]	337[310; 453]	0,02 ^d
Холестерин, ммоль/л	5,1 [4,3; 6,1]	4,7[4,1; 5,6]	4,9[3,9; 5,6]	5,5[4,2; 6,8]	0,3 ^a
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,0[2,6; 5,56]	3,0 [2,4; 5,0]	2,7 [2,2; 4,9]	3,5 [2,3; 5,8]	0,06 ^a
Триглицериды, ммоль/л	0,84 [0,57;1,72]	0,92 [0,79;1,41]	0,9 [0,68; 1,71]	1,06 [0,81; 1,41]	0,82

Параметры	контроль (n=37)	A1 (n=42)	A2 (n=43)	A3 (n=20)	p
Креатинин, мкмоль/л	69,5[69; 74]	72[64; 82]	72[62; 85]	117[74; 222]	0,001 ^d
СКФ (СКД ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	103[97; 110]	107[96; 120]	107[81; 119]	44[35; 80]	0,004 ^d
Альбумин мочи, мг/л	6 [2; 10]	10[5; 14]	35[27; 47]	829[454;177 5]	0,001 ^c 0,001 ^d

*- критерий χ^2 -квадрат; а - сравнение группы СД и здорового контроля, b - межгрупповые сравнения в группе СД, с - попарное сравнение групп А1 и А2, d- сравнение групп А2 и А3

Уровень биомаркеров повреждения почек при СД1

Уровень мочевых и плазменных биомаркеров повреждения почек в группе здорового контроля и у пациентов с СД1 на разных стадиях ХБП (А1-3) представлены в таблице 3.5.2.

Таблица 3.5.2. Уровень мочевых и плазменных биомаркеров повреждения почек в группе здорового контроля и пациентов с СД1 на разных стадиях ХБП по уровню АУ (Ме [Q1;Q3], %)

Параметр	Контроль (n=37)	A1 (n=42)	A2 (n=43)	A3 (n=20)	p
Мочевые биомаркеры					
Уромодулин/креатинин, мг/ммоль	421,2 [324,6;497,0]	209,1 [72,2;340,4]	181,0 [66,9;333,6]	154,3 [117,2;217,3]	0,001* 0,04 ^a 0,06 ^b 0,03 ^c
Нефрин/креатинин, нг/ммоль	0,003 [0,002;0,007]	0,11 [0,08;0,21]	0,06 [0,03;0,09]	0,11 [0,07;0,26]	0,01* 0,04 ^a 0,03 ^b 0,02 ^c
Подоцин/креатинин, нг/ммоль	0,007 [0,002;0,008]	0,39 [0,11;0,69]	0,25 [0,11;0,67]	0,67 [0,11;0,99]	0,03* 0,001 ^a 0,02 ^b 0,004 ^c
Коллаген IV типа/креатинин, нг/ммоль	0,03 [0,01;0,039]	0,51 [0,04;1,30]	1,35 [0,12;4,70]	3,12 [1,08;6,90]	0,001* 0,02 ^a 0,04 ^b 0,02 ^c
NGAL/креатинин, нг/ммоль	1,21 [0,08;6,61]	1,58 [0,15;10,21]	3,17 [0,06;37,53]	9,36 [0,65;26,98]	0,007* 0,08 ^a 0,04 ^b 0,009 ^c

Параметр	Контроль (n=37)	A1 (n=42)	A2 (n=43)	A3 (n=20)	p
КИМ-1 /креатинин, нг/ммоль	116,4 [27,6;235,7]	141,7 [10,5;528,5]	146,7 [19,5;578,4]	209,8 [64,8;429,7]	0,25* 0,83 ^a 0,61 ^b 0,06 ^c
Цистатин С/креатинин, нг/ммоль	0,97 [0,19;2,24]	1,27 [0,53;4,93]	1,48 [0,14,1;4,33]	13,04 [1,33;38,98]	0,002* 0,04 ^a 0,05 ^b 0,001 ^c
Плазменные биомаркеры					
NGAL, нг/мл	23,66 [20,04;47,18]	25,9 [20,5;33,4]	47,3 [22,9;33,8]	52,8 [35,4;63,8]	0,006* 0,09 ^a 0,1 ^b 0,02 ^c
КИМ-1, мг/л	0,46 [0,06;2,07]	0,57 [0,03;2,11]	0,88 [0,04;5,66]	0,79 [0,02;8,33]	0,80*
VEFF, нг/мл	51,63 [8,10;156,63]	62,78 [9,3;220,95]	63,62 [8,72;279,4]	84,86 [17,25;238,2]	0,89*
Цистатин С, мг/л	0,73 [0,65;0,80]	1,45 [0,63;2,90]	1,36 [0,44;3,77]	3,73 [1,31;4,54]	0,04* 0,004 ^a 0,07 ^b 0,03 ^c
Остеопонтин, нг/мл	58,3 [40,7;64,1]	104,6 [44,4;281,5]	117,4 [44,0;266,3]	149,5 [68,8;213,6]	0,001* 0,03 ^a 0,06 ^b 0,003 ^c

*- критерий χ^2 -квадрат; а - сравнение группы СД и здорового контроля, b - межгрупповые сравнения в группе СД, с - попарное сравнение групп А1 и А2, d - сравнение групп А2 и А3

Графическое изображение уровня мочевых биомаркеров при статистически значимых различиях с группой здорового контроля у пациентов с СД1 на стадии А1 представлены на рисунках 3.5.1-5, плазменных биомаркеров - на рисунках 3.5.6 и 3.5.7.

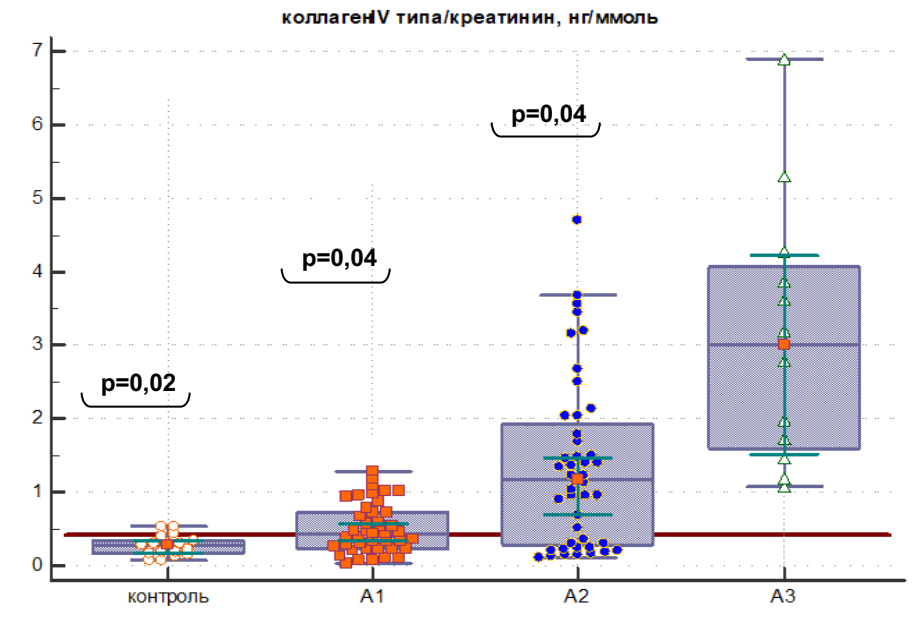


Рисунок 3.5.1. Уровень экскреции коллагена IV типа/креатинин при различных уровнях АУ (А1-А3) у пациентов с СД1

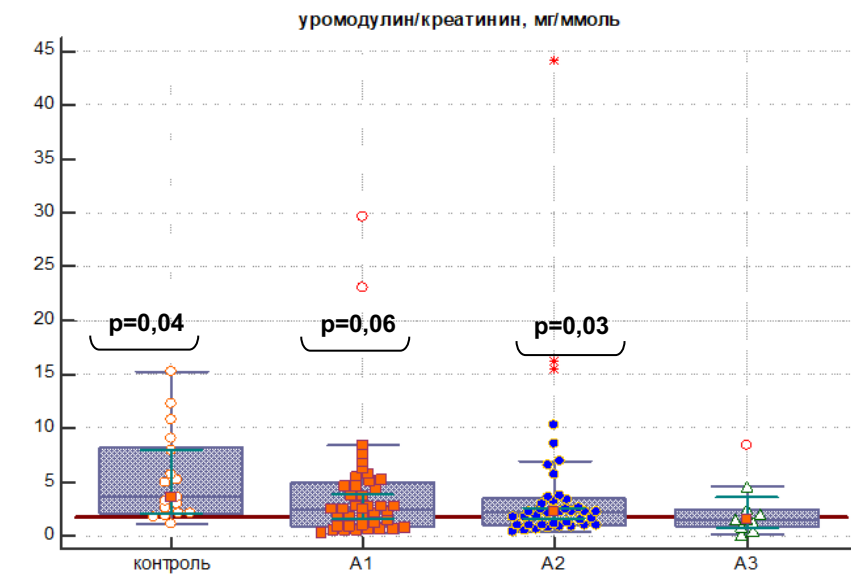


Рисунок 3.5.2. Уровень экскреции уромодулин/креатинин при различных уровнях АУ (А1-А3) у пациентов с СД1.

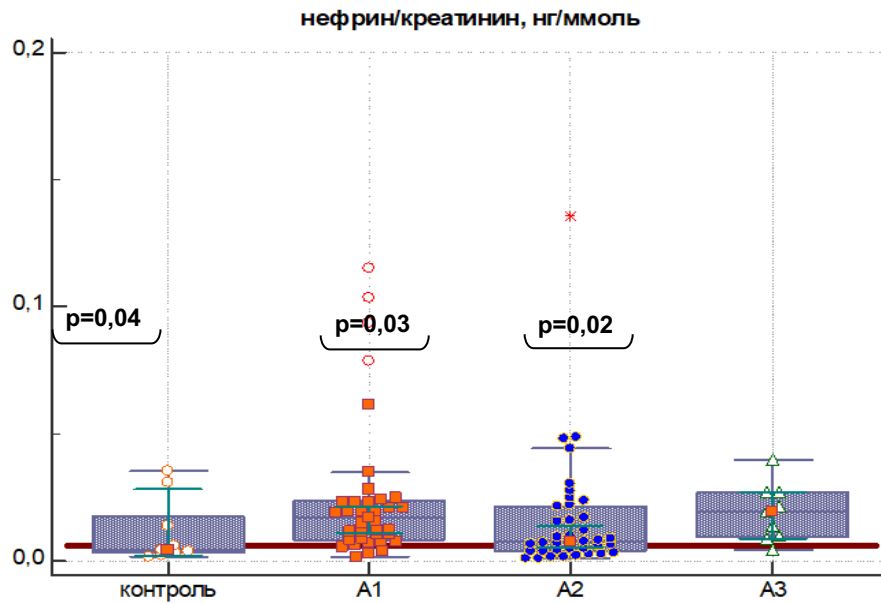


Рисунок 3.5.3. Уровень экскреции нефрин/креатинин при различных уровнях АУ (А1-А3) у пациентов с СД1.

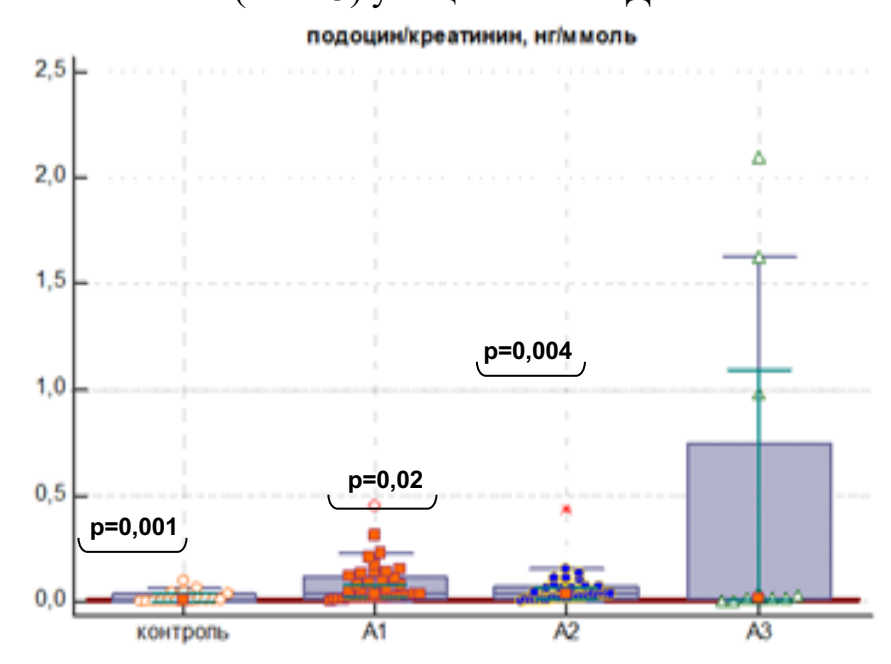


Рисунок 3.5.4. Уровень экскреции подоцин/креатинин при различных уровнях АУ (А1-А3) у пациентов с СД1.

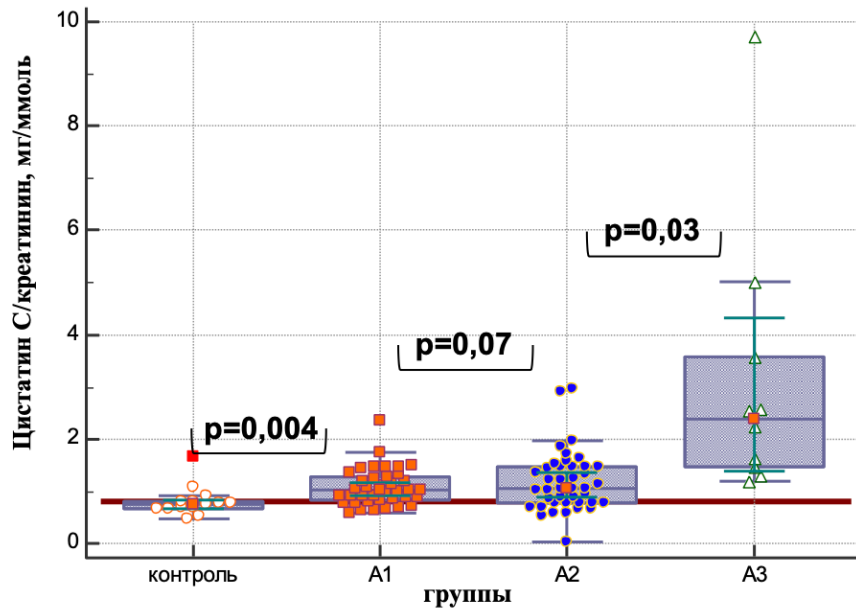


Рисунок 3.5.5. Уровень экскреции Цистатина С/креатинин при различных уровнях АУ (А1-А3) у пациентов с СД1.

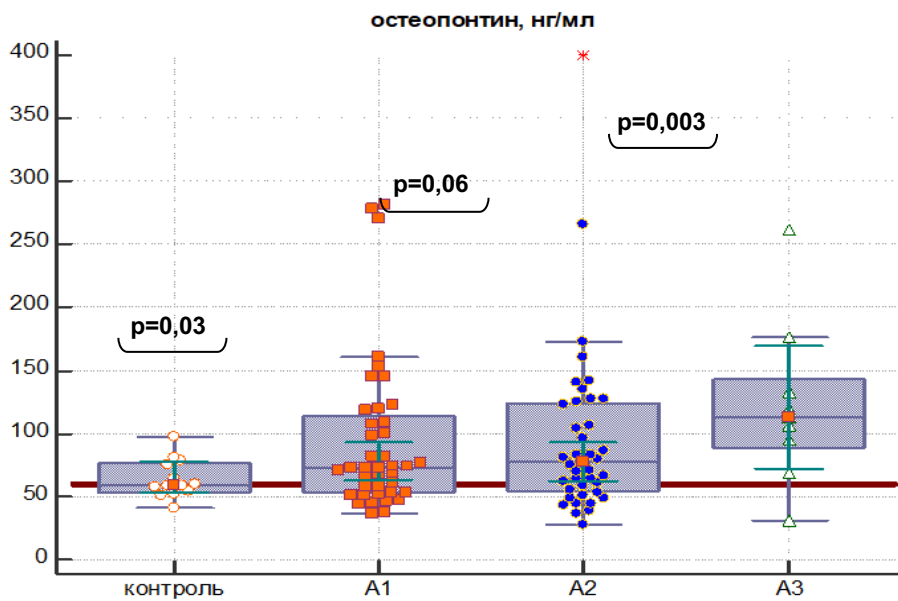


Рисунок 3.5.6. Уровень остеопонтина плазмы крови при различных уровнях АУ (А1-А3) у пациентов с СД1.

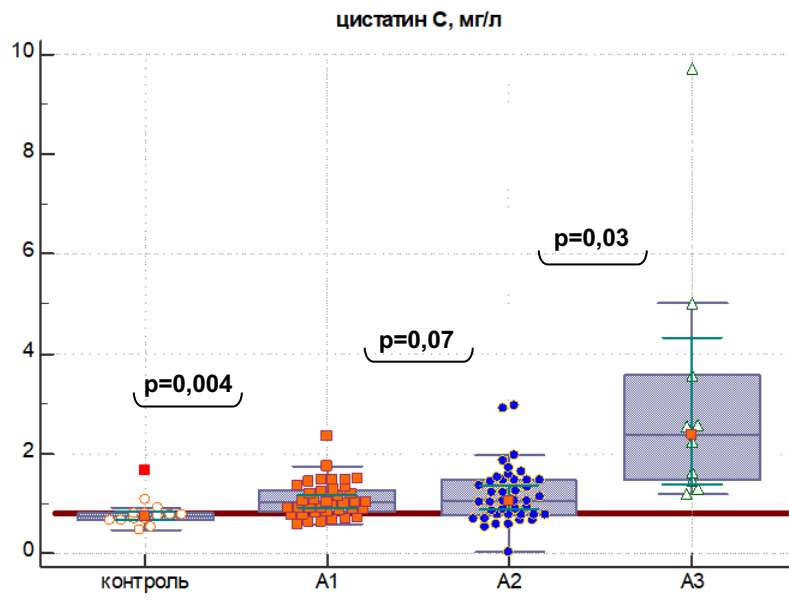


Рисунок 3.5.7. Уровень цистатина С плазмы крови при различных уровнях АУ (А1-А3) у пациентов с СД1.

Таким образом, у пациентов с СД1 на стадии А1 статистически значимые различия с группой здорового контроля показали следующие маркеры: мочевые (коллаген IV типа, нефрин, подоцин, уромодулин, цистатин С), плазменные (цистатин С и остеопонтин).

Маркер тубулярной дисфункции (NGAL) у пациентов с СД1 не показал статистически значимых различий в группе А1 по сравнению с группой контроля, при этом его уровень был выше во всех диабетических группах с максимальными значениями в группе А3, что свидетельствует о присоединении тубулярных нарушений к клубочковой дисфункции при СД1 по мере прогрессирования ХБП. При анализе уровня КИМ-1 статистически значимых меж- и внутригрупповых различий выявлено не было.

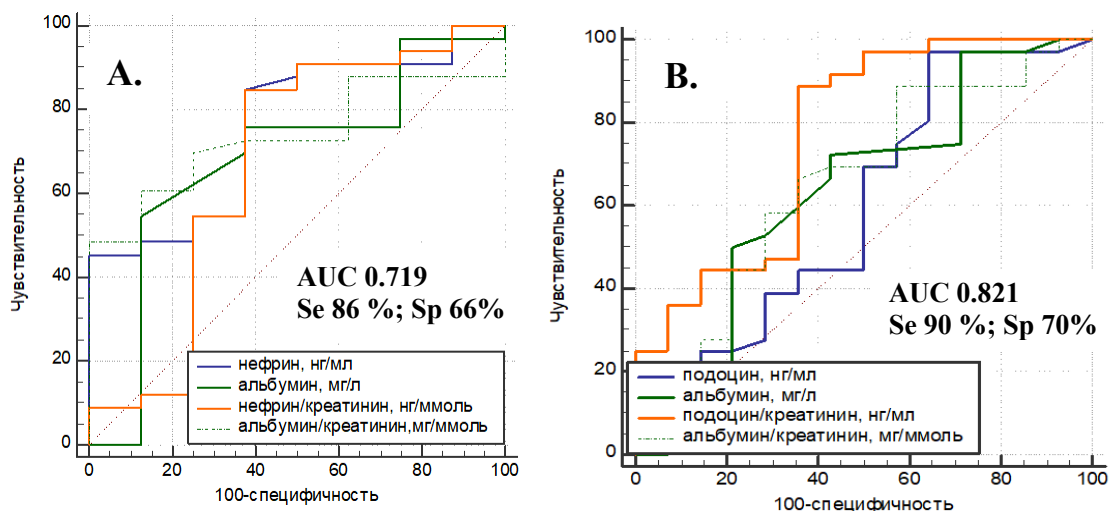
Согласно алгоритму диагностического поиска панели биомаркеров, представленному в разделе «Материалы и методы» (рис. 2.7.2), далее проводился корреляционный анализ статистически значимых биомаркеров с традиционными диагностическими критериями ХБП (АУ и СКФ).

При ранговом корреляционном анализе установлены следующие значимые корреляционные связи между протеомными маркерами и показателями функционального состояния почек:

- уровнем экскреции коллагена IV типа и креатинином крови ($r=0,4$; $p=0,003$), АУ ($r=0,45$; $p=0,01$), СКФ ($r=-0,55$; $p<0,001$).
- уровнем экскреции уромодулина и СКФ ($r=0,49$; $p=0,05$) и уровнем креатинина крови ($r=-0,33$; $p=0,05$);
- уровнем экскреции нефрина и АУ ($r=0,3$, $p=0,02$);
- уровнем экскреции подоцина и СКФ ($r=0,41$, $p=0,008$), и креатинином крови ($r=-0,44$, $p=0,04$);
- уровнем экскреции цистатина С с СКФ ($r=-0,45$, $p=0,01$);
- уровнем остеопонтин плазмы и креатинином крови ($r=0,25$, $p=0,01$);
- уровнем цистатина С плазмы и креатинином крови ($r=0,50$, $p<0,001$), и СКФ ($r=-0,50$, $p<0,001$).

Диагностическая значимость исследуемых биомаркеров при СД1

Для оценки диагностической значимости биомаркеров был проведён ROC-анализ, показавший более высокие значения ДЧ и ДС по сравнению со стандартным исследованием АУ и соотношения А/К мочи для двух мочевых биомаркеров: нефрин, подоцин и двух плазменных биомаркеров: остеопонтин, цистатин С. Отрезная точка выбиралась по критерию Юдена, в соответствии с максимальной суммой значений ДС и ДЧ. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 3.5.8.



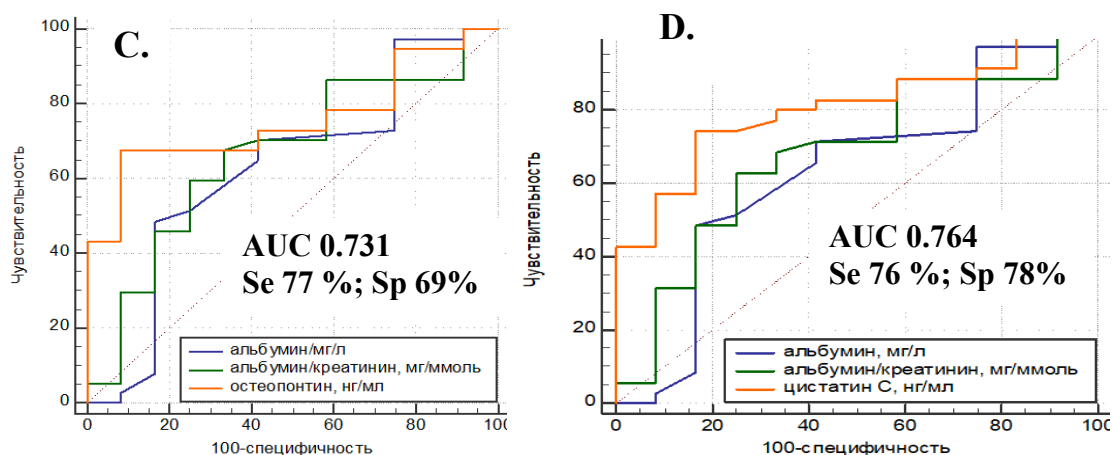


Рисунок 3.5.8. Данные ROC-анализа у пациентов с СД1 **А.** Нефрин в моче. **В.** Подоцин в моче. **С.** Остеопонтин плазмы. **Д.** Цистатин С плазмы.

Пороговые значения отрезных точек (cut-off) для диагностического уровня биомаркеров представлены в таблице 3.5.3.

Таблица 3.5.3. Значения оптимальных отрезных точек (cut-off) мочевых и плазменных биомаркеров ХБП показавших статистические значимые различия, в группе А1 и группе здорового контроля у больных с СД1.

Биомаркер	Отрезная точка	индекс Юдена
Подоцин/креатинин, нг/мл	>0,009	0,605
Нефрин/креатинин, нг/мл	>0,006	0,523
Остеопонтин плазмы, нг/мл	>64,4	0,467
Цистатин С плазмы, нг/мл	>0,8	0,548

Таким образом, определена панель наиболее чувствительных по сравнению с АУ биомаркеров (нефрин, подоцин, цистатин С, остеопонтин) для доклинической диагностики ХБП, встречающаяся у 40,4% пациентов с СД1 на нормоальбуминурической стадии (рис. 3.5.9).

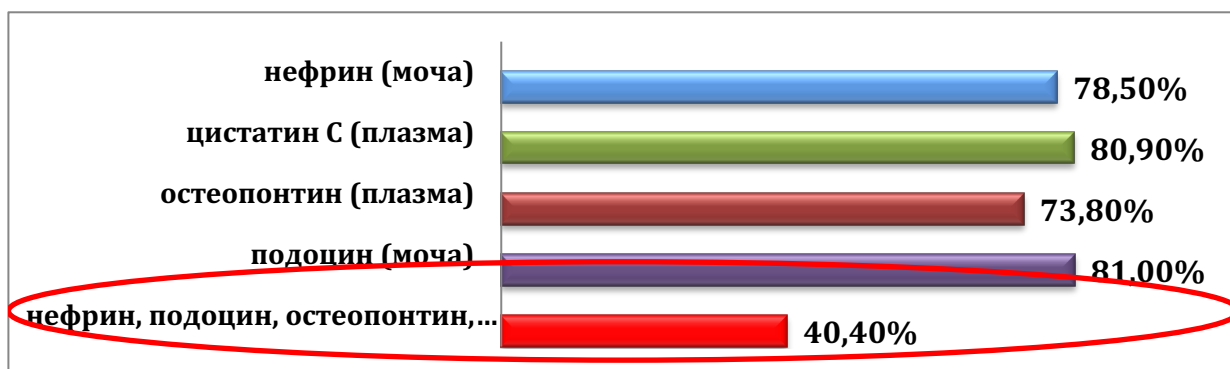


Рисунок 3.5.9. Частота встречаемости панели биомаркеров ХБП в группе А1 у пациентов с СД1.

3.5.1.2 При СД 2 типа

Клиническая характеристика групп при СД2

В одномоментное исследование протеомных маркеров поражения почек было включено 96 пациентов с СД2, распределённых по уровню экскреции альбумина на 3 группы: А1, А2, А3, аналогично исследованию при СД1. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 3.5.4. Пациенты группы А1-3 были сопоставимы по основным клиническим параметрам: возрасту, ИМТ, НбА1с.

Таблица 3.5.4. Клиническая характеристика пациентов, включенных в протеомный анализ при СД2 (МЕ [25;75], %).

Параметр	Контроль (n=40)	А1 (n=54)	А2 (n=26)	А3 (n=16)	р
Возраст, лет	61,97 [54,86; 69]	64,0 [53,0; 69]	64,2 [54,8; 68,8]	63,9[61,2; 67,7]	нд* нд ^Δ
Длительность СД2, лет	-	10,51 [4,5; 14,5]	11,0 [5,00; 16,5]	18,5 [12,5; 22,0]	нд** 0,034 ***
НбА1с, %	5,60 [5,3; 5,9]	8,2 [7,0; 9,4]	8,9 [7,9; 9,8]	8,50[7,7; 9,35]	нд*
ИМТ, кг/м ²	29,9 [27,84; 33,99]	31,75 [27,76; 35,56]	31,79 [28,94; 41,49]	32,73 [28,87; 36,57]	нд* нд ^Δ
САД, мм рт ст.	120 [117; 125]	130[130;145]	135[127; 147]	142 [130; 155]	нд*
ДАД, мм рт ст.	80 [77; 82]	80 [76; 90]	80 [80; 90]	80 [80; 90]	нд *
ХС, ммоль/л	6,80 [5,90; 7,10]	5,34 [4,5; 6,73]	5,28 [4,4; 6,40]	5,05 [4,1; 5,79]	нд*
ТГ, ммоль/л	1,40 [0,80; 2,00]	2,0[1,27; 2,36]	2,3[1,53; 3,19]	2,28 [1,6; 4,01]	нд*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,30 [3,70; 5,00]	3,32 [2,48; 4,0]	3,10 [2,4; 4,20]	2,91[2,50; 3,5]	нд*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,57 [1,20; 1,72]	1,08 [0,97; 1,3]	1,29 [1,0; 1,41]	0,99 [0,87; 1,5]	нд*
Мочевая кислота, мкмоль/л	338 [281; 406]	343 [283; 404]	371 [278; 434]	433 [365; 471]	нд*
Креатинин, мкмоль/л	71,8 [65,6; 75,4]	69,8 [61; 76,4]	77 [67;109]	102[72; 136]	нд** нд*** нд ^Δ
СКФ(ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	89 [79; 97]	89,5[75; 98]	72,5 [60; 94]	58 [43; 93]	нд** нд*** нд ^Δ
Альбуминурия, мг/л	6,0 [4,00;11,00]	9,0 [6,0; 12,0]	31 [22,5; 44,5]	327 [232; 650]	0,021** 0,001*** нд ^Δ

Параметр	Контроль (n=40)	A1 (n=54)	A2 (n=26)	A3 (n=16)	p
Альбумин/креатинин , мг/ммоль	0,72 [0,46; 1,25]	1,25 [0,8; 1,77]	3,56 [2,1; 6,1]	65 [41; 95,8]	0,027** <0,001*** нд ^Δ

^Δ при сравнении группы контроля и А1.

*сравнение количественных данных в трех группах у пациентов с СД2

** Сравнение между группами А1-А2

*** Сравнение между группами А2-А3

В связи с многофакторностью течения СД2 для данного раздела исследования представлена таблица с характеристикой сопутствующих заболеваний и структурой сахароснижающей терапией пациентов, включенных в одномоментную часть исследования (табл. 3.5.5.).

Таблица 3.5.5. Характеристика сопутствующих заболеваний и ССТ у пациентов с СД2, включенных в одномоментную часть протеомного исследования.

Сопутствующие заболевания	n = 96 (%)
Артериальная гипертония, %	82 (85,4%)
Ишемическая болезнь сердца, %	36 (37,5%)
Инфаркт миокарда, %	12 (12,5%)
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	2 (1,8%)
Дислипидемия, %	92 (95,8%)
Хроническая мочевиная инфекция, %	12 (12,5%)
Гиперурикемия, %	46 (47,9%)
Сахароснижающая терапия	
ПССП	39 (40,9%)
Метформин - монотерапия	20 (20,5%)
СМ + Метформин	20 (20,5%)
Инсулинотерапия всего	57 (59,1%)
Инсулин - монотерапия	11 (11,4%)
Инсулин + Метформин/СМ	46 (47,7%)
Сопутствующая терапия	
Статины	92(95,8%)
Аспирин	76(79,2%)
иАПФ	59(61,5%)
БРА	24(25,0%)

Уровень биомаркеров повреждения почек при СД2

Значения уровней мочевых и плазменных биомаркеров повреждения почек в группе здорового контроля и пациентов с СД2 на разных стадиях ХБП (А1-3) представлены в таблице 3.5.6.

Таблица 3.5.6. Уровень мочевых и плазменных биомаркеров повреждения почек в группе здорового контроля и пациентов с СД2 на разных стадиях ХБП по уровню АУ (Ме [Q1;Q3], %).

Параметр	Контроль (n=40)	A1 (n=54)	A2 (n=26)	A3 (n=16)	p
Мочевые биомаркеры					
Нефрин/креатинин, нг/ммоль	0,02 [0,00;0,03]	0,07 [0,03;0,19]	0,13 [0,05;0,19]	0,04 [0,02;0,05]	p* < 0,001 p** < 0,001 p ^Δ 0,050
NGAL /креатинин, нг/ммоль	0,12 [0,06;0,20]	0,39 [0,21;0,76]	0,74 [0,39;1,04]	0,93 [0,51;2,49]	p* < 0,001 p** 0,002 p ^Δ < 0,001
Цистатин С/креатинин, мкг/ммоль	0,03 [0,02;0,04]	0,14 [0,08;0,21]	0,17 [0,10;0,23]	0,33 [0,20;0,60]	p* < 0,001 p** 0,001 p ^Δ < 0,001
Уромодулин /креатинин, нг/ммоль	418,8 [217,4;1247]	58,19 [154,84;526,4]	215,18 [139,5; 417,6]	252,39 [120,6;313,7]	p 0,074* p ^Δ < 0,001
Пододин/креатинин, нг/ммоль	0,04 [0,01;0,05]	0,03 [0,02;0,06]	0,08 [0,06;0,17]	0,02 [0,01;0,06]	p* 0,047
КИМ-1 / креатинин, нг/ммоль	0,07 [0,03;0,09]	0,08 [0,21;0,76]	0,15 [0,07;0,24]	0,33 [0,11;0,56]	p* < 0,001
Коллаген IV/ креатинин, нг/ммоль	0,40 [0,29;0,49]	0,30 [0,20;0,36]	0,20 [0,11;0,27]	0,55 [0,43;0,76]	p* < 0,001
Плазменные биомаркеры					
Цистатин С, мг/л	0,77 [0,69;0,99]	1,06 [0,91;1,32]	1,17 [1,00;1,75]	1,19 [1,12;1,64]	p* < 0,001 p** < 0,001 p ^Δ 0,050
VEGF-A, пг/мл	52,23 [22,36;68,73]	101,44 [47,71;151,61]	115,57 [69,79;240,48]	56,02 [32,85;74,95]	p* < 0,001 p** 0,015
NGAL, нг/мл	26,63 [21,87;45,63]	27,57 [20,22;36,36]	49,82 [31,47;74,57]	68,10 [32,22;198,8]	p* < 0,001
КИМ-1, нг/мл	100,80 [68,61;1029,85]	160,18 [68,81;415,14]	287,21 [187,27;636,57]	686,19 [320,22;1262,51]	p* 0,002 p** 0,999
Остеопонтин, нг/мл	59,31 [53,14;77,93]	97,43 [55,87;134,07]	81,42 [63,81;118,39]	123,71 [97,73;156,9]	p* 0,022 p** 0,065

Параметр	Контроль (n=40)	A1 (n=54)	A2 (n=26)	A3 (n=16)	p
TIMP, нг/мл	170,67 [122,69;253,85]	209,14 [156,06;304,65]	109,43 [43,77;205,25]	217,52 [99,50;294,22]	p* 0,038 p**0,892

^Δ при сравнении группы контроля и A1. *сравнение количественных данных в трех группах у пациентов с СД2. ** Сравнение между группами A1-A2. *** Сравнение между группами A2-A3.

Таким образом, у пациентов с СД2 статистически значимые различия на стадии A1 с группой здорового контроля показали следующие биомаркеры: мочевые (нефрин, NGAL, уромодулин, цистатин С) и один плазменный - цистатин С. При этом цистатин С - единственный биомаркер, показавший статистически значимые различия между группой контроля и A1 у пациентов с СД2, как в моче, так и в плазме.

Согласно алгоритму диагностического поиска панели биомаркеров, представленному в разделе «Материалы и методы» (рис. 2.7.2), далее проводился корреляционный анализ статистически значимых биомаркеров с традиционными диагностическими критериями ХБП (АУ и СКФ), аналогично исследованию при СД1.

При оценке корреляционных взаимосвязей биомаркеров поражения почек при СД2 было выявлено:

- положительная корреляционная связь АУ с уровнем экскреции нефрина ($r = 0,49$; $p < 0,01$);
- положительная корреляционная связь АУ с уровнем NGAL ($r=0,453$; $p < 0,001$);
- положительная корреляционная связь СКФ с уровнем уромодулина ($r=0,283$; $p = 0,022$);
- положительная корреляционная связь цистатина С в моче с АУ ($r = 0,301$; $p=0,007$), а также креатинином крови ($r = 0,234$; $p= 0,038$),
- цистатина С плазмы с АУ ($r = 0,338$; $p=0,002$), с соотношением А/К мочи ($r = 0,375$; $p < 0,001$), уровнем креатинина крови ($r = 0,437$; p

<0,001) и отрицательная корреляционная связь с СКФ ($r = -0,565$; $p < 0,001$).

Графики корреляционной взаимосвязи биомаркеров, отобранных на первом этапе диагностического поиска, с классическими маркерами поражения почек у пациентов с СД2 представлены на рис. 3.5.10.

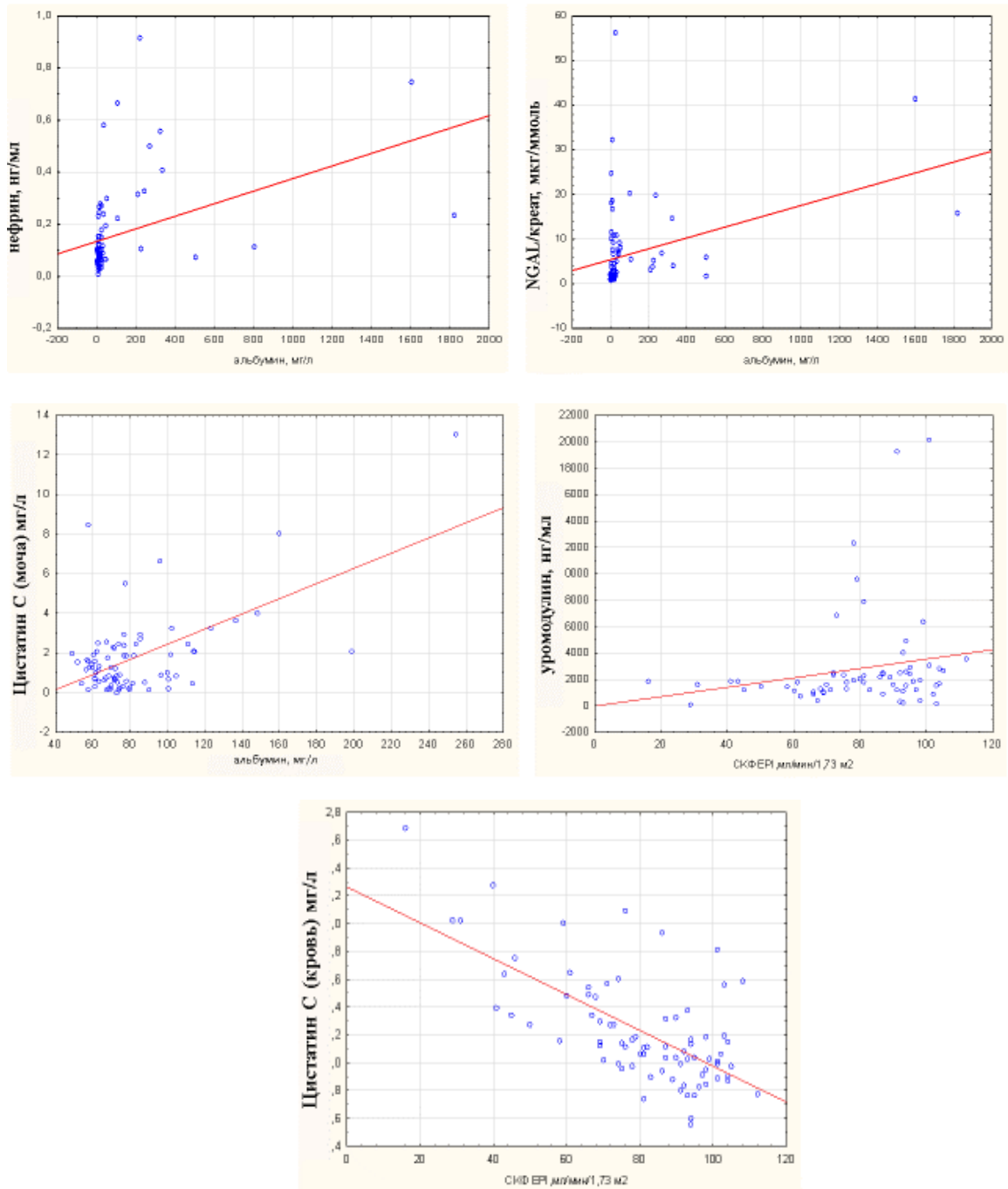


Рисунок 3.5.10. Графики корреляционной взаимосвязи биомаркеров, отобранных на первом этапе диагностического поиска, с классическими маркерами поражения почек у пациентов с СД2.

Диагностическая значимость исследуемых биомаркеров при СД2

Для оценки диагностической значимости биомаркеров был проведён ROC-анализ, показавший более высокие значения ДЧ и ДС по сравнению со стандартным исследованием АУ и соотношением А/К для 4х из 5-ти биомаркеров, отобранных на первом и втором этапах диагностического поиска. Для каждого из данных биомаркеров отрезная точка выбиралась по критерию Юдена, в соответствии с максимальной суммой значений ДС и ДЧ. Характеристики показателей ДЧ и ДС мочевых и плазменных биомаркеров ХБП при СД2 представлены в таблице 3.5.7.

Таблица 3.5.7. Сравнительная характеристика ROC-кривых мочевых и плазменных биомаркеров ДН, показавших статистические значимые различия, в группе А1 и группе здорового контроля у пациентов с СД2 по сравнению с АУ.

Биомаркер	ДЧ (%)	ДС (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	p ^Δ
NGAL/креат, нг/ммоль	85,11 (71,7 - 93,8)	75,0 (47,6 - 92,7)	90,91	63,17	0,835 (0,72-0,917)	0,1911
Уромодулин, нг/мл	72,73 (57,2 - 85,0)	63,16 (38,4 - 83,7)	82,02	50,05	0,614 (0,528-0,773)	0,6552
Нефрин, нг/мл	96 (86,3 - 99,5)	70 (45,7 - 88,1)	88,88	87,52	0,894 (0,797-0,955)	0,0034
и-цистатин С, мг/л	83,67 (70,3 - 92,7)	100,00 (73,5 - 100,0)	100	60,04	0,868 (0,757-0,941)	0,0280
Цистатин С, мг/л	91,84 (80,4 - 97,7)	57,14 (34,0 - 78,2)	83,33	75,01	0,811 (0,70-0,895)	0,0131
Альбумин, мг/л	72,00 (57,5-83,8)	52,38 (29,8 - 74,3)	78,24	44,03	0,605 (0,482-0,719)	-

PPV - положительные предсказательные значения; NPV отрицательные предсказательные значения; AUC –площадь под ROC-кривой; p^Δ - при сравнении с АУ.

Наибольшие значения ДЧ и ДС были определены у 4-х биомаркеров: NGAL, нефрин, цистатин С мочи и цистатин С плазмы. На данном этапе был исключен уромодулин, ввиду отсутствия более высокой ДЧ и ДС по сравнению с АУ. Графические данные ROC-анализа биомаркеров у пациентов с СД2 представлены на рисунке 3.5.11.

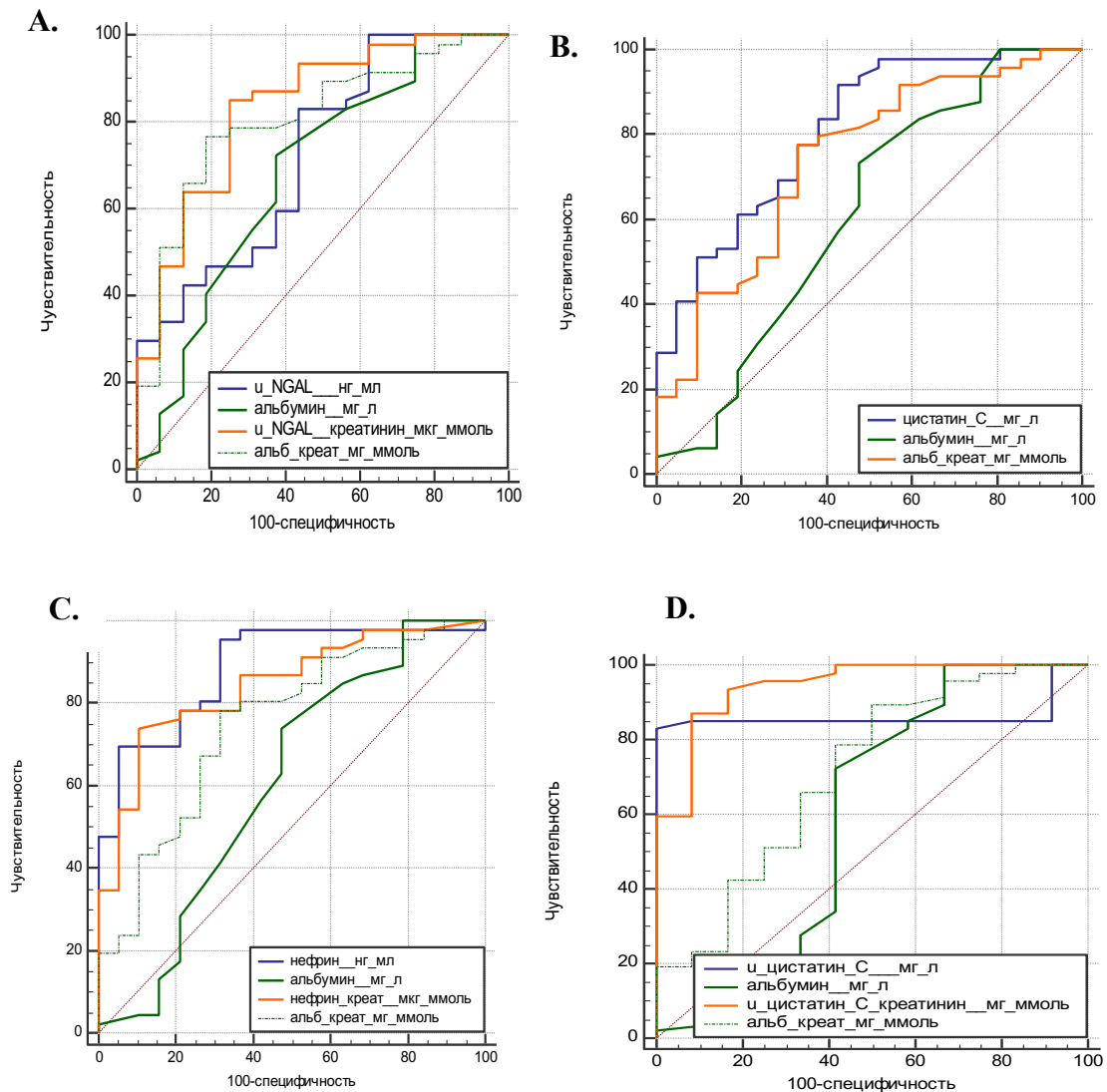


Рисунок 3.5.11. Данные ROC-анализа у пациентов с СД2
А. NGAL в моче. **В.** Цистатин С в плазме. **С.** Нефрин в моче. **Д.** Цистатин С в моче.

Пороговые значения отрезных точек (cut-off) для диагностического уровня биомаркеров представлены в таблице 3.5.8.

Таблица 3.5.8. Значения оптимальных отрезных точек (cut-off) мочевых и плазменных биомаркеров ХБП показавших статистически значимые различия, в группе А1 и группе здорового контроля у больных с СД2.

Биомаркер	Отрезная точка	индекс Юдена
NGAL/креатинин, мкг/ммоль	>0,204	0,601
Нефрин, нг/мл	>0,148	0,660
Цистатин С мочи, мг/л	>0,254	0,837
Цистатин С плазмы, мг/л	>0,775	0,4898

Таким образом, при СД2 были определены 4 биомаркера, показавших статистически значимые различия по сравнению с группой здорового контроля, более чувствительных по сравнению с АУ (нефрин, NGAL, цистатин С в плазме и моче), что позволило предложить данную панель для диагностики доклинического повреждения почек при СД2. Частота единичных маркеров варьировала от 64,7 до 82%, частота всех 4 биомаркеров в группе А1 как панели составила 26% (рис. 3.5.12). Большинство пациентов с данным набором показателей имели высокие цифры СКФ EPI >90 мл/мин/1,73 (57%), что отражает стадию гиперфилтатции, и высококонормальный уровень альбуминурии > 10 мг/л (71%).

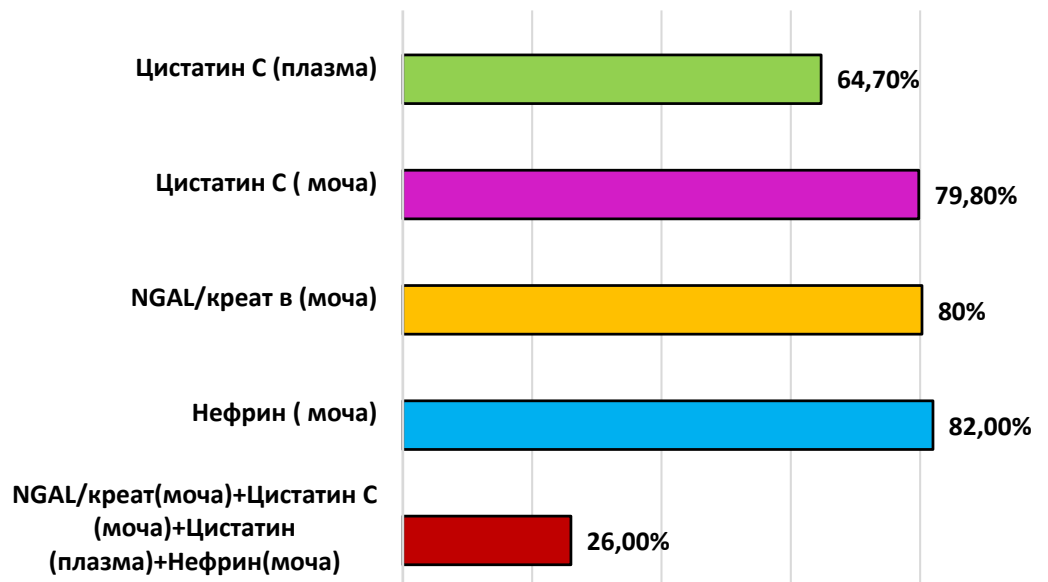


Рисунок 3.5.12. Частота встречаемости панели биомаркеров ХБП в группе А1 у пациентов с СД2.

3.5.2. Проспективное исследование протеомных маркеров поражения почек при терапии препаратами инкретинового ряда арГПП-1 при СД 1 типа, иДПП-4 при СД 2 типа

3.5.2.1. Результаты проспективного исследования при СД 1 типа

Во второй части исследования при СД1 было включено 27 пациентов из групп А1 с повышенными уровнями биомаркеров, распределённых на 2 подгруппы: интенсифицированной инсулинотерапии (n=15); инсулинотерапия совместно с ежедневными инъекциями лираглутида, арГПП-1 (n=12). На момент включения данные пациенты были сопоставимы по основным клиническим и лабораторным параметрам. Распространёнными неспецифическими явлениями за время исследования были желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота), возникавшие вовремя начала терапии, купировались самостоятельно через 2-3 недели от начала лечения.. За все время исследования никаких серьезных нежелательных побочных явления (тяжелая гипогликемия/панкреатит/снижение СКФ) зафиксировано не было. Все пациенты, включенные в исследование, завершили протокол.

Через 6 месяцев терапии уровень HbA1c, ИМТ, показатели АД между группами не различались, при этом показатели фильтрационной функции почек (креатинин, рСКФ) и АУ в каждой из групп и между группами до и после терапии статистически значимо не различались (табл. 3.5.9.).

Таблица 3.5.9. Клиническая характеристика пациентов исходно и через 6 мес. терапии при СД1.

Параметр	Группа инсулина (n=15)	Группа арГПП-1 +инсулин (n=12)	p *
ИМТ, кг/м²			
исходные данные	23 [21; 26]	27,5 [21; 38]	0,30
через 6 месяцев	23 [21; 26]	25,5 [21; 34]	0,85
p **	0,89	0,74	
САД, мм рт.ст.			
исходные данные	120 [105; 130]	120 [110; 135]	0,47
через 6 месяцев	125 [112; 132]	120 [110; 128]	0,66
p **	0,80	0,90	
ДАД, мм рт.ст.			
исходные данные	70 [70; 85]	80 [70; 90]	0,38
через 6 месяцев	80 [70; 82]	80 [75; 85]	0,88

Параметр	Группа инсулина (n=15)	Группа арГПП-1 +инсулин (n=12)	p *
p **	0,79	0,94	
НbA1c, %			
исходные данные	7,5 [6,9; 8,6]	7,9 [7,4; 8,6]	0,30
через 6 месяцев	7,6 [6,9; 9,1]	7,2 [6,9; 7,8]	0,32
p **	0,78	0,07	
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м²			
исходные данные	98 [89,2; 109,0]	106 [97,3; 107,2]	0,47
через 6 месяцев	96,5 [83,5; 115]	102 [98; 110]	0,36
p **	0,87	0,74	
Мочевая кислота, мкмоль/л			
исходные данные	324 [278; 373]	300 [274; 324]	0,54
через 6 месяцев	304 [278; 488]	271 [251; 294]	0,05
p **	0,51	0,05	
Холестерин, ммоль/л			
исходные данные	4,2 [3,9; 5,0]	4,5 [4,1; 5,0]	0,46
через 6 месяцев	4,6 [4,0; 5,0]	4,3 [4,1; 4,8]	0,62
p **	0,50	0,62	
Альбумин в моче, мг/л			
исходные данные	8,5 [5,0; 31,0]	8,0 [5,0; 36,0]	0,27
через 6 месяцев	11,0 [6,0; 39,0]	10,0 [6,0; 36,0]	0,06
p **	0,09	0,08	

Анализ динамики мочевых и плазменных биомаркеров до и через 6 месяцев терапии арГПП-1 при СД1 выявил статистически значимые различия (табл. 3.5.10) в группе терапии арГПП-1+инсулин отмечалось:

- статистически значимое снижение уровня экскреции нефрина (однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости (p=0,05),
- статистически значимое снижение остеопонтинина (p<0,001) и цистатина С (p=0,01),
- различий в уровне экскреции подоцина выявлено не было (p=0,06).

Таблица 3.5.10. Динамика мочевых и плазменных биомаркеров исходно и через 6 месяцев терапии арГПП-1 при СД1.

Параметр	Группа инсулина (n=15)	Группа арГПП-1 +инсулин (n=12)	p*
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 **	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 **	0,83	0,02	
Цистатин С, мг/л (плазма)			
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 **	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 **	0,56	0,02	

* - межгрупповые различия, ** - внутригрупповые различия.

Таким образом, добавление к инсулинотерапии арГПП-1 в среднесуточной дозе 1,2 мг/сут. в течение 6 месяцев у больных СД1 с нормоальбуминурией привело к улучшению показателей ранних биомаркеров маркеров повреждения почек в отсутствие статистически значимых различий гликемического контроля до и после терапии.

3.5.2.2. Результаты проспективного исследования при СД 2 типа

Во вторую часть исследования при СД2 были включены пациенты из группы А1 с повышенными уровнями биомаркеров, распределённые на 2 подгруппы: 26 пациентов, которым был добавлен препарат Вилдаглиптин (идПП-4) в дозе 100 мг/сутки, 24 пациента «контроля», которые продолжили предшествующую ССТ без изменения. Клиническая характеристика пациентов с СД2, включенных в проспективную часть исследования оценки нефропротективных эффектов идПП-4 представлена в 3.5.11. Исходно пациенты из двух подгрупп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, показателям липидного профиля, уровням HbA1c, АД, АУ и СКФ.

Через 6 месяцев в группе идПП-4 выявлены статистически значимые внутригрупповые различия: снижение ИМТ, САД, ХС, ТГ, ЛПНП, С-реактивного белка, при этом СКФ осталась стабильной в течение всего периода наблюдения. В то время как в контрольной группе отмечалось статистически значимое снижение СКФ в пределах ХБП С2.

Таблица 3.5.11. Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД2 исходно и через 6 месяцев терапии идПП-4

Параметр	Контроль, n=24	иДПП-4, n=26	p
Возраст (лет)			
исходные данные	64,4 [52,87;69,46]	64,0 [55,63; 69,0]	0,43
через 6 месяцев	64,9 [53,41;69,97]	64,5 [56,13; 68,59]	0,34
Длительность диабета (лет)			
исходные данные	10,8 [5,5; 14,5]	10,0 [4,9; 14,2]	0,08
через 6 месяцев	11,3 [6,1; 15,2]	10,6 [5,3; 14,9]	0,09
ИМТ(кг/м²)			
исходные данные	31,2 [29,25;35,82]	29,3 [27,73;35,3]	0,18
через 6 месяцев	31,56[29,48;37,72]	28,71[26,84;36,47]	0,16
p **	0,102	0,021	
САД (мм рт ст.)			
исходные данные	130,0 [130,0;140,0]	130,0[130,0;145,0]	0,6
через 6 месяцев	130,0 [125,0; 135,0]	130,0 [125,0; 135,0]	0,51
p **	0,065	0,016	
ДАД (мм рт ст.)			
исходные данные	80,0 [80,0;90,0]	80,0 [70,0;80,0]	0,14
через 6 месяцев	80,0 [80,0;80,0]	80,0 [80,0;80,0]	0,60
p **	0,433	0,179	
HbA1c (%)			
исходные данные	8,90 [7,9; 9,80]	8,20 [7,30;9,10]	0,07
через 6 месяцев	8,70 [7,65;10,10]	8,05 [6,70;8,70]	0,13
p **	0,295	0,402	
AУ (мг/л)			
исходные данные	12,00 [9,00; 19,00]	11,00 [6,00;19,00]	0,27
через 6 месяцев	10,00 [6,50;18,00]	6,50 [4,00;19,00]	0,13
p **	0,811	0,269	
Альбумин/креатинин, мг/ммоль			
исходные данные	2,1 [1,38; 3,1]	1,95 [1,00;2,35]	0,08
через 6 месяцев	1,88 [0,90;2,64]	1,47 [0,47;1,95]	0,092
p **	0,983	0,349	
ХС, ммоль/л			
исходные данные	5,20 [4,63;6,14]	5,00 [4,10;6,11]	0,93
через 6 месяцев	5,10 [4,60;5,52]	4,40 [3,77;5,60]	0,22
p **	0,332	0,043	
ХС ЛПНП, ммоль/л			
исходные данные	2,80 [2,45;3,73]	3,10 [2,17;3,81]	0,65

Параметр	Контроль, n=24	иДПП-4, n=26	p
через 6 месяцев	2,75 [2,60;3,45]	2,25 [1,80;3,70]	0,42
p **	0,420	0,029	
ХС ЛПВП, ммоль/л			
исходные данные	1,08 [0,98;1,30]	1,23 [0,93;1,43]	0,97
через 6 месяцев	1,14 [1,05;1,35]	1,28 [0,95;1,48]	0,94
p **	0,112	0,353	
ТГ, ммоль/л			
исходные данные	2,36 [2,06;2,97]	1,79 [1,05;2,30]	0,015
через 6 месяцев	2,10 [1,70;3,10]	1,30 [0,90;2,20]	0,02
p **	0,296	0,031	
Мочевая кислота, мкмоль/л			
исходные данные	365,0 [274,1;423,2]	318,2 [262,0;404,0]	0,33
через 6 месяцев	316,6 [297,7;420,8]	298,3 [253,0;423,7]	0,83
p **	0,102	0,055	
С-реактивный белок, мг/л			
исходные данные	2,05 [1,70; 3,50]	4,70 [2,00;8,40]	0,12
через 6 месяцев	1,66 [0,96;4,15]	2,48 [1,80;4,50]	0,49
p **	0,910	0,024	
СКФ (мл/мин/1.73 м²)			
исходные данные	91,00 [76,00;96,00]	87,00 [69,00;94,00]	0,52
через 6 месяцев	84,00 [68,00;92,00]	84,00 [69,00;93,00]	0,92
p **	0,007	0,542	

* - межгрупповые различия, ** - внутригрупповые различия.

Анализ биомаркеров исходно и через 6 месяцев терапии иДПП-4 при СД2 показал статистически значимые изменения уровней биомаркеров (табл. 3.5.12):

- статистически значимое снижение уровня нефрина (с 0,46 до 0,29 нг/мл) в группе терапии иДПП-4,
- статистически значимое снижение уровня NGAL (с 0,53 до 0,4 нг/ммоль) в группе терапии иДПП-4,
- для двух других маркеров изменения носили иной характер, увеличение уровня биомаркеров в контрольной группе (подоцин, цистатин С), в то время как в группе терапии уровень биомаркеров не

возрастал, что свидетельствует об стабилизации процессов повреждения почечных структур: статистически значимое увеличение экскреции подоцина (0,21 до 0,97 нг/мл) в контрольной группе по сравнению со стабильными показателями в группе иДПП-4; статистически значимое увеличение экскреции цистатина С (с 0,87 до 2,3 мг/л) в контрольной группе, однако при межгрупповых сравнениях, не достигавшая статистической значимости ($p=0,520$).

Таблица 3.5.12. Динамика мочевых и плазменных биомаркеров исходно и через 6 месяцев терапии иДПП-4 при СД2.

Параметр	Контроль, n=24	иДПП-4, n=26	p *
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 **	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 **	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 **	<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 **	0,795	0,002	

* - межгрупповые различия, ** - внутригрупповые различия.

Таким образом, добавление к исходной ССТ иДПП-4 (вилдаглиптин 100 мг/сутки) у пациентов СД2 в течение 6 месяцев привело к положительной динамике патологических изменений клубочковых и тубулярных биомаркеров (нефрин, NGAL, цистатин С, подоцин) без изменения уровня контроля гликемии, что свидетельствует о наличии нефропротективного эффекта у данного препарата.

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

Анализ влияния терапии препаратами группы иДПП-4 на риск развития ХБП по сравнению с препаратами группы СМ в реальной клинической практике выполнен по данным ФРСД, проанализировано 4,235 млн. записей в картах регистра, в анализ данных включено 62 500 пациентов с СД2 пациентов (с впервые назначенной терапией иДПП-4 (n=30125) или СМ (n=30125) при добавлении к исходной терапии метформином).

В точке назначения препарата иДПП-4 или СМ группы сравнения были сопоставлены методом Propensity Score Matching по следующим параметрам: возрасту, полу, длительности СД, уровню HbA1c, ИМТ.

Ретроспективно оценивалась частота развития новых случаев ХБП (рассчитывалось средняя частота осложнения /год, %) при условии сохранения непрерывности терапии, период оценки от 1 года до 5 лет. В анализе также представлены другие диабетические осложнения.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ, представлена в таблице 3.6.1. Согласно критериям включения, группы были сопоставимы по количеству участников и не различались по основным клиническим параметрам, оказывающим влияние на функцию почек. Исходный уровень СКФ также статистически значимо не различался.

Таблица 3.6.1. Клиническая характеристика пациентов на терапии иДПП-4 + мет или СМ + мет при включении в исследование.

Параметр	иДПП-4 + Мет (95%ДИ) n=30125	ПСМ + Мет (95%ДИ) n=30125	p
Доля женщин	63,2%	63,2%	>0,05
Доля мужчин	36,8%	36,8%	>0,05
Средний возраст на момент включения, лет	58,7 (58,6-58,8)	58,5 (58,3-58,7)	>0,05
Средняя длительность СД на момент включения, лет	3,6 (3,5-3,6)	3,6 (3,6-3,7)	>0,05

Параметр	иДПП-4 + Мет (95%ДИ) n=30125	ПСМ + Мет (95%ДИ) n=30125	p
НвА1с на момент включения, %	7,7 (7,68-7,72)	7,72 (7,7-7,74)	>0,05
НвА1с ≤ 7% на момент включения, %	43,1 (42,5-43,7)	41,9 (41,4-42,5)	>0,05
НвА1с ≥ 9% на момент включения, %	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 на момент включения, %	66,4 (65,9-67,0)	65,3 (64,7-65,9)	>0,05
СКФ на момент включения	83,8 (83,2-84,5)	85,7 (85,0-86,5)	>0,001

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

Клинические параметры (НвА1с и ИМТ) групп пациентов с СД2 на терапии иДПП-4+Мет или СМ+Мет в динамике через 1-5 лет непрерывной терапии представлены в таблице 3.6.2.

Таблица 3.6.2. Динамика параметров НвА1с и ИМТ на терапии иДПП-4+мет или СМ+мет в динамике

Параметр	иДПП-4 + мет (95%ДИ)	СМ + мет (95%ДИ)	p
Средний НвА1с через 1 год терапии, %	7,07 (7,04-7,09)	7,14 (7,11-7,16)	0,001
Средний НвА1с через 2 года терапии, %	7,05 (7,01-7,09)	7,12 (7,09-7,16)	0,004
Средний НвА1с через 3 года терапии, %	7,07 (7-7,14)	7,21 (7,16-7,26)	0,001
Средний НвА1с через 4 года терапии, %	7,15 (7,05-7,25)	7,24 (7,18-7,31)	>0,05
Средний НвА1с через 5 лет терапии, %	7,03 (6,89-7,17)	7,26 (7,17-7,34)	0,007
ΔНвА1с через 5 лет от начала терапии, %	-0,58 (-0,74 - -0,42)	-0,39 (-0,49 - -0,3)	>0,05
НвА1с ≤ 7% на момент окончания, %	55,3 (50,1-59,7)	46,6 (44,3-48,9)	0,001
НвА1с ≥ 9% на момент окончания, %	7,5 (5,2-9,8)	10,9 (9,5-12,3)	>0,05
Средний ИМТ через 1 год терапии, кг/м ²	32,7 (32,6-32,8)	32,6 (32,5-32,7)	>0,05
Средний ИМТ через 2 года терапии, кг/м ²	32,6 (32,4-32,8)	32,6 (32,4-32,7)	>0,05

Параметр	иДПП-4 + мет (95%ДИ)	СМ + мет (95%ДИ)	p
Средний ИМТ через 3 года терапии, кг/м ²	32,6 (32,3-32,9)	32,5 (32,3-32,7)	>0,05
Средний ИМТ через 4 года терапии, кг/м ²	32,3 (31,9-32,8)	32,5 (32,2-32,8)	>0,05
Средний ИМТ через 5 лет терапии, кг/м ²	32,2 (31,6-32,9)	32,3 (31,9-32,6)	>0,05
ИМТ > 30 на момент окончания, %	60,8 (56,3-65,3)	62,4 (58,0-66,8)	>0,05
ΔИМТ через 5 лет от начала терапии, %	-0,5 (-0,9--0,2)	-0,2 (-0,4--0,1)	>0,05

1 количество пациентов, у которых было репортирование гипогликемических эпизодов. Данные представлены в виде среднего значения и 95% ДИ (доверительный интервал).

В соответствии с критериями включения уровень HbA1c на момент начала терапии у пациентов обеих групп имел сопоставимые значения.

В группе пациентов на терапии «иДПП-4+Мет» отмечалось большее снижение HbA1c за 5 лет от начала терапии в среднем от исходного уровня, чем в группе пациентов на терапии «СМ + Мет» (0,58% и 0,39%) при этом данные различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$)

Анализ показателей ИМТ на старте терапии между группами не различался: в группе «иДПП-4+Мет» ИМТ оказался незначительно выше, чем в группе «СМ + Мет» (33,0 кг/м² и 32,9 кг/м²). В динамике ИМТ в группе «иДПП-4+Мет» снизился на 0,5 кг/м², а в группе «СМ + Мет» - на 0,2 кг/м². (табл. 3.6.2.), аналогично дельте изменения HbA1c без достижения статистической значимости ($p>0,05$)

Показатели частоты диабетических осложнений на терапии «иДПП-4+Мет» или «СМ + Мет» при включении в исследование представлены в табл. 3.6.3. Ограничения исследования: в год начала терапии группы значимо различались по исходной частоте ХБП, которая была значимо выше в группе на терапии иДПП-4 - 15,3%, против 9,1% в группе СМ.

Таблица 3.6.3. Частота диабетических осложнений на терапии иДПП-4 + мет или СМ + мет при включении в исследование.

Диабетические осложнения	иДПП-4 + Мет (95%ДИ)	СМ + Мет (95%ДИ)	p
ДР	10,3 (10-10,7)	10,0 (9,7-10,3)	>0,05
ИМ	3,2 (3-3,4)	3,1 (2,9-3,3)	>0,05
ИБС	2,1 (1,9-2,2)	1,8 (1,6-1,9)	0,008
ЦВЗ	3 (2,9-3,2)	3,3 (3,1-3,5)	>0,05
ХСН	7,6 (7,3-7,9)	8,5 (8,2-8,9)	0,001
Диабетическая нейропатия	20,9 (20,4-21,3)	20,8 (20,3-21,2)	>0,05
СДС	0,7 (0,6-0,8)	1 (0,9-1,1)	0,001

Различия достоверны *p< 0,05, ** p<0,01

Частота диабетических осложнений в динамике из расчета количества новых случаев в год (%) представлена на рис. 3.6.1.

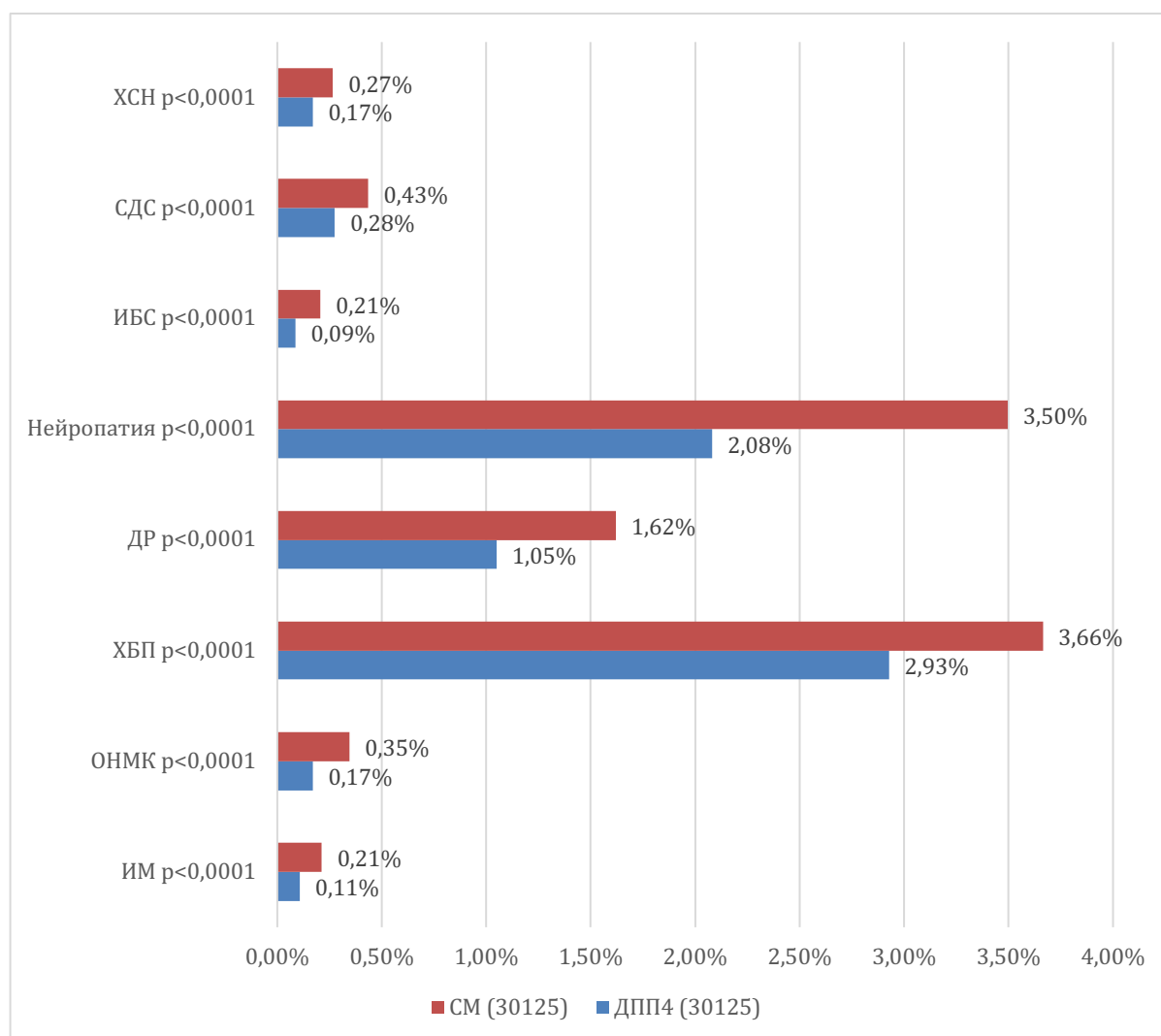


Рисунок 3.6.1. Частота развития новых случаев диабетических осложнений/год на терапии «иДПП-4 + Мет» и «СМ + Мет» при условии непрерывности терапии.

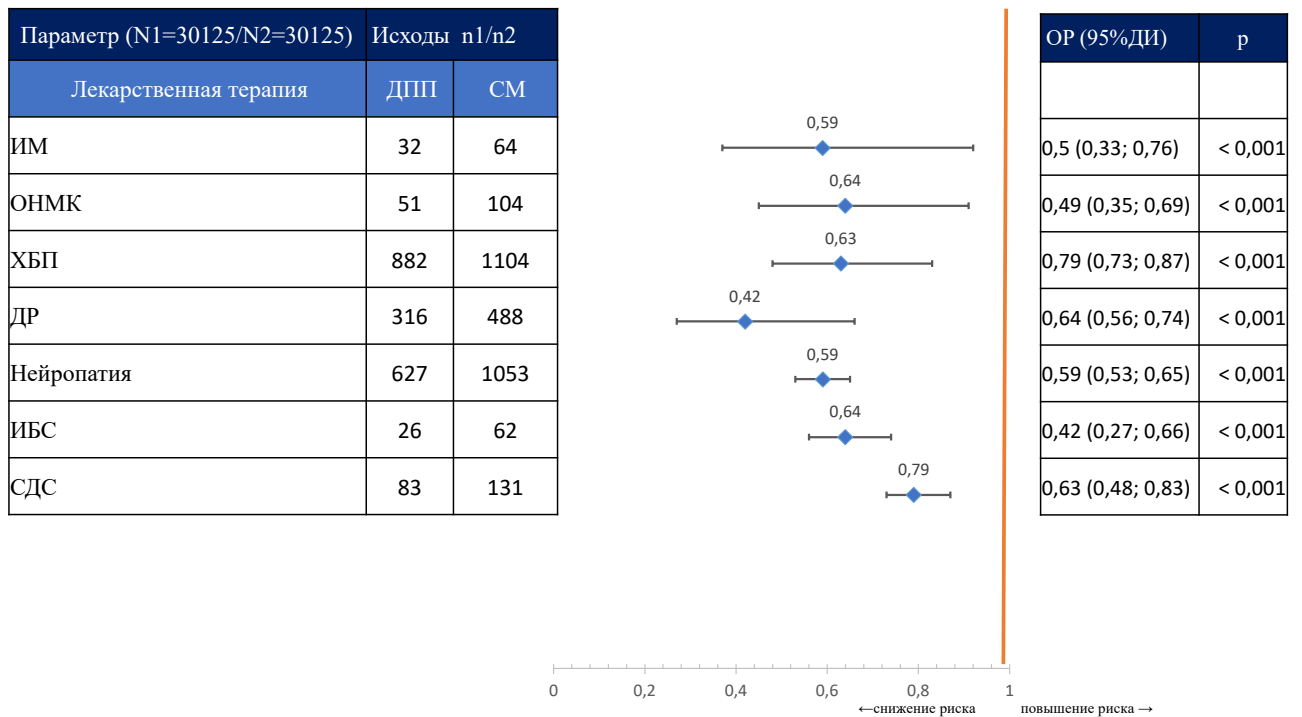


Рисунок 3.6.2. Риск развития (ОШ) нового диабетического осложнения на терапии «иДПП-4 + Мет» и «СМ + Мет».

Для полученных значений частоты развития осложнений в группах терапии «иДПП-4 + Мет» и «СМ + Мет», был выполнен расчет ОШ (рис. 3.6.2).

Частота новых случаев ХБП/1 год терапии составила 3,66% в группе иДПП-4 по сравнению с 2,93% в группе СМ, что соответствовало снижению риска по ОШ на 21%.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Медико-социальная значимость ХБП

Быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия [6].

Согласно исследованию Глобального Бремни Болезней и Факторов Риска (ГББ и ФР), частота ХБП в мире в общей популяции составила в 2017 г. - 9,1%, показав глобальное увеличение распространенности с 1990 г. по 2017 гг. среди всех возрастов на 29,3% [1]. Из них более половины случаев приходилось на ХБП 1–2-й стадии - 5,0% (4,5–5,5), 3 стадию – 3,9%, 4 стадию - 0,16% и 5 стадию - 0,07% (от 0,06 до 0,08). Медианная распространенность ХБП составила 8,9%. Крупномасштабные национальные программы скрининга, предпринятые в 2000-х годах во многих странах мира Австралии [193], Норвегии [194], США [195], показали, что более 10% взрослого населения общей популяции имеют маркеры ХБП. Говоря об этиологических аспектах данной патологии, наиболее частыми причинами развития ХБП в мире признаются СД и АГ [196]. Эпидемический рост распространенности СД и ССЗ, в свою очередь, являются мощнейшим триггером роста распространенности ХБП. Другим мощным фактором увеличения распространенности ХБП как в общей популяции, так и при СД, являются старение населения увеличение продолжительности жизни.

Признаки повреждения почек выявляют, как минимум, у 10% лиц в общей популяции [166] и гораздо чаще - до 40-50% – в группах риска, к которым относятся пациенты с СД [197, 198]. Так, в очень крупном анализе исследований по оценке риска развития ХБП с СКФ<60мл/мин/1,73м² за период 1970-2017гг., включившем 5,5 млн человек из 28 стран, было показано, что в общей популяции без СД частота

развития патологии составила 14,9% и была в 2,7 раза выше среди пациентов с СД - 40% [199].

Распространенность ХБП признана Организацией Объединённых Наций (ООН) в качестве одного из индикаторов для достижения глобальных целей по сокращению преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний на треть к 2030 году [1, 200]. Затраты на лечение ХБП значительно выросли с появлением методов заместительной почечной терапии (ЗПТ), что сделало возможным долгосрочное применение жизненно важных, но дорогостоящих методов лечения пациентов с тХБП [201]. Количество пациентов, получающих ЗПТ в мире превышает 2,5 миллиона и, по прогнозам, удвоится к 2030 году до 5,4 млн человек [4]. Однако ущерб вследствие ХБП выходит далеко за рамки нагрузки на системы здравоохранения вследствие высокой стоимости и дефицита диализных служб и трансплантации почки. Различные исследовательские группы изучили распространенность и смертность от ХБП в Африке [202], Азии [203, 204, 205], Японии [206], Австралии [193], Европе [207], Латинской Америке [208], Северной Америке [209], подтвердили, что высокое бремя ХБП связано прежде всего, с повышением риска СС заболеваемости и смертности.

Она требует, с одной стороны, перестройки и усиления нефрологической службы за счет открытия новых диализных центров и развития трансплантологии [6]. С другой стороны – необходима всемерная интеграция усилий врачей различных специальностей с целью проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП, обеспечения преемственности лечения и эффективного использования имеющихся ресурсов, направленных на проведение патогенетической нефропротективной терапии с целью предотвращения терминальной почечной недостаточности.

Концепция ХБП, обеспечивающая унификацию подходов как к профилактике, так и диагностике данной патологии, создает предпосылки для решения этих важных задач здравоохранения.

Клинико-эпидемиологические аспекты ХБП

ДН, ХБП, терминология, различия диагностической концепции

При анализе эпидемиологических трендов и оценке частоты поражения почек при СД очень важны аспекты терминологии. Дело в том, что в подходах к определению критериев поражения почек в последнее десятилетие произошла самая настоящая революция, полностью изменившая парадигму диагностики, а, следовательно, и подходы к оценке распространенности осложнения.

В течение длительного времени поражение почек при СД - диабетическая нефропатия имело устоявшуюся природу не только в смысле определения и клинических признаков, но и прежде всего стандартов диагностики.

ДН рассматривалась как специфическое поражение почек при СД, клинически проявляющееся повышением экскреции белка с мочой, морфологически - развитием узелкового гломерулосклероза, ведущего к постепенному снижению почечной функции с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). В качестве ключевого критерия наличия патологии применялась оценка экскреции белка, при этом подразумевалась четкая стадийность патологического процесса, с последовательным развитием МАУ как начальной стадии поражения, прогрессированием до ПУ и далее ХПН. В свою очередь, снижение СКФ воспринималось как отражение выраженного повреждения почек на стадиях ПУ и ХПН, требующего на ее терминальной стадии (тХПН) заместительной почечной терапии.

Разработка и внедрение концепции ХБП, основанной не только на экскреции белка, но и обязательной оценке СКФ в качестве самостоятельного маркера, принципиально изменило подходы к диагностике патологии почек, увеличив количество пациентов с данным диагнозом по критериям ХБП, несмотря на отсутствие альбуминурии.

Изменение критериев диагностики патологии почек в РФ в соответствии с ХБП было принято на уровне ведущих национальных алгоритмов в 2011 г. [179]. В 2013г. новая система регистрации осложнения согласно концепции ХБП внедрена в ФРСД.

Эпидемиологические тренды ХБП в РФ и мире

Это могло стать существенным фактором, повлиявшим на увеличение показателей распространенности и заболеваемости ХБП, выявленных в нашем исследовании в анализируемый период в 2013-2018 гг. При этом наиболее значимое повышение показателей распространенности и заболеваемости отмечалось именно с 2015 г, когда в регистр была введена функция поддержки принятия диагностических решений с автоматическим указанием стадии ХБП в соответствии с введенными лабораторными данными уровня АУ и расчета СКФ, что несомненно, повысило качество диагностики. При этом повышение распространенности ХБП не следует рассматривать как истинное ухудшение, что подтверждается снижением за этот период распространённости макроальбуминурии (А3) и терминальной ХБП (С5), для которых диагностические критерии не менялись. Кроме того, отсутствие повышения распространенности ХБП как в абсолютном, так и процентном соотношении у детей и подростков [210] (у которых в настоящее время гораздо реже успевает развиваться значимое снижение СКФ) также свидетельствует в пользу диагностического влияния на повышение распространённости патологии у взрослых пациентов.

Тем не менее, следует признать, что данные многих исследований отмечают особое место ХБП в отсутствии снижения распространенности по сравнению с другими осложнениями СД [211]. Так, анализ данных Национального исследования здоровья и питания (NHANES, США) с 1988 по 2014 год показал, что среди взрослых пациентов с СД распространенность ХБП остается стабильной без тенденции к снижению [9, 212]. В исследовании на японской популяции пациентов с СД в период 1996-2014 гг. распространенность ХБП увеличилась на 7,1% за 18 лет с 18,5% до 25,6% [213]. При этом по данным США динамика тХБП среди

других диабетических осложнений показала наименьшее снижение в 20-ти летний период с 1990 по 2010 год среди взрослого населения, что авторы работы связывают с увеличением продолжительности жизни пациентов с СД (в связи со снижением фатальных ИМ и инсульта), позволяя пациентам «дожить» до терминальных стадий почечных осложнений при СД [214].

Таким образом, отечественные и мировые данные согласуются в том, что несмотря на улучшение качества помощи пациентам с СД, улучшение контроля гликемии и доступности новых препаратов в последние годы, риски развития ХБП не устраняются, что свидетельствует в пользу сложного многофакторного генеза данной патологии, требующего многофакторного междисциплинарного подхода к профилактике его развития и лечению.

ХБП и риски смертности

ХБП является самостоятельным фактором риска СС осложнений. Между поражением почек и поражением (ремоделированием) сердечно-сосудистой системы, ведущим к повышению риска сердечно-сосудистых исходов и смертности, существует тесная взаимосвязь [215].

При нарушении функции почек не только многократно усиливается негативное влияние традиционных факторов риска (вариабельности гликемии, гипо- и гипергликемии, дислипидемии, протеинурии), но и появляются дополнительные, «почечные» факторы риска – нарушения фосфорно-кальциевого обмена, вторичный гиперпаратиреоз, анемия, уремия. В условиях ХБП стандартные методы кардиопротекции оказываются недостаточными.

Установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается по сравнению с общепопуляционным уже на самой начальной стадии ХБП и прогрессивно возрастает по мере снижения СКФ и повышения уровня альбуминурии [3, 29]. При этом вклад ХБП в глобальные СС риски очень часто недооценивается вплоть до самых выраженных стадий, когда эффективность нефропротективного лечения значительно снижается

В результате большое количество пациентов просто не доживают до ренальных исходов (диализа, трансплантации почки), погибая на более ранних стадиях вследствие СС патологии.

Согласно отчету по результатам исследования Глобального Бремена Болезней и Факторов Риска, включившего в единую систему доступные мировые данные о 354-х заболеваниях и 84-х факторах риска (из источников литературы, регистров, систем регистрации актов гражданского состояния, вскрытий, данных больничных карт и т. д.), ХБП признана одним из 17 заболеваний, значимо влияющим на показатели смертности [1]. В 2017 году во всем мире умерли от ХБП 1,2 миллиона человек, что соответствует приросту смертности от ХБП на 41,5% в период с 1990 по 2017 годы. Помимо смертности, оценка ущерба вследствие ХБП учитывала заболеваемость, распространенность, годы, прожитые с инвалидностью (years lived with disability, YLD), потерянные годы жизни (years of life lost, YLL) и годы жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life-years (DALYs)). В 2017 году ущерб вследствие ХБП в мире составил колоссальные цифры 7,3 миллиона YLD (95% UI 5,4–9,2), 28,5 миллиона YLL (27,6–29,3) и 35,8 миллиона DALYs (33,7–38,0), при этом почти треть DALYs приходилась на ХБП вследствие диабетической нефропатии [1].

В нашем исследовании мы выполнили анализ смертности, включивший более 3 млн взрослых пациентов с СД из базы данных ФРСД за 2018 г., которые были распределены по типам СД на группы с наличием ХБП и группу контроля без диабетических осложнений. Оценивались риски общей смертности (от всех причин), СС заболеваний (ИМ, ИБС, инсульт, сердечная недостаточность) и ренальной смерти (вследствие тХБП).

В группе «ХБП+» количество умерших было в 1,7 раза выше, чем в группе контроля без осложнений (3,37% против 1,96%).

Было установлено, что факт развития ХБП (любой стадии) значимо повышает риски смертности при обоих типах СД, с наибольшими показателями рисков ренальной смерти при СД1. Так, повышение риска общей смертности по сравнению с пациентами без осложнений составило: 2,49 раза при СД1 и 1,73 раза

при СД2; риска СС смерти - 2,85 раза при СД1 и 1,83 раза при СД2, риска ренальной смерти - 9,43 раза при СД1 и 4,35 раза при СД2. Следует отметить, что наибольшее повышение рисков для всех категорий смертности было характерно для молодой группы (< 55 лет) при обоих типах СД, что требует отдельного обсуждения.

В этой связи, крайне интересны результаты масштабного исследования по данным Шведского регистра [216], включившего 435 тыс. пациентов с СД 2 и более 2 млн. пациентов без СД, в котором, аналогично нашему исследованию, оценивали риски общей и СС смертности в 4-х возрастных группах, но в отличие от нашего исследования, группу контроля составили пациенты общей популяции без нарушений углеводного обмена.

В этом исследовании были показаны аналогичные тренды повышения рисков смертности при СД с наиболее высокими показателями в группе <55 лет: общей смертности - 2,82 против 1,2, СС смерти - 3,32 против 1,25, по сравнению с группой >75 лет. Ренальная смертность не изучались, но оценивалось влияние на риски общей и СС смерти состояния функции почек (по уровню АУ и стадиям по СКФ) и уровня HbA1c. Риски смерти возрастали прогрессивно от нормо- к микро- и макроальбуминурии и по мере снижения СКФ до максимальных значений у пациентов с ХБП С5. При этом для всех стадий по АУ и СКФ повышение рисков было наибольшим именно в возрастной группе <55 лет. Было показано, что в молодой группе <55 лет вклад HbA1c >9% в риски смертности наиболее высок по сравнению с группой >75 лет: общей смерти - 4,23 против 1,55, СС смерти - 5,38 и 1,42, соответственно.

Однако особого внимания заслуживает тот факт, что именно в группе молодых пациентов даже при целевых значениях HbA1c <6,9% и нормоальбуминурии риски и общей, и СС смертности по сравнению с контролем без СД достоверно повышались - в 1,92 и 1,87 раза, 2,18 и 2,19 соответственно, в то время как в старшей группе >75 лет при таких же значениях HbA1c и АУ риски смертности были даже ниже, чем в контроле без СД - 0,95 и 0,83, 0,92 и 0,79, соответственно [216].

В нашей работе при анализе рисков смерти по стадиям ХБП (по уровню СКФ и АУ) было показано, что внутри каждой возрастной группы для всех видов смертности - риск повышался по мере прогрессирования стадии ХБП с наибольшими показателями рисков на пре- и терминальных стадиях С4-С5 и уровне АУ А3. Следует отметить, что повышение риска отмечалось даже на самой начальной стадии ХБП с сохранной функцией почек и нормоальбуминурией (С1 и А1): ренальной смерти – в 1,97 и 4,68 раз, с-с смерти – в 1,21 и 1,75 раз, общей смертности - в 1,17 и 1,5 раз.

При этом именно в группе < 55 лет значения рисков по стадиям для всех категорий смертности были наиболее высокими. Например, риск общей смертности при СД2 в группе < 55 лет на стадиях С5 и А3 составил - 7,14 и 4,33, а в группе >75 лет – 2,93 и 2,45, ренальной смерти – 237,9 и 42,8 против 26,1 и 6,7, соответственно. При СД1 в старшей возрастной группе >75 лет практически не было пациентов, умерших вследствие ренальных причин, т.е. в результате кумуляции почечных и СС рисков большое количество пациентов просто не доживают до ренальных исходов, погибая в более молодом возрасте на более ранних стадиях ХБП.

Таким образом, можно сделать вывод, что риск смертности у пациентов с СД и ХБП значимо возрастает вследствие степени потери функции почек и прогрессирования альбуминурии, а вовлеченность начальных стадий указывает на крайне агрессивный вклад ХБП в общие факторы риска смертности при СД, несмотря на молодой возраст пациентов.

Для преодоления этих негативных тенденций необходимы, во-первых, своевременная диагностика поражения почек с назначением комплексной патогенетической нефро- и кардиопротективной терапии, во-вторых - эффективное взаимодействие врачей различных специальностей (терапевтов, эндокринологов, кардиологов, нефрологов) в обеспечении преемственности лечения и использовании имеющихся ресурсов кардио- и нефропротекции.

С этой точки зрения внедрение концепции ХБП, как уже было обозначено ранее, в практическую работу системы национального здравоохранения следует

рассматривать как важный стратегический подход к снижению ренальной, СС и общей смертности пациентов с СД.

Факторы риска ХБП

Согласно исследованию ГББ и ФР наиболее значимыми факторами риска развития ХБП в общей популяции были повышение уровня глюкозы в плазме натощак, АГ, высокий ИМТ, диета с высоким содержанием натрия и свинца, которые составляли 57,6%, 43,2%, 26,6%, 9,5% и 3,6%, соответственно, стандартизированного по возрасту показателя DALY при ХБП в 2017 г. [1] Таким образом, нарушение углеводного обмена являлось одним из наиболее мощных факторов риска, ответственным более чем за половину социально-экономического бремени, связанного с ХБП в общей популяции.

Возраст

Негативное влияние возраста на риск развития ХБП показано во многих исследованиях как в общей популяции, так для пациентов с СД [1, 20, 217, 218]. Это закономерно обусловлено процессами склерозирования почечной ткани на фоне старения. При распространённости ХБП в общей популяции порядка 10%, в старшей возрастной группе частота ХБП резко увеличивается до 30-40% по данным разных источников [219, 220].

В нашей работе было выявлено значимое увеличение распространённости ХБП в старшей возрастной группе, особенно в возрасте > 65 лет. Установлено, что возраст является независимыми предиктором ХБП, повышающим риск на каждый 1 год жизни - в 1,07 и 1,13 раза при СД1 и СД2, соответственно. Повышение риска подтверждено нами в логистической пошаговой регрессии при обоих типах СД, пороговыми значениями возраст для повышения риска ХБП при СД1 > 46,5 лет - в 5,3 раза, при СД2 \geq 59,5 лет - в 4,5 раза. Схожие значения были получены в исследованиях на когорте в США - в 1,88 раза у пациентов с СД2 [221], в другом метаанализе 12 РКИ возраст > 60 лет повышал риск развития ХБП в 2,99 раз.

Пол

В общей популяции прослеживаются различия частоты развития ХБП у женщин и мужчин, которые зависят, в том числе, от стадии патологии. Так, стандартизованная по возрасту распространенность ХБП (всех стадий) была в 1,29 раза выше у женщин (9,5%), чем у мужчин (7,3%), в то время как частота терминальных стадий (диализа и трансплантации) была, напротив, в 1,47 раз чаще среди мужчин (13,7 на 100 000 населения), чем среди женщин (8,6 на 100 000 населения) [1]. Стандартизованный по возрасту показатель смертности от ХБП среди мужчин был в 1,39 раза выше 18,9 (17,9–19,5) на 100 000 населения, чем среди женщин 13,6 (от 13,3 до 14,0) на 100 000 населения.

В результате проведенного метаанализа 12 РКИ факторов риска развития ХБП (n = 4075 пациентов) было получено, что женский пол в 1,68 раза повышает риск ХБП [222].

В нашем исследовании женский пол являлся одним из наиболее мощных факторов риска ХБП, особенно при СД2, повышая риск патологии более, чем 8,96 раз (при СД1 в 2,77 раза). Следует отметить, что пол и возраст учитываются в составе основных формул расчета СКФ - СКD-EPI, MDRD, что подтверждает ключевую роль этих факторов.

HbA1c и контроль гликемии

Несомненно, в развитии ХБП при СД обсуждается роль гипергликемии среди других метаболических и гемодинамических факторов, что было показано рядом крупномасштабных исследований, самым значимым и крупным является UKPDS [223].

Повреждающее действие гипергликемии на почки связывают с активацией ряда биохимических процессов под действием глюкозы, ведущих к развитию гломерулосклероза. Её токсическое действие на структуры почки реализуется также посредством гемодинамических механизмов, при формировании внутриклубочковой гипертензии.

Эффективность интенсивного контроля гликемии по сравнению с традиционной ССТ у пациентов с СД1 с нормо- и микроальбуминурией показал, что при строгом контроле метаболических нарушений риск развития и прогрессирования ХБП (прогрессирование уровня АУ) достоверно снижался. По данным исследования DCCT [43], строгий контроль гликемии приводил к снижению развития микроальбуминурии на 39%, протеинурии — на 54%. На стадии клинически выраженных нарушений неудовлетворительный гликемический контроль также способствует быстрому прогрессированию ХБП. Так, в классическом исследовании Breyer, 1996 г. [224], посвященном изучению факторов риска развития почечной недостаточности, уровень гликемии был назван предиктором прогрессирования снижения СКФ, наряду с высоким уровнем ПУ.

Значимость завершившейся серии исследований по оценке интенсивного гликемического контроля у пациентов с СД2, получившей название MEGA-Trial: UKPD [223], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreTarAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation) [225], ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [226] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [227], трудно переоценить: результаты анализа этих масштабных международных проектов инициировали столь же глобальный пересмотр взглядов на стандарты лечения СД2, поставив приоритет целевого гликемического контроля для профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений, в том числе различных стадий нефропатии и ХБП.

В нашем исследовании также продемонстрирована роль неудовлетворительной компенсации СД в развитии ХБП, так доля пациентов с достижением целевых параметров углеводного обмена $HbA1c < 7\%$ была выше у пациентов в отсутствие ХБП при обоих типах СД, чем у пациентов с ХБП, у пациентов с ХБП было большее количество пациентов с выраженной декомпенсацией углеводного обмена $HbA1c 8 - 8,9$ и $> 9\%$, что свидетельствует о сложности гликемического контроля при развитии данной патологии.

При проведении факториального анализа групп с различной динамикой СКФ, выполненного в рамках нашего исследования на большой когорте пациентов

с СД 1 и 2 типа (более 68 тыс. человек) с исходно нормальной функцией почек, дельта повышения на 1 % и уровень HbA1c > 7% показали себя в качестве независимых предикторов развития ХБП при обоих типах СД, повышая риск патологии при СД1/СД2 в 1,1/1,07 раза и в 1,6/1,4 раза, соответственно, что усугублялось дополнительным влиянием факторов отсутствия самоконтроля и обучения в школе пациентов СД с повышением риска в 1,55 раз и 1,45 раз, соответственно.

Похожие данные по оценке рисков ХБП были получены в ретроспективном анализе на японской популяции (5,5 тыс., 8 лет наблюдения): риск развития ХБП повышался при уровне HbA1c > 7% в 1,43 раза при диапазоне 7-9% и в 1,67 раза при HbA1c > 9% в сравнении с пациентами, с HbA1c < 7%; риск дальнейшего прогрессирования снижения СКФ составил 2,48 для диапазона HbA1c 7-9% и в 2,46 при HbA1c > 9%, вне зависимости от возраста пациентов [228].

Следует отдельно отметить, что в нашем исследовании уровень HbA1c вошел в состав наиболее значимых предикторов в калькулятор прогноза развития ХБП на 5-ти летний период только у пациентов с СД2.

Действительно, связь между уровнем HbA1c и показателем СКФ в ранних классических исследованиях по данным Nyberg G. и соавт., 1987 г, не всегда подтверждалась впоследствии [229]. В более поздних работах показано, что уровень и темпы снижения СКФ не коррелировали с уровнем HbA1c при СД1 особенно на выраженных стадиях патологии. В работах Viberti G.C. [40] была высказана гипотеза, что на выраженных стадиях при СД1 патологический процесс в почках теряет непосредственную зависимость от вызвавших его метаболических факторов, и в большей степени зависит от гемодинамических нарушений (уровня АД, внутриклубочковой и системной гипертензии), что при многофакторности генеза ХБП влияние уровня HbA1c на выраженных стадиях «размывается» другими факторами риска [8].

В одном из последних мета-анализов 2017г., выполненного на базе данных Cochrane Collaboration, включившего анализ 14 крупнейших РКИ по оценке интенсивного контроля гликемии в период 1982- 2011гг., включая ADVANCE,

VADT, UKPDS, и по отдельности показавших достоверное снижение риска отдельных почечных исходов, не выявил преимуществ HbA1c <7% по снижению риска прогрессирования ХБП, что с нашей точки зрения, может восприниматься только критически. Это может быть связано с тем, что в данном мета-анализе оценивался именно твердый комбинированный ренальный исход, определяемый как удвоение креатинина, достижение тХБП или ренальная смерть, что действительно, не было показано в этих исследованиях, в то время как снижение отдельных компонентов комбинированного исхода и суррогатного маркера (уменьшение уровня АУ) было подтверждено в большинстве исследований [230].

Таким образом, по результатам нашего исследования можно заключить, что контроль гликемии является наиболее мощным метаболическим фактором диабетического поражения почек. Развитие ХБП при СД 1 и 2 типа находится в тесной зависимости от неудовлетворительной компенсации углеводного обмена и длительности воздействия фактора гипергликемии (длительности СД), что согласуется с большинством литературных источников.

ИМТ

Среди негликемических метаболических факторов в развитии ХБП обсуждается роль ожирения и нарушений липидного обмена [231]. Исследования показали, что ожирение является независимым фактором риска развития тХБП [232, 233], вследствие развития внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации.

В настоящее время в литературе используется специальный термин, описывающий поражение почек при ожирении, - это ассоциированная с ожирением гломерулопатия (О-ГП) [46]. Патогенез О-ГП многофакторен, Прежде всего, поражение почек при ожирении связывают с нарушениями внутрпочечной гемодинамики — развитием «гиперфльтрационной» почки; с повреждающим воздействием гормонов жировой ткани (активацией РАС, снижением продукции адипонектина, гиперлептинемией); с эктопическими отложениями липидов в

почке. Клиническая картина О-ГП характеризуется медленным и постепенным развитием альбуминурии и снижением почечной функции, ХБП С4-С5 стадии может развиваться через 20—30 лет течения болезни [46].

Факторами прогрессирования поражения почек при ожирении являются возраст больных, появление ПУ сразу после развития ожирения, степень поражения почечных канальцев [50]. По данным крупных эпидемиологических исследований, АУ-А1 и АУ-А2 выявляется у 4—10% пациентов с ожирением. По мере увеличения ИМТ АУ возрастает [234, 235].

В исследовании ADVANCE дополнительно проводили оценку взаимосвязи между исходным ИМТ и риском развития почечных исходов у пациентов с СД2, которые были распределены на 6 групп по ИМТ: с недостаточной массы тела <18,5 кг/м², нормальной 18,5-25 кг/м², избыточной 25-30 кг/м² и ожирением I, II, III степени, анализировали комбинированный исход основного почечного события, определенного как развитие макроальбуминурии и/или удвоение креатинина и/или достижение тХБП и/или почечная смерть. В данном анализе было показано, что увеличение ИМТ на 1 единицу свыше 25 кг/м² повышало риск развития почечных осложнений на 4 (1-6) %, при это повышение риска сохранялось у пациентов, распределенных в группы интенсивного и стандартного контроля гликемии и АД [236]. Таким образом, повышение ИМТ являлось независимым предиктором основных почечных событий у пациентов с СД2.

В нашем исследовании при распределении на диапазоны ИМТ у пациентов с ХБП по сравнению с группой без ХБП была статистически значимо большая доля пациентов с избыточной массой тела и с ожирением при СД1, с ожирением II и III степени при СД2, что подтверждает отягощенный фактор ожирения при развитии патологического процесса в почках.

При факториальном анализе в параллельных группах, развивших и не развивших ХБП через 5 лет, исходный ИМТ показал себя в качестве независимого предиктора развития ХБП при обоих типах СД, повышая риск патологии при СД1 в 1,09 раза, при СД2 в 1,12 раза при увеличении на 1 кг/м². Кроме того, ИМТ статистически значимо положительно коррелировал с темпом снижения СКФ в год

- при СД1 $r=0,21$, при СД2 $r=0,31$, т.е. чем больше ИМТ, тем больше ежегодный темп снижения СКФ. Тот факт, что ИМТ вошел в число наиболее значимых предикторов ХБП в составе моделей при обоих типах СД, указывает на высокую значимость влияния ожирения и избыточного веса на развитие почечной патологии, вне зависимости от диабетического статуса, на что также указывают работы, посвященные изучению проблемы СД с ожирением и ХБП в РФ [237]. В этой связи включение в спектр терапевтической программы пациентов с факторами риска ХБП обязательных мероприятий, направленных на снижение веса, может быть наиболее приоритетным для снижения частоты ее развития.

Многофакторный анализ

В условиях такой сложной и многофакторной патологии, как ХБП, построение многофакторных моделей на основе ретроспективного анализа данных пациентов с известным исходом, т.е. развивших и не развивших заболевание, является наиболее перспективным методом оценки факторов риска, позволяющим установить совокупности наиболее значимых из них. При этом используется анализ как популяционных исследований, так и баз данных регистров.

В нашем исследовании на основании анализа большого количества пациентов (более 68 тыс) с исходно нормальными показателями СКФ и АУ, развивших и не развивших ХБП в течение 5 лет, методом пошаговой логистической регрессии из 16 факторов, ассоциированных с риском развития патологии в однофакторном анализе, были отобраны наиболее значимые предикторы ХБП, включившие 5 факторов при СД1: женский пол, возраст, ИМТ, наличие ИМ и ДР; 11 факторов при СД2: женский пол, возраст, общий холестерин, ИМТ, HbA1c, уровень СКФ, наличие диабетической нейропатии, ретинопатии, инсульта, ампутации, онкологии в анамнезе, что позволило на основе этих моделей разработать интерактивный калькулятор прогноза развития/не развития ХБП.

В крупнейшем анализе по оценке риска развития ХБП, включившем 5,5 млн человек из 28 стран, в том числе 781 тыс. пациентов с СД [199], аналогично нашему исследованию, были проанализированы факторы риска развития СКФ

<60мл/мин/1,73м², у лиц без нарушений углеводного обмена по сравнению с когортой СД, при этом группа СД анализировалась без деления по типам. В результате регрессионного анализа Кокса было получено, что в популяции пациентов с СД с развитием ХБП статистически значимо были ассоциированы 11 факторов: возраст (на 5 лет) – ОШ = 1,14, женский пол – ОШ = 1,15, афроамериканская раса – ОШ = 1,10, более низкие значения СКФ, причем повышали риск развития ХБП как более низкий уровень менее нормы (60-90 мл/мин/1,73 м², так и более низкий уровень в пределах нормальных значений (СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м²) - на каждые 5 мл/мин/1,73 м² риск повышался в 1,43 раза и 1,16 раза, соответственно, а также более высокие показателя АКС (на 1 мг/г) – ОШ = 1,45, что согласуется с нашими данными о снижении риска ХБП при более высоком уровне СКФ в пределах нормального диапазона и повышении риска ХБП при более высоком уровне АУ. Также в модели Nelson были значимы такие факторы, как сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе – ОШ = 1,21, наличие АГ – ОШ = 1,44, ИМТ (на 5 кг/м²) – ОШ = 1,05, HbA1c (на 1%) – ОШ = 1,06 (95% ДИ: 1,05 – 1,07), инсулинотерапия (по сравнению с терапией в таблетированной форме) – ОШ = 1,11 [199]. Большинство факторов было общими у пациентов с СД и без СД, кроме курения, который был значим только в общей популяции, уровня HbA1c и влияния ССТ – значимых при СД.

Спектр факторов, показавших ассоциацию с повышением риска ХБП при СД в модели в этом исследовании, был практически идентичен спектру факторов, полученных в нашем однофакторном анализе, предшествовавшем построению моделей в нашей работе, но без стратификации по типам СД. Это закономерно, поскольку целью данного исследования было изучить факторы риска ХБП по сравнению с общей популяцией. В нашем анализе был выполнен второй этап логистической регрессии, что позволило оценить наиболее значимые факторы ХБП при СД1 и 2 типа. Следует отметить, что разделение моделей в нашей работе представляет несомненный интерес, поскольку позволяет дифференцировать фенотип риска ХБП при различных типах СД.

Выявлено, что 3 фактора были общими в моделях СД 1 и 2 типа, - это женский пол, возраст и ИМТ. Эти факторы показали высокую значимость в развитии патологии почек любого генеза и вне зависимости от диабетического статуса, и могут расцениваться в качестве общепопуляционных средовых.

Большинство других факторов, вошедших в модели, были связаны с ассоциированными микро- и макрососудистыми осложнениями, развитие которых достоверно повышало риск развития ХБП.

При СД1 были значимы 3 фактора: 1) наличие ретинопатии, что подчеркивает превалирующий «микрососудистый» характер поражения почек с гломерулопатией и повышением сосудистой проницаемости, эквивалентом которых является поражение сосудов сетчатки. Так, в классическом понимании диабетический характер поражения почек и диагноз ДН у пациента с СД1 даже ставился под сомнение, если у него не было ретинопатии [238]. Второй фактор – наличие в анамнезе комы, что может рассматриваться как критерий крайне неудовлетворительного контроля углеводного обмена и сердечно-сосудистого риска одновременно. И третий фактор - наличие инфаркта, что отражает высокую значимость общих механизмов поражения почек с развитием ССЗ в формировании кардиоренального и нефрокардиального синдромов.

При СД2 обращает внимание, что основных предикторов ХБП было в 2 раза больше, чем при СД1. Они отражали практически все значимые механизмы, участвующие в поражении почек: возрастные, половые, связанные с нарушением липидного и углеводного обмена, ожирением и большим спектром не только микро- и макрососудистых осложнений, но и сопутствующих заболеваний с общей природой системного воспаления и активации цитокинов и факторов роста, а именно онкологической патологией. Это еще раз подчеркивает гетерогенность поражения почек при этом типе СД с вовлечением в ее развитие целого комплекса средовых, метаболических, гемодинамических и воспалительных факторов, что значительно осложняет возможности профилактики ее развития.

В этих условиях разработанный нами прикладной калькулятор, который позволяет оценить индивидуальный прогноз развития патологии на основе

параметров, доступных в обычной клинической практике, приобретает важнейшее значение. Выделение группы высокого риска позволит персонифицировать алгоритм мониторинга пациентов, требующих более тщательного наблюдения.

Альбуминурия, протеинурия и СКФ

АУ/ПУ и снижение СКФ являются маркерами развития ХБП и одновременно рассматриваются в качестве факторов прогрессирования патологии [239]. Следует отметить, что, хотя в современной классификации для градации АУ принято деление на уровни А1, А2 и А3 (использованное в нашей работе), при описании АУ в большинстве литературных источников чаще используются классические термины НАУ (соответствующей уровню А1) – при нормальной экскреции белка (менее 30 мг/сут), МАУ – соответствующей А2 (при уровне АУ 30-300 мг/сут) и ПУ (А3) - при уровне АУ более 300 мг/сут или соответствующих эквивалентах экскреции белка в разовой порции мочи и соотношения А/К мочи.

В отношении значимости влияния АУ в последние годы появилось достаточно много противоречий [240], связанных с изменением диагностической концепции ХБП с приоритетом СКФ как в диагностическом плане, так и более твердой конечной точки, определяющей прогноз пациента.

Тем не менее, повышенный уровень АУ продолжает расцениваться в качестве значимого предиктора и ХБП, и СС риска. Согласно данным литературы, сам факт повышения уровня АУ, от прироста в пределах нормального диапазона до ПУ нефротического уровня, является независимым фактором последующего снижения СКФ [241].

Особенно значима роль выраженности повышения уровня АУ у пациентов с СД с уже сниженным уровнем СКФ. Так, в наблюдательном исследовании по оценке кардиоренальных рисков [242] у пациентов с СД и без СД и исходной СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², стратифицированных по уровню АУ, было выявлено, что в отсутствие ПУ (АУ $< 0,15$ г/24 ч) риск развития тХПН при СД по сравнению с лицами без диабета не повышался, в то время как кардиальные риски были выше

именно в диабетической когорте, начиная с уровня умеренной ПУ (0,15 – 0,49 г/24 ч) и более, а у пациентов с высоким уровнем ПУ $\geq 0,50$ г/24 ч и кардио-, и ренальные риски возрастали независимо от диабетического статуса. Аналогичные данные были получены в исследовании CRIC, США, в котором проспективно наблюдали 1908 пациентов с СД1 и СД2 и сниженной СКФ (средняя СКФ 41 мл/мин/1,73м²) в течение в среднем 6,3 года [243]. Таким образом, при сочетании повышения АУ и снижения СКФ, эти факторы взаимно усиливают негативное влияние друг друга, как «двойной» промоутер ХБП.

В нашей работе при проведении факториального анализа групп с различной динамикой СКФ, выполненного на большой когорте пациентов с СД 1 и 2 типа (более 68 тыс. человек) с исходно нормальной функцией почек, уровень АУ показал себя в качестве независимого предиктора развития ХБП при обоих типах СД. Среди почти 8 тыс. пациентов с СД1 типа 4,0% развили ХБП в динамике через 5 лет и у 62,5% СКФ осталась в пределах нормального диапазона. Среди 60 тыс. пациентов с СД2 – только у 31,2% пациентов СКФ осталась в норме, у 13,4% - развилась ХБП, т.е. в 3,6 раза чаще, чем при СД1, и еще у 55,3 % пациентов с СД2 отмечалось снижение СКФ до уровня 60-90 мл/мин/1,73 м², что тоже соответствует ХБП при условии наличия других маркеров поражения почек. Таким образом, пациенты с СД2 являются категорией высочайшего риска развития ХБП и требуют ежегодного мониторинга обоих маркеров с целью раннего выявления и снижения рисков прогрессирования.

По уровню АУ в нашей работе значимое повышение риска ХБП у пациентов с СД 1 было связано с уровнем А3 (т.е. ПУ) - ОШ 1,14 [1,01; 1,29], при СД2 – с самим фактом повышения экскреции белка А2 или А3 - ОШ 1,45 [1,17; 1,85], что соответствует повышению риска ХБП через 5 лет в 1,14 и 1,45 раза, соответственно. Различия в выраженности АУ, с которыми было ассоциировано повышение риска при СД1 и СД2, могут быть связаны с различными механизмами и фенотипом развития ХБП, что будет обсуждаться далее. Вторым маркером патологии почек – уровень СКФ, в нашем исследовании тоже показал значимость в качестве независимого предиктора ХБП, при этом более высокий исходный уровень СКФ (в

пределах нормального диапазона) был фактором снижения риска развития ХБП при обоих типах СД: уменьшение риска на каждый 1 мл/мин/1,73 м² составило - 4% и 2% при СД1 и СД2, соответственно (ОШ 0,96 [0,95; 0,97] и 0,98 [0,98; 0,99]). При интерпретации этих данных очень важно обратить внимание, что снижение риска ХБП отмечалась при более высокой исходной СКФ в пределах нормального диапазона, поскольку СКФ, соответствующая уровню гиперфилтрации, позиционируется в качестве одного из наиболее мощных факторов прогрессирующего снижения СКФ.

К сожалению, при обоих типах СД уровень АУ не вошел в совокупность исследуемых предикторов при построении многофакторных пошаговых моделей ХБП в нашей работе (согласно критериям включения в модели), что обусловлено недостаточным количеством пациентов, имеющих заполненные данные АУ в регистре. Высокая частота развития ХБП в популяции пациентов СД и доказанная значимость ее рисков при повышении уровня АУ, ставят задачи по актуализации скрининга патологии и принятия мер, направленных на повышение охвата пациентов исследованием АУ и СКФ не менее 1 раза в год, согласно существующим клиническим рекомендациям [167].

Отдельно следует отметить, что АУ уровня А2 (МАУ) не показала статистической значимости в качестве самостоятельного предиктора ХБП в нашей работе как при СД1, так и СД2, что подтверждает «реверсивность» данного маркера в начальной стадии повышения экскреции белка, показанной по данным многих исследований [244].

Альбинурический и неальбинурический фенотип ХБП

Данные исследований говорят о том, что абсолютно линейная зависимость между АУ и динамикой СКФ все же отсутствует - как начало развития, так и прогрессирование снижения СКФ могут не зависеть от наличия и выраженности АУ. Так, в исследовании UKPDS из 1132 пациентов с СД2, у которых СКФ снизилась через 15 лет наблюдения - 67,1% имели НАУ исходно и 50,8% оставались в этой категории, у 16,3% развилась МАУ уже после снижения СКФ

[245]. Аналогичным образом, в исследовании DCCT/EDIC у пациентов с СД1 из 6,2% от общей когорты, развивших снижение СКФ за 19-летний период наблюдения, 23,6% имели НАУ [246].

Фактически, прогрессирующее снижение функции почек может наблюдаться среди пациентов с любым уровнем АУ. Хотя действительно, данные исследований говорят о том, что снижение СКФ развивается среди лиц с НАУ реже (9% при СД1 и 20% при СД2), чем среди пациентов с МАУ (22% при СД1 и 33% при СД2) и ПУ (51% при СД1 и 68% при СД2) [247]. И аналогично, стабильная функция почек наблюдается у большинства лиц с НАУ [248], однако и среди пациентов с ПУ есть значительная доля лиц без прогрессирования снижения СКФ [249].

В свою очередь, АУ может прогрессировать, оставаться стабильной или регрессировать как у пациентов со стабильной СКФ, так и с прогрессирующим снижением СКФ, хотя прогрессирование АУ чаще встречается у лиц со снижением СКФ, а регресс АУ – у пациентов со стабильной СКФ. Так, в исследовании Krolewski AS (2015) [247] из 79 пациентов СД1 с исходной МАУ, АУ прогрессировала до уровня ПУ у 50,0% пациентов со снижением СКФ в динамике (прогрессоров) и в 2 раза реже (22,2%) среди пациентов со стабильной СКФ, тогда как регресс АУ отмечался у 12,5% прогрессоров и значительно чаще – у 53,3% пациентов со стабильной СКФ. Среди пациентов с СД2 20–30% развивают только повышение АУ (с сохраненной СКФ), а у 15-25% СКФ снижена <60 мл/мин/1,73м², из них у 8–16% сохраняется НАУ[8].

Существует гипотеза, которая в последние годы приобретает все больше последователей, что существуют два различных варианта развития и фенотипа ХБП - классический альбуминурический и неальбуминурический [8, 250].

При классическом варианте ХБП повышение АУ предшествует снижению СКФ и в значительной степени способствует ее развитию. В этом случае предполагается, что чем выше уровень АУ, тем выше темпы прогрессирования до достижения стадии тХБП, при этом регресс или уменьшение уровня АУ (посредством комплексной нефропротективной терапии) могут значительно замедлить потерю функции почек. И данный концепт абсолютно согласуется с

классическим определением и четкой стадийностью патологического процесса классической ДН при СД1.

При **неальбуминурическом варианте ХБП АУ** не обязательно отсутствует совсем – при таком фенотипе снижение СКФ может развиваться в отсутствие, либо предшествовать МАУ, либо развиваться параллельно, при этом уровень АУ в динамике остается стабильным, прогрессирует или регрессирует [251]. Главное в том, что при этом варианте снижение СКФ прогрессирует независимо от наличия АУ, и таким образом, прогноз пациента может не иметь преимуществ от снижения ее уровня.

Столь различные концепции развития ХБП во многом объясняют растущий градус противоречий в отношении восприятия АУ/ПУ в качестве предиктора развития ХБП или же только ее маркера, и маркера непостоянного и суррогатного. С разными вариантами фенотипа ХБП могут быть связаны и различия в оценке предиктивной роли АУ при СД1 и СД2.

При СД1 более характерен классический альбуминурический фенотип поражения почек, сопряженный с преимущественным поражением почечного фильтра, и значимость АУ при СД1 традиционно считалась очень высокой. Однако данные последних исследований позволяют говорить о достаточно высокой доле нормоальбуминурического фенотипа и среди пациентов с ХБП при СД1: от 15,5% в исследовании FinnDianne [252] и DCCT/EDIC [246] до 54,4% и 58,6% в исследованиях, проведенных в Великобритании [253] и Италии [254].

В случае СД2, характеризующегося гетерогенностью поражения почек и значительным вкладом в потерю функции не клубочковых, а именно тубулоинтерстициальных повреждений (на фоне ожирения, АГ, сопутствующей хронической инфекции, ишемизации вследствие атеросклероза и т.д.), напротив, высока вероятность неклассического варианта развития ХБП [255].

По результатам популяционных исследований и данным регистров сообщается о распространенности неальбуминурического фенотипа среди пациентов с СД2 с ХБП от 40 до 70% в зависимости от популяции и формулы, использованной для расчета СКФ: от 40,1% в исследовании DEMAND

(международное, MDRD, 2003) [256]; 51,8% в исследовании JDDM (Япония, MDRD, 2004–2005 гг.) [257]; 54,2% в национальной программе NEFRON (Австралия, MDRD, 2005) [251]; 56,6% в многоцентровом исследовании RIACE (Италия, MDRD, 2006–2008 гг.) [258]; 61,9% в анализе Шведского национального регистра диабета (MDRD, 2007); 63,7% в национальном аудите диабета (Великобритания, СКД-EPI, 2007–2008); 48,2% в AMD-Annals (Италия, СКД-EPI, 2009) [254]; 69,9% в китайской популяции (СКД-EPI, 2008–2009); до 69,4% в исследовании PERCEDIME2 (Испания, MDRD, 2011) и 68,3% в анализе DIVE по данным регистра СД (Германия, MDRD, 2010–2017 гг.) [8].

В нашей работе при анализе структуры ХБП по стадиям в зависимости от уровня АУ по данным Российского регистра СД отмечено увеличение доли стадии А1 (или НАУ) в динамике 2013-2018 гг. при обоих типах СД: от 9% до 41% - среди всех пациентов с ХБП с СД1, от 10% до 74% - при СД2, что согласуется с мировыми данными об увеличении доли нормоальбуминурического фенотипа патологии.

С одной стороны, эти данные являются отражением перехода к диагностической концепции ХБП, обеспечивающей диагностику патологии в отсутствие АУ. Однако возрастающее количество исследований по данной проблеме подтверждают, что изменение фенотипа патологии почек в современных условиях воспринимается гораздо более широко и связано в большей степени именно с патогенетическими механизмами - значительной ролью не классических факторов (тубулоинтерстициальным воспалительным и ишемическим повреждением), а также патоморфозом клинических проявлений патологии вследствие широкого использования препаратов, блокирующих РАС, что может маскировать альбуминурические проявления ХБП.

Все эти аспекты актуализируют поиск новых маркеров развития ХБП – генетических и протеомных, которые могли бы стать более ранними или альтернативными предикторами ХБП в отсутствие АУ.

Генетические маркеры

Изучение генетической предрасположенности с использованием полиморфных маркеров различных генов-кандидатов заключается в проверке предположения о том, что наличие маркера связано с ранним развитием и/или быстрым прогрессированием заболевания. Изучение генетики является неким поиском ответа на вопрос «существуют ли для изучаемой патологии и в данной популяции предрасполагающие или «защитные» генетические маркеры», с помощью которых можно определять риск развития патологии до ее клинической манифестации, тем самым формируя группы наиболее высокого риска, требующие более активного мониторинга и профилактических мер.

Результаты работ, посвященных изучению генетических маркеров патологии почек достаточно противоречивы [259, 260, 261]. И связано это не только с разнородностью этнических групп или межпопуляционными различиями результатов исследований, различиями в подходах к формированию групп, сколько с тем, что само определение поражения почек у пациентов с СД претерпело в последние годы значительные изменения (по критериям ХБП). В связи с чем большое значение имеет выбор критерия оценки наличия и стадии патологии почек и маркера поражения – АУ и/или СКФ, или только СКФ для интерпретации полученных результатов. При СД1 в качестве маркеров ДН классически использовалась оценка генетических маркеров развития МАУ/ПУ или терминальной стадии поражения - тХПН. В условиях многофакторности поражения органов-мишеней при СД2: значительной частоты сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, АГ, мочевой инфекции, дислипидемии, широкого использования средств, блокирующих РАС, все перечисленное значимо влияет на оценку клинических маркеров повреждения почки. Таким образом, выделение классической ДН при СД2 крайне затруднительно. В этой связи выбор уровня СКФ в качестве приоритетного критерия формирования групп сравнения для оценки рисков ХБП при СД 2, представляется нам наиболее оптимальным [262].

В наше исследование были включены полиморфные маркеры генов, кодирующих модуляторы поражения почек, известные на основе патогенеза ХБП.

Гены, кодирующие продукцию вазоактивных факторов эндотелия

В связи с важнейшим значением гиперактивации РАС в патогенезе патологии почек и других сосудистых осложнений, наиболее активно изучается ген *ACE*, полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки (*I/D*). Связь этого полиморфного маркера с поражением почек при СД имеет четкую патогенетическую основу, поскольку с ним связаны различия в уровне АПФ - более высокий уровень фермента при генотипе *DD*, а, следовательно, и более высокая продукция АТ II — наиболее мощного вазоконстрикторного, протромбогенного и ростстимулирующего фактора, являющегося медиатором сосудистого ремоделирования и гломерулосклероза [263].

К настоящему времени получены данные об ассоциации полиморфизма *I/D* гена *ACE* не только с поражением почек, но и другими ССЗ: АГ, инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка, ИБС [264].

В нашей работе выявлена статистически значимая ассоциация маркера с развитием ХБП при СД1, классифицированной по уровню альбуминурии: аллель *D* и генотип *DD* повышали риск развития патологии, аллель *I* и гомозиготный генотип *II*, напротив, ассоциированы с достоверным снижением риска [265]. Однако у пациентов с СД 2 при сравнительной оценке частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *I/D* гена *ACE* в нашем исследовании статистически значимых различий не было выявлено как в группах, распределённых по уровню СКФ, так и по уровню альбуминурии. Были получены значения *OR* больше единицы для обоих гомозиготных генотипов *DD* и *II* для групп по альбуминурии (*OR* 1,62 и 1,48, соответственно) и по уровню СКФ (1,64 и 1,35, соответственно), гетерозиготный генотип *ID* показал защитные значения *OR*=0,5 в обоих распределениях с достоверным доверительным интервалом, не

пересекающим единицу (ДИ95% 0,3-0,8), но даже при уровне значимости $p \leq 0,05$, такое распределение генотипов нельзя считать значимым.

Обсуждая полученные различия, можно говорить не столько о возможности статистического смещения выборки (что маловероятно в применении только к одному маркеру из всех исследованных) или различиях в патогенезе, поскольку дисфункция эндотелия значима при обоих типах СД, сколько о различных принципах включения пациентов в исследование. Так, при СД1 применялись неперекрывающиеся критерии отбора пациентов по длительности СД с формированием «полярных» фенотипов групп – ДН+ с длительностью СД менее 15 лет с клинически выраженной нефропатией, в группу ДН- с нормоальбуминурией при длительности СД более 20 лет, что могло повлиять на большее проявление статистических тенденций. При этом принцип распределения генотипов с большей долей генотипа риска *DD* в группах с ХБП при СД 2 сохранялся, как и при СД1.

Тем не менее, противоречивость результатов в отношении данного маркера о влиянии на риск ДН и ХБП в различных исследованиях очевидна и по данным литературы.

Данные, полученные в крупнейшем исследовании по генетике нефропатии — EDIC Genetics Study, проведенного в рамках DCCT, которое включило за 10-летний период наблюдения 14 727 пациентов с СД, показали ассоциацию полиморфизма *I/D* гена *ACE* с развитием ХБП при обоих типах СД 1 и 2: генотип риска - *DD* (OR = 1,28). У генотипа *II* выявлено протективное значение, особенно среди азиат при СД2 [263]. В этих работах сделан акцент на этническую специфику данного маркера при СД2. В другой работе при СД2 исследователи показали влияние аллеля *D* на развитие ДН среди пациентов с длительностью диабета менее 10 лет, а в группе с длительностью более 10 лет данный аллель не увеличивал риск развития ДН [266].

Также была обнаружена ассоциация полиморфного маркера *I/D* гена *ACE* с скоростью прогрессирования почечной патологии. У пациентов с тХПН различного генеза носительство генотипа *DD* было ассоциировано с большими

темпами прогрессирования ХПН. Исследование 168 больных СД2 с ДН на стадии ПУ показало, что у 95% пациентов фенотипом *DD* в течение 10 лет наблюдения развилась тХПН.

С другой стороны, в мета-анализе, включившем данные 98 исследований генетических маркеров, не было найдено ассоциации полиморфизма *I/D* гена *ACE* с ХБП в целом [76], показано, что полиморфизм *I/D* гена *ACE* имеет этнические и гендерные особенности. Так у мужчин азиатского происхождения значения ассоциации (OR) с ХБП были выше, чем у женщин, чего не наблюдалось среди лиц европейской расы. Интересными представляются данные об ассоциации полиморфизма гена *ACE* с эквивалентами дисфункции эндотелия, а также процессами ремоделирования сосудистой стенки и атерогенеза.

Суммируя вышесказанное, ассоциация полиморфизма *I/D* гена *ACE* показана с ССЗ, различной патологией почек, и развитием ХБП при СД, в том числе в нашем исследовании у пациентов с СД1. Связь данного маркера с широким спектром сосудистых заболеваний свидетельствует о его значимой роли в общих патогенетических механизмах поражения сердечно-сосудистой системы и почек посредством гиперактивации РАС, локальной и системной гипертензии, а также не гемодинамических эффектов А-II в рамках глобального нефрокардиального континуума.

Поскольку системы РАС и продукции NO взаимодействуют по патогенетическим механизмам поражения почек при СД, маркеры генов, кодирующих компоненты этих систем, изучаются параллельно [267].

Нарушение продукции оксида азота, наряду с гиперактивацией РАС, является важнейшим звеном развития эндотелиальной дисфункции, системной и внутривисочечной гипертензии. При этом продукция NO – ключевого вазопротектора, противоположного по своим эффектам А II, зависит от активности эндотелиальной NO-синтетазы. Маркер *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* коррелирует с активностью фермента: у носителей значительно реже встречающегося в популяции, минорного аллеля *4a* уровень нитратов и нитритов в крови достоверно выше, чем у лиц с генотипом *4b4b* [261].

При гипергликемии экспрессия эндотелиальной NO-синтетазы и продукция оксида азота возрастают преимущественно в афферентной артериоле клубочка почек, что создает условия для внутриклубочковой гипертензии, как сказано ранее, поэтому ген *NOS3* позиционируется в качестве гена-кандидата патологии почек.

Для полиморфизма *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* выявлены ассоциации с различной сердечно-сосудистой патологией: атеросклерозом, ИБС, ИМ и АГ при СД2 [75], а также с поражением почек при СД при классической модели нефропатии при СД1 и СД2 [268].

В нашем исследовании установлена ассоциация маркера *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* с развитием ХБП при обоих типах СД: аллель *4a* и генотипы, включающие его *4a4a/4a4b* проявили себя в качестве факторов риска, аллель *4b* и генотип *4b/4b* были протективными [199, 262]. Следует отдельно отметить, что в нашей работе при СД2 именно данный маркер показал ассоциацию с обоими клиническими маркерами ХБП – альбуминурией и снижением СКФ.

Аналогичные данные были получены на других популяциях, где аллель риска *4a* встречался достоверно чаще в группах с ХБП. На японской популяции показана ассоциация полиморфного аллеля *4a* маркера *ecNOS4a/4b* с риском развития и прогрессирования ХБП ($OR=2,87$), но не было найдено ассоциации с уровнем альбуминурии [269].

В мета-анализе, проанализировавшем 18 исследований с участием данного маркера ($n=5672$), также показана ассоциация с прогрессированием до терминальной стадии, ($OR=1,74$) и выявлена этническая гетерогенность результатов предрасположенности к развитию ХБП у лиц азиатского происхождения [270]. Во всех исследованиях аллель *4a* повышал риск патологии, как и в нашей работе.

Таким образом, для данного маркера характерны универсальные изменения при СД1 и СД2, что может отражать общность негативного влияния внутривисцеральной гемодинамики и гиперфльтрации на развитие как АУ, так и снижения СКФ. Кроме того, было показано, что при СД2 инсулинорезистентность

и ожирение являются дополнительными факторами нарушения синтеза NO (в норме инсулин усиливает синтез оксида азота), а также искажается инсулиновый сигнальный путь, в котором участвует NO, что активирует процессы воспаления и гломерулосклероза.

Гены, кодирующие факторы липидного обмена

В литературе широко обсуждается роль дислипидемии в качестве одного из значимых предикторов прогрессирования патологии почек, что связано с общими механизмами формирования гломеруло- и атеросклероза.

Центральная роль, которую белок ApoB играет в транспорте липидов, позволяет предположить, что носительство определенных аллельных вариантов гена *APOB* может быть одной из причин, определяющей индивидуальные различия в уровне липидов и, следовательно, выраженности гломерулосклероза [271].

Мы изучили полиморфизм *I/D* сигнального пептида гена *APOB*. *APOB* показал ассоциацию при развитии ДН при СД1 [272], при исследовании среди пациентов с СД2 результаты неоднозначные [262]. В нашей работе генотип *DD* гена *APOB* показал снижение риска развития ХБП (по СКФ) у больных СД2 ($OR=0,2$), при этом связи с альбуминурией найдено не было. Это свидетельствует о разных патофизиологических и генетических детерминантах развития двух основных клинических маркеров поражения почек при ХБП, где для снижения СКФ, как эквивалента гломерулосклероза, эффекты липотоксичности могут быть более значимы.

Вторым геном липидного обмена в нашей работе был ген *APOE*, который кодирует аполипопротеин E. Его основная функция – транспорт холестерина к тканям от мест его синтеза или всасывания [273].

Накоплено большое количество данных по ассоциации маркера гена *APOE* с ССЗ, при этом основная часть работ указывает на минорный аллель *e4*, как на фактор риска. Известно, что регионы с повышенной частотой встречаемости изоформы *e4*, характеризуются и большей распространенностью ИБС [91]. В одной работе показано, что носительство *e2* либо *e4* аллеля увеличивает риск развития

ССЗ. Обнаружено, что носительство аллеля *e4* ускоряет развитие ИБС у пациентов с СД1 и 2. В ряде работ рассматривается ассоциация гена *APOE* с нарушениями мозгового кровообращения и фактора риска болезни Альцгеймера [274]. По данным метаанализа 29-ти работ, изучавших ассоциацию полиморфизма гена *APOE* генотипы *e2/e3* (OR=1.37), *e3/e4* (OR=1.53) и *e4/e4* (OR=1.86) оказались генотипами риска развития СД2, в то время как генотип *e3/e3* (наиболее часто встречающийся в популяции, оказывал протективное влияние [261].

В проведенном нами исследовании была выявлена ассоциация полиморфного маркера *e2/e3/e4* гена *APOE* с развитием ДН при СД1: носительство аллеля *e3* и генотипа *e3/e3* гена *APOE* являлись фактором повышения риска [273], в то время как достоверной ассоциации с риском снижения СКФ и уровнем АУ при СД2 на нашей выборке получено не было. Тем не менее, прослеживалась тенденция большей доли пациентов с аллелем *e4* в группе с ХБП, чем с с сохранной СКФ, не достигавшая статистической значимости.

Гены, вовлечённые в систему синтеза и секреции инсулина

Наибольший интерес из полученных результатов, на наш взгляд, представляют маркеры генов, которые традиционно не связывались с патогенезом ХБП - *KCNJ11* и *TCF7L2*.

Ген *TCF7L2* оказывает влияние на пролиферацию и дифференцировку β -клеток, участвует в транскрипции гена проглюкагона, увеличивая продукцию ГПП-1. Традиционно *TCF7L2* ассоциировали с развитием ожирения и маркерами воспаления. Позднее два однонуклеотидных полиморфизма - *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2* показали сильную ассоциацию с развитием СД2 [275].

Гипергликемия и воспаление являются ключевыми факторами в патогенезе сосудистых осложнений при СД, в связи с чем ген *TCF7L2* рассматривается в качестве гена-кандидата поражения почек. Кроме того, вовлеченность гена в нарушение секреции ГПП-1 является не только фактором развития СД, но и может участвовать в поражении почек при СД, коррекцию этих нарушений посредством

арГПП-1 рассматривают в качестве одного из перспективных терапевтических субстратов нефропротекции [175].

Исследователями показана достоверная ассоциация полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2* с развитием ХБП при СД2 (OR=1,17) на большой когорте пациентов, участвовавших в нескольких исследованиях: Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC; n=11,061), Framingham Heart Offspring Cohort (FHS; n = 2468), Heredity and Phenotype Intervention Heart Study (HAPI; n = 861) [276].

В нашем исследовании при анализе маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* показана его ассоциация со сниженной СКФ, в то время как в группах, распределённых по уровню альбуминурии, ассоциации получено не было. Это ещё раз свидетельствует в пользу гипотезы, что основные клинические маркеры ХБП (СКФ и альбуминурия) имеют различные патогенетические механизмы развития и кодируются различными генетическими детерминантами.

Хотелось бы отметить исследование, в котором изучали связь 18-ти генетических маркеров СД2 с развитием ХБП, показавших ассоциацию маркеров генов *KCNJ11* и *TCF7L2* с низким уровнем СКФ, но не с альбуминурией [100], что подтверждает данную концепцию.

Полиморфный маркер *rs5219* гена *KCNJ11* ассоциирован с различными фенотипами нарушений углеводного обмена: от гиперинсулинемии и неонатального диабета до снижения секреции инсулина при СД2.

Исходно была показана взаимосвязь между полиморфизмом гена *KCNJ11* и развитием СД2. Описана ассоциация с развитием СД2 во многих европейских и азиатских популяциях (OR=1,23 и 1,26 соответственно) [277].

Влияние данного полиморфизма на риск развития сосудистых осложнений, в том числе, ХБП, активно обсуждается в связи с тем, что данный тип калиевых каналов обнаружен не только в бета-клетках, но также в сосудистом русле [278]. Полиморфизм гена *KCNJ11* приводит к структурной модификации белка Kir6.2, что возможно, определяет не только инсулинорезистентность, но и реализует сосудистый компонент гемодинамических нарушений, ведущих к системной и

внутриклубочковой гипертензии, а также индивидуальные различия в степени восприимчивости сосудов к их патологическим эффектам.

Наши данные показывают связь данного маркера со снижением СКФ, но не с развитием АУ.

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что риск развития ХБП при СД1 и СД2 ассоциирован с полиморфными маркерами генов *ACE*, *NOS3*, *APOE*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *TNF- α* , кодирующих ключевые ферменты, мессенджеры или сигнальные пути, ответственные за активацию РАС, дисфункцию эндотелия, липидный обмен, инсулинорезистентность и факторы системного воспаления, являющихся ключевыми звеньями патогенеза повреждения почек при СД. В генезе данной патологии генетические факторы участвуют посредством формирования индивидуального «генетического портрета» предрасполагающих или защитных паттернов.

В свою очередь, реализация индивидуальной защитной или неблагоприятной генетической программы зависит от силы воздействия внешних средовых факторов (гипергликемии, АГ, ожирения и т.д.), что вселяет надежду на возможность предупреждения реализации генетических рисков посредством коррекции модифицируемых факторов.

Протеомные маркеры.

В нашем исследовании выполнен комплексный анализ 13 биомаркеров гломерулярного и тубулоинтерстициального повреждения почек, оцененных на различных стадиях ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа по сравнению со здоровым контролем. Установлено, что поражение клубочков и канальцев почек развивается уже на самой ранней доальбуминурической стадии в отсутствие клинических маркеров ХБП (при А1 и СКФ > 60 мл/мин/1,73м²) [279], что сопровождалось изменением уровня нескольких мочевых и плазменных биомаркеров. По результатам комплексной оценки, включавшей корреляционный анализ, ROC-анализ, были отобраны биомаркеры, обладающие лучшими показателями чувствительности и специфичности, при этом состав диагностической панели при

СД1 и СД2 оказался различным [280, 281]. При СД1 диагностическую значимость показали преимущественно маркеры гломерулярного повреждения (нефрин, подоцин в моче и цистатин С в плазме); при СД2, напротив, 3 тубулярных маркера и один гломерулярный, что может отражать различные патогенетические механизмы повреждения почек, формирующие, в свою очередь, различные клинические фенотипы патологии.

Схожие данные были получены в исследовании Климонтова В.В. [103], в котором оценивалась выраженность экскреции гломерулярных и тубулоинтерстициальных биомаркеров почек в 4-х группах с разными вариантами течения ХБП у пациентов с СД 2 типа: 1) без альбуминурии и ХБП - с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и АКС $< 3,0$ мг/ммоль (соответствовавшей нашей группе А1 НАУ), 2) с нормоальбуминурической ХБП (НА-ХБП, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и АКС $< 3,0$ мг/ммоль), 3) альбуминурией без ХБП (А+ХБП-, СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и АКС $\geq 3,0$ мг/ммоль - соответствовавшей группам А2 и А3 в нашей работе) и альбуминурической ХБП (А+ХБП+ СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и АКС $\geq 3,0$ мг/ммоль). Было показано, аналогично нашему исследованию, что повышение экскреции нефрина по сравнению с контролем отмечается в обеих группах без альбуминурии и ХБП и НА-ХБП и значительно возрастает (в 1,77 раз) в группе А-ХБП+ по сравнению с группой СД без ХБП, что отражает прогрессирующее повреждение почечного фильтра. В нашем исследовании также отмечался прогрессирующий рост уровня биомаркеров по мере утяжеления стадии поражения - у пациентов с альбуминурией уровня А2 и А3.

Уровень экскреции подоцина, другого подоцит-специфичного белка, отражающего гломерулярные повреждения, был повышен именно в группе альбуминурической ХБП (А-ХБП+) по сравнению с группой СД без ХБП и НА-ХБП, то есть повышался параллельно альбуминурии [282]. По данным нашего исследования выявлены аналогичные тренды - достоверные различия в уровне экскреции подоцина у пациентов с СД 2 типа в группе А2 по сравнению с группой А1, в то время как различий между группами А1 и здорового контроля выявлено

не было. У пациентов с СД 1 типа, напротив, отмечено повышение экскреции подоцина уже на стадии А1 по сравнению с группой здорового контроля.

Повышение экскреции нефрина и подоцина коррелировало с длительностью СД более 10 лет и величиной АКС [103]. В нашей работе также установлены корреляционные связи биомаркеров с традиционными маркерами поражения почек - уровнем АУ и/или СКФ/креатинина сыворотки, что свидетельствует об их клинической информативности, отражающей функциональное состояние почек.

Повышение уровня клубочковых маркеров нефрина и подоцина также было наиболее выражено на доальбуминурической стадии у пациентов с СД1 еще в одной работе отечественных авторов [121].

Выраженность тубулоинтерстициальных нарушений в исследовании Климонтова В.В. оценивалась по мочевой экскреции основного домена WAP-типа, стабилизированного четырьмя дисульфидными связями-2 (WFDC-2), известного также как эпидидимальный белок человека 4 типа (HE-4), не изучавшегося в нашей работе. Исследование показало гендерные различия в уровне экскреции WFDC-2, более высокие значения показателя в моче отмечались у мужчин, чем у женщин ($p < 0,000001$). Выявлено повышение уровня маркера у мужчин в группах СД без ХБП, НА-ХБП и А-ХБП+ по сравнению с группой здорового контроля, в то время как у женщин повышение уровня WFDC-2 отмечалось в группах НА-ХБП и А-ХБП+ по сравнению со здоровым контролем. По данным нашего исследования у пациентов с СД 2 типа выявлено повышение трех тубулярных биомаркеров (NGAL и цистатина С мочи и плазмы) уже на стадии А1.

Различия в спектре и характере экскреции ранних гломерулярных и тубулярных маркеров ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа, действительно, могут отражать различные патогенетические механизмы развития нарушений в почках разных типах СД. Это подтверждают результаты гистологических исследований, продемонстрировавших, что гистопатологические паттерны, более характерные для СД 1 типа, связаны с поражением клубочков (гломерулопатией) [280]. В свою очередь, СД2 характеризуется значительной морфологической гетерогенностью изменений в почках, не позволяющих убедительно подтвердить превалирующую

роль микрососудистого и/или тубулоинтерстициального поражения и провести четкую грань между клиническим фенотипом и наиболее специфичными видами изменений (гломерулопатия/атипичные сосудистые и/или тубулоинтерстициальные). Тем не менее, неальбуминурический фенотип ХБП при СД 2 типа характеризуется преимущественным тубулоинтерстициальным и артериолярным повреждением с гломерулопатией или без нее [284].

Отсутствие альбуминурии на ранних стадиях диабетического поражения почек при СД2 также может быть связано с эффективной реабсорбцией альбумина хорошо сохранившимися канальцами, как, например, при гломерулопатии, описанной при ожирении. Большой вклад в преимущественно тубулярное и сосудистое поражение при СД 2 вносят АГ, возраст, активация РАС, воспаление, гипергликемия и липотоксичность [285, 286, 287]. В то время как у пациентов с СД1 экстрагломерулярное повреждение (поражение канальцев, интерстиция, артериол) также происходит, но уже при выраженной гломерулопатии на стадии протеинурии и/или снижения СКФ [288].

Таким образом, по данным нашего исследования и анализа современной литературы [289, 290, 291, 292] показана роль биомаркеров тубулоинтерстициального и гломерулярного поражения почек в диагностике нормоальбуминурического фенотипа ХБП при СД. Для уточнения причинно-следственной взаимосвязи изолированных биомаркеров или их комбинаций в качестве предикторов развития ХБП и прогрессирующего снижения СКФ необходимы проспективные морфофункциональные наблюдательные исследования.

Нефропротекция посредством сахароснижающей терапии

На протяжении нескольких десятилетий препараты, блокирующие РАС (иАПФ и БРА) были эффективными, но практически единственными средствами медикаментозной нефропротекции, показавшими достоверное снижение рисков почечных исходов при СД 1 и 2 типа [170, 293, 294]. Кроме того, блокаторы РАС могут применяться только на клинической стадии ХБП – при развитии МАУ/ПУ

или АГ. В отсутствие альбуминурии их назначение не только не эффективно, но и может способствовать ухудшению функционального состояния почек.

В нашей работе, по данным проспективного исследования динамики биомаркеров почечной дисфункции, в которое были включены пациенты на доальбуминурической стадии ХБП (А1) с повышенным уровнем биомаркеров, было установлено, что при добавлении к исходной ССТ препаратов арГПП-1 (лираглутида) при СД1 и иДПП-4 (вилдаглиптина) при СД2 ранние изменения маркеров гломерулярного и тубулоинтерстициального повреждения почек являются обратимыми. Учитывая, что в течение 6 месяцев исследования уровень контроля гликемии значимо не менялся, мы предположили независимое нефропротективное воздействие указанных препаратов.

Оценивая полученные результаты, хотелось бы отметить, что в последние годы наличие нефропротективных эффектов у препаратов инкретинового ряда (арГПП-1 и иДПП-4) широко обсуждается. Это связано с воздействием препаратов на экстрапанкреатические рецепторы ГПП-1 (рГПП-1) и, как следствие, активацией целого спектра плейотропных механизмов защиты почек и СС системы, независимых от сахароснижающей эффективности, а именно: уменьшением оксидативного стресса и маркеров воспаления, усилением натрийуреза, подавлением активности РАС и снижением АД [295, 296].

Для иДПП-4 также важны рецептор-независимые эффекты, реализуемые за счёт снижения деградации других гормоноподобных субстанций с вазоактивными, иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами [297, 298]. В свою очередь, арГПП-1 могут способствовать нефропротекции и посредством наиболее значительного среди всех классов ССП уменьшения массы тела, а также висцерального и эктопированного жира, оказывающих ключевое влияние на проявления эндотелиальной дисфункции [172].

Однако при всей значимости экспериментальных и пилотных клинических данных, наличие изучаемых эффектов должно подтверждаться результатами клинических исследований. В период после стэйтмента FDA 2008 года об

обязательном исследовании сердечно-сосудистых рисков новых сахароснижающих препаратов, была инициирована мощная программа исследований ССТ по сердечно-сосудистой безопасности, в которых ренальные исходы оценивались в качестве первичной//вторичной конечной точки в зависимости от их дизайна [299].

Для класса арГПП-1 результаты этих исследований показали достоверное снижение СС и почечных рисков.

Так, в исследовании LEADER [300] препарат арГПП-1 лираглутид у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо наряду с уменьшением риска больших СС событий и смертности, продемонстрировал уменьшение частоты развития конечной комбинированной ренальной точки – впервые выявленной макроальбуминурии, стойкого удвоения креатинина, тХПН или смерти от почечных причин на 22% (ОШ 0.78, 95% ДИ 0.67–0.92). При этом достижение достоверности различий было связано с преимущественным уменьшением частоты развития впервые выявленной макроальбуминурии (ОР 0.74, 95% ДИ 0.60–0.91), в то время как другие компоненты конечной точки по отдельности не изменились. В исследовании SUSTAIN-6 [301] комбинированная вторичная конечная точка, которая включала развитие микроальбуминурии, удвоение креатинина, снижение СКФ >45 мл/мин/1,73 м² или развитие потребности в проведении гемодиализа, развивалась реже в группе Семаглутида, чем в группе плацебо (3,8 % против 6,1 %), что соответствовало снижению риска на 36% (ОР 0,64, 95 % ДИ 0,46 – 0,88). Как и в исследовании LEADER, это было обусловлено, главным образом, снижением частоты развития впервые выявленной макроальбуминурии (2,5 % против 4,9 %) [302]. Анализ данных исследования EXSCEL показал достоверное снижение риска комбинированной точки в группе Эксенатида на 15% (ОШ 0,85, 95 % ДИ 0,73 – 0,98), что также было обусловлено преимущественным снижением частоты развития макроальбуминурии [303, 304]. По данным исследования ELIXA терапия Ликсисенатидом была ассоциирована с меньшим увеличением медианы АКС по сравнению с плацебо (24 % против 34 %, $p = 0,004$) при отсутствии достоверного снижения комбинированной почечной точки [305]. По данным

исследования HARMONY (Албиглутид) различий между группами в уровне СКФ выявлено не было через 16 месяцев наблюдения (ОР 0,43, 95 % ДИ -1,26-0,41) [306].

Таким образом, результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) арГПП-1 [LEADER, SUSTAIN-6 и EXSCEL] продемонстрировали достоверное снижение частоты развития почечных исходов для большинства препаратов данного класса [172]. Их результаты послужили основой для пересмотра ключевых международных и отечественных рекомендаций по выбору ССТ, согласно которым арГПП-1 (наряду с иНГЛТ2) были признаны препаратами выбора для пациентов с АССЗ и ХБП для снижения риска СС и почечных исходов [167, 307].

В отношении иДПП-4 результаты РКИ по оценке сердечно-сосудистых и почечных рисков можно расценивать как нейтральные, хотя в ряде исследований было выявлено значимое снижение суррогатной почечной точки - уровня альбуминурии.

В исследовании TECOS по оценке влияния терапии ситаглиптином не было выявлено достоверного снижения риска СС исходов (4P-MACE) [308]. Средние значения СКФ и уровень альбуминурии в группах препарата и плацебо через 4 года лечения были одинаковыми для каждой исходной стадии ХБП. Таким образом, терапия ситаглиптином не оказывала негативного влияния на главные компоненты MACE и прогрессирование ХБП по уровню СКФ и альбуминурии, что подтвердило кардиоваскулярную безопасность при использовании иДПП-4 у пациентов со сниженной почечной функцией.

В исследовании SAVOR-TIMI-53 [309], при всей неоднозначности результатов в отношении рисков сердечной недостаточности, в группе саксаглиптина отмечалось значимое снижение уровня АУ у пациентов с исходной нормо-, микро- и макроальбуминурией. Через 2 года наблюдения различия в уровне альбуминурии в пользу иДПП-4 составили -19,3 мг/г ($p=0,033$) для СКФ > 50 мл/мин/1,73 м², -105 мг/г ($p=0,011$) для $50 \geq \text{СКФ} \geq 30$ мл/мин/1,73 м² и -245,2 мг/г ($p=0,086$) для СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Анализ также продемонстрировал и

снижение АКС на фоне терапии саксаглиптином. Выявленное снижение альбуминурии не коррелировало с уровнем HbA_{1c}, что указывает на независимый эффект от уровня гликемического контроля. При этом терапия саксаглиптином не оказывала достоверного влияния на частоту развития конечных почечных исходов - удвоение уровня креатинина, потребность в диализе или трансплантации почки.

По данным исследования CARMELINA [310], включившего популяцию пациентов с СД2 с высоким кардиоваскулярным риском и значительной долей пациентов с исходной ХБП, добавление Линаглиптина к стандартной сахароснижающей терапии не продемонстрировало достоверного снижения риска твердого комбинированного почечного исхода, включавшего смерть от почечных причин, тХПН или стойкое снижение СКФ на 40 % и более. При этом в группе Линаглиптина по сравнению с плацебо достоверно реже развивалось прогрессирование АУ (от нормо- до микро-/макроальбуминурии или от микро- до макроальбуминурии) (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,78-0,95, $p=0,003$).

Следует признать, что, хотя в отношении снижения рисков сердечно-сосудистых и конечных почечных исходов результаты исследований иДПП-4 были не столь успешны, как у арГПП-1, в целом они показали долгосрочную сердечно-сосудистую безопасность класса иДПП-4, в том числе у пациентов с ХБП.

Вследствие нейтрального влияния на массу тела, низкого риска гипогликемий, возможности применения у пациентов со сниженной функцией почек, вплоть до терминальной стадии ХБП, и отсутствия сердечно-сосудистых рисков, класс иДПП-4 позиционируется как предпочтительный, в том числе у пожилых пациентов, и широко используется в клинической практике [311].

Одной из задач нашего исследования было провести анализ влияния терапии иДПП-4 по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (СМ) на риск развития ХБП в условиях реальной клинической практики.

Выбор групп сравнения был основан на данных ФРСД, показавших, что наиболее часто назначаемыми препаратами в РФ в качестве второй линии терапии являются препараты СМ (89,4%), вторые по частоте назначений с большим

отставанием иДПП-4 – 7,6% [17]. При этом среди недостатков класса СМ обсуждаются высокие риски развития гипогликемий, увеличение массы тела и отсутствие доказательной базы сердечно-сосудистой безопасности, т.е. факторы, повышающие риск развития и прогрессирования ХБП. В анализ было включено более 60 тыс. пациентов, которым в дополнение к метформину была назначена терапия иДПП или СМ за период 2014-2018 гг. Оценить в качестве группы сравнения препараты арГПП-1 затруднительно в связи с их значительно более редким использованием.

При включении в исследование пациенты были сопоставлены методом Propensity Score Matching по 5 ключевым параметрам, влияющим на риск развития осложнений: возрасту, полу, длительности СД, уровню HbA1c и ИМТ.

Частота новых случаев ХБП/1 усредненный год терапии (при условии ее непрерывности) составила 3,66% в группе иДПП-4 по сравнению с 2,93% в группе СМ, что соответствовало снижению риска по ОШ на 21%, что определяет приоритет выбора при интенсификации ССТ в пользу препаратов инкретинового ряда.

Полученные нами результаты согласуются с результатами другого исследования на основе данных ФРСД [312], показавшего снижение частоты развития ассоциированных диабетических осложнений глаз (ретинопатии и катаракты) - в 1,9 раз и частоты сердечно-сосудистых осложнений – в 1,8 раз, в группе фиксированных комбинированных препаратов иДПП-4 с метформином по сравнению с группой фиксированных комбинаций СМ с метформином, однако частота ХБП в этом исследовании не изучалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП является важнейшей медико-социальной проблемой, связанной с высокой распространённостью в популяции, тесной связью с ассоциированными ССЗ и высоким риском смертности, что определяет актуальность её изучения с целью формирования комплексного подхода к оценке эпидемиологических, клинических и диагностических аспектов, направленных на раннее выявление и комплексное лечение поражения почек при СД.

Наднозологическая концепция ХБП наиболее ярко демонстрирует междисциплинарный характер и высокую научно-практическую значимость, в которой объединены ключевые медицинские задачи: 1) приоритет раннего выявления почечной дисфункции (вне зависимости от этиологии и превалирующего фактора развития), а, следовательно, своевременное назначение терапии, направленной на замедление темпов потери СКФ и предупреждение прогрессирования до терминальных стадий; 2) снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, ассоциированных с поражением почек.

Структура работы состояла из следующих ключевых направлений исследования поражения почек при СД:

- эпидемиологический блок с динамической оценкой показателей распространённости, заболеваемости в различных возрастных группах за 6ти летний период, характеристики ХБП по стадиям и фенотипам в РФ;
- анализ структуры и факторов риска смертности при ХБП;
- изучение клинических предикторов развития ХБП;
- изучение молекулярно-генетических детерминант развития ХБП;
- анализ протеомных маркеров диагностики ХБП;
- анализ влияния ССТ на ранние маркеры поражения почек и риски развития ХБП,

что позволило получить всестороннюю комплексную оценку состояния проблемы ХБП в РФ с клинической точки зрения и современных научных разработок.

Эпидемиологический анализ ХБП включил более 4,5 млн. пациентов с СД из базы данных ФРСД, что позволило оценить распространённость ХБП в реальной клинической практике. Общая распространённость ХБП (всех стадий) составила при СД1 - 22,1%, при СД2 - 12,1%, выявлено увеличение распространённости и заболеваемости данной патологией в динамике 2013-2018 гг. у взрослых при стабильных показателях у детей и подростков. Изменение стандартов диагностики патологии почек в РФ в соответствии с концепцией ХБП явилось одной из значимых причин выявленных тенденций, значительно увеличив количество пациентов с данным диагнозом по критериям СКФ. Отсутствие истинного повышения частоты развития ХБП подтверждается снижением за этот период распространённости макроальбуминурии (А3) и терминальной ХБП (С5), для которых диагностические критерии не менялись. Увеличение нормоальбуминурического фенотипа в структуре заболевания при СД1 до 41% и 74% при СД2 согласуется с общемировыми тенденциями, выявленными при анализе современной литературы.

При анализе динамики СКФ в параллельных группах, выполненного на большой когорте пациентов с СД 1 и 2 типа (более 68 тыс. человек) с исходно нормальной функцией почек, было установлено, что ХБП развивается при СД1 у 4,0%, в то время как при СД2 - в 3,6 раза чаще (в 13,4%), даже в отсутствие развития или отрицательной динамики альбуминурии. Эти данные определяют приоритет обязательной оценки СКФ как в диагностическом плане, так и в качестве более твердой конечной точки, определяющей прогноз пациента. При этом, пациенты с СД2 требуют особого внимания в плане ежегодного мониторинга обоих маркеров с целью раннего выявления и снижения рисков прогрессирования. Увеличение распространённости ХБП в возрасте >65 лет и значимое повышение риска развития патологии с возрастом (на каждый 1 год жизни) - в 1,07 и 1,13 раза, определяет

старшую возрастную группу в качестве категории высокого риска ХБП, что также обуславливает приоритеты в аспектах диагностики данного заболевания.

ХБП является одним из мощных факторов ССЗ и повышения рисков смертности, обусловленных общностью механизмов поражения почек и СС системы в рамках патологического СС континуума: системной и внутриклубочковой гипертензии, оксидативного стресса, системного воспаления, активации цитокинов и факторов роста. Однако исследований, посвященных анализу рисков смертности при ХБП у пациентов с СД практически не проводилось.

В нашей работе оценен вклад ХБП в общую структуру смертности пациентов с СД: доля смерти вследствие тХБП среди всех причин у пациентов с СД1 составила 5,9%, с СД2 - 1,8%. При анализе рисков смерти пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без диабетических осложнений выявлено, что развитие ХБП повышает риски всех категорий смертности: ренальной в 4-9 раз, сердечно-сосудистой - в 2-3 раза, общей смертности в 1,7-2,5 раза. Увеличение риска смерти отмечалось уже на начальных стадиях с сохранной функцией почек и нормоальбуминурией и увеличивалось по мере прогрессирования ХБП, что определяет пациентов с данной патологией в категорию экстремально высокого риска и требует актуализации подходов к их мониторингу с обязательной оценкой СС факторов риска при выявлении любой стадии.

Высокая распространённость ХБП и повышение рисков смерти обуславливают высокую социальную значимость патологии, что требует комплексного изучения факторов её развития для снижения темпов прогрессирования и предупреждения терминальных стадий.

Согласно полученным результатам, группу более высокого риска развития ХБП при обоих типах СД составляют пациенты женского пола, старшего возраста, с более поздним дебютом СД, большей длительностью СД, с избыточным весом или ожирением, повышенным уровнем САД, ДАД, HbA1c и с наличием сопутствующих микро- и макрососудистых осложнений, а при СД2 - пациенты с

дислипидемией и получающие инсулинотерапию (по сравнению с другими схемами терапии).

Были установлены совокупности наиболее значимых независимых предикторов развития ХБП 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.

При СД 2 типа обращает внимание, что основных предикторов ХБП было в 2 раза больше, чем при СД1. Они отражали практически все значимые механизмы, участвующие в поражении почек: возрастные, половые, связанные с нарушением липидного и углеводного обмена, ожирением и большим спектром не только микро- и макрососудистых осложнений, но и сопутствующих заболеваний с общей природой системного воспаления, а именно онкологической патологией. Это еще раз подчеркивает гетерогенность поражения почек при этом типе СД с вовлечением в развитие ХБП целого комплекса средовых, метаболических, гемодинамических и воспалительных факторов, что значительно осложняет возможности профилактики ее развития.

В этих условиях разработанный нами прикладной калькулятор, который позволяет оценить индивидуальный прогноз развития патологии на основе параметров, доступных в обычной клинической практике, приобретает важнейшее значение. Выделение с его помощью группы высокого риска позволит персонифицировать алгоритм мониторинга пациентов, требующих более тщательного наблюдения.

Изменение фенотипа ХБП в современных условиях воспринимается гораздо более широко, чем просто изменение диагностической концепции, и может быть связано с патогенетическими механизмами: значительной ролью тубулоинтерстициального, воспалительного и ишемического генеза повреждения почек, а также патоморфозом клинических проявлений патологии вследствие широкого использования препаратов, блокирующих РАС, что может маскировать альбуминурические проявления ХБП.

Все эти аспекты актуализируют поиск новых маркеров развития ХБП – генетических и протеомных, которые могли бы стать более ранними или альтернативными предикторами ХБП в отсутствие АУ.

В нашем исследовании установлено, что риск развития ХБП при СД1 и СД2 ассоциирован с полиморфными маркерами генов *ACE*, *NOS3*, *APOE*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *TNF- α* , кодирующих ключевые ферменты, мессенджеры или сигнальные пути, ответственные за активацию РАС, дисфункцию эндотелия, липидный обмен, инсулинорезистентность и факторы системного воспаления, являющихся ключевыми звеньями патогенеза повреждения почек при СД, формируя индивидуальный «генетический портрет» предрасполагающих или защитных паттернов.

В свою очередь, реализация индивидуальной защитной или неблагоприятной генетической программы зависит от силы воздействия внешних средовых факторов (гипергликемии, АГ, ожирения и т.д.), что вселяет надежду на возможность предупреждения реализации генетических рисков посредством коррекции модифицируемых факторов.

В свою очередь, оценка ранних биомаркеров почечной дисфункции может значительно улучшить диагностику данной патологии. Установлено, что при СД1 и СД2 поражение клубочков и канальцев почек развивается до появления классических лабораторных признаков ХБП (при А1 и СКФ >60 мл/мин/1,73м²), что сопровождается изменением спектра и уровня протеомных биомаркеров. Посредством пошагового отбора были определены панели информативных биомаркеров, которые могут быть использованы для ранней диагностики доклинического поражения почек, при СД1 - нефрин и подоцин в моче, остеопонтин и цистатин С в плазме; при СД2 - нефрин и NGAL в моче, цистатина С в моче и плазме.

На протяжении нескольких десятилетий препараты, блокирующие РАС (иАПФ и БРА) были эффективным, но практически единственным средством медикаментозной нефропротекции, показавшим достоверное снижение рисков

почечных исходов при СД 1 и 2 типа, однако назначение данной терапии применяется только при развитии клинических признаков (АУ и АГ).

Приоритет профилактических стратегий инициирует поиск средств превентивной нефропротекции посредством ССТ. Препараты инкретинового ряда рассматриваются как наиболее перспективные в этом направлении, в связи с множественными плейотропными эффектами, установленными в экспериментальных и клинических исследованиях. Нами выявлено, что ранние изменения маркеров почечной дисфункции являются обратимыми при добавлении к исходной сахароснижающей терапии препаратов арГПП1 (лираглутида) при СД1 и иДПП-4 (вилдаглиптина) при СД2.

Нефропротективные свойства препаратов группы иДПП-4 были подтверждены в нашем исследовании на большой когорте пациентов в реальной клинической практике, включившей более 60 тыс. человек. Анализ частоты развития новых случаев ХБП в группе терапии иДПП-4 по сравнению с терапией препаратами СМ показал снижение рисков ХБП на 21%, что определяет приоритетные лечебные стратегии при назначении второго сахароснижающего препарата в дополнение к стартовой терапии метформином.

Таким образом, нами проведен комплексный анализ всех аспектов развития ХБП у пациентов с СД. Результаты исследования могут быть позиционированы в качестве научно-практической основы для оптимизации подходов к диагностике, лечению и персонализированному мониторингу ХБП для внедрения в практическую работу системы здравоохранения РФ с целью контроля стратегических рисков заболевания.

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-a*). 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-a*;

- 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-a*.
10. Повреждение почек при СД начинается на стадии А1 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 нормоальбуминурической 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 сокращений

- АП - ангиотензин II
- АГ - артериальная гипертония
- аГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
- АД - артериальное давление
- АПФ - фермент, превращающий ангиотензин I
- АТ II - ангиотензин II
- А/К - соотношение альбумин/креатинин
- АУ - альбуминурия
- АФК - активные формы кислорода
- БМК - базальная мембрана клубочка
- БРА - блокаторы рецептора к ангиотензину
- БСА - бычий сывороточный альбумин
- ГББ - глобальное бремя болезней
- ГББ и ФР - исследование Глобального Бремения Болезней и Факторов Риска
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДИ - доверительный интервал
- ДН - диабетическая нефропатия
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДР - диабетическая ретинопатия
- ДС - диагностическая специфичность
- ДЧ - диагностическая чувствительность
- ЗПТ - заместительная почечная терапия
- иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4 типа
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИМТ - индекс массы тела
- ИФА - иммуноферментный анализ

- ЛС - лекарственное средство
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности
- МАУ - микроальбуминурия
- НАУ - нормаальбуминурия
- НАД(Ф)Н - Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
- н/д - не достоверно
- НЭЖК - свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты
- ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
- ООН - Организация Объединённых Наций
- О-ГП - ассоциированная с ожирением гломерулопатия, в англоязычной литературе термин: obesity - related glomerulopathy (ORG)
- ПААГ - полиакриламидный гель
- ПКА - протеинкиназа А
- ПУ - протеинурия
- ПЦОР - прогностическая ценность отрицательного результата
- ПЦПР - прогностическая ценность положительного результата
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РАС - ренин-ангиотензиновая система
- РФ - Российская Федерация
- САД - систолическое артериальное давление
- СД1 - сахарный диабет 1 типа
- СД2 - сахарный диабет 2 типа
- СЖК - свободные жирные кислоты
- СКФ - скорость клубочковой фильтрации
- СС - сердечно-сосудистая
- ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

- ССП - сахароснижающие препараты
- ССТ - сахароснижающая терапия
- СЭА - суточная экскреция альбумина
- ТГ - триглицериды
- ФРСД - федеральный регистр сахарного диабета
- ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз
- ФЭ - функция эндотелия
- ХСН - хроническая сердечная недостаточность
- ХПН - хроническая почечная недостаточность
- тХПН - терминальная почечная недостаточность
- ХБП - хроническая болезнь почек
- ХС - холестерин общий
- цАМФ - Циклический аденозинмонофосфат
- ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота
- ЮГА - юкстагломерулярный аппарат

- ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- ACE - ген фермента, превращающего ангиотензин I
- ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: PretarAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation
- APOB - ген, кодирующий аполипопротеин В
- APOE - ген, кодирующий аполипопротеин Е
- CTGF - соединительнотканый фактор роста
- DALY - disability-adjusted life-years, годы жизни с поправкой на инвалидность
- DKD - diabetic kidney disease, что соответствует термину «диабетическая болезнь почек»
- ESRD - end stage renal disease, что соответствует тХПН
- HbA1c - гликированный гемоглобин

- IDF - International Diabetes Federation, международная федерация диабета
- *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
- OR - odds ratio = ОШ (отношение шансов)
- ORG - obesity - related glomerulopathy
- p – вероятность
- PPAR γ 2 - ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом
- rs – reference SNP ID number в базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI, National Center for Biotechnology information).
- SDF-1 α – стромальный клеточный фактор-1
- *SLCO1B1* - ген полипептида, транспортирующего органические анионы
- SNP - single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)
- *TCF7L2* - ген, кодирующий транскрипционный фактор 7 подобный фактору 2
- TIM-1 - тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы-1
- TNF- α - ген фактора некроза опухоли альфа
- U-KIM-1 – молекула почечного повреждения, 1ый маркер определенный в моче.
- VEGF - фактор роста эндотелия сосудов
- UKPDS - UK Prospective Diabetes Study

- VADT -Veterans Affairs Diabetes Trial
- YLD - years lived with disability, годы, прожитые с инвалидностью
- YLL - years of life lost, потерянные годы жизни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. // *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
2. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации// *Сахарный диабет*. 2009. № 4. С. 47-51.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int*. 2020;98(4S): S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
4. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review.// *Lancet* 2015; 385: 1975–82.
5. WHO/World Bank. Tracking universal health coverage: 2017 global monitoring report. December, 2017. https://www.who.int/healthinfo/universal_health_coverage/report/2017/en/ (accessed Nov 8, 2019).
6. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. //Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России. Издательство «Левша». рук. гр.: А. В. Смирнов [и др. чл.]. Санкт-Петербург», 2012, 54 стр. ISBN 978-5-93356-129-3
7. Клинические рекомендации «Сахарный диабет с поражением почек», Российская ассоциация эндокринологов 2016, доступны по ссылке https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr89_saharnyy_diabet_s_porazheniem_pochek.pdf
8. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease

- and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function".// J Nephrol. 2020;33(1):9-35. doi:10.1007/s40620-019-00650-x
9. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014.//JAMA. 2016;316(6):602-610. doi:10.1001/jama.2016.10924
 10. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет – 2011 - № 1. – Р. 81-88.
 11. Alicic, R. et al. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2017. - 81 Vol.12. - No 12. - P.2032–2045.
 12. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease.//Adv Chronic Kidney Dis. 2005;12(2):223-229. doi:10.1053/j.ackd.2005.01.002
 13. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек // Москва-МИА – 2009-монография.
 14. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.// Lancet 2018; 392: 1789–858.
 15. Мировая статистика здравоохранения, 2017 г.: мониторинг показателей здоровья в отношении Целей устойчивого развития [World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 16. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019; Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>

17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №2S. – С. 4-61. doi: 10.14341/DM12208
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №2. – С. 104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17
19. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives// Lancet. 2013;382(9888):260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X
20. Coresh J. Update on the Burden of CKD.// J Am Soc Nephrol. 2017 Apr;28(4):1020-1022. doi: 10.1681/ASN.2016121374.
21. Mills KT, Xu Y, Zhang W et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. // Kidney Int 88: 950–957, 2015
22. Hu JR, Coresh J. The public health dimension of chronic kidney disease: what we have learnt over the past decade. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32(S_2) :ii113-ii120. doi:10.1093/ndt/gfw416
23. Stenge B, Billon S. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990– 1999 // Nephrol Dial Transplant - 2003 – 18 P. 1824–1833
24. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни// Тер арх 2004; 76(9): 57-61
25. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии)// Нефрология и диализ 2009; 11 (3): 144-233

26. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. // *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1–S266
27. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. // *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [suppl 7]; 7-15
28. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). // *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100
29. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. // *Kidney Int* 2010;
30. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International Supplements* – 2013 - 3(1) – P. 1–150.
31. Шестакова МВ. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение // *Сахарный диабет* – 2008 - (2) - P. 4–7.
32. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1366-1373. doi:10.2215/CJN.11111016
33. Mottl, Amy K et al. “Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population.” // *Journal of diabetes and its complications* vol. 27,2 (2013): 123-7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.09.010
34. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus // *JAMA* – 2003 – 289 P. 3273–3277.
35. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. // *Am Soc Nephrol* – 2009 – 20 – P. 1813–1821.

36. Hajhosseiny R., Khavandi K., Goldsmith D. J. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: untying the Gordian knot // *International Journal of Clinical Practice* – 2013 - Vol 67(1) – p. 14–31.
37. Diamond J. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. // *Kidney Int.*, -1988; -Vol.33, -pp.917-924.
38. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):905-915. doi:10.1007/s00592-014-0650-7
39. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. // *Сахарный диабет*, 1999; N 1, с. 2-8.
40. Viberti GC. Pathophysiology of diabetic nephropathy. // *Medicographia*, -1997; -Vol.19,-pp.116-121.
41. Bohle A., Biwer E., Christensen J.A. Hyperperfusion injury of the human kidney in different glomerular diseases. // *Am. J Nephrol*, -1988; -Vol.8, -pp.179-186.
42. Egidio J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. (Perspectives in Clinical Nephrology). // *Kidney Int.*, -1996; -Vol.49, -pp.578-597.
43. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. // *New England Journal of Medicine*, -1993; -Vol.329, -pp.977-986.
44. UKPDS: An intensive blood glucose control policy with sulphonylureas or insulin reduces the risk of diabetic complications in patients with type 2 diabetes. // *Lancet*, -1998; -Vol.352, -pp.837-853.
45. Tanaka Y., Atsumi Y., Matsuoka K. et al. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. // *Diabetes Care*, -1998, -Vol.21, -pp. 116-120.
46. Кутырина И.М. Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением: механизмы развития, клиническое течение // *Терапевтический архив* -2017-Т.89(6) С. 97-101. doi: 10.17116/terarkh201789697-101

47. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386, 2287–2323 (2015).
48. D'Agati VD, Chagnac A, de Zeeuw D, Levin M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis // *Nat Rev Nephrol*. 2016 Aug;12(8):453-71. doi: 10.1038/nrneph.2016.75.
49. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития // *Терапия* – 2019 - №6 С. 87-93 doi: 10.18565/therapy.2019.6.87-93
50. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med*. 2017 Sep;11(3):340-348. doi: 10.1007/s11684-017-0570-3.
51. Furchgott RF, Zavadski JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. // *Nature*, -1980; -Vol.288, - pp.373-376.
52. Cohen R.A. (2000) Role of Nitric Oxide in Vasomotor Regulation. In: Loscalzo J., Vita J.A. (eds) *Nitric Oxide and the Cardiovascular System*. Contemporary Cardiology. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-002-5_7
53. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216-2231. doi:10.1016/j.bbadis.2013.08.006
54. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // *Проблемы эндокринологии*. 2020. Т. 66. № 1. С. 47-55.

55. Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фомин В.В., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2015. № 4. С. 4-29.
56. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. // М: Универсум Паблишинг, 2000.(125)
57. Шестакова М.В. Современное понятие "хроническая болезнь почек": методы диагностики, клиническое значение // Сахарный диабет, 2008. Т. 11. № 2. С. 4 – 7. DOI: 10.14341/2072-0351-5750
58. Anderson A. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. // *Kidney Int.*, -1997; -Suppl.63, -pp.S107-S110.
59. Colhoun H.M., Lee E.T., Bennet P.H. et al. and the WHO Multinational Study Group. Risk factors for renal failure: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. // *Diabetologia*, -2001; -Vol.44, -Suppl.2, -pp.S46-S53.
60. Brenner B.M., Cooper M.E., Zeeuw D. et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. // *N Engl J Med*, -2001; -Vol.345, -pp.861-869
61. Шестакова М.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: эволюция представлений от открытия ренина до наших дней // *Терапевтический архив*, 2011. Т. 83. № 4. С. 71 - 77
62. Anderson A. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. // *Kidney Int.*, -1997; -Suppl.63, -pp.S107-S110.
63. Seaquist ER, Goetz FC, Rish S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy // *N Engl J Med*. – 1989 – 320 – P. 1161–1165.
64. Fioretto P., Steffes M. W., Barbosa J., Rich S. S., Miller M. E., Mauer M. Is Diabetic Nephropathy Inherited? Studies of Glomerular Structure in Type 1 Diabetic Sibling Pairs// *Diabetes* - 48 - 1999 - P. 865-869

65. McKnight A.J., Duffy S., Maxwell A.P. Genetics of diabetic nephropathy: a long road of discovery // *Curr Diab Rep.*, 2015. V. 15. T. 7. P. 41. DOI: 10.1007/s11892-015-0610-9
66. Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В. полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета // *Проблемы эндокринологии*. 2008. Т. 12. № 4. С. 13.
67. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2135–47.
68. Smushkin G, Vella A. Genetics of type 2 diabetes // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* – 2010 - 13(4) – P. 471–477.
69. van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, et al. A Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018;67(7):1414-1427. doi:10.2337/db17-0914
70. Freedman B.I., Bostrom M., Daeihagh P. et al. Genetic Factors in Diabetic Nephropathy // *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2007. V. 2. P. 1306 - 1316. DOI: 10.2215/CJN.02560607
71. Shaikh R., Shahid S., Mansoor Q. et al. Genetic variants of *ACE* and *AGT* genes in patients with diabetes and nephropathy // *J. of the Ren-Ang- Ald. Sys.* 2014. V. 15. (2). P. 124 – 130. DOI: 10.1177/1470320313512390
72. Jeunemaitre X., Charru A., Chatellier G. et al. M235T variant of angiotensinogen gene in unselected hypertensive patients. // *J Hypertens*, -1993; -Vol. 11, -pp.S80-S81.
73. Dickson Me, sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension* 2007; 48: 14-20.
74. Hegele R.A., Harris S.B., Hanley AJ., Zinman B. Assotiation between AGT T235 variant and microalbuminuria in Canadian Oji-Cree with type 2 diabetes mellitus. // *Clin. Biochem.*, -1999; -Vol.32, -pp.201-205.
75. Pulkkinen A. Viitanen L. Kareinen A. Lehto S. Vauhkonen I. Laakso M. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with

- elevated blood pressure in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *J Mol Med.* 2000; 78(7):372 - 379.
76. Lin C., Yang H.Y., Wu C.C. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Contributes High Risk for Chronic Kidney Disease in Asian Male with Hypertension—A Meta-Regression Analysis of 98 Observational Studies // *PLOS ONE*, 2014. V. 9. (1). P. e87604. DOI: 10.1371/journal.pone.0087604
77. Yu Z.Y., Chen L.S., Zhang L.C., Zhou T.B.. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy // *Nephrology (Carlton)*, 2012. V. 17. T. 5. P. 480-7. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01592.x.
78. Horiuchi M., Akishita M., Dzau V.J. Recent progress in angiotensin II type 1 receptor research in the cardiovascular system. // *Hypertension*, -1999; -Vol.33, - Suppl.2, -pp.613-621.
79. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. // *Hypertension*, -1994; -Vol.24, - pp.63-69.
80. Caughey, G.H. The human mast cell chymase gene (CMA1): mapping to the cathepsin G/granzyme gene cluster and lineage restricted expression // *Genomics* - 1993.—V.17 - P.614-620.
81. База OMIM - <http://omim.org/entry/163729>.
82. Miyahara K., Kawamoto T., Sase K. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene // *Eur. J. Biochem.*, 1994. V. 223. P. 719-726.
83. Zintzaras E., Papathanasiou A.A., Stefanidis I. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta-analysis // *Genet Med.*, 2009. V. 11. (10). P. 695 - 706. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181b2046b.
84. He Y, Fan Z, Zhang J, Zhang Q, Zheng M, Li Y, Zhang D. Polymorphisms of

- eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Mutagenesis* – 2011 – 26 (2) - P. 339–349.
85. Diamond J. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis // *Kidney Int.* - 1988 — No 33. — P. 917—924.
86. Keane W.F., Tomassini J.E., Neff D.R. Lipid Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease: Implications for the Pathophysiology of Atherosclerosis // *J Atheroscler Thromb.*, 2013. V. 20. (2). P. 123 - 133. DOI: 10.5551/jat.12849
87. Boekholdt SM, Peters RJG, Fountoulaki K, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. // *Hum Genet* -2003 – 113 – P. 417–425.
88. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J et al. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2522-30.
89. Hixson J.E., McMahan C.A., McGill et al. Apo B insertion/deletion polymorphisms are associated with atherosclerosis in young black but not young white males. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1992;12:1023-1029. doi: 10.1161/01.ATV.12.9.1023
90. Michaelson DM. APOE ε4: the most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):861-8. doi: 10.1016/j.jalz.2014.06.015.
91. Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL, et al.. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine // *Front Aging Neurosci* - 2014 - Jul 8;6 –P. 154.
92. Ling Y, Li X, Gu Q, et al. Circulating ApoE level is independently associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients // *Intern Med.* – 2011- 50(24) –P. 2961-6.
93. Gerodias FR, Posas FEB, Baclig MO, et al. Association of lipoprotein lipase gene

- polymorphisms with coronary artery disease among Filipinos. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2019;10(5):77-84.
94. Wang J, Du S, Wang J, Zhu M, Wen X, Yang W. Association of the lipoprotein lipase gene Ser447Ter polymorphism with hypertension and blood pressure variation: evidence from an updated meta-analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(7):655-664. doi:10.1080/10641963.2017.1313848
 95. Kobayashi J, Mabuchi H. Lipoprotein lipase and atherosclerosis / H. Kobayashi J. Mabuchi // *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine.* - 2015. - Vol. 52. - No 6. - P. 632-637.
 96. Wang, H. Gender specific effect of LIPC C-514T polymorphism on obesity and relationship with plasma lipid levels in Chinese children / H Wang // *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* - 2015. - Vol. 19. - No 9. - C. 2296-2306.
 97. Janani C, Ranjitha Kumari, B. PPAR gamma gene – A review / B. Janani C, Ranjitha Kumari // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* - 2015. - Vol. 9. - No 1. - P. 46-50.
 98. Smith AJ, Taneja TK, Mankouri J, Sivaprasadao A. Molecular cell biology of KATP channels: implications for neonatal diabetes // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2007 - 9 - p.1–17.
 99. Hu C, Zhang R, Wang C, et.al. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. // *PLoS One.* 2009 Oct 28;4(10):e7643.
 100. Franceschini N., Shara N., Wang H. et. al. The association of genetic variants of type 2 diabetes with kidney function // *Kidney Int.*, 2012. V. 82. (2). P. 220 – 225. DOI: 10.1038/ki.2012.107
 101. Nicolson TJ, Bellomo EA, Wijesekara N, et al. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants. *Diabetes.* 2009;58(9):2070-2083. doi:10.2337/db09-0551
 102. Nazir N., Siddiqui K., Al-Qasim S., Al-Naqeb D. Meta-analysis of diabetic nephropathy associated genetic variants in inflammation and angiogenesis

- involved in different biochemical pathways // BMC Medical Genetics., 2014. V. 15. P. 103. DOI: 10.1186/s12881-014-0103-8
103. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии // Клиническая нефрология, 2010. Т. 2. С. 60 - 65
104. Jin T, Liu L Minireview: The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. 2008 Mol Endoc 22 (11): 2383-2392.
105. Humphries SE, Gable D, Cooper JA et al. Common variants in the TCF7L2 gene and predisposition to type 2 diabetes in UK European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbean men and women // J.Mol.Med. – 2006 - 84 - p.1–10
106. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PIW, Shuldiner AR, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program // N Engl J med – 2006 – 20 – P. 241–250.
107. Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion // Diabetologia – 2008 – 51 - p.597–601.
108. Köttgen A, Hwang SJ, Rampersaud E, et al. TCF7L2 variants associate with CKD progression and renal function in population-based cohorts.// J Am Soc Nephrol. 2008;19(10):1989-1999. doi:10.1681/ASN.2007121291
109. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity.// Curr Dir Autoimmun. 2010;11:145-156. doi:10.1159/000289203
110. Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Кутырина И.М. и др. Клиническое значение полиморфных маркеров генов TNF, IL6 и IL10 при хроническом гломерулонефрите// Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 6. С. 45-50.
111. Zhang D, Ding Y, Wang X, et al. Effects of ABCG2 and SLCO1B1 gene variants on inflammation markers in patients with hypercholesterolemia and diabetes mellitus treated with rosuvastatin. // Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(7):939-946. doi:10.1007/s00228-020-02882-4
112. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете, // монография 2014. -44 с.

113. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Шестакова М.В. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2009. No. 4. С. 61–64.
114. Klein J. et al. The role of urinary peptidomics in kidney disease research. // *Kidney Int.* Elsevier Inc, 2016. Vol. 89, No 3. pp. 539–545.
115. Wolf, G., Ziyadeh, F. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy // *Nephron. Physiology.* - 2007. - Vol. 106. - No 2. - P. 26–31.
116. Iijima, T. et al. Follow-up study on urinary type IV collagen in patients with early stage diabetic nephropathy. // *Journal of clinical laboratory analysis.* - 1998. - Vol. 12. - No 6. - P. 378–82.
117. Бондарь, И. А., Климонтов, В. В., Парфентьева, Е. М. Мочевая экскреция коллагена IV типа – ранний маркер фиброзирования почек при сахарном диабете // Сахарный диабет. - 2011. - №4. - С. 29–31.
118. Cohen, M., Lautenslager, G., Shearman, C. Increased Collagen IV Excretion in Diabetes: A marker of compromised filtration function // *Diabetes Care.* - 2001. - Vol. 24. - No 5. - P. 914–918.
119. Morita M. et al. Association of urinary type IV collagen with GFR decline in young patients with type 1 diabetes. // *Am. J. Kidney Dis.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 58, No 6. pp. 915–920.
120. Torbjörnsdotter, T. et al. Widening of foot processes in normoalbuminuric adolescents with type 1 diabetes // *Pediatric Nephrology.* - 2005. - Vol. 20. - No 6. - P. 750–758.
121. Бобкова, И. Н., Шестакова, М. В., Щукина, А. А. Повреждение подоцитов при сахарном диабете // Сахарный диабет. - 2014. - № 3. - С. 39–50.
122. Asanuma, K., Mundel, P. The role of podocytes in glomerular pathobiology // *Clinical and Experimental Nephrology.* - 2003. - Vol. 7. - No 4. - P. 255–259.

123. Huber, T. et al. Nephrin and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling. // *Molecular and cellular biology*. - 2003. - Vol. 23. - No 14. - P. 4917–4928.
124. Schwarz K. et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108, No 11. pp. 1621-1629.
125. Beltcheva O. et al. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome // *Human Mutation*. 2001. Vol. 17, No 5. pp. 368-373.
126. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия - фокус на повреждение подоцитов// *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 2. С. 33-44.
127. Roselli S.V. et al. Podocin Localizes in the Kidney to the Slit Diaphragm Area // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. pp. 131-139.
128. Abrahamson, M. et al. Structure and expression of the human cystatin C gene // *Biochemical Journal*. - 1990. - Vol. 268. - No 2. - P. 287–294.
129. Knight E.L. et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65, No 4. pp. 1416-1421.
130. Muntner P. et al. Overweight, Obesity, and Elevated Serum Cystatin C Levels in Adults in the United States // *Am. J. Med.* 2008. Vol. 121, No 4. pp. 341-348.
131. Coll, E. et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment // *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. - 2000. - Vol. 36. - No 1. - P. 29–34.
132. Remaratne, E. Serial measurements of cystatin c are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31. - No 5. - P. 7–9.

133. Odutayo A., Cherney D. Cystatin C and acute changes in glomerular filtration rate. // *Clin. Nephrol.* 2012. Vol. 78, No 1. pp. 64–75.
134. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry // *Circulation Research.* 2003. Vol. 92, No 8. pp. 827-839.
135. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. // *Circ Res.* 2002. Vol. 90, No 3. pp. 251-262
136. Kadoglou N.pp. et al. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. // *Angiology.* 2005. Vol. 56, No 2. pp. 173-189.
137. Horstrup J.H. et al. Elevation of serum and urine levels of TIMP-1 and tenascin in patients with renal disease. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. pp. 1005-1013.
138. Alter M.L. et al. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy // *Clin. Lab.* 2012. Vol. 58, No 7-8. pp. 659-671.
139. Peeters S. a et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2, -3, -10, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are associated with vascular complications in patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. p. 31.
140. Thomas, M., Burns, W., Cooper, M. Tubular changes in early diabetic nephropathy // *Advances in chronic kidney disease.* - 2005. - Vol. 12. - No 2. - P. 177–186.
141. Gilbert, R., Cooper, M. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? // *Kidney International.* - 1999. - Vol. 56. - No 5. - P. 1627–1637.
142. Barratt, J., Topham, P. Urine proteomics: The present and future of measuring urinary protein components in disease // *Cmaj.* - 2007. - Vol. 177. - No 4. - P. 361–368.
143. Lacquaniti, A. et al. «Normoalbuminuric» diabetic nephropathy: Tubular damage and NGAL // *Acta Diabetologica.* - 2013. - Vol. 50. - No 6. - P. 935–942.

144. Kjeldsen L. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268, No 14. pp. 10425- 10432.
145. Ricci, Z., Ronco, C. Today's approach to the critically ill patient with acute kidney injury // *Blood Purification.* - 2009. - Vol. 27. - No 1. - P. 127–134.
146. Nielsen, S. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: A cross-sectional study and the effects of lisinopril // *Diabetic Medicine.* - 2010. - Vol. 27. - No 10. - P. 1144 - 1150.
147. Nielsen, S. et al. Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients // *Diabetes Research and Clinical Practice.* - 2012. - Vol. 97. - No 1. - P. 71 -76.
148. Ichimura T. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, No 7. pp. 4135–4142.
149. Han W.K. et al. Kidney Injury Molecule (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubular injury // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. pp. 237-244.
150. Sabbisetti, V. et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type 1 diabetes // *Journal of the American Society of Nephrology.* - 2014. - Vol. 25. - No 10. - P. 2177–2186.
151. Rampoldi L. et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. // *Kidney Int. Nature Publishing Group*, 2011. Vol. 80, No 4. pp. 338-347.
152. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. // *Kidney Blood Press. Res.* 2010. Vol. 33, No 5. pp. 393-398.
153. Weichhart T., Zlabinger G.J., Sahlemann M.D. The multiple functions of Tamm-Horsfall protein in human health and disease: A mystery clears up // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2005. Vol. 117, No 9-10. pp. 316-322.

154. Prajczek S. et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010.
155. Xie, Y. et al. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney // *Kidney International.* - 2001. - Vol. 60. - No 5. - P. 1645–1657.
156. Denhardt, D. et al. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: Regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival // *Journal of Clinical Investigation.* - 2001. - Vol. 107. - No 9. - P. 1055–1061.
157. Kahles F., Findeisen H.M., Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes // *Mol. Metab. Elsevier GmbH,* 2014. Vol. 3, No 4. pp. 384–393.
158. Nicholas, S. et al. Critical role for osteopontin in diabetic nephropathy // *Kidney International.* - 2010. - Vol. 77. - No 10. - P. 588–600.
159. Yan, X. et al. Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Cardiovascular diabetology.* - 2010. - Vol. 9. - P. 1–8.
160. Tufro A., Veron D. VEGF and Podocytes in Diabetic Nephropathy // *Semin. Nephrol.* Elsevier Inc., 2012. Vol. 32, No 4. pp. 385-393.
161. Aiello L.P., Wong J.-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58, No Suppl. 77. pp. 113-119.
162. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Константинова, Е. Е. Роль эндотелиального фактора роста сосудов в патогенезе диабетической нефропатии // *Медицинский журнал.* 2013. No 43. С. 132–135.
163. Baelde H.-J. et al. Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71, No 7. pp. 637-645
164. Lund-andersen, H., Parving, H., Pedersen, O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *The New England Journal of Medicine.* - 2008. - Vol. - 358. - No 6. - P. 580–591.

165. ADA. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 // *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S151-S167. <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>
166. ADA. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 // *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S125-S150. <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>
167. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22. – №1S1. – С. 1-144. doi: 10.14341/DM221S1
168. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 19. № 8. С. 7-37.
169. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 7. С. 51-64.
170. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке // *Терапевтический архив*. 2016. No. 88, No 6. С. 84–88.
171. Трубицына Н.П., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Современные возможности сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической болезни почек. // *Проблемы Эндокринологии*. 2015;61(6):36-43. doi.org/10.14341/probl201561636-43
172. Шамхалова М.Ш., Склианик И.А., Шестакова М.В. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. // *Сахарный диабет*. 2020;23(1):56-64. doi.org/10.14341/DM12379
173. McGill J.B. et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-

- blind, placebo- controlled study. // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, No 2. pp. 237-244.
174. Zhang H. et al. Exenatide reduces urinary transforming growth factor1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria // *Kidney Blood Press. Res*. 2013. Vol. 35, No 6. pp. 483-488.
175. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек // *Сахарный диабет*. 2013. No 3. С. 97–102.
176. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Чернова Т.О. Комбинация ингибитора дипептидилпептидазы-4 и метформина в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа: эффективный контроль гликемии, массы и количественного состава тела // *Терапевтический архив*. 2013. Vol. 85, № 8. С. 49–55.
177. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):605-628. doi:10.1038/nrneph.2017.123
178. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S124-S138. <https://doi.org/10.2337/dc19-S011>
179. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск) // *Сахарный диабет*. – 2011. – Т. 14. – No3S. –С. 2-72. doi: 10.14341/2072-0351-5612
180. Anderson N.L., Anderson N.G. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. // *Electrophoresis*. 1998. Vol. 19, No 11. pp. 1853–1861.
181. Thongboonkerd V. Study of Diabetic Nephropathy in the Proteomic Era // *Diabetes and the Kidney*. 2011. Vol. 170. pp. 172–183.
182. Интернет ресурс: <http://mdrd.com>
183. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др.

- Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
184. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. – 1998. – Т. 1. – No1. – С. 7-18. doi: 10.14341/2072-0351-6209
185. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — No1. — С. 13-41. doi: 10.14341/DM8664
186. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – No3. – С. 5-22. doi: 10.14341/DM201535-22
187. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
188. Johns M. B., Paulus-Thomas J. E. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol // Anal. Biochem – 1989 - 180 (2) – P. 276–278.
189. Интернет ресурс: http://gen-exp.ru/calculator_or.php
190. Гланц С. Медико-биологическая статистика // Пер. с англ. – М. Практика – 1998 – 459 с.
191. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. 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. — No3. — С. 144-159. doi: 10.14341/DM9686

192. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.) // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — No3. — С. 160-169. doi: 10.14341/DM9687
193. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study.// J Am Soc Nephrol 2003; 14 (7 suppl 2): 131–38.
194. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2275–84.
195. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1–12.
196. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int 2011; 80: 1258–70.
197. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации// Клиническая нефрология. 2010. № 3. С. 45-50.
198. Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Скорость клубочковой фильтрации, ее ассоциации с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования ЭССЕ- РФ-2. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04- 09
199. Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease.// JAMA. 2019;322(21):2104–2114. doi:10.1001/jama.2019.17379

200. Масленникова Г.Я., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Неинфекционные заболевания как глобальная проблема здравоохранения, роль ВОЗ в ее решении// Профилактическая медицина, 1, 2015 С. 9-13 doi: 10.17116/profmed20151819-13
201. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М и др. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в российской федерации в период с 2015 по 2019 г. //Клиническая нефрология. 2020. № 1. С. 6-17.
202. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, et al. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e174–81.
203. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008; 371: 2173–82.
204. Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2012; 379: 815–22.
205. Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, et al. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol* 2012; 13: 10.
206. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 621–30.
207. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2135–47.
208. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70: 380–89.
209. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016.

210. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016гг // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392-402. doi: 10.14341/DM9460
211. Мухин Н.А Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 6. С. 1-10.
212. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009-2014. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):1984-1990. doi:10.2215/CJN.03700417
213. Kume S, Araki SI, Ugi S, Morino K, Koya D, Nishio Y et al (2018) Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. J Diabetes Investig. <https://doi.org/10.1111/jdi.12977>
214. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D et al (2014) Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med 370:1514-1523
215. Кобалава Ж. Д. , Виллевальде С. В. , Багманова Н. Х. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования хронограф // Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 91–101 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-91-101>
216. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. //N Engl J Med. 2018;379(7):633-644. doi:10.1056/NEJMoa1800256
217. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. //Lancet. 2005;365(9456):331-340. doi:10.1016/S0140-6736(05)17789-7

218. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates.//BMC Geriatr. 2018;18(1):38. Published 2018 Feb 2. doi:10.1186/s12877-018-0732-4
219. Raman M, Green D, Middleton RJ, Kalra PA. Comparing the impact of older age on outcome in chronic kidney disease of different etiologies: a prospective cohort study.// J Nephrol. 2018;31(6):931-939. doi:10.1007/s40620-018-0529-8
220. Murphy D, McCulloch CE, Lin F et al for the Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States.//Ann Intern Med. 2016; 165(7): 473–481. [https://doi.org/ 10.7326/M16-0273](https://doi.org/10.7326/M16-0273) PMID: 27479614
221. Gatwood J, Chisholm-Burns M, Davis R, et al. Evidence of chronic kidney disease in veterans with incident diabetes mellitus. // PLoS One. 2018;13(2): e0192712.. doi:10.1371/journal.pone.0192712
222. Shiferaw, Wondimeneh Shibabaw et al. “Chronic Kidney Disease among Diabetes Patients in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis.”//International journal of nephrology vol. 2020 8890331. 10 Oct. 2020, doi:10.1155/2020/8890331
223. Adler, A. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) on behalf of the UKPDS GROUP // Kidney International. - 2003. - Vol. 63. - № 1. - P. 225–232.
224. Breyer J.A., Bain R.P., Evans J.K. et al. and the Collaborative Study Group. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. // Kidney Int., -1996; -Vol.50, -pp.1651- 1658.
225. Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease // J Hum Hypertens. 2005;19 Suppl 1:S27-S32. doi:10.1038/sj.jhh.1001890
226. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods.// Am J

- Cardiol. 2007;99(12A):21i-33i. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.003
227. Agrawal L, Azad N, Bahn GD, et al. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT).// Diabetologia. 2018;61(2):295-299. doi:10.1007/s00125-017-4473-2
228. Yasuno T, Maeda T, Tada K, et al. Effects of HbA1c on the Development and Progression of Chronic Kidney Disease in Elderly and Middle-Aged Japanese: Iki Epidemiological Study of Atherosclerosis and Chronic Kidney Disease (ISSA-CKD)// Intern Med. 2020;59(2):175-180. doi:10.2169/internalmedicine.3242-19
229. Nyberg G., Blohme G., Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. // Diabetologia, -1987; -Vol.30, - pp.82-86.
230. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. //Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD010137. doi:10.1002/14651858.CD010137.pub2
231. Vries AP, Ruggenti P, Ruan XZ, et al, and the ERA-EDTA Working Group Diabetesity. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease// Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 417–26
232. Henegar, J. R., Bigler, S. A., Henegar, L. K. et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity// J. Am. Soc. Nephrol. 2001: 12, 1211–1217
233. Wang, Y., Chen, X., Song, Y. et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis// Kidney Int. 2008:73, 19–33
234. Pehlivan E, Ozen G, Taskapan H, et al. Identifying the determinants of microalbuminuria in obese patients in primary care units: the effects of blood pressure, random plasma glucose and other risk factors.// Journal of Endocrinological Investigation. 2015;39(1):73-82. doi:10.1007/s40618-015-0331-6

235. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H et al. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Incident CKD// *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(4):578-583. doi:10.2215/cjn.08980914
236. Mohammedi K, Chalmers J, Herrington W et al. Associations between body mass index and the risk of renal events in patients with type 2 diabetes // *Nutr Diabetes*. 2018 Jan 17;8(1):7. doi: 10.1038/s41387-017-0012-y.
237. Савельева С.А., Крячкова А.А., Железнякова А.В. и др. Вклад ожирения в поражение почек у больных сахарным диабетом 2 типа // *Клиническая нефрология*, 2010-№6 С.48-51
238. Болотская Л.Л., Бессмертная Е.Г., Шестакова М.В. и др. Проспективное 20-летнее наблюдение, оценивающее развитие ретинопатии и нефропатии от момента дебюта сахарного диабета 1-го типа: вклад контроля гликемии и «метаболической памяти» // *Терапевтический архив*. 2017;89(10):17-21
239. Ritz E, Zeng XX, Rychlík I Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy// *Contrib Nephrol* 2011;170:19–27
240. Климонтов В.В., Корбут А.И., Фазуллина О.Н. и др. Клинико-лабораторная характеристика вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2019;22(6):515-525 doi: 10.14341/DM10277
241. Roshan B, Stanton RC. A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy.// *J Nephropathol*. 2013;2(4):234-240. doi:10.12860/JNP.2013.37
242. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Боровкова Н.Ю. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ// *Кардиология*. 2017;57(10):39-44.
243. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study.// *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar; 55(3): 441 - 51. Epub 2009 Dec 5.

244. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes.// *Am J Med.* 1985;78(5):785-794. doi:10.1016/0002-9343(85)90284-0
245. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al, UKPDS Study Group Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74.// *Diabetes* 2006; 55:1832–1839
246. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study// *Diabetes Care.* 2010; 33(7): 1536-1543. doi:10.2337/dc09-1098
247. Krolewski AS Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes.// *Diabetes Care* 2015; 38:954–962
248. Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, Warram JH Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. // *Kidney Int* 2017; 91:1300–1311
249. Skupien J, Warram JH, Smiles AM, et al The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. // *Kidney Int* 2012;82:589–597
250. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease.// *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(2):73-81. doi:10.1038/nrneph.2015.173
251. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). // *Diabetes Care.* 2009;32(8):1497-1502. doi:10.2337/dc08-2186
252. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, et al The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes.// *Diabetes Care* 2015; 38:2128-2133

253. Hill CJ, Cardwell CR, Patterson CC, et al Chronic kidney disease and diabetes in the National Health Service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. // *Diabet Med.* (2014) 31:448–454
254. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. // *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29:657-662
255. Versino E, Piccoli GB. Chronic Kidney Disease: The Complex History of the Organization of Long-Term Care and Bioethics. Why Now, More Than Ever, Action is Needed.// *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(5):785. doi:10.3390/ijerph16050785
256. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, et al Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND Study.// *Cardiorenal Med.* 2012; 2:1–10
257. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, et al Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). // *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1212–1219
258. Penno G, Solini A, Bonora E, et al Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes.// *J Hypertens* 2011; 29:1802-1809
259. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure // *Kidney Int* – 2000 – 57 – P. 250–257.
260. Mooyaart A.L., Valk E.J., van Es L.A. et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Diabetologia*, 2011. V. 54 . P. 544 - 533. DOI: 10.1007/s00125-010-1996-1
261. Викулова О.К., Железнякова А.В., Лебедева Н.О. и др. Генетические факторы в развитии хронической болезни почек при сахарном диабете // *Генетика*, 2017, том 53, No 4, с. 411–425 DOI: 10.7868/S0016675817030146
262. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К. и др. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа

- детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* // Сахарный диабет, 2014. Т. 17. № 3. С. 23 - 30. DOI: 10.14341/DM2014323-30
263. Ng DP, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: A meta analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 1008–1016.
264. Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy // *Journal of Nephropathology.*, 2012. V. 1 (3). P. 143 - 151. DOI: 10.5812/nephropathol.8109
265. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Gorashko N.M. et al. 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. V 74S. P. 41 - S50.
266. Canani LH, Costa LA, Crispim D, Gonçalves K, Roisenberg I, et.al. The presence of allele D of angiotensin-converting enzyme polymorphism is associated with diabetic nephropathy in patients with less than 10 years duration of Type 2 diabetes // *Diabet Med.* - 2005 - 22(9) – P. 1167-72.
267. Huo P., Zhang, D., Guan, X., Mei, Y., Zheng, H., Feng, X. Association between genetic polymorphisms of ACE & eNOS and diabetic nephropathy // *Molecular Biology Reports* – 2014 - 42 (10) – P. 27-33.
268. Wang X.L., Sim A.S., Wang M.X. et al. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity // *FEBS Lett.*, 2000. V. 471. P. 45–50. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01356-9
269. Zeng Z, Li L, Zhang Z, Li Y, Wei Z, Huang K, He L, Shi Y. A meta-analysis of three polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene (*NOS3*) and their effect on the risk of diabetic nephropathy. // *Hum Genet.* - 2010 - Apr;127(4) – P. 373-81.

270. Ma Z, Chen R, Ren H, Guo X, Chen JG. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis // *Meta Gene* - 2014 - 2 – P.50–62.
271. Boekholdt S.M., Peters R.J.G., Fountoulaki K., et al. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. // *Hum Genet.*, 2003. V. 113. P. 417 – 425.
272. Якунина Н.Ю., Шестакова М.В., Воронько О.Е и др. Полиморфные маркеры генов липидного обмена ассоциированы с диабетической нефропатией при сахарном диабете типа 1 // *Генетика*. 2005. Т. 41. № 7. С. 931-937.
273. Araki S.I., Koya D., Makiishi T. et al. *APOE* polymorphism and the progression of diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes results of a prospective observational follow-up study // *Diabetes Care*, 2003. V. 26. P. 2416 – 2420. DOI: 10.2337/diacare.26.8.2416
274. Michaelson D.M., *APOE ε4*: the most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. // *Alzheimers Dement.*, 2014 . V. 10. T. 6. P. 861 - 8. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.06.015
275. Cauchi S., Froguel P. *TCF7L2* Genetic Defect and Type 2 Diabetes // *Current Diabetes Reports.*, 2008. V. 8. P. 149 - 155.
276. Kottgen A, Hwang SJ, Rampersaud E, et al. *TCF7L2* variants associate with CKD progression and renal function in population-based cohorts // *J Am Soc Nephrol* – 2008 – 19- P. 1989–1999.
277. Gloyn AL, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism // *Hum Mutat* - 2006 – 27 – P. 220-231.
278. Yoshida H, Feig J, Morrissey A. KATP channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits. *J of Mol and Cel Cardiology*, 2004 Oct, V 37: I4:857-869.

279. Zagkotsis G, Markou M, Paschou E, et al Preventing the development and progression of diabetic kidney disease: Where do we stand?//Diabetes Metab Syndr. 2018;12(4):585-590. doi:10.1016/j.dsx.2018.03.012
280. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа// Сахарный диабет, 2012. Т. 15. № 2. С. 38 - 45. DOI: 10.14341/2072-0351-5517
281. Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В. и др. Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа//Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 6. С. 59-64.
282. Tung CW, Hsu YC, Shih YH, Chang PJ, Lin CL. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy.// Nephrology (Carlton). 2018;23 Suppl 4:32-37. doi:10.1111/nep.13451
283. Zhang J, Liu J, Qin X. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. //Rev Assoc Med Bras (1992). 2018 Jan;64(1):85-92. doi: 10.1590/1806-9282.64.01.85. PMID: 29561946.
284. Currie GE, von Scholten BJ, Mary S, et al. Urinary proteomics for prediction of mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria.// Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):50. doi:10.1186/s12933-018-0697-9
285. Pontillo C, Mischak H. Urinary peptide-based classifier CKD273: towards clinical application in chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2017;10(2):192-201. doi:10.1093/ckj/sfx002
286. Nielsen SE, Reinhard H, Zdunek D, et al. Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2012;97(1):71-76. doi:10.1016/j.diabres.2012.02.007
287. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy.// Contrib Nephrol. 2011;170:1-7. doi:10.1159/000324934
288. Bjornstad P, Costacou T, Miller RG, et al. Predictors of early renal function decline in adults with Type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type

- 1 Diabetes and the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications studies. *Diabet Med.* 2017;34(11):1532-1540. doi:10.1111/dme.13430
289. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review.// *Kidney Int.* 2011;80(8): 806-821. doi:10.1038/ki.2011.198
290. Fioretto, P., Caramori, M.L. & Mauer, M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. // *The Camillo Golgi Lecture 2007. Diabetologia* 51, 1347 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1051-7>
291. Garg V, Kumar M, Mahapatra HS, et al Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy// *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(5):895-900. doi:10.1007/s10157-015-1085-3
292. Jim B, Ghanta M, Qipo A, et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study.// *PLoS One.* 2012;7(5):e36041. doi:10.1371/journal.pone.0036041
293. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls.// *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-114. doi:10.1038/nrneph.2016.163
294. Lovshin JA, Boulet G, Lytvyn Y, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system activation in long-standing type 1 diabetes.//*JCI Insight.* 2018;3(1):e96968. doi:10.1172/jci.insight.96968
295. Gutzwiller J.-P. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, No 6. pp. 3055-3061.
296. Vilsboll T. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. // *BMJ.* 2012. Vol. 344, No 7841. p. 771.
297. Fadini GP, Bottigliengo D, D'Angelo F, et al. Comparative Effectiveness of DPP-4 Inhibitors Versus Sulfonylurea for the Treatment of Type 2 Diabetes in

- Routine Clinical Practice: A Retrospective Multicenter Real-World Study.// *Diabetes Ther.* 2018;9(4):1477-1490. doi:10.1007/s13300-018-0452-y
298. Gorriz J.L. et al. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? // *J. Clin. Med.* 2015. Vol. 4, No 10. pp. 1866-1889.
299. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR.// *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2167-2179. doi:10.1681/ASN.2016050562
300. Verma S, Leiter LA, Latta DA, Bhatt DL. A LEADER in the management of type 2 diabetes and cardiorenal disease.// *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(3):978-984. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.03.134
301. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. // *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
302. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. // *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1745-1751. doi:10.1111/dom.13698
303. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
304. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes.// *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-1732. doi:10.1056/NEJMoa1504347
305. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. // *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–2257. doi.org/10.1056/NEJMoa1509225
306. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X

307. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). // *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033
308. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
309. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial // *Circulation*. 2014;130(18):1579-1588. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
310. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351-361. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352
311. Strain WD, Tsang C, Hurst M, et al. What Next After Metformin in Type 2 Diabetes? Selecting the Right Drug for the Right Patient. // *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1381-1395. doi:10.1007/s13300-020-00834-w
312. Бухаров, О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, и др. Фармакоэкономические аспекты терапии фиксированными комбинациями ингибиторами 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; 22 (4): стр 18-26 . <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200106> –

Приложения

Приложение 3.1. Исходная характеристика (2014 г.) и динамика (2018 г.)
клинических показателей в 4х группах, распределённых по уровню СКФ при СД
1 типа.

Группы пациентов/ параметр	СКФ >130 мл/мин/1,73м ² n=150 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=4949 (B)	СКФ 60-90 мл/мин/1,73м ² n=2503 (C)	СКФ <60 мл/мин/1,73м ² n=317 (D)	p
Пол (женский / мужской, %)	15,3 / 84,7	26,2 / 73,8	45,5 / 54,5	49,5 / 50,5	p* < 0,001 p** = 0,017 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Возраст, лет	24,0 [20,0; 27,0]	33,0 [26,0; 41,0]	40,0 [31,0; 49,0]	43,0 [31,0; 54,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Дебют, лет	18,0 [12,0; 24,0]	24,0 [15,0; 32,0]	28,0 [18,0; 37,0]	27,0 [14,0; 37,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ = 0,018
Длительность, лет	6,0 [2,0; 12,0]	8,0 [3,0; 15,0]	11,0 [5,0; 18,0]	16,0 [10,0; 21,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ДАД 2018, мм рт ст.	76,1±0,6	77,5±0,1	78,6±0,2	81,4±0,5	p* < 0,001 p** = 0,057 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
САД 2018, мм рт ст.	120,4±0,8	122,4±0,2	125,2±0,2	130,6±0,9	p* < 0,001 p** = 0,297 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Альбуминурия 2014, мг/сут	23,0 [0,0; 45,0]	30,0 [1,0; 60,0]	28,0 [9,0; 50,0]	30,0 [20,0; 80,0]	p* = 0,779
Альбуминурия 2018, мг/л	8,1 [4,5; 10]	11,5 [4,5; 20]	12 [5,5; 29]	30,2 [6,4; 298,8]	p* = 0,008 p** = 0,564 p*** = 0,168 pΔ = 0,009
ИМТ 2014, кг/м ²	22,0 [20,0; 26,0]	23,0 [21,0; 26,0]	25,0 [22,0; 28,0]	25,0 [23,0; 29,0]	p* < 0,001 p** = 0,009 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ИМТ 2018, кг/м ²	24,0 [21,0; 27,0]	24,0 [22,0; 27,0]	25,0 [23,0; 28,0]	25,0 [23,0; 30,0]	p* < 0,001 p** = 0,156 p*** < 0,001 pΔ < 0,001

Группы пациентов/ параметр	СКФ >130 мл/мин/1,73м ² n=150 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=4949 (B)	СКФ 60-90 мл/мин/1,73м ² n=2503 (C)	СКФ <60 мл/мин/1,73м ² n=317 (D)	p
ЛПВП 2014, ммоль/л	1,45 [1,30; 1,60]	1,30 [1,10; 1,70]	1,30 [1,10; 1,80]	1,20 [1,00; 1,60]	p*=0,092
ЛПВП 2018, ммоль/л	1,40 [1,20; 1,45]	1,50 [1,20; 1,80]	1,50 [1,20; 1,80]	1,50 [1,20; 2,00]	p*=0,550
ЛПНП 2014, ммоль/л	2,25 [1,60; 2,50]	2,70 [1,80; 3,30]	2,60 [2,00; 3,60]	2,40 [1,50; 3,20]	p*=0,138
ЛПНП 2018, ммоль/л	2,60 [2,00; 3,40]	2,40 [2,00; 3,10]	2,70 [2,10; 3,40]	2,80 [2,00; 3,70]	p*<0,001 p**=0,544 p***<0,001 pΔ=0,096
Мочевая кислота 2014, мкмоль/л	198,0 [190,0; 210,0]	221,0 [180,0; 289,0]	220,0 [179,0; 275,0]	215,0 [208,0; 265,0]	p*=0,645
Мочевая кислота 2018, мкмоль/л	218,0 [200,0; 267,0]	236,0 [198,0; 290,0]	240,0 [197,0; 299,0]	321,0 [257,0; 381,0]	p*<0,001 p**=0,559 p***=0,732 pΔ<0,001
НьА1с, 2014, %	8,43±0,20	8,08±0,04	8,12±0,05	8,15±0,13	p*=0,067
НьА1с, 2018, %	7,96±0,17	7,76±0,03	8,02±0,04	8,30±0,12	p*<0,001 p**=0,394 p***<0,001 pΔ<0,001
ΔНьА1с 2014- 2018	-0,43±2,21	-0,28±2,08	-0,06±2,12	0,9±2,19	p*=0,014 p**=0,450 p***<0,001 pΔ=0,147
Общий холестерин 2014, ммоль/л	4,80 [4,20; 5,30]	4,90 [4,30; 5,40]	5,00 [4,30; 5,50]	5,00 [4,50; 5,60]	p*<0,001 p**=0,270 p***<0,001 pΔ<0,001
Общий холестерин 2018, ммоль/л	4,20 [3,80; 4,80]	4,50 [4,10; 5,20]	5,00 [4,30; 5,60]	5,00 [4,30; 5,90]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001
Триглицериды 2014, ммоль/л	1,20 [0,90; 1,60]	1,20 [0,90; 1,70]	1,20 [1,00; 1,70]	1,40 [1,10; 1,80]	p*=0,007 p**=0,459 p***=0,327 pΔ=0,006
Триглицериды 2018, ммоль/л	1,00 [0,80; 1,30]	1,10 [0,80; 1,50]	1,20 [0,90; 1,70]	1,40 [1,00; 2,00]	p*<0,001 p**=0,219 p***=0,024 pΔ<0,001
СКФ 2014, мл/мин/1,73м ²	115,0 [105,0; 124,0]	108,0 [100,0; 117,0]	103,0 [96,0; 112,0]	102,0 [95,0; 111,0]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001

Группы пациентов/ параметр	СКФ >130 мл/мин/1,73м ² n=150 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=4949 (B)	СКФ 60-90 мл/мин/1,73м ² n=2503 (C)	СКФ <60 мл/мин/1,73м ² n=317 (D)	p
					pΔ<0,001
СКФ 2018, мл/мин/1,73м ²	133,0 [131,0; 137,0]	106,0 [98,0; 114,0]	79,0 [72,0; 85,0]	51,0 [35,0; 56,0]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001
Δ СКФ 2014- 2018, мл/мин	20,0 [10,0; 31,0]	-2,0 [-10,0; 6,0]	-26,0 [-35,0; - 17,0]	-55,0 [-73,0; - 43,0]	p*<0,001 p**<0,001 p***<0,001 pΔ<0,001

Данные представлены в виде Медианы [25; 75 процентиль], для всех параметров, кроме показателей артериального давления (САД, ДАД) и HbA1c - данные представлены средним значением ± ошибка среднего.

- * - Сравнение Краскала (или хи-квадрат для признака пола) в нескольких группах
- ** - Сравнение групп ВА
- *** - Сравнение групп ВС
- Δ - Сравнение групп ВD

Приложение 3.2. Исходная характеристика (2014 г.) и динамика (2018 г.)
клинических показателей в 4х группах, распределённых по уровню СКФ при СД
2 типа.

Группы пациентов/ параметр	СКФ > 130 мл/мин/1,73м ² n=81 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=19042 (B)	СКФ 60 - 90 мл/мин/1,73м ² n=33719 (C)	СКФ<60 мл/мин/1,73м ² n=8150 (D)	p
Пол (женский / мужской, %)	61,7/38,3	30,8 / 69,2	61,5/ 38,5	80 / 20	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Возраст, лет	56,0 [39,0; 62,0]	55,0 [49,0; 60,0]	59,0 [54,0; 64,0]	62,0 [57,0; 66,0]	p* < 0,001 p** = 0,350 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Дебют, лет	48,0 [37,0; 57,0]	51,0 [44,0; 56,0]	54,0 [48,0; 59,0]	55,0 [50,0; 61,0]	p* < 0,001 p** = 0,075 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Длительность, лет	2,0 [1,0; 7,0]	3,0 [1,0; 7,0]	4,0 [1,0; 8,0]	5,0 [2,0; 9,0]	p* < 0,001 p** = 0,939 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ДАД 2014, мм рт ст.	81,4±1,5	83,8±0,1	84,2±0,1	85,6±0,2	p* < 0,001 p** = 0,543 p*** = 0,006 pΔ < 0,001
ДАД 2018, мм рт ст.	82,3±1,0	81,6±0,1	82,7±0,0	83,6±0,1	p* < 0,001 p** = 0,705 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
САД 2014, мм рт ст.	127,9±2,8	134,8±0,2	136,2±0,2	139,2±0,4	p* < 0,001 p** = 0,072 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
САД 2018, мм рт ст.	131,4±1,6	132,0±0,1	134,7±0,1	136,7±0,2	p* < 0,001 p** = 0,493 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Альбуминурия 2014, мг/сут	25,0 [0,0; 50,0]	24,0 [12,0; 46,0]	24,0 [1,0; 50,0]	32,0 [4,0; 59,0]	p* = 0,236
Альбуминурия 2018, мг/л	9,5 [6,0; 30,0]	10,0 [5,0; 20,0]	10,0 [5,7; 20,0]	20,0 [10,0; 56,75]	p* < 0,001 p** = 0,895 p*** = 0,009 pΔ < 0,001

Группы пациентов/ параметр	СКФ > 130 мл/мин/1,73м ² n=81 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=19042 (B)	СКФ 60 - 90 мл/мин/1,73м ² n=33719 (C)	СКФ<60 мл/мин/1,73м ² n=8150 (D)	p
ИМТ 2014, кг/м ²	33,0 [29,0; 37,0]	30,0 [28,0; 34,0]	32,0 [29,0; 36,0]	34,0 [31,0; 39,0]	p* < 0,001 p** = 0,005 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ИМТ 2018, кг/м ²	33,0 [27,0; 36,0]	30,0 [27,0; 34,0]	32,0 [29,0; 36,0]	34,0 [30,0; 38,0]	p* < 0,001 p** = 0,138 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ЛПВП 2014, ммоль/л	1,20 [1,00; 2,80]	1,30 [1,10; 1,60]	1,20 [1,00; 1,60]	1,20 [1,00; 1,50]	p* = 0,009 p** = 0,681 p*** = 0,003 pΔ = 0,009
ЛПВП 2018, ммоль/л	1,00 [0,90; 1,30]	1,30 [1,10; 1,60]	1,30 [1,10; 1,60]	1,20 [1,00; 1,50]	p* < 0,001 p** = 0,024 p*** = 0,543 pΔ < 0,001
ЛПНП 2014, ммоль/л	2,50 [2,30; 3,70]	2,45 [1,60; 3,40]	2,80 [2,00; 3,50]	2,80 [2,00; 3,70]	p* < 0,001 p** = 0,695 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
ЛПНП 2018, ммоль/л	2,45 [2,00; 3,15]	2,60 [2,00; 3,40]	2,70 [2,00; 3,40]	2,90 [2,10; 3,70]	p* < 0,001 p** = 0,738 p*** = 0,078 pΔ < 0,001
Мочевая кислота 2014, мкмоль/л	236,0 [184,0; 325,0]	240,0 [200,0; 319,0]	261,0 [207,0; 325,0]	281,0 [214,0; 341,0]	p* < 0,001 p** = 0,916 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Мочевая кислота 2018, мкмоль/л	309,0 [244,0; 378,0]	254,0 [213,0; 319,0]	281,0 [228,0; 348,0]	324,0 [257,0; 392,0]	p* < 0,001 p** = 0,141 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
НbA1c, 2014, %	7,92±0,32	7,45±0,02	7,55±0,01	7,64±0,03	p* < 0,001 p** = 0,440 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
НbA1c, 2018, %	7,36±0,17	7,33±0,01	7,47±0,01	7,67±0,02	p* < 0,001 p** = 0,921 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Δ НbA1c 2014- 2018	-0,68±2,43	-0,10±1,61	-0,05±1,73	0,08±1,88	p* < 0,001 p** = 0,378 p*** = 0,222 pΔ < 0,001

Группы пациентов/ параметр	СКФ > 130 мл/мин/1,73м ² n=81 (A)	СКФ 90-130 мл/мин/1,73м ² n=19042 (B)	СКФ 60 - 90 мл/мин/1,73м ² n=33719 (C)	СКФ<60 мл/мин/1,73м ² n=8150 (D)	p
Общий холестерин 2014, ммоль/л	5,30 [4,80; 6,16]	5,20 [4,60; 5,90]	5,30 [4,80; 6,00]	5,30 [4,80; 6,00]	p* < 0,001 p** = 0,222 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Общий холестерин 2018, ммоль/л	5,00 [4,10; 6,00]	4,80 [4,20; 5,50]	5,00 [4,50; 5,80]	5,20 [4,50; 6,00]	p* < 0,001 p** = 0,483 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Триглицериды 2014, ммоль/л	1,45 [1,20; 1,90]	1,60 [1,20; 2,00]	1,60 [1,20; 2,00]	1,70 [1,20; 2,20]	p* < 0,001 p** = 0,781 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Триглицериды 2018, ммоль/л	1,30 [0,50; 1,70]	1,40 [1,00; 1,90]	1,50 [1,10; 2,00]	1,70 [1,20; 2,20]	p* < 0,001 p** = 0,069 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
СКФ 2014, мл/мин/1,73м ²	99,0 [95,0; 112,0]	101,0 [96,0; 109,0]	100,0 [94,0; 109,0]	99,0 [94,0; 108,0]	p* < 0,001 p** = 0,834 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
СКФ 2018, мл/мин/1,73м ²	166,0 [134,0; 183,0]	97,0 [93,0; 102,0]	75,0 [68,0; 83,0]	54,0 [49,0; 57,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001
Δ СКФ 2014-2018, мл/мин	58,0 [30,0; 87,0]	-3,0 [-10,0; 2,0]	-27,0 [-36,0; -17,0]	-48,0 [-58,0; -41,0]	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001 pΔ < 0,001

Данные представлены в виде Медианы [25; 75 перцентиль], для всех параметров, кроме показателей артериального давления (САД, ДАД) - данные представлены средним значением ± ошибка среднего.

- * - Сравнение Краскала (или хи-квадрат для признака пола) в нескольких группах
- ** - Сравнение групп ВА
- *** - Сравнение групп ВС
- Δ - Сравнение групп ВD