

**ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической
медицины»**

УДК: 616.61-002:616.379-008.64

На правах рукописи

РАШИДОВ ИСМОИЛ МАХМАДАЛИЕВИЧ

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ
ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ
ТАДЖИКИСТАН**

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

**Научный руководитель:
Член-корреспондент НАНТ
д.м.н., профессор
Шукурова С.М.**

Душанбе 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
Общая характеристика работы	12
Глава 1. Обзор литературы	20
1.1. Медико-социальная значимость диабетической нефропатии.....	20
1.2. Хроническая болезнь почек.....	21
1.3. Патогенез и ранние прогностические маркеры диабетической нефропатии.....	24
1.4. Хроническая болезнь почек в ассоциации с ожирением и кардиоваскулярными заболеваниями.....	30
1.5. Методы исследования и лечения диабетической нефропатии.....	34
1.6. Заключение к литературному обзору.....	41
Глава 2. Материал и методы исследования	42
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	42
2.2. Клинико-функциональное исследование больных с хронической болезнью почек.....	43
2.3. Нозологическая диагностика.....	45
2.4. Методы исследования.....	47
2.5. Статистическая обработка материала.....	50
Глава 3. Клинико-лабораторные предикторы прогрессирования хронической болезни почек	51
3.1. Клинико-функциональная характеристика больных с хронической болезнью почек.....	51
3.2. Оценка факторов риска и сопутствующих заболеваний у больных хронической болезнью почек.....	55
Глава 4. Клинико-лабораторные предикторы прогрессирования диабетической нефропатии	62
4.1. Клинико-функциональная характеристика больных диабетической	

нефропатией.....	62
4.2. Оценка микроальбуминурии как раннего диагностического маркера диабетической нефропатии.....	69
Глава 5. Оценка состояния интратенальной гемодинамики больных диабетической нефропатией.....	76
5.1. Характеристика внутривисочечной гемодинамики у больных диабетической нефропатией в зависимости от альбуминурии.....	76
5.2. Внутривисочечное сопротивление у больных диабетической нефропатией и артериальной гипертензией.....	80
Глава 6. Обсуждение результатов исследования.....	84
Заключение.....	94
Список литературы.....	97

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АУ – альбуминурия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПА – внутривисочечная артерия

ГН - гломерулонефрит

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДН – диабетическая нефропатия

ДП – доплерографическое исследование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – индекс коморбидности

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КВЗ – кардиоваскулярные заболевания

МС – метаболический синдром

МОАГ – Международная ассоциация по артериальной гипертензии

МАУ – микроальбуминурия

МКБ – мочекаменная болезнь

НАУ - нормоальбуминурия

НПВП–нестероидные противовоспалительные препараты

ПУ – протеинурия

ПА – почечная артерия

САД – систолическое артериальное давление

СД типа 2 – сахарный диабет типа 2

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ССЗ– сердечно-сосудистые заболевания

ССП – сердечно-сосудистая патология

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСЛПВП – холестерин, липопротеиды высокой плотности

ХСЛПНП – холестерин, липопротеиды низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин, липопротеиды очень низкой плотности

ЭД – эндотелиальная дисфункция

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

HbA1c – гликированный гемоглобин

SGLT2 – натрий-глюкозные котранспортеры 2-го типа

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Несмотря на внедрение высокотехнологичных методов диагностики в области нефрологии, глобальное бремя хронической болезни почек (ХБП) имеет тенденцию к увеличению и, по мнению многих авторов, к 2040 году она займет пятую позицию в общей структуре летальности [Дореева Е.Г., 2019; Foreman K.J., 2018]. Отмечается рост инвалидности и смертности ХБП из-за высокого кардиоваскулярного риска [Кобалова Ж.Д., 2017; Packer M., 2020; LiP.K., 2020].

В Республике Таджикистан (РТ) одной из приоритетных проблем современной медицины является ХБП [Шокиров Ю.А., 2018; Одинаев Ш.Ф., 2018; Абдуллоев С.М., 2020].

В наиболее развитых странах затраты на процедуры диализа и пересадку органа составляют 2-3% от общего годового бюджета системы здравоохранения [Wanhorder R., 2017]. Реалии сегодняшнего дня таковы, что в РТ зачастую диагностика ХБП крайне запоздалая, когда назначение программного диализа не гарантирует полного выздоровления [Рустамова М.С., 2021]. Следовательно, ХБП является ключевой причиной катастрофических расходов на здравоохранение и приобретает социально – экономический характер [Жариков А.Ю., 2018; Foreman K.J., 2020]. В РТ основным этиологическим фактором формирования и прогрессирования ХБП, помимо паренхиматозных заболеваний почек, является сахарный диабет 2 типа (СД-2 типа) и сопряженные с ним патологии (ожирение, кардиоваскулярные заболевания) [Шокиров Ю.А., 2015; Сулейманова З.А., 2015]. Диабетическая нефропатия (ДН) является лидирующей причиной ХБП, терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), которая находится на 2-ом месте в мире среди причин смертности, уступая лишь кардиоваскулярным заболеваниям [Надеева Р.А., 2017; Жариков А.Ю., 2018; Dokainish H., 2018].

Учитывая широкую распространённость сахарного диабета (СД), тенденцию к увеличению заболеваемости, а также наблюдаемый в последнее время рост показателя продолжительности жизни пациентов с СД, прогнозируется существенное увеличение распространённости ДН. В странах с высоким развитием экономики от 20 до 50% от общего количества пациентов, кандидатами для лечения заместительной почечной терапией (ЗПТ) являются больные, страдающие СД [Дедов И.И., 2017; Ogurtsova K., 2018; Fouli G.E., 2018].

В основе ДН лежит микроваскулопатия, осложняющая СД в 30-40% случаев [Бирюкова Е.В., 2018; Бобкова И.Н., 2015]. Вопросы патогенетических механизмов диабетической нефропатии (ДН) из года в год претерпевают ряд изменений и сегодня установлено, что большое значение имеет увеличение показателей глюкозы в крови и моче. Возникающие нарушения процессов регуляции уровня сахара в крови приводят к некоторым последовательным биохимическим изменениям, вследствие чего происходят патологические изменения в сосудистой эндотелии, возникает гипертрофия клубочков почки с развитием диабетической нефропатии [Никонорова Е.С., 2017; Mc Meekin H., 2016]. По данным статистики, ДН занимает 3-е место в ряду потенциально летальных осложнений СД [Дедов И.И., 2017; Филинова С.О., 2019].

Пусковые механизмы причин развития ДН многочисленны, но при этом наиболее изученными и установленными являются: обменные нарушения (увеличение концентрации сахара и липидов в крови) и расстройства гемодинамики (внутриклубочковая гипертензия, повышение артериального давления) [Дорофеева Е.Г., 2019; Кобалова Ж.Д., 2018; Ксаба П. Ковесди, 2017]. Большое внимание клиницистов направлено на профилактику почечных поражений при сахарном диабете. В перечень профилактических мероприятий, прежде всего, входит поддержание нормального уровня углеводного метаболизма в течение всего периода заболевания. Согласно результатам некоторых исследований (DCCT и UKPDS), благодаря строгому мониторингу уровня сахара в крови (HbA_{1c} <7.5%) удастся предупредить возникновение диабетической

нефропатии у пациентов с её отсутствием, а также остановить дальнейшее прогрессирование осложнений [Мкртумян А.М., 2017; Neuen B.L., 2017].

На рубеже 20 и 21 столетий весь мир столкнулся с проблемой роста продолжительности жизни населения, при этом и увеличение хронических болезней, и Таджикистан не исключение. Эта тенденция имеет не только медицинское значение, но и указывает на наличие большой социально-экономической проблемы. Широкое распространение по всему миру хронических неинфекционных патологий, от которых ежегодно погибают миллионы людей, сопровождается присоединением тяжёлых осложнений, что значительно повышает расходы на лечение таких больных [Томилина Н.Л., 2016; Скобелев К.В., 2019].

В РТ проблема ДН и его последствий, включая ХПН, стоит остро. В Республике существует ряд факторов, которые способствуют более поздней диагностике поражения почек при СД, распознаванию ХПН, тяжёлому течению ДН, ранней инвалидизации больных. К ним относятся: неинформированность пациентов о последствиях СД, недостаточная работа на этапах первично медико-санитарной помощи (ПМСП), отсутствие единых клинических руководств и протоколов по диагностике, лечению и профилактике ДН для семейных врачей, не проводится диагностика на микроальбуминурию (МАУ) (особенно в регионах), низкая приверженность к сахароснижающим препаратам, необоснованная полипрагмазия и др.

Таким образом, несмотря на большое число исследований и публикаций о природе патогенетических механизмов, диагностике и методах терапии ДН, на сегодняшний день продолжает оставаться большое число нерешённых и дискуссионных вопросов. Это обуславливает необходимость поиска путей их решения, и тем самым, данная проблема является весьма актуальной для современной нефрологии и медицины в целом. Оценка состояния ДН, в ассоциации с сопутствующими заболеваниями, с учётом изучения основных прогностических маркёров, позволит внести определенный вклад в совершенствование ранней диагностики и лечения больных. Это, в свою очередь,

может предупредить прогрессирование заболевания, обеспечить удовлетворительный прогноз и внести вклад в определении стратегии развития системы здравоохранения РФ.

Степень изученности научной задачи

Современная нефрология рассматривает ХБП как социально значимое хроническое неинфекционное заболевание и по распространённости, и по тяжести медико-социальных последствий, может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний [Миронова С.В., 2018; Cannon С.Р., 2020; Mathew R.O., 2017; Zelniker T.A., 2019].

В публикациях отечественных и зарубежных исследователей нашли своё отражение важные аспекты нозологической многогранности ХБП, идентификация причин, включая ДН, частота и структура прогностических маркеров, ФР, сопутствующих состояний, разнородность в клинико-патогенетических механизмах СД и ДН, разработка этиотропной и патогенетической терапии [Бирюкова Е.В., 2018; Шокиров Ю.А., 2017; Wan E.Y.F., 2017].

Результаты множества научных исследований свидетельствуют о высокой частоте ДН среди ХБП, о ключевой роли в ранней их диагностике различных маркеров поражения почек, при этом наряду с нарушениями углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ) и ожирение являются самостоятельными ФР поражения почек при ДН [Дедов И.И., 2017; Никонорова Е.С., 2017; Шестакова М.В., 2018; Alicic R., 2017; Nuxel C., 2019].

В ряде научных исследований активно обсуждается роль повреждающего действия на почки провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1, 6 и 18, ФНО, которые образуются вследствие накопления в организме конечных продуктов гликозилирования, эндотелиальной дисфункции (ЭД), дислипидемией, оксидативным стрессом и ожирением [Оганов Р.Г., 2017].

Несмотря на всестороннее обсуждение вопросов ДН при ХБП, существует множество нерешённых сторон, касающихся особенностей клинического течения ДН в ассоциации с сопутствующей патологией, прогностическая значимость

маркеров системного воспаления, особенностей гемодинамических параметров почечного кровотока и др.

Теоретические и методологические основы исследования

Диагностика ДН на ранних стадиях сопряжена с трудностями, из-за скудности клинической картины. В связи с чем зачастую нефрологи и эндокринологи сталкиваются с поздней диагностикой ХБП. Перечень диагностических методов для диагностики ДН весьма широк, от рутинных (общий анализ мочи, креатинин, мочевины, СКФ и др.) до высокотехнологичных (биопсия почек, генетических, электронно-микроскопических). Однако в нашей республике методы изучения биопсийного материала почек на сегодняшний день недоступны, а некоторые методы находятся на стадии развития. Методы исследования, используемые в нашей работе, общедоступны, высокоинформативны и малозатратны. Диагностический поиск обследуемых пациентов осуществлялся по плану нефрологического больного, который включал суточную альбуминурию (АУ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), креатинин, липиды, глюкозу, гликозилированный гемоглобин. По необходимости использовались инструментальные методы – ЭКГ, Эхо-КГ. В диагностике ДН «золотым стандартом» определения функционального состояния почек является ранний прогностический маркер – МАУ, определение которого не требует больших затрат. К сожалению, данный метод диагностики ДН не включён в клинические протоколы ПМСП республики и, в связи с этим, исследование МАУ с большой достоверностью может быть использован для определения степени тяжести функции почек.

В последние годы нефрологи стали использовать метод доплерографического исследования (ДП-исследования) интратенальных сосудов, хотя в практике нефрологических стационаров регионов республики их использование ограничено. Данный метод высокоинформативен, особенно при АГ в ассоциации с ДН.

Таким образом, междисциплинарный подход к изучению функционально-патогенетических, коморбидных взаимосвязей и тактических подходов в области

нефрологии и эндокринологии на научной основе позволит оптимизировать расходы на терапевтическую службу РТ, улучшить исходы терапии и качество жизни пациента. В связи с этим сегодня ХБП рассматривается не только как нерешенная медицинская проблема, но и как социально-экономическая. Это, в свою очередь, в будущем сможет определить стратегию развития системы здравоохранения РТ.

Общая характеристика работы

Цель исследования: совершенствовать раннюю диагностику диабетической нефропатии в структуре ХБП путём изучения клинико-функциональных и вазоренальных особенностей.

Объект исследования

Объектом исследования явились 207 пациентов с ДН, которым проводилось комплексное обследование на предмет особенностей клинико-функционального течения, факторов риска, сопутствующей патологии и доплерографических (ДП) показателей почечного кровотока с учётом альбуминурии и АГ. Параллельно проводился ретроспективный анализ историй болезней 680 пациентов с ХБП, госпитализированных в нефрологическое отделение ГУ Национальный медицинский центр РТ «Шифобахш» за период 2018-2020 гг.

Предмет исследования

Предметом исследования было изучение ключевых клинических параметров нефрологических больных (симптомы, функциональные тесты, диагностические маркеры, гемодинамические нарушения в сосудах почек). Оценивались ранние маркеры ДН и их особенности в ассоциации с ожирением. Изучалось состояние интратрениального кровотока в зависимости от МАУ и АГ.

Результаты сопоставления клинико-функциональных и инструментальных методов исследования позволили своевременно выявить пациентов групп риска ДН в структуре ХБП.

Задачи исследования

1. Изучить структуру ХБП, её стадии, факторы риска и сопутствующую патологию у стационарных больных;
2. Изучить варианты течения ДН и частоту коморбидности;
3. Провести анализ ДН в зависимости от стадии и взаимосвязь с ранними прогностическими маркерами и ожирением;
4. Оценить возможности эхографии в диагностике нарушений почечной гемодинамики у больных ДН;

5. Изучить вазоренальные нарушения ДН на ранних стадиях в зависимости от МАУ и АГ.

Методы исследования

Методологической основой, представленной диссертационной работы, явилось множество научных трудов отечественных и зарубежных авторов по современным аспектам ХБП и ДН.

Детально изучены вопросы ранней диагностики и клинико-прогностических параметров ДН и ХБП. Основу диссертационной работы представляют научно-прикладные исследования, направленные на решение ключевых проблем взрослой нефрологии республики - проблема ранней диагностики, критерии коморбидности, оценка степени тяжести течения ХБП и ДН.

Анализ медицинской документации и обследование пациентов проводились в госпитальном звене на базе специализированного нефрологического отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» Душанбе, где базируется кафедра внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». На каждого больного оформлялась индивидуальная карта обследования. В перечень методов исследования включены общеклинические, функциональные (специальные) и инструментальные методы нефрологического больного: СКФ, уровень креатинина, общего белка, степени альбуминурии, мочевины, глюкоза крови, гликированный гемоглобин, мочева кислота, холестерин. Все нефрологические исследования проведены и оценивались согласно рекомендациям НОФР (2013). Из специальных инструментальных методов исследования применялись ДП-исследование сосудов почек, а также статистические, в том числе методы сравнительного и системного анализа.

Отрасль исследования

Диссертационная работа посвящена научным проблемам нефрологии и соответствует паспорту высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте РТ по специальности 14.01.04. - Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового

человека; подпункт 3.8. Клинические проявления заболеваний внутренних органов. Исследования отражают основные разделы внутренней медицины – нефрологию. Содержание работы полностью отражает исследования по нефрологии, в частности клинико-функциональным и гемодинамическим изменениям при ДН и ХБП. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов, проведенных исследований.

Этапы исследования

В процессе исследования придерживалась традиционная этапность научной работы. В дебюте исследования проводился литературный поиск с целью формирования темы и цели научной работы. Для написания обзора литературы нами проведён анализ современной литературы по вопросам нефрологии, как в Таджикистане, так и в мире. Это позволило правильно сформулировать цель и задачи исследования и закончить обзор литературы.

Далее налаживание методик по теме диссертации, ретроспективный и проспективный анализы медицинской документации пациентов и написание глав диссертации. Исследования пациентов проводились на примере стационарных больных. Из общей структуры больных с ХБП отбирались согласно протоколу исключения и включения больных с ДН. Следующим звеном исследования явилась оценка клинического состояния пациентов, что позволило нам распределить их на варианты течения ХБП и ДН в зависимости от стадии заболевания. В последующем все пациенты прошли углубленное лабораторное обследование в зависимости от стадии альбуминурии и сопутствующей патологии.

Следующим этапом исследования являлось доплер-исследования сосудов почек с оценкой их показателей в сравнительном аспекте по МАУ и АГ. Заключительным звеном исследования явилось обсуждение полученных результатов и анализ современной литературы по данной проблеме.

Результаты научного поиска позволили сформулировать модель ДН в структуре ХБП и разработать методы диагностики.

Основная информационная и исследовательская база

В диссертационной работе подробно изучены основные научные труды, посвященные различным аспектам нефрологии и кардиологии. Изучены материалы научных конференций и научных трудов по различным проблемам диабетических поражений почек ученых РФ. Проведён анализ научных исследований и трудов диссертаций, защищённых в РТ. Исследования проводились на базе стационарных отделений ГУ НМЦ РТ «Шифобахш».

Достоверность диссертационных результатов подтверждается репрезентативной базой исходящих материалов: первичная медицинская документация (медицинские истории болезней пациентов, индивидуальные карты на каждого пациента, письменное соглашение на проведение ряда инструментальных методов исследования). Результаты, полученных исследований, представлены (общеклинические, лабораторные, инструментальные) в письменном реестре, а также в электронном формате в виде компьютерной базы данных и картотеками. Лабораторные данные представлены также в реестре журнала в виде электронного носителя. Достоверность результатов обусловлена и подкреплена достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования и обеспечены представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Научная новизна исследования

Представленная научно-исследовательская работа является одной из первых в РТ, посвященных проблеме диагностики поражения почек при СД 2 типа у взрослых, которые проведены в соответствии с международными протоколами и национальными рекомендациями научного общества нефрологов России (2012г).

- Изучена структура и частота ХБП пролеченных больных в нефрологическом стационаре, отягощающие факторы течения хронической болезни почек в

условиях длительного жаркого климата, основанные на анализе частоты, клинических симптомов и показателей СКФ, канальцевой реабсорбции.

- Изучена клинико-функциональная характеристика ХБП в зависимости от сопутствующих патологий.
- Установлены клинические особенности ДН в зависимости от степеней альбуминурии, СКФ и длительности сахарного диабета.
- Оценены структура и частота коморбидности, а также исследование МАУ как раннего диагностического маркера ДН.
- Изучена клинико-функциональная характеристика ДН в ассоциации с ожирением.
- Дано научное обоснование целесообразности проведения ДП-исследования внутривисочечной гемодинамики у больных ДН.
- Впервые ДП-исследование проведено на всех уровнях почечного кровотока, включая исследования кровотока на уровне внутривисочечных артерий.
- Впервые научно обоснована и доказана высокоинформативность применения ДП-исследования у больных ДН в зависимости от МАУ и АГ.

Теоретическая ценность исследования заключается в том, что научно-теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов. Результаты исследования внедрены в практику госпитальной службы нефрологических отделений ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», ГУ «ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева», а также используется в учебном процессе кафедры внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и на кафедре терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ».

Практическая ценность исследования

С практической точки зрения результаты исследований позволяют врачу своевременно выявить поражение почек при СД 2 типа с применением высокоинформативных и доступных методов исследования.

Основные практические ценности исследований:

- Выявлены основные факторы риска ДН и характер сопутствующих патологий, влияющих на прогрессирование ХБП.
- Для практической медицины разработаны критерии прогноза и оценки степени тяжести ДН, что позволяет использовать эти критерии для ранней диагностики и своевременной терапии.
- Установлено, что наиболее ранними и высокоинформативными маркерами прогноза ДН являются МАУ и СКФ.
- Установлены высокоинформативные критерии нарушения интратрениального кровотока, в которые входят индекс резистивности (RI), V_{\min} и V_{\max} у больных ДН в ассоциации с МАУ и АГ.

Положения, выносимые на защиту:

- Диапазон причин развития ХБП широк и отличается половой и возрастной избирательностью. Анализ факторов риска и сопутствующих заболеваний позволяет рассматривать ХБП как фактор повышенного риска КВЗ.
- В ходе научного исследования выявлено, что ДН в структуре ХБП занимает ведущую роль и выявлена прямая корреляционная взаимосвязь с длительностью СД 2 типа, при этом наблюдается опережение АГ.
- В диагностике ДН исследование МАУ играет ключевую роль, а стадии альбуминурии находятся во взаимосвязи с длительностью СД. В исследуемой группе преобладали больные с ДН в стадии МАУ и НАУ.
- Структура сопутствующих заболеваний ДН подтвердила тезис о высоком кардиоваскулярном риске. Наличие ожирения у больных ДН имело отрицательное влияние на степень нарушения функции почек.
- Выявлена взаимосвязь нарушения внутривисочечного кровотока от стадии альбуминурии и наличия АГ.

Личный вклад соискателя

Автор, будучи клиницистом и, имея опыт работы с нефрологическими больными, самостоятельно определил научное направление диссертационной работы. Лично автором проведены поиск и анализ литературных данных,

посвященных исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем определены цель работы, задачи и пути их достижения.

Ретроспективный анализ медицинской документации нефрологического стационара, клинико-функциональное и инструментальное обследования пациентов, разработка и заполнение, соответствующих и специально разработанных для данного исследования, анкет и клинических карт проводились автором самостоятельно.

Оценка и интерпретация биохимических и инструментальных методов исследования осуществлялись вместе с врачами лабораторий в функциональных кабинетах ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» и в «Референс-лаборатории» (г. Душанбе).

Интерпретация полученных результатов, описание выводов и рекомендаций проводились совместно с научным руководителем.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (2019-2021 гг.), ГОУ «ИПО в СЗРТ» (2018-2020 гг.), конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г), заседании учёного совета ГУ «НИИ профилактической медицины» МЗ и СЗНРТ (протокол №09 от 19.05.2021 г.).

Результаты исследования внедрены в клиническую и лечебную работу нефрологического отделения ГУ Национальный медицинский центр РТ «Шифобахш», отделения эндокринологии ГУ «Комплекс здоровья Истиклол», нефрологического отделения ГУ «ГМЦ № 2 им. акад. К. Т. Таджиева» г. Душанбе.

Материалы работ используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней № 3, кафедре эндокринологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и кафедре терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗРТ».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ для публикации результатов диссертационного исследования.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 127 странице, состоит из введения, общей характеристики работы, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждению полученных данных), заключения, списка литературы. Список используемой литературы включает 118 отечественных и 151 зарубежного источников. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 22 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Медико-социальная значимость диабетической нефропатии

Диабетическая нефропатия (ДН) – входит в группу сложных осложнений сахарного диабета (СД), финишем которой является хроническая почечная недостаточность (ХПН) [30, 32, 164]. Неуклонный рост больных с СД 2 типа отразился на частоте микрососудистого осложнения – диабетической нефропатии [25, 163, 198].

По данным ВОЗ в 2014 году во всем мире 422 млн. взрослого населения (> 18млн.) имели диагноз сахарный диабет [18, 29]. По оценке Международной федерации диабета (IDF) за последние 10 лет в мире численность больных СД увеличилась в 2 раза и в 2017 году составила 425 млн человек в возрасте 20-79 лет, а через 20 лет прогнозируют его рост до 640 миллионов (на 55%) [163]. По данным Государственного регистра больных с СД в России на январь 2015 г. (по случаю обращаемости в лечебные учреждения) насчитывается 4095 миллионов больных и это примерно 2,8% населения РФ [26]. Распространённость СД в РФ за последние 5 лет увеличилась на 23%, причём более чем у половины этих больных СД ранее не был диагностирован [26, 27]. На начало 2017 года численность больных СД в России составила 4,35 млн и это двукратный темп прироста [30]. Однако реальная цифра по РФ – не менее 8-9 млн. человек (около 6% населения [94].

В структуре службы диализа в странах Европы (не включая РФ) и в США ДН занимает лидирующие позиции и составляет 15%, хотя реальная потребность намного выше [104, 113]. ДН – является одной из причин ранней инвалидизации и смертности [30, 129]. У больных с СД 2 диабетическое поражение почек в среднем наблюдается у 40-45% больных [92].

По данным R.A. Bailey и соавторов [153], почти у каждого второго пациента (43.5%) с СД 2 типа развивается хроническая болезнь почек (ХБП), в том числе у

61% пациентов в возрасте 65 лет и старше. История вопроса диабетического поражения почек начинается с 1836 года, когда английский клиницист Р. Брайт впервые указал на важный симптом у этих больных – протеинурия (ПУ). Чуть позже во Франции патологоанатом С. Bernard во время вскрытия больного с СД обнаружил увеличение размеров почек и в дальнейшем нашли свои подтверждения при экспериментальном диабете [42]. Зачастую распространенность нефропатии недооценивается особенно серьезно при общей заниженной частоте регистрируемых осложнений СД [26, 126]. Так, в РФ скрининг населения больных СД 2-го типа выявил частоту ДН в 6 раз превышающий регистрируемый в общей популяции СД 2-го типа.

1.2. Хроническая болезнь почек

Сегодня термин ДН ассоциируется и связан с понятием «Хроническая болезнь почек» (ХБП), трактуемая с 2007 г как диабетическая болезнь почек [4, 112, 128]. В понятии «ХБП» включено структурное или функциональное поражение почек, которое существует 3 мес. и более, и характеризуется маркерами поражения почек (один или более) в виде альбуминурии (уровень экскреции альбумина ≥ 30 мг/24 ч; соотношение альбумина к креатинину ≥ 30 мг/г (или ≥ 3 мг/ммоль)), а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² [45, 205].

По результатам крупных популяционных исследований 10-13 % взрослого населения страдают ХБП и столь высокий процент связан с влиянием катастрофического нарастания АГ, сахарного диабета 2 типа, сердечной недостаточности (СН), ожирения и немаловажное значение имеет бесконтрольное использование медикаментозных средств [150, 192, 259]. Согласно данным современных эпидемиологических исследований, ХБП наблюдается в диапазоне 11,5-30,9 человек на 100000 населения [16, 53]. В структуре смертности взрослого населения ряда европейских стран и РФ ХБП занимает 9-12 место, а лица

трудоспособного и молодого возраста составляют более половины пациентов [21, 39].

По данным статистики около 15% населения планеты страдает ХБП и у каждого второго больного с СД и артериальной гипертензией развиваются различные стадии ХБП [73, 140, 152]. Более 7 млн человек в России входят в группу повышенного риска развития ХБП и они, в будущем, являются кандидатами в лечении экстракорпоральными методами, что является медико-социальным бременем [28, 207].

В Республике Таджикистан нет крупных эпидемиологических исследований по распространённости ХБП и её факторов риска. В 2017 в городских центрах здоровья города Душанбе проведён скрининг ХБП и факторов риска. В данном скрининге учувствовали 374 человек, когда проходили плановые профилактические осмотры. Средний возраст респондентов $55,2 \pm 12,3$ лет, из них 201 (53,7%) женщин, и 173 (46,3%) – мужчин. Результаты показали, что частота ХБП среди общей популяции составила 9,9% [23]. Отрадно, что в последние годы в республике активно внедряются современные лечения ХБП, включая трансплантацию почек. В год по различным данным выполняются более 100 трансплантаций почек [1, 21].

ХБП приводит к ранней инвалидности и значительному снижению качества жизни [49, 151]. В последнем докладе ВОЗ по вопросу глобального бремени ХБП показано, что общее количество лет утраченной здоровой жизни за последние 10 лет значительно выросло с 29,3 до 35,5 тысячи. Данные цифры значительно выше, в сравнении с деменцией и болезнью Паркинсона [179]. Расходы на медицинское обслуживание при ХБП высоки и по данным реестра Швеции, ежегодные расходы пациентов, страдающих ХБП (без диализа) в четыре раза, а у пациентов на гемодиализе в 45 раз выше, чем у среднего больного страны в целом [109, 177, 218].

Согласно рекомендациям KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ХБП классифицируется по показателям СКФ на 5 стадий [144]. По данным исследователей, проведенных в Великобритании, наиболее

распространённой стадией является 3-я стадия ХБП – более 90% случаев [188]. Метаанализ и систематический обзор исследователей Оксфордского университета выявил, что средняя распространенность ХБП с 1-й по 5-й стадии была выше – 13,4 против 11,0% [178].

Одной из главных проблем роста ХБП является ограниченная грамотность в вопросах здоровья и ключевой задачей борьбы с неблагоприятными исходами является повышение осведомленности населения, раннее выявление и своевременное направление к нефрологу [187, 199, 227]. Низкая и чаще отсутствие осведомлённости о ХБП во всем мире имеет свое объяснение, ибо диагностика основывается на лабораторных анализах крови (СКФ, креатинин) и мочи (МАУ), которые менее доступны, чем тонометр или глюкометр. Тревожно низкую осведомленность показали широкомасштабные исследования в Канаде. Результаты опроса показали, что только 8% пациентов с ХБП знали свой диагноз, а чаще женщины и пожилые не знали [149, 226]. Осведомленность населения 12 стран с низким и средним уровнем в среднем составили 9-10% [124].

Немаловажной проблемой также является общая неосведомлённость врачей первичного звена. Так, в исследованиях Jafar T.H. et al. [124] продемонстрированы ограниченные знания и отсутствие уверенности в возможности терапии ХБП на ранних стадиях и не проводили скрининг ХБП с целью профилактики.

Наиболее частыми причинами ХБП являются хронический гломерулонефрит (ГН), диабетическая и гипертензивная нефропатия, а патогенетические механизмы рассматривались практически исключительно с позиции иммунных, метаболических и гемодинамических сдвигов [34, 66, 190]. Почечная патология при СД имеет несколько вариантов, для которых свойственны различные патогенетические механизмы развития, а также причины развития процесса [43, 77, 86]. Среди множества причин развития ХБП наиболее часто встречаются диабетический гломерулосклероз, инфекция мочевых путей, хронический гломерулонефрит, лекарственный нефрит, стеноз почечных артерий атеросклеротического генеза, тубуло-интерстициальный фиброз и др. Не

исключено их частое сочетание и представляют особую проблему для выбора терапии больных диабетом [83, 88, 224].

Благодаря современным возможностям биопсии почек, морфологическая картина поражения почек при СД изучена достаточно и характеризуется утолщением базальных мембран капилляров клубочков, расширением мезангия и артериологиалинозом [41, 90, 231, 267]. В работах Filinova S.O. и соавт. представлены результаты морфологического исследования почечного клубочка при экспериментальном СД на крысах. Результаты эксперимента свидетельствовали о развитии морфофункциональных изменений в виде утолщения базальной мембраны капилляров клубочков, увеличения размеров подоцитов нефросклероза, что характерно для ДН [222].

В развитии и прогрессировании патологического процесса в почечной ткани при ДН важное место принадлежит факторам риска: курение, алкоголь, инфекция, приём некоторых групп препаратов, состояние окружающей среды, характер питания, генетические особенности [3, 5, 40].

1.3. Патогенез и ранние прогностические маркеры диабетической нефропатии

В последние годы в вопросах патогенеза поражения почек при СД публикуются множество теорий, среди которых наиболее значимыми признаются метаболическая, гемодинамическая и генетическая [130, 166, 182, 242].

Гипергликемия и гиперглюкозурия составляют основу метаболических нарушений, для которых свойствен каскад биохимических нарушений, приводящий к поражению гломерул и ДН [108, 175]. Одним из механизмов повреждающего действия гипергликемии является снижение активности ферментов сосудистой стенки – гепаринсульфата, который обеспечивает антикоагулянтные свойства стенок сосудов [80]. В цепочке метаболических нарушений дислипидемия играет большую роль в формировании ДН [77, 194], в основе которой лежит усиленная мобилизация свободных жирных кислот из

адиноцитов в печень, образуя гипертриглицеридемию. Множество исследований установили непосредственные повреждающие действия на эндотелий сосудов гиперхолестеринемии, атерогенных фракций липидов [214, 232]. Долгие годы в обеспечении равновесия гомеостаза глюкозы функции почек отводилась процессу деградации молекул инсулина [80].

Однако результаты последних лет показали, что почки благодаря глюконеогенезу, утилизации молекул глюкозы и их реабсорбции участвуют также в обеспечении энергетических потребностей организма с помощью натрий-глюкозных котранспортёров и главная роль принадлежит натрий-глюкозным котранспортёрам 2-го типа (SGLT2). Доказано, что у больных, страдающих длительное время сахарным диабетом, в клетках проксимальных извитых канальцев почек имеются значительно большее количество белков из группы SGLT2. Данная гипотеза послужила платформой инновационного подхода в его терапии — применению ингибиторов SGLT2 [76, 141, 142, 251].

Главным звеном в патогенезе множества ХБП является эндотелиальная дисфункция (ЭД), активность которого служит маркером поражения органов мишеней-почек при СД, метаболическом синдроме и артериальной гипертензии [64, 74, 249]. Нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, лежит в основе ЭД [74]. Как правило, ЭД развивается до клинических проявлений патологии почек и является ранним прогностическим и диагностическим маркером [11]. Сегодня изучены множество маркеров ЭД, включая С-реактивный белок, микроальбуминурию, циркулирующий фактора фон Виллебранда, гомоцистеин и другие [63]. Факт наличия гипертензии и внутриклубочковой гиперфльтрации в прогрессировании ДН сегодня не вызывает сомнения [6].

Гипергликемия, которая образуется вследствие дисметаболизма приводит к функциональным, а позже к структурным изменениям в почках. Итогом активации гипергликемии является формирование микроальбуминурии, прогностического фактора ДН [158]. Сегодня разработаны множество

современных маркеров ранней диагностики ДН, однако наиболее информативным и единственным используемым до настоящего времени в рутинной практике остается МАУ [51, 55]. По данным клинико-экспериментальным исследованиям доказана тесная связь между степенью морфологических изменений и функциональными нарушениями в почках, хотя в структурных изменениях в начале заболевания присоединяются при еще нормальной альбуминурии [139]. Тем не менее ряд исследователей поддерживают тезис ограниченности в прогностической ценности МАУ и не включают его в перечень специфичных тестов при ДН [72, 78]. Это можно объяснить наличием МАУ при ряде других состояний, в том числе при сердечно-сосудистой патологии, которые часто сопутствуют и способствуют более тяжелому течению СД [70, 139]. Тем не менее, МАУ как ранний маркер ДН не снимается с повестки дня и результаты исследований последних лет пришли к концепции этапности клинко-функциональных нарушений в формировании ДН [215].

1. Гиперфилтрация: повышение СКФ, обусловленная нефромегалией и, возможно, с эпизодами повышения скорости экскреции альбумина (СЭА).

2. Молчащая (silent) ДН: это частая стадия, когда большинство больных с СД долгое время находятся при нормальных показателях СКФ и СЭА.

3. Начальная (incipient) ДН: при данном варианте МАУ находится в персистирующем виде.

4. Явная (overt) ДН: МАУ преобразуется в макроальбуминурию, присоединяется гипертензия, начинает снижаться СКФ. Как правило на этой стадии больные находятся на пожизненной ренальной заместительной терапии и присоединяется ретинопатия [14]. В группу чувствительных маркеров ДН входит также Цистатин С — маркер гломерулярной и тубулярной функций и этот белок считается более информативным маркером, в сравнении с креатинином, при случае умеренного снижения СКФ. Формируется «слепая зона» креатинина (creatinine blindarea), когда уровень СКФ снижается от 90 до 60 мл/мин/1,73 м² [13, 86, 105, 250]. Рост цистатина С в крови прямо пропорционален тяжести ДН и с помощью специальных формул производится расчет СКФ (наиболее

применяемой является формула Хоука (Hoek): СКФ (мл/мин./1,73 м²) = 80,35 / цистатин С (мг/л) — 4,32 [48, 191].

Появились новые сведения о другом раннем маркере диагностики ДН для диагностики ранних повреждений ДН - NGAL, измеряемый в крови и в моче и выявляет нормоальбуминурических пациентов с риском развития ДН и субклиническое ОПП [135, 184, 204]. В ряде работ появились сведения о новом перспективном биомаркёре ДН-подоцин. Подоцин является специфическим белком подоцитов, которые входят в структуру гломерулярного фильтрационного барьера почек и предохраняют пациентов с ДН от потери белка [25, 223, 263].

Публикуются результаты исследований по использованию ряда микро-РНК в качестве потенциальных ранних биомаркеров поражения почек при СД, с целью профилактики прогрессирования ДН [54]. В экспериментальных исследованиях апробированы отдельные микро-РНК, однако до внедрения в клиническую практику необходим тщательный мониторинг основных параметров [54, 181]. В течении ряда лет исследователей интересует вопрос возможности обратного развития структурных изменений почечной ткани после нормализации лабораторных маркеров дисфункции почек при СД [154, 228]. В этом направлении работ не много и единственным на настоящее время исследованием, которое позволяет проследить динамику морфологических изменений ткани почек в процессе контроля и нормализации гликемии является исследование Р. Fioretto и соавт. [239]. Была произведена трансплантация поджелудочной железы больным с ДН (n-13) и была достигнута полная нормогликемия. Все больные прошли прижизненную биопсию почек до операции, через 5 и 10 лет после трансплантации лабораторные маркеры, включая, МАУ и креатинин, через 5 лет нормализовались, но регрессии морфологической картины почек не наступило. Лишь через 10 лет поддержания нормального уровня сахара наблюдалось обратное развитие склеротических изменений почечных клубочков. Наличие маркеров МАУ и СКФ свидетельствовали о полной ремиссии. Несомненно, данное исследование входит в разряд уникальных и позволяет пересмотреть гипотезу о необратимости морфофункциональных структур почек при ДН. По

мнению P. Fioretto, для достижения регрессии развития выраженных структурных изменений почечной ткани требуется как минимум 10 лет упорной нормогликемии [239].

Другим киническим испытанием долгосрочного характера, подтверждающий обратимость ДН на стадии упорной протеинурии, явилось рандомизированное контролируемое исследование DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan), которое в 2010 году стартовало в Японии [234]. В июне 2020 года опубликованы результаты длительного 10-летнего наблюдения, где риск почечных событий у больных с ДН имел тенденцию к уменьшению, хотя это не было статистически значимым. Исследование нуждается в продолжении в когорте больных с запущенными стадиями почечной дисфункции и надеемся на обнадеживающие результаты [234].

Много работ, посвящённых анализу факторов риска прогрессирования ХБП. Согласно исследованиям большую роль играют такие факторы, как курение, возраст пациента, мужской пол, увеличение концентрации холестерина в крови, наличие СД, некоторых аутоиммунных патологий ревматического генеза, расстройства в метаболизме кальция и фосфора, прием лекарств, обладающих нефротоксичными свойствами и т.д. [112, 115, 224]. По мнению некоторых ученых, прогрессированию ХБП может способствовать влияние психоэмоционального и оксидативного стрессов, нарушения работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наличие сопутствующих патологий, в том числе и метаболические артропатии [9, 134, 200].

В 2005 году экспертами KDIGO была предложена рабочая классификация относительно факторов риска развития хронической болезни почек, в соответствии с которой все факторы риска можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые [161]. При этом к модифицируемым были отнесены следующие факторы риска: нарушения липидного обмена, наличие метаболического синдрома, табакокурение, использование токсических лекарственных препаратов, наличие гепатитов В, С, а также ВИЧ-инфекция. К

немодифицируемым были отнесены следующие факторам риска генетическая предрасположенность, малый вес ребенка на момент его рождения, социальные условия, наличие хронических заболеваний почек среди близких родственников, а также расовая принадлежность.

Большое значение в развитии диабетической нефропатии имеет и дислипидемия, при которой отмечается увеличение в сывороточной крови общего количества холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), уменьшение количества липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [47]. Стоит подчеркнуть, что на протяжении долгого периода время этот фактор не был в поле зрения исследователей и только после публикации серии работ J.F. Moorhead и J.Diamond дислипидемию стали рассматривать как фактор с нефротоксичным эффектом [42]. По заключению исследователей, механизм развития гломерулосклероза при диабетической нефропатии и механизм образования в стенках сосудов атеросклеротической бляшки являются почти одинаковыми [246]. Это обусловлено тем, что структура межсосудистых клеток почечных клубочков схожа со структурой гладкомышечных клеток сосудов. Все эти клетки почечных клубочков содержат специфические рецепторы для ЛПНП, благодаря чему при увеличении концентрации в крови липидов они могут связывать и накапливать липопротеиды низкой плотности.

При атеросклерозе и гломерулосклерозе происходит депо липидов с формированием внеклеточных и внутриклеточных жировых депозитов [211, 246]. Не надо сбрасывать со счетов и повышенную активность свободных жирных кислот с их перемещением из периферических адипоцитов в печеночные ткани, параллельно с этим уменьшается активность фермента липопротеидлипазы, участвующего в процессах расщепления липопротеидов и насыщенных триглицеридов (ТГ) [211]. На фоне увеличения концентрации триглицеридов в крови происходит усугубление течения диабетической нефропатии, о чем свидетельствует наличие обратной корреляционной связи между количеством ТГ и показателями скорости клубочковой фильтрации. В последние годы особое

внимание уделяется изучению генетической детерминированности развития ХБП при СД [43, 213].

1.4. Хроническая болезнь почек в ассоциации с ожирением и кардиоваскулярными заболеваниями

Множество работ посвящены вопросам роли ожирения в прогрессировании ДН [8, 229]. Чрезмерной повышенной вес на сегодняшний день имеет эпидемиологический характер и относится к числу медико-социальных проблем для системы здравоохранения во многих странах мира [35, 203, 219]. По предсказаниям экспертов, нынешние темпы роста ожирения (у женщин на 10%, у мужчин на 7% к 2020 году) приведут к увеличению числа случаев ИБС в 2035 году на 14% [133, 219].

По данным Фраменгенского исследования высокий риск развития терминальной стадии ХБП связан с индексом массы тела. Так, по данным 18-летнего наблюдения у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ свыше 30 кг/м²) риск развития ХПН оказался статистически значимо выше, чем у пациентов, индекс массы тела у которых находился в пределах 25–30 кг/м² [220]. Патогенетические механизмы ассоциаций избытка массы тела и патология почек, а также их прогрессирование изучены недостаточно [44, 127, 236]. Ключевыми факторами ДН и ожирения считаются взаимосвязь метаболических и гемодинамических нарушений, действие которых направлено на активацию внутриклеточных сигналов. В свою очередь активизируется синтез цитокинов и факторов роста, которые участвуют в формировании почечной недостаточности [44, 60].

Много работ посвящены причинам и факторам риска повреждения почек у больных с ожирением, среди которых выделяют - инсулинорезистентность, высокий уровень инсулина в крови, нарушение липидного обмена, расстройства системной и почечной гемодинамики, ишемические поражения почечных тканей и эндокринные нарушения [82, 100, 101]. Ранними клиническими проявлениями

ДН при ожирении являются микроальбуминурия (МАУ) и нефротическая или субнефротическая протеинурия (ПУ), которая может являться следствием усиленной гиперфльтрации, при этом не наблюдается снижения уровня белка в крови и не образуются отеки [117, 173, 202]. Воспалительная теория ожирения и СД не вызывает сомнения и этому вопросу сегодня достаточно много исследований [105, 106]

Как известно, при инфильтрации макрофагов повышается продукция многочисленных медиаторов воспаления. К ним относятся ФНО- α , IL-6, СРБ, фактор, способствующий ингибированию миграции макрофагов [206, 257]. Таким образом, висцеральные адипоциты продуцируют адипокины (лептин), которые также являются ключевыми в патофизиологической цепочке ДН [67]. Не надо сбрасывать со счетов и участие вазоактивных пептидов (ангиотензин II), способствующий прогрессированию гломерулопатии, ассоциированной с ожирением и СД. Было определено, что у диабетических пациентов с поражением почек в сочетании с висцеральным ожирением, наблюдаются нарушения липидного обмена, проявляющиеся в виде увеличения атерогенности, уменьшения количества холестерина, ЛВП, увеличения количества триглицеридов, общего холестерина и ЛОНП, а также изменение толерантности к глюкозе [55, 181].

Следовательно, для ранней диагностики диабетической нефропатии у больных с висцеральным ожирением необходимо кроме общепринятых показателей также исследовать и показатели сывороточного лептина, микроальбуминурии и концентрацию липидов в сывороточной крови. Таким образом, патогенетические механизмы формирования ожирения и СД тесно взаимосвязаны между собой, при этом каждая из данных патологий оказывает отдельное влияние на развитие и прогрессирование ДН. Поэтому раннее выявление дислипидемии, контроль веса и уровня АД может способствовать снижению частоты заболеваемости ДН и летальных случаев [165].

Вопрос об ассоциации функции почек с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет повышенный интерес среди ученых, а приводимые

авторами результаты исследования позволяют судить о наличии тесной связи между диабетической нефропатией и риском развития кардиоваскулярных патологий [79, 93, 165]. От 20% до 40% все пациенты с сердечной недостаточностью страдают диабетом [75, 120, 136]. Еще более 130 лет назад Лейден впервые сообщил, что сердечная недостаточность является частым и заслуживающим внимания осложнением сахарного диабета [209]. Однако сегодня, пациенты с СД 2-го типа имеют более чем в два раза реже риск присоединения сердечной недостаточности, чем люди без диабета [196, 247, 264]. Отчасти это связано с тем, что у пациентов с диабетом 2 типа также объединяются все основные факторы риска сердечной недостаточности, включая ожирение, гипертонию, пожилой возраст, апноэ во сне, дислипидемию, анемию, ХБП и ишемическую болезнь сердца (ИБС) [143, 156]

Многие исследования продемонстрировали сильную связь риска между альбуминурией и сердечной недостаточностью у пациентов с диабетом 2 типа [125, 183, 258, 269]. Неясно, является ли сердечная недостаточность следствием нарушения функции почек или проявлением одного и того же процесса, происходящего как в сердце, так и в почках. Этот так называемый «кардио-почечный синдром» [147, 155, 156].

Бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с ДН является высоким. Сахарный диабет 2 типа отрицательно влияет на распространённость, проявление, тяжесть и прогноз ишемической болезни сердца (ИБС). От одной трети до половины всех взрослых, страдающих диабетом 2 типа, страдают ишемической болезнью сердца [103, 138, 171]. Приблизительно 1-3% людей с диабетом 2 типа страдают ИБС в год; этот показатель примерно в два раза выше, чем у людей, не страдающих диабетом [155, 157].

Сахарный диабет - независимый фактор риска всех проявлений ИБС. В частности, у пациентов с диабетом 2 типа частота сердечной недостаточности, стенокардии, повторного инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти снова, как минимум, вдвое выше, чем у пациентов, не страдающих диабетом [169, 171].

Роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии сегодня не вызывает сомнений. Следовательно, с прогрессированием ДН роль метаболических факторов снижается, а роль гемодинамических факторов (АГ, внутриклубочковая гипертензия) возрастает. Снижение АД широко рекомендуется для снижения сосудистого риска у людей с диабетом 2 типа. Гипертензия и, в частности, систолическая гипертензия тесно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сердечной недостаточностью у пациентов с диабетом. Действительно, АГ широко считается единственным наиболее важным изменяемым фактором риска сердечной недостаточности, и было показано, что длительное лечение артериальной гипертензии в общей популяции снижает риск возникновения сердечной недостаточности примерно наполовину [123, 185]. Однако, несмотря на наличие убедительных данных по населению в целом, нет чётких доказательств того, что снижение артериального давления сокращает количество впервые возникших случаев сердечной недостаточности у пациентов с диабетом (снижение относительного риска 0,86 [95% ДИ 0,74–1,00]) [168]. Одной из причин этого парадокса может быть различное действие разных гипотензивных средств. Например, в то время как использование антигипертензивной терапии на основе диуретиков или блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) связано с более низким риском сердечной недостаточности, использование агентов кальциевых каналов или альфа-блокады, которые эффективно снижают артериальное давление, немного увеличивает сердечную недостаточность по сравнению со всеми другими классами гипотензивных препаратов [168].

Однако продемонстрированные преимущества в отношении сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, наблюдаемые в исследовании ADVANCE, означают, что снижение артериального давления у пациентов с гипертензией и диабетом остаётся приоритетной задачей [143].

1.5. Методы исследования и лечения диабетической нефропатии

Диапазон диагностических методов исследования ХБП широк и зависит от возможностей лечебных учреждений. Наиболее доступными и при этом высокоинформативными маркерами определения ХБП являются показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень альбуминурии (АУ) [61, 78]. В существующих рекомендациях подчеркивается, что пациентам с установленным диагнозом СД 2 типа, у которых общая продолжительность заболевания составляет свыше 5 лет, по меньшей мере один раз в год необходимо исследовать уровень белка в моче. Кроме того, необходимо проводить мониторинг показателей креатинина в сывороточной крови с определением показателей СКФ с использованием формулы СКD-EPI, а также исследовать показатели отношения альбумин/креатинин, определённые в случайной порции мочи [204].

Помимо общетрадиционных способов диагностики диабетической нефропатии (исследование уровня белка в моче, анализ осадка мочи, показателей креатинина и калия в сывороточной крови, определение СКФ), также следует проводить инструментальные методы исследования, УЗ-исследование органов мочевыделительных путей и почечных сосудов. В случае необходимости следует провести ангиографическое исследование почечных сосудов с целью определения участков стеноза, наличия сосудистой эмболии и т.д. [235].

Наиболее распространенным методом исследования данной категории больных является определение показателей СКФ с исследованием показателей эндогенного креатинина. Для этого сбор мочи производится в течение 120 минут с определением показателей минутного диуреза и исследованием уровня креатинина [132].

Ранее широко применяемой в нефрологии, формулой расчёта функции почек, оценивающей клиренс креатинина, стала формула Кокрофта–Голта [85]. При своей простоте в выполнении, есть недостатки и усложнения расчетов. Позже (в конце прошлого столетия) группой ученых по полученным результатам

исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) были предложены формулы, точность которых оказалась выше, чем у формулы Кокрофта–Голта. В последующем эту формулу назвали формулой MDRD [208]. Представленная формула удобна для скрининговых научных исследований, а для расчета СКФ используются показатели концентрации креатинина в сывороточной крови, половая принадлежность, возраст и расовая принадлежность больного. Метод расчета СКФ по формуле CKDIEP, разработанный в 2009–2011 гг., считается наиболее универсальным и вне зависимости от стадии ХБП даёт точный результат [208]. Ежегодно разрабатываются новые способы определения СКФ, в число которых входит и радионуклидный метод исследования с использованием препаратов $^{51}\text{CrEDTA}$ (51 хром-EDTA), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (технеций), ДТРА, ^{125}I (йоталамат). Положительной стороной данного метода исследования является то, что для его проведения нет необходимости в сборе мочи в течение суток, а используется болюсное введение препарата [122, 167]. Большой минус данного метода исследования заключается в его высокой стоимости, в результате радионуклидный метод исследования не получил широкого применения [121].

В связи с этим необходимым считается поиск новых высокочувствительных методов определения показателей СКФ, обладающих наименьшей погрешностью. Одним из таких методов исследования СКФ является определение цистатина С – белка, в составе которого содержится 122 аминокислоты, которые подвергаются полной экскреции почками и не обладают нефротоксическим влиянием [33, 81]. Вышеперечисленные свойства включили данный метод оценки СКФ в перечень «золотого стандарта» [208]. Согласно данным Qamar A. et al. (2018) у больных сахарным диабетом чувствительность цистатина С, как прогностического маркера ХБП достигает до 88,2%, а специфичность метода составляет 84% [245]. Такие же результаты приводятся и другими авторами, по мнению которых, определение уровня цистатина С у больных ДН служит ранним маркером нарушения клубочковой фильтрации [148, 201]. Таким образом, вышеперечисленные методы исследования СКФ показали свою высокую диагностическую точность, что

позволяет рекомендовать их к широкому применению с целью мониторинга эффективности лечения больных с ХБП [146].

При обследовании больных с диабетической нефропатией большое значение имеет наличие белка в моче и его концентрация. В норме в течение 24 часов с мочой выводится примерно до 200 мг общего белка, при этом количество теряемого альбумина составляет 10 мг. При развитии некоторых заболеваний, в частности, у больных с нефропатиями различного генеза, наблюдается увеличение количества теряемого белка. На фоне этого возникают нарушения клубочковой, канальцевой и преренальной гемодинамики [15, 57, 174]. Повышенная экскреция белков с мочой (альбуминурия) влечёт за собой рост частоты жизнеугрожающих исходов, включая ССС [230]. Данная гипотеза нашла своё подтверждение в результатах многочисленных исследований, которые показали, что при наличии нормального уровня белка в моче частота развития сердечнососудистых заболеваний и прогрессирования хронической болезни почек оказалась заметно ниже, чем у больных с повышенной протеинурией (свыше 200 мг в течение 24 часов). В связи с этим авторы пришли к заключению, что основным фактором риска развития сердечнососудистых осложнений можно считать протеинурию [230].

Существуют несколько методов определения белка в моче. Среди клинических методов исследования наиболее чувствительным считается колориметрический способ, который основан на оценке реакции мочевого белка с красителем [268].

Среди неинвазивных методов исследования больных с заболеваниями почек большое диагностическое значение имеет метод УЗИ [89]. С помощью УЗИ можно наиболее точно определить основные параметры функциональной деятельности органов мочевого выделения. Надо отметить, что биохимические показатели крови и данные исследования мочи опережают появление УЗ-признаков поражения почек [237]. При проведении УЗ-исследования в режиме доплера можно оценить состояние почечного кровотока, что вносит большой вклад в диагностику и оценку прогрессирования ХБП [189]. С целью определения

степени внутривисочечной перфузии используют индекс резистентности Пурсилота (RI), который вычисляется путем деления разности между показателем пиковой систолической скорости и показателем конечной диастолической на показатель пиковой систолической скорости [162]. С помощью индекса резистентности можно наиболее достоверно определить прогрессирование почечной дисфункции уже на ранних стадиях [238].

При проведении доплерографии при оценке степени васкуляризации почечной паренхимы приняты ряд классификаций. Наиболее используемой для определения интрависенального кровотока является классификация по пятибалльной шкале [46]. Согласно этой классификации происходит визуализация междольковых артерий и в зависимости от силы сигнала определяется скорость кровотока.

Для оценки состояния интрависенального кровотока большинство авторов рекомендуют использовать индекс резистивности ($RI = (V_s - V_d) / V_s$) и пульсационный индекс ($PI = (V_s - V_d) / (V_{fmax})$), где V_s -скорость кровотока в систолу; V_d -диастолическая скорость [97, 98]. С целью оценки скоростных интрависенальных показателей используются нормативные величины [10, 107]. Так, оптимальной систолической скоростью на уровне междольковых сосудов считают 30-40 см/сек, при средней величине – 20см/сек. Систолической скоростью на уровне дуговых артерий считают 30-40 см/сек, а средняя величина-15 см/сек [137]. Несомненно, степень нарушения внутривисенального кровотока зависит от степени структурно-морфологического повреждения почек, которая обусловлена инфекционно-иммунными и метаболическими повреждениями [12, 50, 71]. Большинство авторов считают, что основными доплерографическими параметрами являются минимальная (V_{min}), максимальная (V_{max}) и средняя скорости кровотока [17, 65].

В комплексной терапии ДН ключевую роль в профилактике и замедлении прогрессирования ХБП играет компенсация углеводного обмена, которая имеет высокую доказательную базу и нашла своё подтверждение в ряде крупнейших исследований [225, 247]. Стоит отметить, что мониторинг уровня гликемии имеет

определенные трудности в зависимости от стадии ХБП по нескольким причинам [233, 243]. Так, некоторые авторы указывают на то, что гипогликемия является следствием торможения процессов ренального глюконеогенеза и накопления инсулина и противогликемических веществ и их метаболитов [254]. У пациентов с ДН зачастую наблюдаются жизнеугрожающие аритмии [69]. Несмотря на это, целесообразным является мониторинг уровня гликемии вне зависимости от стадии ХБП, и при строгом соблюдении интенсификации с целью предупреждения повышенного риска кардиоваскулярной смертности.

Согласно последним рекомендациям экспертов Американского национального почечного фонда и рабочей группы KDIGO (почечные заболевания: улучшение глобальных результатов) мониторинг уровня гликемии должен быть включен в комплекс мероприятий по контролю АД и риска развития сердечнососудистых заболеваний [205]. Согласно данным рекомендациям были установлены следующие целевые уровни показателей HbA1c у больных с сахарным диабетом в сочетании с ХБП:

- показатель HbA1c менее 7,0% (53 ммоль/моль)- является предиктором риска возникновения микрососудистых осложнений (IA) и их прогрессирования;
- целевое значение HbA1c <7,0% (53ммоль/моль) не должно быть рекомендованным для больных с риском гипогликемии (IB) и целевое значение HbA1c <8,0%.

Значимого уменьшения показателей HbA1c можно добиться путем применения инсулина. Но у больных с хронической болезнью почек в стадиях 4 и 5 может отмечаться снижение потребности в инсулине по причине слабой его деградации, уменьшения количества катехоламинов, замедления процессов ренального глюконеогенеза, снижения уровня белка в крови. В связи с этим возникает необходимость в соответствующей коррекции дозы инсулина [186, 255]. Стоит подчеркнуть, что для данной группы больных наиболее предпочтительными являются аналоги инсулина, способствующие уменьшению риска возникновения гипогликемии, а также контроль уровня гликемии [253]. Эксперты ассоциаций ADA (American Diabetes Association) и EASD (European

Association for the Study of Diabetes) рекомендуют применять в комплексной терапии больных с сахарным диабетом II типа метформин, так как, по их данным, он способствует уменьшению риска развития сердечнососудистых заболеваний, летальных случаев, возникновения инсулинорезистентности, развития гипогликемии, а также приводит к увеличению массы тела [248]. Не так давно использование данного препарата имело некоторые ограничения, у больных с низкими показателями СКФ (ниже 60 мл/мин/1,73 м²), что было обусловлено риском развития лактоацидоза [122]. Но результаты проведенных недавно исследований указывают на то, что риск возникновения лактоацидоза преувеличен, а его развитие обусловлено гипоксическими состояниями [84]. По данным ученых [197], которые изучили результаты проведения 347 исследований среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при приеме препарата метформин риск развития лактатацидоза не превышает таковой при приеме других противогликемических лекарственных средств. Необоснованное и раннее прекращение приема метформина может усугубить мониторинг уровня гликемии, а применение других гипогликемических препаратов может сопровождаться другими рисками. В США используемые Руководства по применению метформина регулярно обновляются, начиная с 2011 года, и согласуются с ведущими экспертами в области диабетических заболеваний из Англии, Канады и Австралии [145, 159]. Таким образом, на сегодняшний день значительно расширились возможности для использования метформина, в том числе у больных с ХБП в 3 стадии при условии отсутствия иных ограничений (анемии, наличие сердечной недостаточности, нарушения функции печени, наличие легочной недостаточностей). Стоит подчеркнуть, что не следует применять лечение метформином у больных с ХБП в 3в стадии.

В комплексной терапии больных ДН диуретики занимают важное место [38]. Исследователи особое внимание уделяют петлевым диуретикам (ПД), как базовой группе при ХБП [150]. Режим дозирования ПД разнообразен, как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками других классов [260].

Много исследований посвящены вопросам терапии больных СД и КВЗ [186, 210, 252, 255]. Аспирин считается эффективным средством снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с инфарктом миокарда или инсультом (т.е. при вторичной профилактике). Однако применение аспирина с целью первичной профилактики кардиоваскулярных патологий вызывает споры [25, 143, 160]. Можно утверждать, что, поскольку риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью, по крайней мере такой же или даже больше, чем у пациентов с установленным ССЗ, их следует лечить таким же образом [52, 170, 221].

На самом деле, Рекомендации американской диабетической ассоциации поддерживают применение аспирина в малых дозах с целью первичной профилактики кардиоваскулярных патологий у отдельных пациентов с диабетом с повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск сердечно-сосудистых событий более 10%) и, у которых нет повышенного риска кровотечений (предыдущее желудочно-кишечное кровотечение или пептические язвы, рефлекс или одновременный прием других лекарств, повышающих риск кровотечения из ЖКТ, таких как варфарин или НПВП) [85].

Теоретически такие пациенты, скорее всего, будут иметь скрытую атерому, при которой антитромбоцитарное действие аспирина может предотвращать коронарный тромбоз после эрозии или разрыва бляшки. Однако объединенные данные клинических испытаний показывают, что аспирин в лучшем случае имеет небольшое (<Снижение риска на 10%), до незначительного, влияние на риск ИБС или инсульта у пациентов с диабетом, у которых клинически нет ССЗ [85].

В то же время низкие дозы аспирина увеличивают риск желудочно-кишечного кровотечения. Также нет убедительных доказательств того, что антикоагулянты дают какие-либо преимущества у пациентов с установленной сердечной недостаточностью при синусовом ритме, хотя фибрилляция предсердий и другие аритмии чаще встречаются у людей с диабетом 2 типа, поскольку повышенное давление наполнения также приводит к дилатации

предсердий, ключевому фактору риска фибрилляции предсердий и эмболического инсульта [131, 155].

1.6. Заключение к литературному обзору

Представленный обзор литературных данных, накопленных в базах данных Medline, PubMed, Google Scholar, по вопросам эпидемиологии, диагностики и терапии ХБП и ДН, охватывает более 260 материалов, в которых отражены различные аспекты проблемы. Анализ литературы позволил сделать выводы о росте болезней почек за последние десятилетия. Значительный рост ХБП обусловлен рядом факторов, включая этническую принадлежность, страну, условия жизни, демографические показатели, эндокринный статус, ССЗ и др.

Показано, что ДН в структуре ХБП занимает ведущее место, а роль прогностических маркеров, включая МАУ в диагностике занимает ключевую роль. В публикациях последних лет особое внимание уделяется дислипидемии, ожирению и их роли в прогрессировании ДН, а также патогенетическим взаимосвязям СД и ожирению. В центре внимания исследователей находится взаимосвязь ДН с риском возникновения ССЗ и бремя сердечно-сосудистых осложнений крайне высок. Роль АГ в развитии и прогрессировании ХБП является ключевой темой исследователей и считается единственным и важным фактором риска внутривисочковой гипертензии.

Терапия ДН в ассоциации с коморбидными состояниями требует высокого профессионализма, а контроль гликемии является интервенционной стратегией контроля АД и сердечно-сосудистого риска.

В перечне не инвазивных методов диагностики ХБП доплерографическое исследование сосудов почек занимает достойное место и публикации, посвященные этому исследованию немногочисленны. При этом преимущество исследования интрависочкового кровотока, по мнению исследователей, вносит большой вклад в диагностику и оценку прогрессирования ХБП.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика клинического материала

Исследование выполнено на базе специализированного нефрологического отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» (клиническая база кафедры внутренних болезней №3) за период 2019-2021гг. (г. Душанбе). Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе работы выполнен анализ медицинской документации (истории болезни, статистическая карта...) больных нефрологического отделения, находившиеся на стационарном наблюдении с диагнозом ХБП. Соответственно классификации ХБП больные были разделены на соответствующие группы по степени тяжести и стадиям. В общей группе обследованных больных определялись этиологические факторы: паренхиматозные (первичные); метаболические и аутоиммунные (вторичные). Все госпитализированные больные были жителями РТ (г. Душанбе и регионов РТ). Пациенты находятся на постоянном динамическом наблюдении нефрологического отделения и в нефрологическом регистре РТ. В специальный регистр вносились данные пациентов с поражением почек (ХБП) диабетической этиологии. Полученные результаты исследования вносились в разработанную анкету (индивидуальную карту наблюдения больного с ДН) (приложение №1).

Тщательному анализу подвергнуты 680 историй болезней по специально разработанной карте, включающей анамнез, клинико-демографические, функциональные, инструментальные исследования.

Критерии включения пациентов в обследование:

- Пациенты с ХБП, у которых в крови обнаружено повышенное содержание креатинина и мочевины, а также нарушение фильтрационной функции почек. Верификация диагноза ХБП проводилась согласно стандартам обследования по плану нефрологического больного в соответствии регистром нефрологического общества РФ.

- Пациенты с ДН, которые в анамнезе указывали на наличие сахарного диабета. Для верификации диагноза ДН исследовалась утренняя порция мочи на МАУ турбометрическим методом (полосок). Нормальный показатель расценивается ниже 30мг/сутки, а от 30 до 300мг/сутки – МАУ.

Критерии исключения:

- СД 1 типа
- ХБП, возникшая на фоне каких-либо онкологических заболеваний.
- Исключались пациенты, находящиеся на регулярном программном гемодиализе.
- При отказе пациента от исследования на любом этапе обследований.

2.2. Клинико-функциональное исследование больных с хронической болезнью почек

Основной целью анализа явилась оценка структуры ХБП, ее этиология, половозрастная характеристика, ФР, а также частота и характер сопутствующей патологии. Среди общего числа (n=680) обследованных пациентов мужчин было 251 (36,9%) и женщин 429 (63,1%). Структура и частота ХБП в зависимости от пола представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Характеристика больных с ХБП в анализируемой группе (n=680)

Нозология	Всего (n=680)		Мужчины (n=251)		Женщины (n=429)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Диабетическая нефропатия:	312	45,9	135	53,8	177	41,3
-ДН в чистом виде	207	30,4	90	35,9	117	27,3
-ДН в ассоциации с пиелонефритом	55	8,1	19	7,6	36	8,4
-ДН в ассоциации с МКБ	15	2,2	10	4,0	5	1,2
-ДН в ассоциации с другими заболеваниями	35	5,1	16	6,4	19	4,4
АГ	190	27,9	43	17,1	147	34,3
Гломерулонефриты	123	18,1	59	23,5	64	14,9
Пиелонефриты	31	4,6	8	3,2	23	5,4
ИВРЗ	24	3,5	6	2,4	18	4,2

Второй этап работы выполнен в дизайне простого, открытого, клинического проспективного, сравнительного исследования, в котором изучались клинические особенности ДН с учётом длительности болезни, пола и возраста, диагностические маркеры в ассоциации с ожирением и без, и характер сопутствующих заболеваний (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1. - Дизайн исследования

2.3. Нозологическая диагностика

Верификация диагноза ХБП осуществлялась при использовании критериев KDIGO 2012 года и рекомендации Научного общества нефрологов России (Смирнов А.В. и др., 2012г), согласно которым ХБП определяли при уровне СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² для креатинина и при наличии ПУ. Для верификации диагноза ДН исследовалась утренняя порция мочи на МАУ турбометрическим методом (полосок). Нормальный показатель расценивался ниже 30 мг/сутки, а от 30 до 300 мг/сутки – МАУ.

Диагноз сопутствующих заболеваний выставлялся согласно принятым диагностическим критериям. Верификация диагноза АГ осуществлялась согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999) при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. и или ДАД ≤ 90 мм рт.ст. [Cannon P., 1966]. Диагноз ИБС устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1979). Диагноз МС выставлялся согласно рабочим критериям экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel (ATR) III, 2001) [NCEP., 2001]. Диагноз анемии выставлялся на основании критериев ВОЗ (2008), тяжесть которой определялась по содержанию гемоглобина у мужчин и женщин. ИМТ в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м² оценивался как нормальный, от 25 до 29,9 кг/м² – как избыточная масса тела, а в диапазоне от 30 до 35 кг/м² устанавливался как ожирение первой степени, 35-40 кг/м² – второй степени, а если был 40 кг/м² и выше – третьей степени, (морбидное) ожирение. Оценка антропометрических параметров оценивалась по индексу Кетли и определялась в кг/м². Соотношение ОТ/ОБ больше 1,0 расценивалось как ожирение висцерального типа.

В исследовании было включено 207 больных с диабетической нефропатией, средний возраст $65,5 \pm 5,6$, из них n=90 мужчин и n=117 женщин. Длительность сахарного диабета в среднем составила 7,7 лет, ожирение наблюдалось с частотой – 41,5%. Клиническая характеристика больных с диабетической нефропатией представлена в таблице 2.2:

Таблица 2.2. - Клиническая характеристика больных ДН (n=207)

Параметры	Значение
Длительность СД, годы	10 (6, 20)
Длительность АГ, годы	12 (7, 22)
ИМТ, кг/м ²	30,2±5,7
Избыточная масса тела	79 (38,2%)
Ожирение	96 (46,4%)
ОТ, см	96,7±14,4

Примечание: данные представлены в виде медианы (25-перцентиль, 75-й-перцентиль), среднего значения ± стандартного отклонения или абсолютного числа больных (%)

На данном этапе работы была выделена подгруппа (n=70) больных с ДН в ассоциации с ожирением и АГ, где проводилась оценка биохимических, функциональных и гемодинамических исследований.

Особое внимание уделялось сопутствующей патологии: АГ и ожирение, поскольку именно эти факторы определяют степень и тяжесть снижения функциональной способности почек. Для оценки целевого уровня АД использовали международные рекомендации ESH-ESC (2013) – раздел «болезни почек». К первой категории (I степень) – уровень систолического АД (САД) 140-159 мм.рт.ст., диастолического АД (ДАД) – 90-99 мм рт.ст; II степень АГ – уровень САД до 160-179 мм рт.ст., ДАД – до 100-109 мм рт.ст.; III степень АГ – САД >180 мм рт.ст., ДАД >110 мм рт.ст.

Изучались общий анализ мочи и показатели АУ (образец утренней порции мочи). При проведении общего анализа мочи обращалось внимание на экскрецию мочи в течение суток, состояние осадка мочи, наличие форменных элементов (лейкоцитурия и /или эритроцитурия), характер цилиндрурии. По необходимости исследовалась моча на бактериурию.

В биохимических анализах определялось содержание в сыворотке креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, липидов, глюкозы, гликированного гемоглобина, электролитов, С-реактивного белка, фибриногена. Основным маркером ДН мы считали – альбуминурию.

2.4. Методы исследования

Лабораторные методы исследования

- Клинический анализ крови;
- Клинический анализ мочи;
- Биохимические исследования крови (определение сахара в сыворотке крови, спектр липидов крови, мочевая кислота, креатинин, мочевины, гликированный гемоглобин) с кратностью исследования до 5-6 раз в год;
- Анализ мочи по Нечипоренко, Зимницкому;
- Определение суточной экскреции белка;
- Проба Реберга;
- Расчет скорости клубочковой фильтрации, минутного диуреза (Cockcroft-Gault).

Тест на альбуминурию

В утренней (первой) порции мочи определяли АУ при помощи тест-полосок. Суть метода – в связывании иммобилизованного человеческого альбумина с антителами. При наличии альбумина в моче цвет полоски изменяется на зоне золотой линии – тест считается положительным.

- А1 (<30мг/г) – норма или незначительно повышена
- А2 (30-299 мг/г) – умеренно повышена
- А3 (>300мг/г) – значительно повышена
- Нефротический синдром – экскреция альбумина >2200мг/24час.

Альбумин – креатининовое соотношение (АКС): после определения АУ определялся показатель АКС:

- Нормоальбуминурия (НАУ) – 15 мг/г и ниже;
- Пограничная альбуминурия – 15-29 мг/г
- Микроальбуминурия (МАУ) – 30-299 мг/г

Определение СКФ

Диагностическим маркером ХБП, играющий ключевую роль, является СКФ (с порогом >60мл/мин/1,73м²). Данный метод с высокой точностью оценивает

гломерулярную ультрафильтрацию и ее степень. В нашем регионе данный метод востребован, в виду доступности в ежедневной клинической практике, и по уровню эндогенного креатинина судили о фильтрационной способности и резервной возможности почек.

В работе определение СКФ проводилось по формуле Кокрофта-Гольта:

$$\text{СКФ} = 1,23 \times \frac{140 - \text{возраст(год)} \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин крови } \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}}\right)}$$

Категорию СКФ (С1 – С5) оценивали по следующим степеням:

- С1 – ≥ 90 мл/мин/1,73м² (высокая и оптимальная);
- С2 – 60-89 мл/мин/1,73м² (незначительно снижена);
- С3а – 45-59 мл/мин/1,73м² (умеренно снижена);
- С3б – 30-44 мл/мин/1,73м² (существенно снижена);
- С4 – 15-29 мл/мин/1,73м² (резко снижена);
- С5 – < 15 мл/мин/1,73м² (терминальная стадия почечной недостаточности).

Изучение функционального состояния почек – помимо изучения фильтрационной функции почек по СКФ и альбуминурии, определяли уровень креатинина в сыворотке крови. Забор крови проводился из кубитальной вены (10-15мл) натощак в утренние часы, для определения уровня эндогенного креатинина. Уровень креатинина определяли по методике Яффе (аппарат Siemens «DimensionEXL 200») в Национальной Референсной лаборатории (зав. лаборатории Баротов Орзу Нуруллоевич) и набор реактивов Flexreagent cartridge (США). Мочевая кислота – определялась унифицированным колориметрическим методом (нормальные значения для женщин – 160-400 мкмоль/л и 240-500 мкмоль/л для мужчин). Общий белок и альбумин крови – определяли с помощью унифицированного фотометрического метода в аппарате Siemens «Dimension EXL 200».

Изучение состояния углеводного обмена.

У наблюдаемых больных определяли суточное содержание глюкозы крови натощак при помощи унифицированного колориметрического глюкооксидазного метода (нормальные величины находились в пределах 3,3-3,5 ммоль/л). Уровень

гликированного гемоглобина (HbA1cFs, Германия). Изучение липидного спектра – проводили развернутую липидограмму с определением ОХ и его фракции, триглицеридов и индекса атерогенности.

Инструментальные методы обследования

Всем больным проводился спектр исследований, включающий определение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ.

Расчет ИМТ проводили по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$$

Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше 24,9 кг/м² и не менее 19 кг/м², избыточная – от 25 до 29,9 кг/м². Ожирение I ст. при ИМТ – от 30 до 34,9 кг/м²; II ст. – от 35 до 39,9 кг/м²; III ст. – >40 кг/м² (классификация ожирения по ВОЗ, 1997г.).

Измерение АД проводилось на обеих руках в положении сидя по общепринятой стандартной методике. Регистрация ЭКГ проводилась в 12 отведениях. Путём определения показателей суточного профиля АД, анализировали средние значения САД и ДАД, ЧСС за сутки.

ЭКГ. Запись проводили на аппарате Margo-1200 (Германия). Эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась на аппарате PHILIPS-2000 в М- и В-режимах.

Ультразвуковое исследование почечных артерий – дуплексное сканирование с цветным доплеровским исследованием кровотока проводилось в магистральных (ПА), в сегментарных и внутрпочечных (ВПА) артериях на аппарате SonoScapeSSI-8000 по общепринятой методике с использованием конвексного датчика, частотой 3,5-5 МГц, секторно-векторного датчика частотой 2,5-4 МГц. Доплерографическое изучение степени качественной почечной васкуляризации проводили по опубликованным методикам (Е.Б. Ольхова, 2017; Л.О. Глазун, 2014г; О.А. Нагибович, 2018г). В режиме импульсного, энергетического картирования определялся диаметр основной почечной

артерии, положение междольковых, дуговых, междольковых артерий. Анализ спектра доплеровского сдвига частот (СДСЧ) включают следующие параметры: V_{max} , м/с – линейная скорость максимального систолического кровотока; V_{min} , м/с – конечно-диастолический кровоток; (V_{ave}), средняя скорость кровотока за цикл исследуемого сосуда; RI – резистентного индекса ($RI = V_{max} - V_{min} / V_{max}$). Все показатели рассчитывали для правых и левых a.renalis, a.segmentalis и a. arcuate. Запись проводили при задержке дыхания пациентом. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту. Все лица контрольной группы прошли аналогичные методы исследования. Возраст лиц контрольной группы был от 30 до 50 лет.

2.5. Статистическая обработка материала

Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) на персональном компьютере. Все количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Использовали методы непараметрической статистики: Mann-Whitney U-test для сравнения независимых выборок, Wilcoxon для оценки динамики парных, зависимых выборок. Сравнение нескольких (более 2-х) независимых выборок проводилось с помощью Kruskal Wallis теста. Оценка взаимосвязи СКФ с доплерографическими параметрами проводилась с применением ранговой непараметрической корреляции по методу Spearman. Сравнение выборок выполнено в зависимости от стадии ХБП (0, 1, 2 и 3 стадии ХБП). Различия средних значений считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Обработка статистических данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Абсолютные значения представлены в виде средних величин (M) и их ошибок ($\pm m$) для количественных признаков, правильного распределения, медианы (Me) и интерквартильного интервала ([25q; 75q]).

Глава 3. Клинико-лабораторные предикторы прогрессирования хронической болезни почек

Сегодня ХБП относится к социально-значимым заболеваниям и в силу недостатка эпидемиологических данных существует угроза для здоровья населения, которые могут быть недооценены на уровне отдельной страны. К такой угрозе для РТ относятся тесно-связанные и взаимоусугубляющие патологии – ХБП и СД 2 типа. В республике не проводились эпидемиологические исследования ХБП и лишь публикуются отдельные результаты исследований, отражающие ситуацию по отдельным регионам. Рассматривая структуру ХБП, мы сталкиваемся с некоторыми различиями по причине развития заболевания, зависящие от ряда причин: методологии исследования, выборки респондентов, страны и др. В нашем исследовании с этой целью использован ретроспективный анализ медицинской документации стационарных больных.

3.1. Клинико – функциональная характеристика больных с хронической болезнью почек

Согласно задачам исследования проведен анализ историй болезней пациентов с диагнозом хроническая болезнь почек, поступивших в нефрологическое отделение ГУ Национальный медицинский центр РТ «Шифобахш» города Душанбе за период с 01.01.2018 по 01.01.2020 годы. Всего за исследуемый период госпитализировано n=680 пациентов. В общей группе женщины составили большую часть - 429 (63,1%), мужчин было 251 (36,9%) человек.

Структура больных с хронической болезнью почек представлена в таблице 3.1. и на рисунке 3.1.

Таблица 3.1. - Характеристика больных с ХБП в анализируемой группе (n=680)

Нозология	Всего (n=680)		Мужчины (n=251)		Женщины (n=429)	
	абс	%	абс	%	абс	%

Продолжение таблицы 3.1.

Диабетическая нефропатия:	312	45,9	135	53,8	177	41,3
-ДН в чистом виде	207	30,4	90	35,9	117	27,3
-ДН в ассоциации с пиелонефритом	55	8,1	19	7,6	36	8,4
-ДН в ассоциации с МКБ	15	2,2	10	4,0	5	1,2
-ДН в ассоциации с другими заболеваниями	35	5,1	16	6,4	19	4,4
АГ	190	27,9	43	17,1	147	34,3
Гломерулонефриты	123	18,1	59	23,5	64	14,9
Пиелонефриты	31	4,6	8	3,2	23	5,4
ИВРЗ	24	3,5	6	2,4	18	4,2

Примечание: % от общего количества больных

Анализ причин развития ХБП показал, что наиболее частой были ДН – 45,9%, АГ – 27,9% и замыкает тройку лидерства гломерулонефриты (ГН) – 18,1%. Пиелонефриты и иммунно-воспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) (СКВ, РА, подагра, СВ и др.) в меньшей степени были причинами формирования ХБП – 4,6% и 3,5% соответственно.

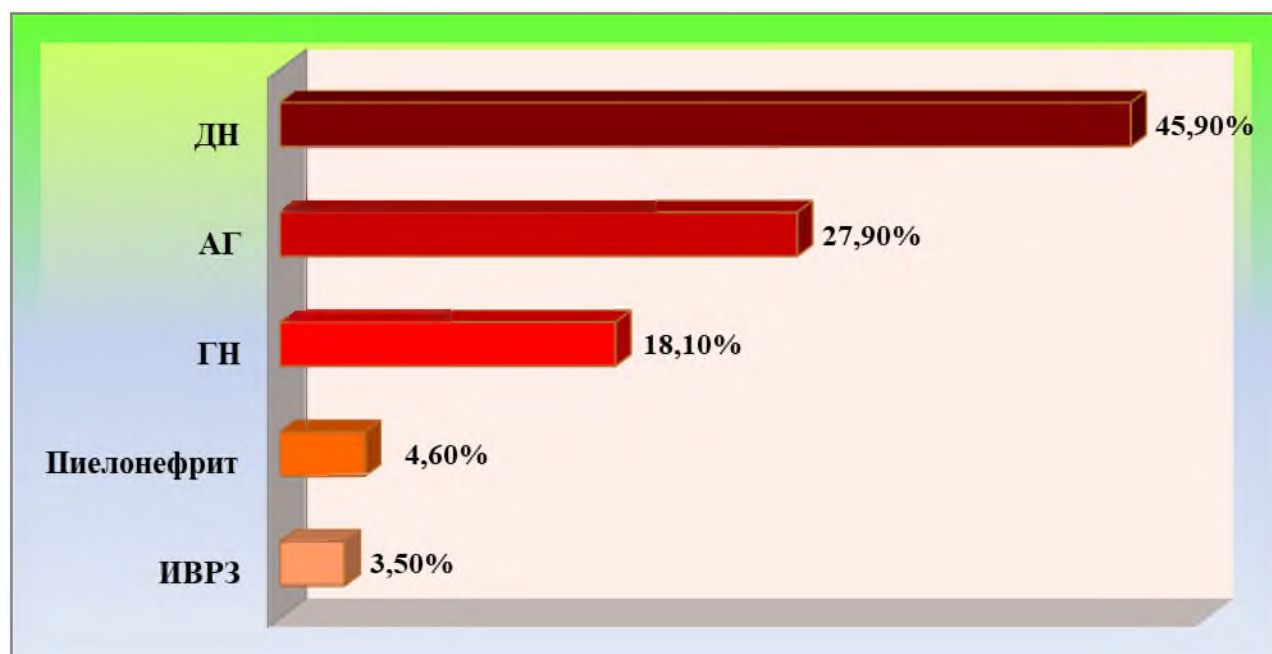


Рисунок 3.1. - Частота и структура больных ХБП (n=680)

Наши данные несколько разнятся с данными других исследователей, где первопричиной ХБП рассматривают ГН. Мы не исключаем высокую частоту ГН, однако в практической деятельности нефрологи республики сталкиваются с некоторыми трудностями в постановке диагноза ГН, который в основном

базируется на морфологической картине [244]. Кроме того, столь высокий процент ДН в структуре ХБП у исследуемой нами группы, свидетельствует о поздней диагностике СД 2 типа и низкой приверженности пациентов к сахароснижающим препаратам.

Распределение больных хронической болезнью почек по возрасту представлено на рисунке 3.2.

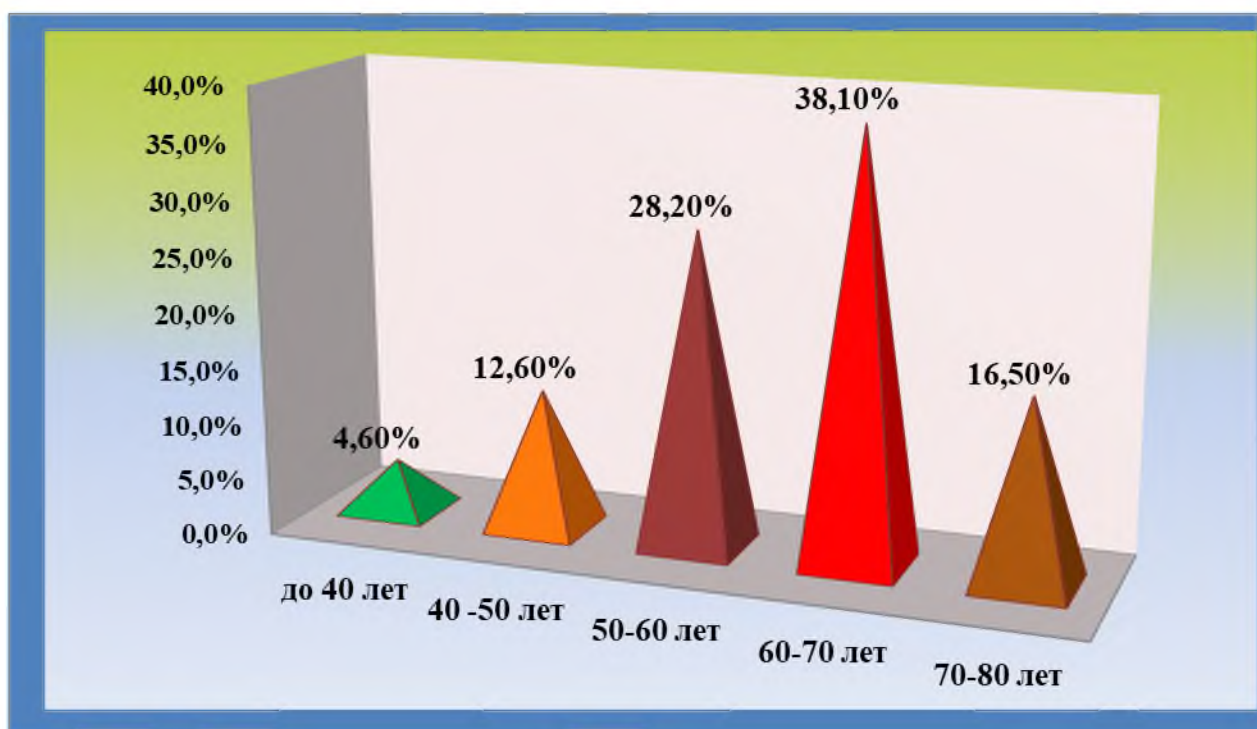


Рисунок 3.2. - Распределение больных ХБП по возрасту (n=680)

Как видно из диаграммы, большинство больных с хронической болезнью почек представлены возрастными категориями 60 – 70 лет (n=259; 38,1%) и 50 – 60 лет (n=192; 28,2%), что в сумме составили – 66,3%.

Клиническая характеристика больных хронической болезнью почек представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Клиническая характеристика больных с ХБП (n=680)

Показатель	Абс	%
Возраст (лет)		
Пол: мужчины	251	
Женщины	429	
ИМТ, кг/м ²	29,3±5,92	

Продолжение таблицы 3.2.

САД, мм рт. ст.	138,5±19,5	
ДАД, мм рт. ст.	86,1±11,1	
АГ	190	27,9
СД 2 типа	378	55,6
Избыточный вес	263	38,7
Ожирения	252	37,1

Средние показатели ИМТ составили $29,3 \pm 5,92$ кг/м². Ожирение имели 37,1% пациентов, избыточный вес-38,7% и нормальную массу тела-24,2% больных. АГ диагностирована у 63,5% обследованных больных.

Руководствуясь рекомендацией KDIGO в новом варианте, в рутинной практике предлагают классифицировать ХБП с учётом категорий СКФ и альбуминурии (АУ), что позволяет стратифицировать больных ХБП по риску развития осложнений [217]. В настоящее время не существует лишнего погрешностей способа определения СКФ и «золотым стандартом» диагностики почечной дисфункции относят расчёт клиренса эндогенно вводимых веществ. С учетом безопасности и доступности научными медицинскими сообществами предложено использовать клиренс эндогенного креатинина, с применением расчетных формул. С высокой точностью получают результаты при проведении пробы Реберга-Тареева, которая оценивает 24-часовой клиренс креатинина. В наших наблюдениях использована формула Кокрофта-Голта, для которой, кроме креатинина требуются возраст, вес и стандартизация на площадь поверхности тела. Несмотря на разработку множества современных маркеров ранней диагностики ХБП, общеиспользуемым до настоящего времени в рутинной практике остаётся альбуминурия (АУ), указывающая на стадии почечной дисфункции. С этой целью, нами были изучены степени тяжести ХБП по этим двум показателям. По современным рекомендациям, обоснованная верхняя граница нормы экскреции альбумина почками 10мг/сут, а уровень экскреции в диапазоне 10-29 мг/сут ассоциируется с высоким кардиоваскулярным риском. Градации выраженности альбуминурии таковы: <10 мг/г-«оптимальный», 10-

29мг/г-«высоконормальный», 30-299мг/г-«высокий», 300-1999мг/г-«очень высокий» и >2000 мг/г- «нефротический».

Распределение больных по стадиям ХБП в зависимости от показателей СКФ и АУ представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Результаты оценки ХБП по стадиям в зависимости от СКФ и альбуминурии (n=680)

Показатель	Абс	%
ХБП стадии:		
С1 (СКФ>90)	33	4,9
С2 (СКФ 60-89)	362	53,2
С3 (СКФ 45-59)	241	35,4
С4 (СКФ 30-44)	44	6,5
Альбуминурия		
А1 (<30мг/г)	448	65,9
А2 (30-299 мг/г)	182	26,8
А3 (>300мг/г)	50	7,4

Как видно из данных таблицы большинство больных представлены С2 (53,2%) и С3 (35,4%), что в сумме составило 88,6%. Распределение больных по уровню АУ показало, что преобладали больные с А1 и А2 стадиями 65,9% и 26,8% соответственно.

Таким образом, алгоритм диагностики ХБП базируется на двух ключевых критериях, которые и сегодня включены в перечень «золотого стандарта» - наличие маркеров почечного повреждения, среди которых ведущее место занимает повышенная альбуминурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (уровень СКФ<60 мл/мин/1,73м²), при котором выявляется дисфункция почек.

3.2. Оценка факторов риска и сопутствующих заболеваний у больных хронической болезнью почек

Известно, что ХБП является монофакториальным заболеванием и наряду с немодифицируемыми, модифицируемые ФР способствуют к развитию ранних неблагоприятных исходов. С целью изучения возможных факторов риска ХБП нами была разработана анкета, включающая данные по полу, возрасту, антропометрическим данным пациентов, наличию сопутствующих заболеваний, курению, расчету ИМТ. В зависимости от значения ИМТ определяли питательный статус: нормальный ИМТ – 20-25 кг/м², избыточная масса тела 26-30кг/м² и ожирение >30кг/м². В таблице представлены результаты опроса больных с ХБП на наличие ФР прогрессирования ХБП (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Основные ФР (модифицируемые) ХБП (n=680)

Перечень ФР	Всего (n=680)		Мужчины (n=251)		Женщины (n=429)	
	абс	%	абс	%	абс	%
-Недостаточный метаб-й контроль СД	495	72,8	168	66,9	327	76,2
-АГ	190	27,9	43	17,1	147	34,3
-Гломерулярная гиперфилтрация	282	41,5	93	37,1	189	44,1
-Ожирение	252	37,1	80	31,9	172	40,1
-избыточный вес	263	38,7	77	30,7	186	43,4
-Дислипидемия	236	34,7	79	31,5	157	36,6
-Курение	101	14,9	96	38,2	5	1,2
-Прием нефротоксических препаратов	198	29,1	68	27,1	130	30,3
-Обструкция мочевыводящих путей	131	19,3	57	22,7	74	17,2
-Беременность	31	4,6	0	0	31	7,2
-Малоподвижный образ жизни	174	25,6	83	33,1	91	21,2

В перечне факторов риска недостаточный метаболический контроль СД и АГ занимают лидирующие позиции 72,8% и 63,5% соответственно. Обращает на себя внимание высокий процент (72,8%) больных с СД с низкой приверженностью к сахароснижающим препаратам. Больные длительное время не подозревают у себя наличие высоких цифр глюкозы, особенно это наблюдается в дальних регионах республики. Немаловажную роль в прогрессировании ХБП играют ожирение и дислипидемия, которая наблюдалась в 37,1% и 34,7% случаев исследуемых больных.

Учитывая образ жизни обследуемых, мы обращали внимание на такие факторы как курение, малоподвижный образ жизни, прием нефротоксических препаратов. Особую тревогу вызывает высокий процент приема нефротоксических препаратов 29,1%. Эта проблема особо стоит в республике. Необоснованный приём антибиотиков и НПВП, самостоятельное их использование, зачастую без курсового наблюдения со стороны врачей служат ключевыми причинами развития ХБП. Злостных курильщиков, к счастью, в республике не большинство, хотя процент частоты курения (14,9%) желает быть ниже. Низкая физическая активность также наблюдается часто (каждый четвертый опрошенный), хотя реальная цифра намного выше. Взаимоотношение АГ и почки весьма многогранно и сегодня не вызывает сомнения то, что АГ является как причиной ХБП, так и её следствием. Повышение АД не входит в определение ХБП, но их ассоциация находится под высоким риском дисфункции почек и высокой смертности от КВЗ.

Анализ ФР в зависимости от пола выявил ряд особенностей. Так, болезни ССС и обструкция мочевыводящих путей у мужчин встречалась достоверно чаще 50,6% против 30,8% у женщин и 22,7% против 17,3% у женщин соответственно.

Сегодня неоспорим вопрос высокой коморбидности у больных ХБП, которые способствуют тяжелому течению и неблагоприятным исходам. Зачастую в публикациях последних лет используется термин «глобальный патоморфоз», поскольку с изучением структуры заболеваемости, клиническая картина претерпевает изменения и, в первую очередь вследствие высокой коморбидности ССЗ. Не вызывает сомнения, что ХБП является самостоятельным фактором прогрессирования ССЗ. В нашей республике в структуре смертности от существующих причин значительно преобладает смертность от ССЗ, а в ассоциации с ХБП цифры значительно увеличиваются. Среди клинических факторов наиболее значимыми в развитии дисфункции почек большую роль играют АГ и ИБС. В связи с этим особую актуальность в практике приобретает оценка сопутствующих заболеваний, которые характеризуют степень нарушения

дисфункции почек. Характер и частота сопутствующих заболеваний больных с ХБП представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Сопутствующие заболевания больных с ХБП (n=680)

Параметр	Абс	%
Кардиоваскулярные заболевания:	405	59,6
- ИБС	304	44,7
- фибрилляция предсердий	62	9,1
- ХСН I – ПФК	76	11,2
Инсульт	38	5,6
Анемия	116	17,1
Метаболический синдром	448	65,9

Среди сопутствующих заболеваний с наибольшей частотой наблюдались кардиоваскулярные заболевания и метаболический синдром 59,6% и 65,9% соответственно. Анемия встречалась в 17,1% случаев. Среди КВЗ наиболее часто у больных встречались ИБС, ХСН в начальных стадиях и ФП 44,7% 11,2% и 9,1% соответственно.

Учитывая высокую частоту ССЗ у больных с ХБП, мы сочли необходимым оценить индекс кардиологической коморбидности (ИКК) – число ССЗ на момент госпитализации (рисунок 3.3).

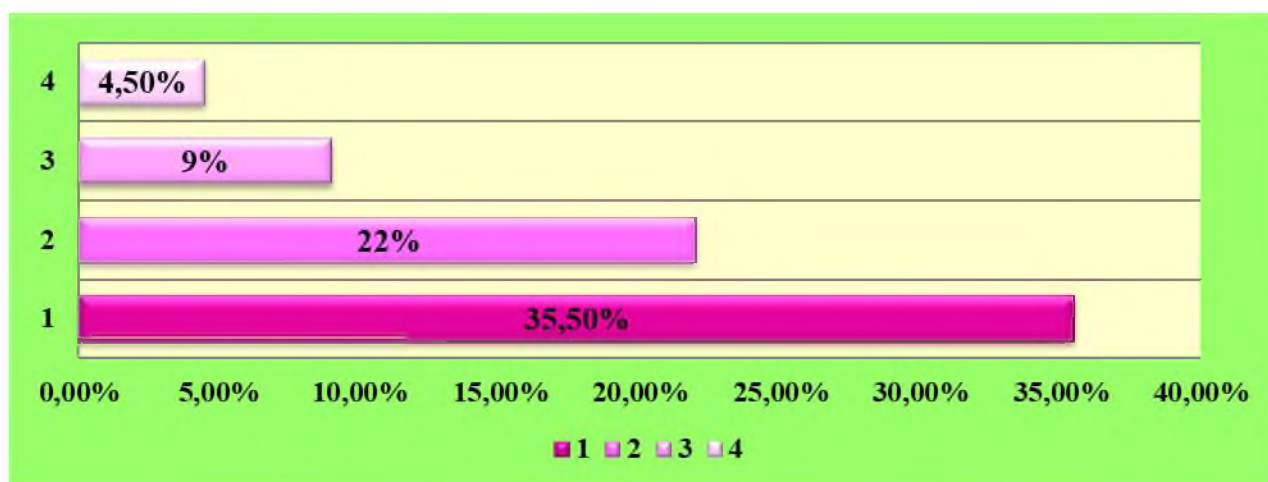


Рисунок 3.3. - Распределение больных ХБП в ассоциации с ССЗ по уровню индекса кардиологической коморбидности (ИКК)

Как видно из данных рисунка у 35,5% и 22% больных с ХБП сопутствовали 1 и 2 ССЗ. У 9% - 3 и у 4,5% - 4 сопутствующих ССЗ.

Клинический случай. Больная М. Дж. 50 лет, домохозяйка (№ истории болезни 1031/129)

Диагноз: Сахарный диабет 2 типа, стадия декомпенсации. ХБП. Диабетическая нефропатия.

СОП: ИБС. Стабильная стенокардия IV ФК. Очаговый кардиосклероз. Артериальная гипертензия III степени, риск IV. Атеросклероз аорты и сосудов головного мозга. Двухсторонний гидроторакс. Ожирение III степени (ИК – 43,1).

Осложнение: ХСН IV ФК (НУНА) (со сниженной систолической функцией ЛЖ ФВ-32%). ДН 2-3 степени.

Жалобы на момент поступления: одышка и затруднение дыхания в покое усиливающееся во время движения, тяжесть и дискомфорт в области сердца, нестабильность артериального давления-склонность к повышению, головную боль, диффузно-распирающая, иногда пульсирующего характера, отеки на нижних и верхних конечностях, выраженную слабость.

Анамнез заболевания: пациентка считает себя больной в течении 15-ти лет, болеет СД и АГ (максимальные цифры до 230/120 мм рт. ст.). Со слов больной несколько раз лечилась стационарно в РФ. Регулярную антигипертензивную и сахароснижающую терапию не получает. Во время полета из РФ в Душанбе состояние пациентки ухудшилось, что стало причиной для госпитализации.

Анамнез жизни: родилась в удовлетворительных условиях. Хронические заболевания: ИБС, АГ, СД, холецисто-панкреатит и невроз. Факторы риска: ИБС, АГ, СД, невроз ожирение, метаболический синдром и гиподинамия. Отрицает венерические заболевания и туберкулез. Аллергические реакции на лекарства отрицает.

Осмотр: Состояние крайне тяжелое. Сознание ясное. Положение в постели «ортопноэ». Рост – 160см, вес – 115кг; ИМТ – 42,1кг/м². Кожные покровы

бледные, губы цианотичные. Отеки - анасарка. Лимфатические узлы не пальпируются. Костно-мышечная система без патологии.

Дыхание в покое самостоятельно, ЧД – 24-26 в мин. SPO₂-91%. Аускультативно над легкими выслушивается: ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах с обеих сторон с влажными хрипами. Границы относительной сердечной тупости расширены. Тоны сердца приглушены, ритм синусовый, выслушивается систолический шум на верхушке и диастолический шум над аортой. ЧСС составляет 110 уд./мин. АД на левой руке 175/100 мм рт. ст. и на правой руке 185/105 мм рт. ст. Пульс на руках и ногах пальпируется слабо. Дефицит пульса – 0. Живот увеличен в размере, пальпаторно безболезнен. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5,5 см, край плотной консистенции, безболезненный. Селезенка пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул с запором 1 раз на 2-3 дня. Диурез отрицательный.

Общий анализ крови: Нв – 102 г/л, эритроциты – $3,58 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $7,37 \times 10^9$ /л, тромбоциты - 326×10^9 /л, гематокрит – 37,0%, СОЭ – 12 мм/ч. СКФ-63мл/мин/1,73м² и АУ 59мг/г.

Биохимический анализ крови: общий белок – 54 г/л, мочевины – 11,8 ммоль/л, креатинин – 284 ммоль/л, сахар в крови – 10,1; повт. – 8,00 ммоль/л, гликированный Нв – 6,3%, холестерин – 5,30 ммоль/л, ТГ – 4,43 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,3 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,36ммоль/л, АЛАТ – 36,00 ед/л, АСАТ – 28,00 ед/л, калий – 4,91 ммоль/л, натрий – 142,9ммоль/л, Альфа-амилаза – 54,0 ед/л. Коагулограмма: фибриноген – 3,64 г/л, тромбиновое время – 14,80 секунд, протромбиновое время – 15,60секунд, АЧТВ – 28,90 секунд, МНО – 1,12

Общий анализ мочи: удельный вес – 1,025, белок – 0,33%, лейкоциты – 16-20 в поле зрения, эритроциты 7-10 в поле зрения.

Рентгенография грудной клетки: признаки хронического бронхита.

УЗИ: хронический панкреатит, наличие свободной жидкости в плевре около 500 мл. ЭКГ: синусовая тахикардия. ЧСС – 92 уд./мин. ЭОС смещена влево.

Гипертрофия левого желудочка. Очаговые изменения задней стенки миокарда ЛЖ. Нарушение процесса реполяризации.

Эхо-КГ: ФВ – 48 %. Диффузная гипокинезия. Дилатация левого предсердия. Выраженное утолщение миокарда ЛЖ. Кальциноз створок аортального клапана. Гипертензия ЛА – 33 мм рт. ст. Наличие свободной жидкости в области перикарда около 150 мл.

УЗИ органов брюшной полости и плевры: Гидроторакс. Пневматоз. Гепатоспленомегалия. Хроническое воспаление почек. Признаки пиелонефрита.

Консультация эндокринолога. Диагноз: Сахарный диабет 2 типа, стадия субкомпенсации. Ожирение III степени (ИК=44,9кг/м²).

Назначение: диета. Стол №9. Метформин 850мг 1т x 2 раза в день, ингибиторы АПФ (лизиноприл), β-адреноблокаторы (бисопролол, карведил), диуретики (фуросемид, верошпирон), сердечные гликозиды (дигоксин), непрямые антикоагулянты(гепарин), антиагреганты (клопидогрел, тромбоАСС), статины (аторвастатин), метформин.

Данный клинический случай описывает коморбидного больного с ХБП с высоким индексом кардиологической коморбидности.

Таким образом, данный раздел исследования выявил высокую частоту стационарных больных ДН в структуре ХБП, а возрастной диапазон 50-70 лет встречался с наибольшей частотой. Функциональная характеристика больных ХБП представлены С2 и С3 стадиями и первой и второй стадиями АУ. Оценка ФР и сопутствующих заболеваний выявила ряд особенностей в зависимости от пола, а также наличие высокого кардиоваскулярного риска у больных ХБП.

Глава 4. Клинико-лабораторные предикторы прогрессирования диабетической нефропатии

Быстрый рост сахарного диабета 2 типа влечёт за собой прогрессирующее развитие хронической болезни почек и объясняется тем, что эпидемия ожирения, захлестнувшая практически весь мир, является ключевой причиной развития сахарного диабета у взрослых и детей. Так, по данным Международной диабетической федерации около 80% пациентов с СД 2 типа имеет ожирение [67, 83]. Почечная дисфункция вследствие ДН сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистой смертности, реализация которой осуществляется за счет таких факторов, как системное воспаление, альбуминурия, анемия, гиперфосфатемия, дефицит витамина Д и др. [77, 83, 164]. В структуре хронической болезни почек поражение почек вследствие СД высоко и является наиболее часто обсуждаемой проблемой. Наши наблюдения по ретроспективному анализу медицинской документации больных с хронической болезнью почек в специализированном стационаре показали, что диабетическая нефропатия заняла первое место и составила 45,9% от общего количества пролеченного контингента. В связи с этим, на данном этапе работы и на основании одномоментного проспективного исследования проведен комплексный алгоритм обследования больных с диабетической нефропатией.

4.1. Клинико-функциональная характеристика больных диабетической нефропатией

Соответственно цели, проведён подробный анализ 312 историй болезней пациентов с диагнозом диабетической нефропатией и хронической болезни почек (Рисунок 4.1).

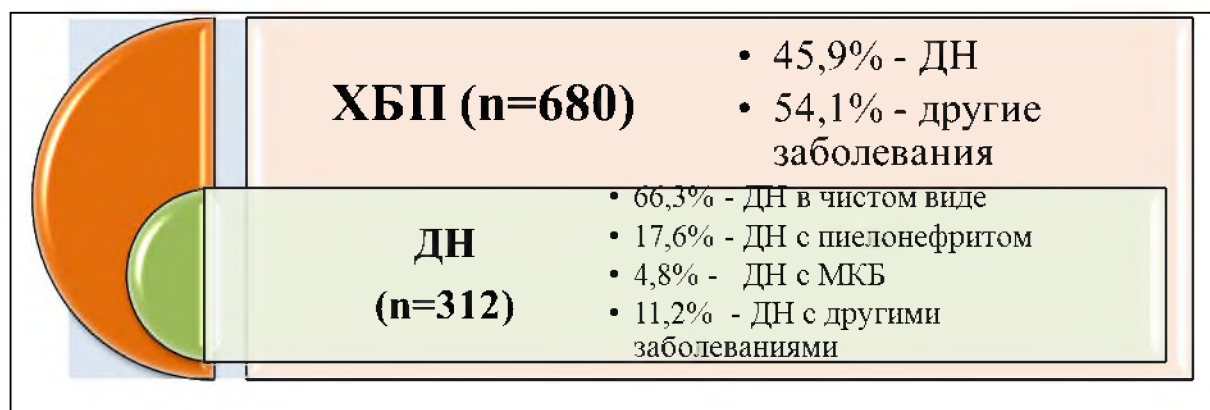


Рисунок 4.1. - Частота ДН в общей структуре ХБП (n=680) и его характеристика (n=312)

Анализ 312 историй болезней и выписных эпикризов, показал, что ДН в чистом виде диагностирована у 207 (66,3%) больных. В 17,6% случаев ДН наблюдалась в ассоциации с пиелонефритом (n=55), с МКБ n=15 (4,8%). В 11,2% (n=35) случаев ДН встречалась в ассоциации с другими заболеваниями.

Основные клиничко-функциональные параметры, включая гликогемоглобин, у больных с ХБП и ДН представлены в таблице 4.1.

Как видно из данных таблицы у больных с ДН артериальная гипертензия являлась самым частым проявлением и наблюдалась у 98,5% больных. Длительное течение АГ и высокие показатели систолического АД (P=0,035; P=0,04) наблюдались в группе больных с ДН смешанного генеза, по сравнению с другими группами.

Сегодня очевидна взаимосвязь АГ и ХБП и много дискуссий вокруг этого вопроса – является ли АГ исходом болезней почек или началом (толчком) ХБП? Многофакторность и сложность патогенетических параллелей тесно связывает АГ и ХБП причинно-следственными факторами. Снижение СКФ влечет за собой неуклонный рост АД, в то же время гипертензия является провоцирующим фактором прогрессированного снижения СКФ.

Таблица 4.1. - Структура диабетической нефропатии в зависимости от генеза (n=312) (M±σ)

Параметр	ДН (n=207)	ДН сложного генеза (n=70)	ДН с другими заболеваниями (n=35)	P
Возраст, лет	65,5±5,6	61,5±6,0 p ₁ <0,05	60,6±5,7 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
Длительность СД, лет	15,1±5,9	11,4±6,2 p ₁ <0,01	7,3±5,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,001
Длительность АГ, лет	14,9±5,8	17,8±6,8 p ₁ <0,01	11,2±5,8 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
САД, мм. рт. ст.	145,0±15,0	160,5±12,0 p ₁ <0,001	141,0±18,0 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	<0,001
ДАД, мм. рт. ст.	90,0±5,0	90,0±5,0 p ₁ >0,05	85,0±10,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ИМТ, кг/м ²	33,8±5,1	33,2±5,2	34,1±4,8	>0,05
HbA1c, %	9,4±2,2	7,8±1,7 p ₁ <0,01	7,1±1,7 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по N-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе больных с ДН, p₂ – по сравнению с таковыми в группе больных с ДН сложного генеза (p₁ – p₂ по U-критерию Манна-Уитни)

Следовательно, терапия больных АГ в сочетании с ХБП базируется на достижении и поддержании целевого оптимального АД. Анализ возрастного диапазона свидетельствует о том, что пациенты с ДН статистически значимо (p<0,05) были старше (ср. возраст 65,5±5,6), имели более длительное течение СД (p<0,01) и показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) были более высокими (P=0,037), в отличие от больных с другими причинами ХБП.

Клинические симптомы ДН длительное время активно не проявляются и зачастую ее называют «тихой» болезнью. При сборе анамнеза указание на наличие СД 2 типа, длительность АГ и ожирения играют важную роль в дебюте

заболевания. В этой связи мы выделили группу больных (n=207), когда ДН находится в чистом виде (Таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Клиническая характеристика больных ДН (n=207)

Параметр	Значение
Длительность СД, годы (Me[1Q-3Q])	10 [6-20]
Длительность АГ, годы (Me[1Q-3Q])	12 [7-22]
ИМТ, кг/м ² (M±σ)	30,2±5,7
Избыточная масса тела, абс (%)	79 (38,2%)
Ожирение, абс (%)	96 (46,4%)
ОТ, см (M±σ)	96,7±14,4

Как видно из данных таблицы для формирования ДН стаж СД в среднем не менее 8-10 лет, а наличие АГ зачастую опережает диагноз СД 2 типа. В исследуемой группе длительность АГ составила в среднем 10 лет, ожирение наблюдается с высокой частотой – 46,4% случаев.

Анализ длительности СД и тяжесть ДН представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3. - Частота встречаемости стадии ДН в зависимости от длительности СД

Стадии ХБП	до 5 лет (n=38)		5-10 лет (n=95)		>10 лет (n=74)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
C1	31	81,6	73	76,8	47	63,5	$\chi^2=5,502$ p=0,064
C2	6	15,8	17	17,9	15	20,3	$\chi^2=0,361$ p=0,835
C3a – C5	1	2,6	5	5,3	12	16,2	$\chi^2=8,441$ p=0,015

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Стадии ХБП (ДН) определялись с помощью расчета СКФ и распределялись от C1 до C5 (C1 – СКФ <90 мл/мин/1,73м²; C2 – 60-89 мл/мин/1,73м²; C3a – 45-59 мл/мин/1,7м²; C3б – 44-30 мл/мин/1,73м²; C4 – 15-29мл/мин/1,73м²; C5 – СКФ<15мл/мин/1,73м²). Цифры свидетельствуют об увеличении частоты и тяжести ДН с длительностью СД.

Результаты анализа исследуемой группы в зависимости от длительности течения ХБП представлены в таблицах 4.4 и 4.5.

Таблица 4.4. - Сравнительная характеристика больных ДН в зависимости от длительности СД (M±б)

Параметр	до 5 лет (n=38)	6 – 10 лет (n=95)	>10 лет (n=74)	р
Возраст, лет	63,9±6,3	66,8±6,2 p ₁ >0,05	71,2±7,5 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	<0,05
Длительность АГ, лет	10,1±4,8	15,5±6,2 p ₁ <0,001	21,1±5,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
САД, мм. рт. ст.	145,0±5,5	154,5±5,8 p ₁ <0,05	160,1±6,2 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,01
ДАД, мм. рт. ст.	80,1±5,5	90,0±5,0 p ₁ <0,05	90,0±5,7 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
ИМТ, кг/м ²	33,8±5,8	33,1±6,1	32,6±5,8	>0,05
HbA1c, %	7,9±2,4	8,6±2,1 p ₁ >0,05	9,1±1,4 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	66,9±8,0	62,2±6,5 p ₁ >0,05	52,0±7,5 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса), р₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе больных с длительностью СД до 5 лет, р₂ – по сравнению с таковыми в группе больных с длительностью СД 6-10 лет (р₁ – р₂ по U-критерию Манна-Уитни)

Таблица 4.5. - Частота сердечнососудистых патологий (ИБС, ИМ) и ОНМК в зависимости от длительности ДН (абс, %)

Параметр	до 5 лет (n=38)	6 – 10 лет (n=95)	>10 лет (n=74)	р
ИБС	12 (31,6%)	38 (40,0)	34 (45,9%)	χ ² =5,991 p=0,338
Инфаркт миокарда	3 (7,9%)	14 (14,7%)	30 (40,5%)	χ ² =9,21 p<0,001
ОНМК	2 (5,3%)	9 (9,5%)	9 (12,2%)	χ ² =1,376 p=0,503

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ² для произвольных таблиц)

Как видно из представленных таблиц, показатели СКФ статистически значимо ($p < 0,05$) снижались с увеличением длительности. Показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) имели тенденцию к росту в ассоциации с длительностью ДН – $7,9 \pm 2,5$; $8,6 \pm 2,1$ и $9,1 \pm 1,4$, соответственно. Систолическое артериальное давление ($p < 0,01$) и частота ИМ ($p < 0,001$) находились в прямой зависимости от длительности ДН. Увеличение длительности сахарного диабета также соотносилось с длительностью АГ ($p < 0,001$) и возрастом больного ($p < 0,05$).

Таким образом, при снижении СКФ достоверно увеличивалась частота сердечно-сосудистой патологии и ОНМК.

В рамках коморбидности ДН является наиболее гетерогенной моделью сосуществования среди неинфекционных заболеваний, ввиду неуклонного роста больных с СД 2 типа и старением населения. Вопрос изучения коморбидной патологии у больных с ДН с учетом пола и возраста, а также оценка индекса коморбидности (ИК), прогностических показателей риска летальности и 10 – летней выживаемости на примере исследуемых нами групп, послужило основанием дальнейшего диагностического поиска. На первом этапе поиска была изучена общая структура коморбидной патологии исследуемых больных (таблица 4.6).

Как видно из данных таблицы кардиоваскулярные заболевания и патология нервной системы у больных с ДН наблюдаются с высокой частотой. Среди них АГ с частотой 95,1%, при этом у женщин чаще чем у мужчин – 98,4% и 80% соответственно. На втором месте ИБС – 57,4%, у мужчин чаще чем у женщин – 74,4% и 40,9% соответственно. Варикозная болезнь и аритмии наблюдались с частотой 15,4% и 19,8% соответственно. Из патологии нервной системы полинейропатия и цереброваскулярная болезнь встречалась в 90,8% и 65,2% случаев. Замыкает тройку лидерства ожирение, которое в 46,4% случаев было в ассоциации с ДН.

Таблица 4.6. - Структура и частота коморбидности у больных ДН (n=207)

Нозология	Всего (n=207)		Мужчины (n=90)		Женщины (n=117)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Кардиоваскулярные заболевания:						
-АГ	187	90,3	72	80,0	115	98,3***
-ИБС	119	57,5	67	74,4	52	44,4***
-аритмии	41	19,8	24	26,7	17	14,5*
-варикозная болезнь	32	15,5	13	14,4	19	16,2
Патология нервной системы:						
-диабетическая полинейропатия	188	90,8	75	83,3	113	96,6**
-цереброваскулярная болезнь	135	65,2	49	54,4	86	73,5**
-остеохондроз	80	38,6	23	25,6	57	48,7***
ожирение	96	46,4	29	32,2	67	57,3***
Мочеполовая патология:						
-хронический пиелонефрит	86	41,5	31	34,4	55	47,0
-МКБ	39	18,8	23	25,6	16	13,7
-простатит	75	36,2	75	83,3	-	-
Патология эндокринной системы:						
-мастопатия	47	22,7	-	-	47	40,2
-болезнь щитовидной железы	55	26,6	17	18,9	38	32,5*
Болезни органов дыхания	59	28,5	32	35,6	27	23,1

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

На протяжении последних лет исследователями делались многочисленные попытки количественной оценки клинической и прогностической значимости, имеющейся у пациентов сопутствующей патологии. С этой целью были разработаны и предложены ряд систем подсчета. Для оценки отдаленного прогноза полиморбидных больных в клинической практике наиболее популярным является Индекс Charlsona (М. Е. Charlson в 1987 г). Индекс имеет балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия существующих сопутствующих заболеваний

На следующем этапе были рассчитаны ИК по Charlson и определены прогностические показатели риска летального исхода в ближайшее время и 10 – летней выживаемости (таблица 4.7 и таблица 4.8)

Таблица 4.7. - Средние показатели ИК по Charlson у больных ДН в зависимости от пола (n=207)

Индекс	Всего (n=207)	Мужчины (n=90)	Женщины (n=117)
Charlson (в баллах)	6,51±2,32	7,1±1,21	7,7±1,9

Таблица 4.8. - Прогностические показатели у больных с ДН в зависимости от пола (n=207)

Показатель	Всего (n=207)	Мужчины (n=90)	Женщины (n=117)
Риск летальности			
85%	76%	66,8%	81,25%
52%	24%	33,2%	18,75%
10-летняя выживаемость			
21% и ниже	76%	66,8%	81,25%
53%	18%	27,6%	7,5%
77%	6%	5,5%	0,22%

Структура и частота сопутствующей патологии у мужчин и женщин имеют свои особенности. Как видно из данных таблицы средние значения ИК как у мужчин, так и у женщин высокие на одном уровне, а по всей группе составляет 6,51±2,32 балла. Риск летальности в течение года (85%) и низкую (21и>) 10-летнюю выживаемость.

Таким образом, в общей структуре сопутствующих болезней у пациентов с ДН лидируют болезни периферической и центральной нервной системы (ЦНС) и ССС. В половом аспекте у мужчин преобладает сердечно-сосудистая, а у женщин патология нервной системы, а также высок удельный вес мастопатии и болезни щитовидной железы. У большинства (76%) исследуемых больных отмечаются неблагоприятный прогностический риск летальности и 10-летняя выживаемость.

4.2. Оценка микроальбуминурии как раннего диагностического маркера диабетической нефропатии

Вопрос о ранних диагностических маркерах у больных ДН остается открытым. В нашем исследовании одной из целью является изучение белка подоцитов в прогрессировании нарушения функции почек у больных СД 2 типа.

С целью оценки МАУ нами обследовано 70 больных с СД 2 типа, осложнённой диабетической нефропатией и 20 человек из контрольной группы. Средний возраст больных составил 56,6 (51,5; 64) лет. Больные с ДН по длительности заболевания распределены (средняя длительность 7,7лет):

I. длительность до 5 лет –n=18; 25,7%

II. Длительность 6 – 10 лет –n=39; 55,7%

III. длительность >10 лет –n=13; 18,6%

Нормальные показатели МАУ находились в диапазоне ниже 30 мг/сутки, от 30 до 300 мг/сутки расценивается как патология [78, 235].

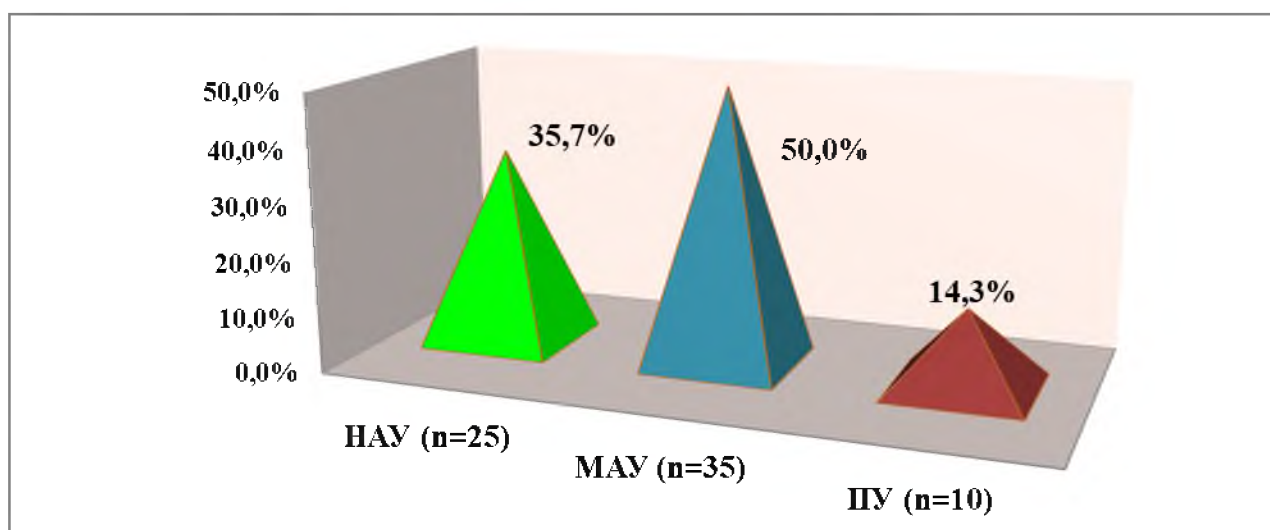


Рисунок 4.2. - Распределение больных в зависимости от стадии альбуминурии (n=70)

Больные с МАУ (50%) и ПУ (14,3%) составили большинство, что в сумме составило 64,3%.

В республике диагностика ДН зачастую запоздалая, что приводит к неблагоприятным последствиям. Мы сочли необходимым определить частоту развития ДН на различных стадиях в ассоциации от длительности СД 2 типа (таблица 4.9).

Таблица 4.9. - Частота различных стадий ДН в зависимости от длительности СД (n=70)

Параметр	до 5 лет (n=18)	6 – 10 лет (n=39)	>10 лет (n=13)	р
НАУ (n=25)	16 (88,9%)	9 (23,1)	-	$\chi^2=19,073$ p<0,001
МАУ (n=35)	2 (11,1%)	29 (74,3%)	4 (30,8%)	$\chi^2=22,068$ p<0,001
ПУ (n=10)	-	1 (2,6)	9 (69,2%)	$\chi^2=39,427$ p<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами больных с различной длительностью СД

При стаже СД до 5 лет и 6-10 лет НАУ встречается в 88,9% и 23,1% соответственно. При длительности СД>10 лет выявление МАУ уменьшилось - 30,8%, а стадия ПУ наблюдалась почти у каждого второго больного.

Основные клинические и лабораторные параметры в зависимости от стадии ДН представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10. - Клинико – лабораторные параллели пациентов с ДН в зависимости от стадии, Me [1Q; 3Q]

Показатель	НАУ (n=25)	МАУ (n=35)	ПУ (n=10)	р
HbA1c, %	8,3 [6,8±10]	8,8 [7,2±10,4]	8,8 [7,2; 10,4]	>0,05
МАУ мг/сутки	18,2 [13,9; 18,9]	71,3 [35,9; 89,1]	421 [366,1; 510]	<0,001
САД мм.рт. ст.	140,4 [120; 150]	148,5 [132; 160]	157 [150; 165]	>0,05
ДАД мм.рт. ст.	86,3 [80; 90]	89,7 [80;100]	96 [90; 100]	>0,05
ИМТ кг/м ²	33,1 [29,9; 35]	32,5 [30; 35,5]	34,8 [34,7;36,9]	>0,05
Креатинин, ммоль/л	76,1 [64; 87]	79,9 [57;92]	139,1 [95; 174]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	121,1 [90; 141]	116,7 [83; 150]	86,5 [64; 125]	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса)

Гликированный гемоглобин при всех стадиях ДН находился на одном уровне, а МАУ достоверно чаще во 2 и 3 стадиях. Систолическое АД увеличивается с тяжестью. Цифры креатинина на стадии ПУ составили в среднем 139,1 ммоль/л, против 76,1 ммоль/л на стадии НАУ, а показатели СКФ достоверно снижены с утяжелением стадии ДН.

Таким образом, исследование альбуминурии имеет важное значение для оценки риска прогрессирования ДН как в дебюте, так и на развернутых стадиях.

С целью изучения особенностей поражения почек у больных СД 2 типа в ассоциации с ожирением нами исследована группа (n=70) больных с ДН. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения:

I группа – 25 (35,7%) больных с ДН без ожирения, но в ассоциации с АГ и II группа - 45 (65,3%) больных ДН с ожирением и АГ; Из общей группы мужчин – 28, женщин – 42 в возрасте от 38 до 70 лет (средний возраст $61,7 \pm 7,7$ лет).

Пациенты ДН с длительностью менее 5 лет, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/м², АУ более 21 сут. Все пациенты проходили исследование на: ИМТ, ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ. Биохимические исследования – уровень ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, мочевой кислоты и креатинина, гликированного гемоглобина. Расчет СКФ – по методу Кокрофта – Голта и СКФ >130 мл/мин/173м² – оценивали как гиперфильтрацию.

Уровень альбуминурии - определяли в суточной моче с градацией : нормоальбуминурия (<30 мг/с), микроальбуминурия (20 – 299 мг), макроальбуминурия (≥ 300 мг/сутки). По результатам ИМТ формированы 2 группы - I группа – (ИМТ <30 кг/м²) – без ожирения, II группа – (ИМТ ≥ 30 кг/м²), которые были сопоставимы по возрасту, полу, длительности СД, наличием АГ. Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 4.11.

Таблица 4.11. - Характеристика больных с ДН в зависимости от наличия ожирения (M \pm б)

Параметр	I группа (n=25) без ожирения с АГ	II группа (n=45) с ожирением и АГ	p
Пол, абс (%): муж	10 (40,0%)	17 (37,8%)	$>0,05^*$
жен	15 (60,0%)	28 (62,2%)	
Возраст (лет)	$61,5 \pm 7,4$	$59,9 \pm 5,5$	$>0,05$
Длительность СД (года)	$11,9 \pm 5,4$	$14,1 \pm 6,3$	$>0,05$
HbA1 (%)	$9,4 \pm 1,6$	$9,1 \pm 2,0$	$>0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, * по критерию χ^2)

На начальном этапе нами изучены традиционные факторы риска ДН в зависимости от ожирения (таблица 4.12).

Таблица 4.12. - Факторы риска у больных ДН с ожирением и без (абс, %)

Показатель	I группа (n=25) без ожирения с АГ	II группа (n=45) с ожирением и АГ	P
АГ - I степени	3 (12,0%)	1 (2,2%)	>0,05**
АГ - II степени	9 (36,0%)	10 (22,2%)	>0,05*
АГ - III степени	13 (52,0%)	32 (71,1%)	>0,05
Частота снижения уровня ЛПВП, %	6 (24,0%)	25 (55,6)	<0,05*
Гипертриглицеридемия, %	10 (40,0)	24 (53,3%)	>0,05
Мочевая кислота (ммоль/л), (M±σ)	277,8±8,9	361,5±12,4	<0,05 ¹
Частота применения 3-х и более антигипертензивных препаратов, %	5 (20,0%)	20 (44,4)	<0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера, ¹ по U-критерию Манна-Уитни)

Оценка традиционных факторов прогрессирования ДН у больных с ожирением (II группа) выявила высокую частоту АГ III ст. (75,9%), т.е. имели место тяжелые системные гемодинамические расстройства, что проявилось более частым использованием 3-х и более гипотензивных препаратов. Анализ мочевой кислоты и липидов в сыворотке, показал выраженные нарушения пуринового и липидного обменов в группе больных ДН с ожирением.

Далее мы исследовали степень поражения почек в сравниваемых группах по уровню СКФ и АУ (рисунок 4.3).

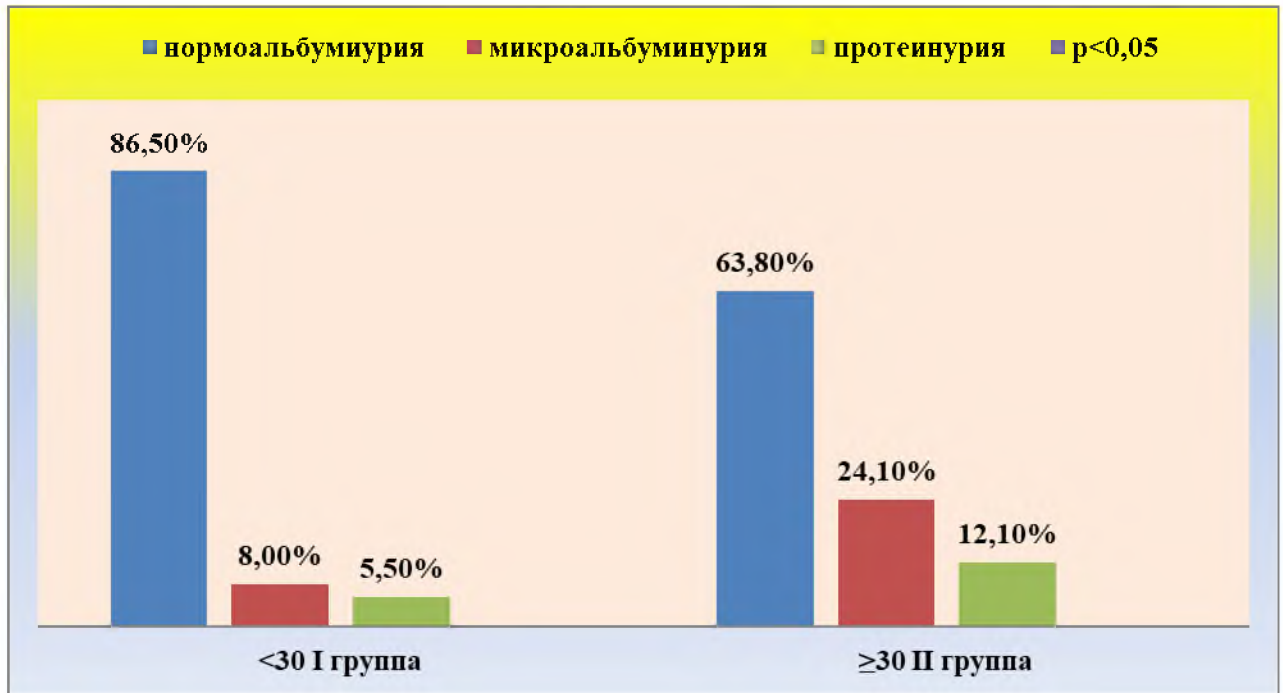


Рисунок 4.3. - Сравнительная характеристика АУ в зависимости от ожирения

Данные свидетельствуют о достоверности частоты протеинурии у больных с ожирением (12,1%) против 5,5% без ожирения. При этом частота микроальбуминурии у больных с ожирением составила 24,1% против 8,0% без ожирения ($p < 0,05$).

Аналогичная ситуация наблюдается и с гиперфльтрацией (СКФ > 130 мл/мин/1,73м²).

Частота гиперфльтрации в группе больных с ожирением была достоверно выше по сравнению с группой ДН без ожирения – 16,0% против 3,9% (Рисунок 4.4).

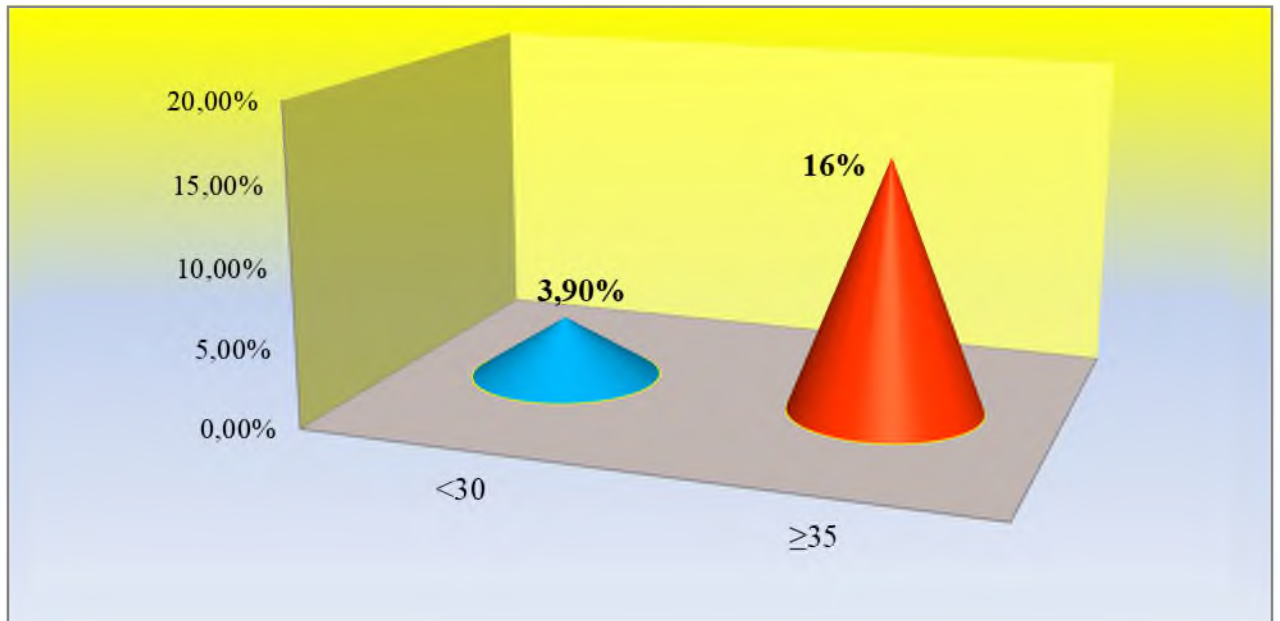


Рисунок 4.4. - Показатели СКФ в зависимости от ожирения

Таким образом, ожирение при ДН наряду с АГ, нарушением пуринового и углеводного обменов, является самостоятельным фактором риска нефропатии при СД 2 типа. Нарушение системной и внутрпочечной гемодинамики при ДН находится в тесной ассоциации с ожирением.

Глава 5. Оценка состояния интратенальной гемодинамики больных диабетической нефропатией

Возможности современной нефрологии базируются сегодня на достаточном багаже знаний по дополнительным методам диагностики болезней почек. Однако сегодня не разработан единый обоснованный метод по определённой нозологической форме заболевания и их критерии интерпретации результатов. Зачастую диагностические критерии определения степени тяжести ХБП основаны на клинико-лабораторных данных, которые не всегда влекут за собой достоверную информацию. Реалии сегодняшнего дня таковы, что не всегда практикующие врачи используют малоинвазивные оценки функции почек, включая параметры внутривисочечного кровотока при поражениях почек. В тоже время снижение функции почек опережают явные клинические признаки, которые врачами своевременно не распознаются.

Проблема поздней диагностики ХБП очевидна и в нашей республике. Следовательно, использование ДП-исследований позволит своевременно распознать прогрессирующее снижение функции почек и разработать адекватный подход терапии. В этой связи нами проведено ДП-исследование у больных ДН в зависимости от стадии заболевания, а также в ассоциации с АГ с целью выявления вазоренальных особенностей почек.

5.1. Характеристика внутривисочечной гемодинамики у больных диабетической нефропатией в зависимости от альбуминурии

В литературе всё чаще появляются исследования, отражающие эхопараметры состояния почек в целом. Однако ультразвуковые изменения в паренхиме почек в дебюте (начальных стадиях) ДН могут оставаться нормальной и по мере прогрессирования заболевания достаточно достоверно выявляются патологические эхопараметры паренхимы и сосудистого звена. Следовательно,

состояние почечного кровотока при ДН играет решающую роль в оценке тяжести течения патологического процесса, в идентификации клинического диагноза и прогноза заболевания. В связи с вышеизложенным одной из задач исследования явилась оценка степени нарушения почечного кровотока с помощью ультразвуковой (УЗ) доплерометрии, как метода в качестве маркера ранней диагностики ДН. Использовали заднелатеральный доступ, так как такой доступ наиболее оптимальный, позволяющий направить ультразвуковой луч к потоку крови основной почечной артерии. Запись проводилась при задержке дыхания больного.

В исследование были включены 45 пациентов с ДН (18-мужчин и 27-женщин в возрасте от 50 до 70 лет) и были разделены на две группы: I группа – 10 больных с доклинической стадией ДН (НАУ), II группа – 35 больных с ДН в стадии МАУ. Больные с ПУ не были включены в исследование. Контрольная группа - 15 практически здоровых лиц сопоставимые по полу и возрасту. Клиническая характеристика исследованных групп больных представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1. - Клиническая характеристика больных с ДН в зависимости от стадии альбуминурии (n=45)

Показатель	Контрольная группа (n=15)	НАУ (n=10)	МАУ (n=35)
Средний возраст, лет	55,2±6,0	55,1±6,6	59,3±6,9
ИМТ, кг/м ²	30,1 [28,8;34]	33,1 [29,9; 35]	32,5 [30;35,5]
Длительность СД, год	–	4,5±1,3	9,8±2,0*
Гликемия натощак, ммоль/л	4,5±1,6	9,9±2,8	9,8±2,7
Креатинин, ммоль/л	68,2 [53; 84]	76,1[64; 87]	79,9 [57;92]
Мочевина, ммоль/л	5,3±1,4	6,8±1,8	7,1±2,3
НbA1c, %	3,1±0,9	7,8±2,3	8,7±2,2
СКФ, мл/мин/1,73м ²	125,2 [115,8;129]	120,1 [90;140]	112,1 [83,5;149]

Примечание: *p<0,05 – статистически значимые различия показателей между группами больных (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из данных таблицы большую часть - 78,2% (n=35) представлены больные ДН с МАУ с длительностью СД 10-12 лет. Гликемия натощак в двух группах была на одном уровне (9,9 и 9,8 ммоль/л), а уровень креатинина в крови был достоверно выше в подгруппе больных с МАУ.

Показатели оценки УЗ-доплерометрии ДН представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2. - Показатели гемодинамики у больных ДН в зависимости от стадии альбуминурии (Ме (Q1-Q3))

Показатель	НАУ(n=10)	МАУ (n=35)	Контрольная группа (n=15)
Ствол почечной артерии			
Vmax, м/с	81,9 (76,01-91,21)	87,4(80,24-102,69)**	70,9 (47,1-95,9)
Vmin, м/с	31,7(28,1-34,1)*	34,85 (30,25-36,76)	37,8 (25,2-49,0)
RI	0,63 (0,54-0,68)	0,62 (0,53-0,66)	0,63 (0,56-0,68)
Сегментарная почечная артерия			
Vmax, м/с	45,7 (43,8-52,9)	49,8(43,70-53,26)*	45,3 (37,1-53,0)
Vmin, м/с	20,2(18,1-21,6)*	21,28 (17,26-23,26)	22,7 (18,0-26,1)
RI	0,60 (0,55-0,62)	0,59 (0,52-0,65)	0,61 (0,56-0,63)
Междолевая артерия			
Vmax, м/с	35,8 (33,0-37,8)	40,9(31,26-48,26)*	34,0 (30,0-38,0)
Vmin, м/с	14,6 (14,4-15,1)*	15,7(14,1-19,2)*	14,0 (12,0-16,0)
RI	0,59 (0,54-0,61)	0,58 (0,52-0,65)	0,59 (0,55-0,63)
Дуговая артерия			
Vmax, м/с	25,8 (23,1-31,1)	30,8(24,20-36,5)**	23,1 (20,0-26,0)
Vmin, м/с	11,7(10,65-11,75)*	12,1(10,75-13,25)**	10,0 (8,0-12,0)
RI	0,55(0,54-0,59)	0,59 (0,52-0,68)	0,58 (0,56-0,62)

Примечание: *p<0,05, **p<0,01 - статистически значимые различия показателей при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Полученные результаты состояния кровотока в стволе почечной артерии (основной), в междолевых и дуговых артериях у контрольной группы

соответствовали параметрам опубликованных данных, относящихся к различным климато-географическим регионам и соответствовали принятым нормативным величинам. Большинство исследователей считают, что объективную информацию о состоянии общей гемодинамики можно получить по скорости кровотока в основной почечной артерии.

Результаты скорости кровотока (V_{min}) в группе больных ДН на стадии МАУ показали статистически значимое повышение в междолевых (15,7 мм/с) и дуговых артериях по сравнению с группой контроля.

Диапазон измерений внутрпочечной гемодинамики в группе больных с НАУ был разнонаправленный: снижение в крупных артериях (стволовая, сегментарная) и повышение в мелких артериях конечно-диастолической скорости кровотока, что связано с дебютом перестройки внутрпочечной гемодинамики у больных с ДН.

В литературе данные по изменению индекса резистивности у больных с ДН неоднозначные. Ряд исследований [237, 261] показали снижение RI у больных ДН на стадии МАУ на уровне междолевых и дуговых артериях. Однако, в исследованиях Кабирова Ю.А. и соавт., существенных отклонений показателя RI у больных ДН с МАУ и МАУ не выявлено.

Результаты анализа индекса резистивности у наблюдаемых нами больных не выявили его отклонений, как на стадии НАУ, так и на стадии МАУ [162]. Данный факт можно объяснить, что рост скорости кровотока в почечных сосудах является компенсаторным, который адекватно поддерживает внутрпочечный кровоток с целью сдерживания внутриклубочковой гипертензии.

Таким образом, у больных с ДН на ранних стадиях, (НАУ) нарушение внутрпочечной гемодинамики наблюдается на уровне мелких сосудов (почечных и междолевых), в то время как по мере прогрессирования ДН в процесс включаются сегментарные и стволые, т.е. более крупные. Данным маркером прогрессирования ДН можно считать снижение конечно-диастолической скорости почечной гемодинамики в сосудах почек всех калибров.

По показателю индекса резистивности (RI) в обеих группах отсутствовали существенные отличия по сравнению с группой контроля.

В литературе данные по изменению RI у больных с ДН по сравнению с группой контроля неоднозначны. В ряде исследований [89, 238] на уровне междолевой и дуговой артерий у больных ДН на стадии МАУ диагностировано снижение этого показателя. Значимое увеличение показателей максимальной скорости кровотока (V_{max}) имело место в группе с МАУ в стволе почечной артерии (87,4 мм/с), сегментарных (49,8 мм/с), междолевых (40,9 мм/с) и дуговых (30,8 мм/с) артериях по сравнению с контрольной группой (71,5; 45,0; 34,0 и 23,1 мм/с - соответственно).

5.2. Внутрпочечное сопротивление у больных диабетической нефропатией и артериальной гипертензией

Одной из причин внутрпочечной артериальной гипертензии является ДН, которая приводит к ухудшению прогноза и высокой смертности от сердечных осложнений. Стратегия ведения больных ДН с АГ направлена на достижение целевого уровня АД, поддержание которой замедляет прогрессирование почечной дисфункции при ХБП и альбуминурии. Сегодня в соответствии с национальными рекомендациями по профилактике и лечению АГ, активно внедряются протоколы лечения ДН в ассоциации с артериальной гипертензией.

В связи с вышеизложенным представляет интерес выявление взаимосвязей внутрпочечной резистентности с уровнями АД на разных стадиях почечной патологии. В исследование включены больные, которые на этапах наблюдения прошли комплексное лабораторное и инструментальное обследования: 45 больных ДН, ассоциированной с АГ, 25 больных ДН без артериальной гипертензии и 15 практически здоровых лиц (контроль) сопоставимого возраста и пола.

Клиническая характеристика исследованных групп больных представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3. - Характеристика больных ДН в зависимости от наличия АГ (n=70)

Показатель	ДН+АГ (n=45)	ДН без АГ (n=25)	p
Средний возраст, лет	59,3±6,7	55,1±7,0	>0,05
Длительность АГ, годы	12,9±6,8	–	
Длительность СД, годы	9,8±5,5	9,2±5,2	>0,05
САД, мм рт. ст.	139,8±17,1	115,9±8,1	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	86,1±9,0	72,3±4,7	<0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9±3,5	9,7±3,2	>0,05
ОХ, ммоль/л	6,96±1,4	5,85±1,2	<0,05
СКФ, мл/мин/м	39,1±13,9	46,2±11,0	<0,05
Креатинин, ммоль/л	76,3±13,4	79,9±14,3	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В обеих подгруппах преобладали женщины 32 и 17 против 13 и 8 мужчин; длительность СД практически на одном уровне 9,8±5,5 и 9,2±5,2 лет и соответственно; длительность артериальной гипертензии - 12,9лет. Средние значения СКФ достоверно отличались (p<0,05) 39,1±13,9 и 46,2±11,0 мл/мин/1,73м²; а уровень креатинина выше был в подгруппе ДН без АГ 79,9±14,3 ммоль/л.

Исследования интратенальных сосудов представлены на всех уровнях почек: междолевых артериях (V_{max}, V_{min}, RI), дуговых артериях, в сегментарных артериях и в стволовой почечной артерии при ДН с артериальной гипертензии, ДН без артериальной гипертензии и контрольной группы (таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Допплерографические показатели почечной гемодинамики в сравниваемых группах (n=70)

Показатель	ДН+АГ (n=45)	ДН без АГ (n=25)	Контрольная группа (n=15)	H-критерий K-W
Ствол почечной артерии				
V _{max} , м/с	0,87±0,25*	0,80±0,25	0,73±0,13	<0,05

Продолжение таблицы 5.4.

Vmin, м/с	0,27±0,09	0,26±0,09	0,29±0,06	>0,05
RI	0,68±0,05***	0,68±0,07***	0,60±0,04	<0,01
Сегментарная почечная артерия				
Vmax, м/с	0,46±0,10***	0,48±0,08***	0,32±0,09	<0,001
Vmin, м/с	0,17±0,04	0,17±0,04	0,19±0,03	>0,05
RI	0,63±0,05***	0,63±0,05***	0,53±0,08	<0,001
Междолевая артерия				
Vmax, м/с	0,33±0,07	0,33±0,07	0,31±0,05	>0,05
Vmin, м/с	0,14±0,03**	0,13±0,03**	0,17±0,02	<0,01
RI	0,61±0,06***	0,60±0,06***	0,47±0,02	<0,001
Дуговая артерия				
Vmax, м/с	0,23±0,07	0,24±0,07	0,22±0,05	>0,05
Vmin, м/с	0,10±0,03***	0,11±0,04***	0,99±0,02	<0,001
RI	0,56±0,07	0,55±0,02	0,54±0,06	>0,05

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - статистическая значимость различия показателей при сравнении с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Величины скоростных параметров в группе контроля имели статистически недостоверные различия. Анализ, представленных параметров исследования в группе контроля, показал, что показатели скорости в паренхиматозных артериях, в частности в междолевых, по сравнению с дуговыми артериями коркового слоя были выше. Показатели Vmax и Vmin в междолевых – 0,31±0,05 и 0,17±0,02 м/с, а в дуговых артериях этот показатель составил 0,22±0,05 и 0,99±0,02 м/с. Следовательно, скорость кровотока на различных уровнях в зависимости от слоя (коркового и паренхиматозного) придерживалась существующей закономерности.

Изучение показателей скорости в артериях при ДН в ассоциации с артериальной гипертензией и ДН без АГ продемонстрировало достоверно высокие значения Vmax и индекса резистивности (RI) на уровне магистральных, сегментарных и междолевых внутривисочечных артериях по сравнению с группой контроля (p<0,05). В подгруппе больных ДН с артериальной гипертензией показатель Vmax был выше по сравнению с группой больных ДН без артериальной гипертензии на уровне ствола почечной артерии – 0,87±0,25 против 0,80±0,25. При этом показатели периферического сопротивления в стволе, в

сегментарных и междолевых артериях в 2-х сравниваемых подгруппах не различались и находились на одном уровне (Рисунок 5.1).

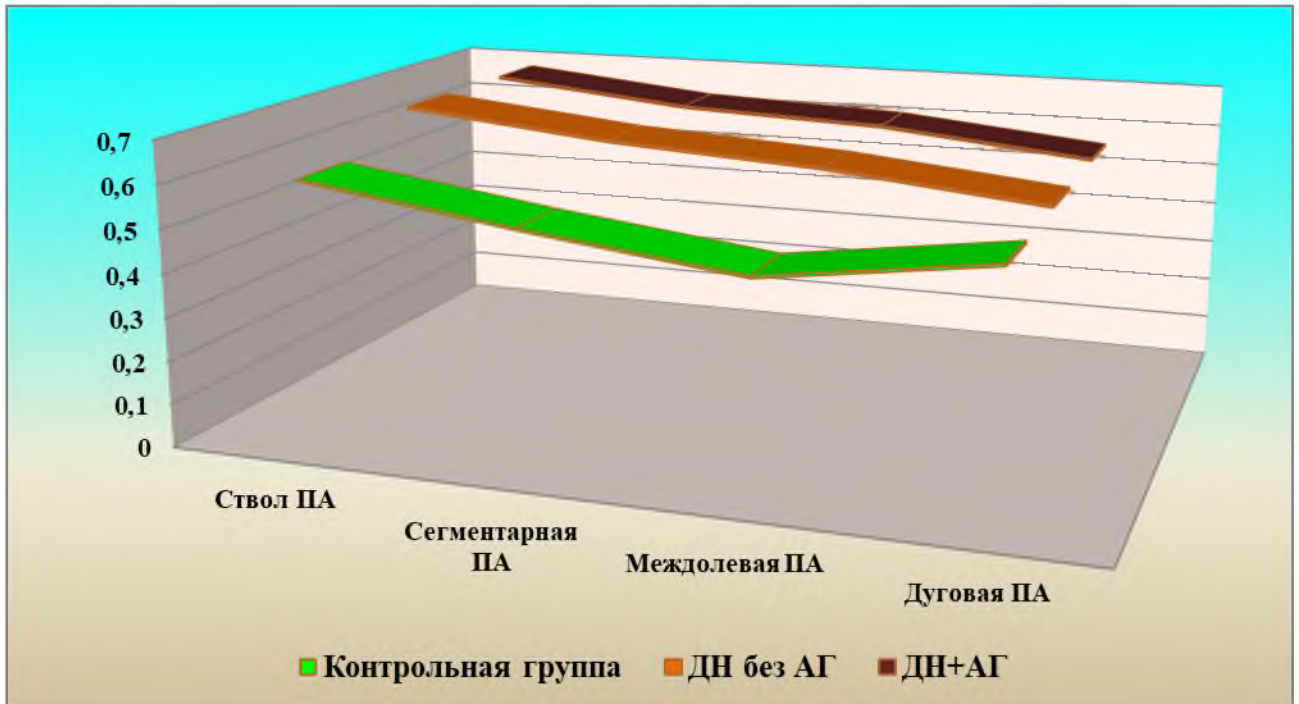


Рисунок 5.1. - Показатели периферического сопротивления в сосудах почек различного калибра в сравниваемых группах

Проведенный нами сравнительный анализ результатов исследований внутрирениальных сосудов в двух сравниваемых группах позволяет отметить отсутствие существенных различий периферического сопротивления. Так, у больных ДН имеет место повышение периферического сопротивления кровотоку в магистральных, сегментарных и междолевых ВПА как при наличии АГ, так и при её отсутствии. Увеличение индекса резистивности является гемодинамическим критерием развития ХБП при СД.

Таким образом, анализируя результаты внутрпочечного кровотока, в основных ветвях почечной артерии определяли некоторую относительную закономерность и взаимосвязь у больных ДН с наличием артериальной гипертензии.

Глава 6. Обсуждение результатов исследования

Роль сахарного диабета в развитии ХБП занимает ключевое место, которое характеризуется повышением концентрации креатинина сыворотки крови $>0,17$ ммоль/л (2мг%) и мочевины более 7 ммоль/л (50мг% и $>$) в течении трех месяцев и выше, вследствие изменений нефронов необратимого характера [19, 24].

По данным Федерального регистра в РФ больных СД с начала 2019 года около 5 млн человек (3,1% населения) находятся на диспансерном учете, из них 4,2 млн (92%) с СД 2 типа [59]. По данным ВОЗ, в мире более 463 млн страдают СД, а, по предварительным прогнозам, IDF (Международной диабетической федерации), к 2045 г эта цифра может увеличиться до 700 млн человек [198].

Значительная часть больных СД 2 типа имеет избыточный вес или страдает ожирением, при этом чаще висцеральным ожирением [216]. В основе СД 2 типа лежит дисфункция β -клеток, однако у азиатов дисфункция β -клеток более значима, чем в европейской популяции [265].

К сожалению, СД 2 типа зачастую диагностируется на поздних стадиях, так как гипергликемия наступает постепенно [111]. Тем не менее эта категория больных находится в группе повышенного риска развития нефропатии. При этом, риск развития увеличивается с возрастом, ожирением и недостаточной физической активностью [181].

В Таджикистане данные по эпидемиологии ХБП в различных регионах опубликованы в работе Абдуллаева С.М. и соавт.. Результаты показали, что на 100.000 взрослого населения республики частота различных стадий ХБП составляет от 20,4 до 31 [2, 23].

Рост СД 2 типа, высокая коморбидность, смертность от ССЗ подчеркивают актуальность исследований ДН [91, 93, 114, 224]. По данным ряда авторов [30, 68] чуть более 10% взрослого населения России страдают ХБП, а прижизненная диагностика за последние десятилетия идет к росту и составляет 31,6% [118]. Смертность от ХБП и его последствий на планете составляет 10-15% [36, 56].

Сегодня установлено, что ХБП является самостоятельным фактором риска ССП, а продолжительность жизни и качество находится в прямой ассоциации со снижением СКФ [62, 93].

ФР прогрессирования и риска развития ХБП в нашей республике является проблемой не последней [31]. В перечень множества ФР входят возраст, пол, вредные привычки, дислипидемия, алиментарный фактор и др. [7]. Не надо сбрасывать со счетов и сопутствующие заболевания АГ, ИБС, лекарственные препараты [7]. У больных с СД 2 типа поражение почек наблюдается почти у каждого второго взрослого пациента и является одной из причин инвалидизации и смертности. При этом с возрастом (65 лет и старше) этот показатель равен 60-65% [119]. Ситуационный анализ по вопросу СД 2 типа в Республике Таджикистан свидетельствует о росте больных с СД. Так, показатель общей заболеваемости по диабету в 2007 году – 231,6; в 2009 году – 254,3; в 2010 году – 293,0; а в 2017 году – 482,1 на 100 тыс. населения [1].

Патогенез диабетического поражения почек имеет множество теорий, среди которых метаболическая и гемодинамическая являются наиболее значимыми [193]. При этом ведущая роль в патогенезе ДН принадлежит эндотелиальной дисфункции и сегодня изучены множество маркеров, включая МАУ, гомоцистеин, С-реактивный белок и др. [86]. По мнению ряда авторов, единственным используемым до настоящего времени в рутинной практике нефролога остается МАУ [78].

Повышенный интерес исследователей к ДН обусловлены высокой коморбидностью, в частности высоким кардиоваскулярным риском, дислипидемией, ожирением и др. [53, 77]. При снижении показателя СКФ достоверно увеличивается частота развития кардиоваскулярных (ИМ, ИБС) событий и ОНМК. Так, в исследованиях Клочкова Е.В., и соавт., выявлено, что при СКФ >90 мл/мин/1,73м² частота ИБС и ИМ составила 24,4% и 11,1% соответственно. При СКФ 30-59 мл/мин/1,73м² ИБС встречалась у 34,1% больных, ИМ – у 18,3% пациентов.

В связи с вышеизложенным мы сочли целесообразным представить результаты комплексной оценки ДН в структуре ХБП на госпитальном этапе и провести анализ ранних диагностических и гемодинамических маркеров в ассоциации с ожирением. Исследование проводилось в два этапа: на первом этапе работы выполнен анализ медицинской документации больных (n=680) нефрологического отделения с установленным диагнозом ХБП. Раскрыта структура, демографическая характеристика, ФР и характер сопутствующих заболеваний ХБП.

Второй этап работы выполнен в дизайне простого, открытого, клинического, проспективного, сравнительного исследования больных с ДН (n=207). На данном этапе работы была выделена подгруппа (n=70) больных ДН в ассоциации с ожирением и АГ, где проводилась оценка биохимических, функциональных и гемодинамических исследований.

Если АГ рассматривать как самостоятельное заболевание, а не как ФР, то КВЗ среди причин ХБП могут конкурировать с СД и займут лидирующие позиции. В наших исследованиях, ДН в структуре ХБП занимает первое место, опережая АГ и гломерулонефриты. Из 680 больных с ХБП - 45,9% (n=312) представлены ДН, при этом 207 (66,4%) больных без ассоциации с другой почечной патологией. Наши данные имеют различия с другими исследованиями [122], где гломерулонефриты и АГ опережают ДН. Мы это связываем с концентрацией больных со всех регионов в специализированном нефрологическом отделении республиканского значения, а также не сбрасываем со счетов и запоздалую диагностику и низкую приверженность больных к сахароснижающей терапии. В наших исследованиях женщины среди ХБП преобладают – 429 (63,1%) с преимуществом возрастных категорий 50-70 лет (66,3%).

Современная классификация ХБП базируется на двух маркерах – СКФ и АУ [146, 161, 235], при этом унификация функциональной диагностики ХБП не зависит от причины. Результаты оценки ХБП по стадиям в зависимости от СКФ и

АУ у исследуемых нами больных свидетельствуют о преобладании С₂ (53,2%) и С₃ (35,4%), а по уровню АУ в сумме 92,7% составили А1 и А2 стадий.

Важно подчеркнуть, что клинические проявления патологии почек проявляются уже в далеко зашедшей стадии. В связи с этим, помимо скрининговых обследований функционального состояния почек (СКФ, АУ), представление о роли факторов риска среди причин развития ХБП крайне необходимо. Многочисленные исследования показали широкий диапазон факторов риска, среди которых нарушения обмена веществ (СД, ожирение, липидемия...), ССЗ, аутоиммунные и инфекционные заболевания, курение, возраст, мужской пол, наследственность занимают особую нишу [22, 109]. При этом ХБП является самостоятельным фактором риска ССЗ [40]. Результаты анализа факторов риска исследуемых больных выявили ряд особенностей. Так, в перечне факторов риска недостаточный метаболический контроль СД, АГ и протеинурия находились в тройке лидерства (72,8%; 62,9% и 60,9% соответственно). Ожирение и дислипидемия наблюдались в 37,9% и 34,7% случаев, а курение в 14,9% случаев. В наших исследованиях фактор курения стоит на заднем плане, что объясняется национальными особенностями... В половом аспекте также существуют различия: у мужчин болезни ССЗ и обструкция мочевыводящих путей встречались достоверно чаще (50,6% и 22,7% против 30,8% и 17,3%).

Результаты масштабных эпидемиологических исследований показали неблагоприятность прогноза ХБП с наличием множества сопутствующих заболеваний, часть из которых приводит к ухудшению почечной функции [66, 75]. Прогноз ХБП во многом зависит от наличия многочисленных сопутствующих заболеваний. Современная модель неинфекционных заболеваний (НИЗ) отличается системностью поражения, мультифакторным характером и коморбидностью [67, 95]. Около 80% смертей связаны с четырьмя НИЗ: ССП, онкологические болезни, бронхолегочные (ХОБЛ) и СД. Ключевая роль в профилактике, диагностике и лечении коморбидного больного лежит на врачах «первой линии» - врача общей практики, врача – терапевта.

В наших наблюдениях среди сопутствующих заболеваний с наибольшей частотой наблюдались метаболический синдром (65,9%) и ИБС (44,7%). При этом у 35,5% и 22% сопутствовали 1 и 2 ССЗ, у 9% – 3 и у 4,5% – 4 сопутствующих ССЗ.

Таким образом, пациенты с ХБП являются пациенты с высокой частотой коморбидной патологии. Тщательная коррекция имеющихся факторов риска и междисциплинарный подход к тактике ведения, существенно улучшат прогноз заболевания.

Важным этапом нашего исследования явилась оценка клинико – функциональной и гемодинамической характеристики поражения почек при СД. Сегодня не вызывает сомнения, что высокая распространённость снижения СКФ в популяции определяется нефропатией метаболического генеза – сахарным диабетом и во многом связан с особенностями образа жизни, их своевременное распознавание и устранение представляет ключевое звено к глобальной профилактике ХБП [110, 116, 262]. Анализ многочисленных исследований больных с ХБП в соответствие с нозологической причиной, приводящей к развитию ХБП свидетельствуют о лидирующей позиции, первично – гломерулярных болезней.

В наших исследованиях ДН в структуре ХБП опережала гломерулонефриты (ГН) и составила 45,9% (n=312). И этому есть объяснение.

Следует отметить, что диагноз ГН должен ставиться на основании комплексного анализа клинических симптомов и морфологических изменений в тканях почек, на основании биопсии почек [244]. В настоящее время диагностика ГН в республике не проводится из-за отсутствия доступа к данному виду исследования.

В интервью с врачами – нефрологами выяснилось, что практикующие врачи сталкиваются с проблемами обследования и лечения больных, в первую очередь с диагностикой ГН. Среди них:

- несвоевременная санация очагов инфекции;
- позднее обращение к квалифицированному специалисту;

- низкая приверженность к лечению;
- бесконтрольный прием ЛС и др.

На наш взгляд реальная цифра намного выше.

Из 312 больных с ДН у 66,4% (n=207) нефропатия была диагностирована в чистом виде, а у 105 больных имела место в сочетании с пиелонефритом, МКБ и в ассоциации с другими заболеваниями.

Более детальному анализу клинических, анамнестических и функциональных параметров были подвергнуты 207 больных с ДН. При сборе анамнеза указание на длительность СД и наличие АГ, при отсутствии яркой клинической картины ДН, имеет важное значение, особенно в дебюте болезни. В наших наблюдениях стаж СД в среднем составил 10 лет, а длительность – 12 лет, т.е. гипертония опережает диагноз СД 2 типа. С высокой частотой наблюдалось ожирение – 41,5%.

Больные ДН в зависимости от длительности СД были разделены на три группы: I гр. – до 5 лет (n=38); II гр. – 5-10 лет (n=95) и III - >10 лет (n=74). Сравнительная характеристика СКФ показала статистически значимое снижение с увеличением длительности ($p > 0,034$). Показатели гликированного гемоглобина в подгруппах имела тенденцию к росту в ассоциации с длительностью СД – $7,5 \pm 2,5$; $8,6 \pm 2,1$; и $9,1 \pm 1,4$ соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась с длительностью АГ – $10,1 \pm 4,8$; $15,5 \pm 6,2$; $21,1 \pm 5,4$ – соответственно.

Публикации последних лет и результаты проспективных исследований показали взаимосвязь незначительного снижения функции почек с ростом риска ССЗ и смертности [102, 176, 180]. Так, летальность вследствие ССЗ в 10-20 раз чаще встречается среди пациентов с ДН, чем в популяции. При этом вероятность присоединения острых кардиоваскулярных катастроф в 25-100 раз выше, чем риск терминальной стадии почечной недостаточности [172, 212].

Изучение структуры и частоты сопутствующей патологии, у наблюдаемых нами больных с ДН, показало высокую частоту КВЗ. Так, АГ наблюдалась у 90,3% в общей группе ДН, а у женщин - с частотой 98,3%; ИБС у 57,4%, а у мужчин - с частотой 74,4% против 44,4% у женщин. Почти у каждого пятого

больного встречались аритмии различного характера – 19,8%. Наличие инфаркта миокарда значительно (40,9%) наблюдалось у пациентов с длительностью ДН более 10 лет.

Подсчет ИК у больных ДН показал неутешительные цифры. Так, средние значения ИК у обеих полов составили $6,51 \pm 2,32$ балла. Риск летальности в течении года составил 85%, а 10-летняя выживаемость – 21 и ниже.

Исследование уровня МАУ наряду с СКФ не теряет своей актуальности сегодня и является «золотым стандартом» диагностики ДН [99, 195]. С целью оценки уровня МАУ, в сыворотке нами обследованы 70 больных с СД 2 типа, осложненной ДН и контрольная группа – 20 чел. Средняя длительность ДН – 7,7 лет, а средний возраст 56,6 лет. Больных с МАУ (50%) и ПУ (14,3%) большинство, что в сумме составили 64,5%. При сопоставлении МАУ со стажем заболевания, отмечалось увеличение больных с ПУ. Показатели СКФ достоверно снижались по мере утяжеления стадии ДН (НАУ – 121,1; МАУ – 116,7; ПУ – 86,5), а уровень креатинина на стадии ПУ составил в среднем 139,9 ммоль/л, против 76,1 ммоль/л на стадии НАУ ($p < 0,01$).

Таким образом, анализ частоты и степени АУ имеет важное значение для оценки риска прогрессирования ДН, не зависимо от стадии заболевания. Зачастую, сложно анализировать индивидуальный вклад ожирения, АГ или СД в развитие почечной недостаточности и все они в ассоциации с ССЗ, являются факторами риска развития ХБП [240, 241, 266]. Диапазон повреждающих механизмов ожирения и СД весьма широк, в результате чего запускаются такие механизмы как воспаление, оксидативный стресс, увеличение продукции инсулина с развитием инсулинорезистентности, дислипидемия и др. [67].

С целью изучения особенностей поражения почек у больных с СД 2 типа и ожирения нами исследованы больные ДН без ожирения ($n=25$) и больные ДН с ожирением ($n=45$); мужчин – 28, женщин – 42, средний возраст 61,7 лет. Оценка традиционных факторов риска прогрессирования ДН у больных с ожирением (II группа) выявила высокую частоту АГ III ст. (75,9%), что проявилось частым использованием 3-х и более гипотензивных ЛС, а также достоверным

повышением в сыворотке крови мочевой кислоты ($361 \pm 12,5$ ммоль/л против $277,8 \pm 8,9$ ммоль/л), частотой гипертриглицеридемии (52,1% против 42,9%).

Исследования степени поражения почек по СКФ и АУ в двух сравниваемых группах показали достоверность частоты гиперфльтрации в группе больных с ожирением (16%) в сравнении с больными без ожирения (3,9%) ($p < 0,05$), а также протеинурии (12,1% против 5,5%) ($p < 0,05$).

Таким образом, ожирение при ДН является самостоятельным фактором риска нефропатии при СД 2 типа.

Широкое внедрение ультразвукового доплерометрического исследования в практику сделало реальным изучение спектров кровотока на уровне артерий почек, что расширило возможности клиницистов в диагностике сосудистых нарушений [189]. В доступной литературе представлены ряд исследований, посвященных изучению внутрпочечного кровотока при СД 2 типа [256]. Учитывая данный факт и значимость микроангиопатий в развитии ДН, представляет интерес исследование параметров почечного кровотока для диагностики нефропатий при СД 2 типа.

По мнению множества экспертов состояние интратенального кровотока играет ключевую роль в идентификации окончательного диагноза, в установлении тяжести процесса и его прогноза [96, 107]. По мнению ряда авторов, конечная скорость кровотока чувствительна к росту сосудистой резистентности и в качестве определения разницы систолической и диастолической скорости кровотока, рекомендуют использовать индекс резистентности [237]. Сегодня нет единого мнения между повышением уровня креатинина и снижением СКФ с индексом резистентности [237, 238]. Однако большинство авторов признают корреляционную зависимость конечной дисфункции и индекса резистивности [237, 261].

С этой целью были обследованы 45 больных с ДН (18 – мужчин и 29 – женщин) и 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. На начальном этапе мы сочли необходимым изучить УЗ-доплерометрию в зависимости от стадии АУ: 35 (78,2%) – составили больные ДН с МАУ и 10

(21,8%) с НАУ. Доплеровское исследование кровотока проводилось в магистральных, сегментарных и дуговых внутрипочечных артериях, которое включало определение линейной скорости кровотока – V_{max} , м/с – максимальной систолической скорости кровотока, V_{min} , м/с – конечно-диастолической скорости кровотока, RI–индекса резистивности для правых и левых *a. renalis*.

Результаты анализа показали, что по показателю индекса резистивности (RI) в сравниваемых группах отсутствовали существенные отличия по сравнению с группой контроля. В литературе данные по изменению RI у больных с ДН неоднозначны. В ряде исследований [37, 87] у больных ДН на стадии МАУ диагностирован спад этого показателя. В других исследованиях [261] значимых отклонений показателя RI у больных ДН с МАУ не выявлено, что совпадает с результатами нашего исследования.

Данный факт можно объяснить тем, что рост скорости кровотока в почечных сосудах является компенсаторным, который адекватно поддерживает внутрипочечный кровоток с целью сдерживания внутриклубочковой гипертензии.

Статистически значимое повышение минимальной скорости кровотока (V_{min}) наблюдалось в междолевых (15,7 мм/с) и дуговых (12,1мм/с) артериях по сравнению с контрольной группой. Диапазон измерений внутрипочечной гемодинамики в группе больных с НАУ был разнонаправленный: снижение в крупных артериях (стволовая, сегментарная) и повышение в мелких артериях конечно-диастолической скорости кровотока, что связано с дебютом перестройки внутрипочечной гемодинамики у больных с ДН.

Таким образом, у больных с ДН на ранних стадиях (НАУ) нарушение внутрипочечной гемодинамики наблюдается на уровне мелких сосудов (почечных и междолевых), в то время как по мере прогрессирования ДН в процесс включаются сегментарные и стволые, т.е. более крупные. Данным маркером прогрессирования ДН можно считать снижение конечно-диастолической скорости почечной гемодинамики в сосудах почек всех калибров.

Достаточно ценная информация при эхографии выявляется при ассоциации ДН и АГ. Результаты доплерографического исследования позволяют определить

скорость кровотока в контексте механизмов прогрессирования при ДН [20]. По мнению авторов, информация вазоренальной гемодинамики ДН в комплексе с АГ имеет важное значение в выборе антигипертензивных средств [58, 238].

Следующим этапом является оценка внутрпочечной резистентности с уровнями АД: 45 больных ДН с АГ; 25 больных ДН без АГ и 15 контрольная группа. Результаты анализа внутрпочечной гемодинамики у больных ДН с АГ и нормальным уровнем АД выявили достоверно высокие значения V_{\max} , RI на уровне магистральных, сегментарных и междолевых ВПА в сравнении с контрольной группой.

Показатель V_{\max} у больных ДН с АГ был выше по сравнению с больными ДН без АГ, при отсутствии различий в показателях периферического внутрпочечного сопротивления в стволе почечной сегментарной и междолевой артерии. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ДН имеет место повышение периферического сопротивления кровотоку в магистральных, сегментарных и междолевых ВПА как при наличии АГ, так и при ее отсутствии. Увеличение индекса резистивности является гемодинамическим критерием развития ХБП при СД.

Таким образом, обобщая представленные результаты показателей интратенального кровотока при ДН, позволяют комплексно оценить динамику прогрессирования заболевания, тяжесть течения, исход, а также являются важным основанием для построения дальнейшей стратегии лечения.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Анализ структуры ХБП в условиях стационара определил нефропатию диабетического генеза в лидирующие позиции 45,9%, АГ - 27,9 % случаев и замыкает тройку лидерства ГН- 18,1%. В перечне ФР наряду с недостаточным метаболическим контролем СД (72,8%), ожирением (37,1%) и дислипидемией (34,7%), немаловажную роль играет прием нефротоксичных препаратов (29,1%). Отличительными закономерностями ХБП в условиях жаркого климата являются преобладание (88,6%) С₂ и С₃ стадий при значительном проценте А1 и А2 стадии альбуминурии. Среди сопутствующих заболеваний с наибольшей частотой наблюдались кардиоваскулярные заболевания и метаболический синдром 59,6% и 65,9% соответственно [4-А, 7-А, 9-А, 11-А].
2. В анализируемой группе ДН в чистом виде диагностирована у 207 (66,3%), в 17,6% в ассоциации с пиелонефритом, с МКБ в 4,8% случаев больных. Анализ сопутствующей патологии показал высокую частоту ожирения (46,4%), АГ (95,1%), ИБС (57,4%) с индексом коморбидности $6,51 \pm 2,32$ бала и 10-летнюю выживаемость -21% [2-А, 7-А, 9-А, 10-А, 11-А].
3. С наибольшей частотой у больных ДН наблюдались стадии МАУ (50,0%) и НАУ (35,7%), что в сумме составили - 85,7%. Отмечена взаимосвязь МАУ с длительностью СД - при стаже СД до 5 лет и 6-10 лет - МАУ встречается в 83,3% и 23,1% соответственно, а наибольший пик МАУ (74,3%) находился в диапазоне длительности СД 6-10 лет [1-А, 7-А, 10-А].
4. Характеристика больных ДН с ожирением выявила ряд особенностей. Так, в подгруппе больных ДН с ожирением выявлена высокая частота АГ III ст. (75,9%), гипертриглицеридемия, нарушение пуринового обмена. Степень нарушения функции почек по показателю СКФ и АУ свидетельствует о достоверном увеличении ПУ и гиперфльтрации у больных ДН с ожирением [4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 11-А].

5. У больных ДН на ранних стадиях (НАУ) нарушение внутривисочечной гемодинамики наблюдается на уровне мелких (междольевых и почечных) сосудов, в то время как по мере прогрессирования ДН в процесс вовлекаются крупные (стволовые и сегментарные) сосуды. При этом по показателю индекса резистивности (RI) в группах НАУ и МАУ отсутствовали существенные различия. Это обусловлено компенсаторным ростом скорости кровотока в почечных сосудах, который поддерживает внутривисочечный кровоток с целью сдерживания внутривисочечной гипертензии [2-А, 8-А].
6. При изучении ДН в ассоциации с АГ и без АГ, выявлено отчетливое повышение индекса резистивности (RI) на уровне магистральных, сегментарных и междольевых внутривисочечных артерий $0,68 \pm 0,05$; $0,63 \pm 0,05$ и $0,61 \pm 0,06$ в сравнении с контрольной группой $0,60 \pm 0,04$; $0,53 \pm 0,08$ и $0,47 \pm 0,02$. А у пациентов ДН с АГ показатели V_{max} ($0,87 \pm 0,25$) были выше, чем у больных ДН без АГ ($0,80 \pm 0,25$), даже при отсутствии различий в показателях периферического внутривисочечного сопротивления. Полученные данные свидетельствует об увеличении индекса резистивности (RI) как гемодинамического критерия развития ДН при СД [1-А, 3-А, 11-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Отсутствие яркой клинической картины у больных с ДН способствует прогрессированию и присоединению ХПН, которая приводит к высокому кардиоваскулярному риску, снижает эффективность проводимой терапии и увеличивает частоту госпитализаций.
2. Нефрологическому пациенту с длительностью заболевания 3 мес. и более, в протоколы диагностического поиска необходимо, помимо клинического состояния, включить параметры фильтрационной, концентрационной способностей почек (СКФ и канальцевая реабсорбция).

3. У больных с ХБП в перечень методов стандартного нефрологического пациента необходимо обязательное исследование глюкозы крови, гликированного гемоглобина, на микроальбуминурию.
4. В качестве ранних предикторов диабетической нефропатии показатели микроальбуминурии и СКФ имеют высокую прогностическую значимость в своевременности диагностики.
5. Допплерографические методы диагностики заболеваний почек высоко информативны, общедоступны и безвредны и играют ключевую роль в плане диагностики и прогнозирования ДН.

Список литературы

Список использованных источников

- [1] Абдуллоев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития хронической болезни почек в Республике Таджикистан / С.М. Абдуллоев//Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Душанбе.14.02.02. Эпидемиология. – 2019. – С. 132.
- [2] Абдуллоев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития хронической болезни почек в Республике Таджикистан / С.М. Абдуллоев, М.К. Гулов // Здравоохранение Таджикистана. - 2019. - № 1. - С. 7-12.
- [3] Абдуллоев С.М. Распространённость факторов риска хронической болезни почек на территории Республики Таджикистан /С.М. Абдуллоев// Сборник материалов XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2017. - С. 389.
- [4] Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета и хронической болезни почек в Хмао-Югре / И.Ю. Добрынина [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18. – № 2 (90). – С. 143-146.
- [5] Антонов О.В. Концепция "Хронической болезни почек". Факторы риска развития хронической болезни почек (обзор литературы). Часть 3 / О.В. Антонов, А.А. Комарова, И.В. Антонова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2014. – № 1 (19). – С. 11-15.
- [6] Арутюнов Г.П. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации /Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова// Клиническая нефрология. – 2009. – № 3. – С. 35–42.
- [7] Асанбек А. Две стороны одной медали: роль недостаточного и избыточного веса в патогенезе хронической болезни почек /А. Асанбек, С. Сезер //Нефрология и диализ. – 2019. –Т. 21. – №3. – С. 292-300.

- [8] Ахмедова Ш.У. Роль ожирения в прогрессировании диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом //Ш.У. Ахмедова, М.Н. Даминова, З.С. Кадырова/ Международный эндокринологический журнал. – 2016. – С.3-11.
- [9] Бирюкова Е.В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии /Е.В. Бирюкова, М.В. Шинкин// РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018.– № 2.– С. 91-96.
- [10] Белоглазова И.П. Почечная гемодинамика у больных артериальной гипертонией и здоровых людей разных возрастных групп. / И.П. Белоглазова, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина // Лечебное дело. – 2015. – №1. –С.18-22.
- [11] Бобкова И.Н. Повреждение подоцитов при сахарном диабете /И.Н. Бобкова, М.В. Шестакова, А.А. Щукина// Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 39-40.
- [12] Борзунова Н.С. Анализ показателей периферической ренальной гемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями почек /Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.1. – №47. – С. 36-37.
- [13] Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности, новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум /В.В. Вельков //Научно-практический журнал. – 2010. – №5(36). – С. 23-31.
- [14] Вельков В. В. Normoalbuminurinic diabetic nephropathy: pathogenesis, biomarkers, interpretations /В.В. Вельков// Медицинский алфавит. –2016. – том № 3. – С.88-97.
- [15] Ганиев Х.С. Клинико-функциональные параллели анемического синдрома с нарушением почечных функций при диабетической нефропатии // Х.С. Ганиев, Ю.А. Шокиров, Ш.С. Анварова // Вестник Авиценны. – 2015. – № 4 (5). – С. 69-74.
- [16] Герасимова О.Ю. Эпидемиология хронических болезней почек и организация медицинской помощи больным при хронической почечной недостаточности (обзор литературы) / О.Ю. Герасимова, Л.Н. Семченко, С.С. Ременец // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 4-9.

- [17] Глазун Л.О. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек. / Л.О. Глазун, Е.В. Полухина // М: ВИДАР. – 2014.- 296 с.
- [18] Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO.
- [19] Гринев М.А. Хроническая болезнь почек. Что делать сегодня? / М.А. Гринев // Справочник врача общей практики. – 2018. – № 8. – С. 23-44.
- [20] Гусева В.М. Почечная гемодинамика у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и 2-4 стадиями хронической болезни почек / В.М. Гусева // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – №1 (31). – С.121-125.
- [21] Гулов М.К. Качество жизни больных, страдающих хронической болезнью почек /М.К. Гулов, С.М. Абдуллоев, Х.К. Рофиев // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. –2018. – Т. 26, № 4. – С. 493-499.
- [22] Гулов М.К. Эпидемиологические факторы риска и диагностики хронической почечной недостаточности / М.К. Гулов, Х.К. Рофиев, С.М. Абдуллоев // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 2-3. – С. 190-196.
- [23] Гулов М.К. Скрининг хронической болезни почек у жителей Таджикистана / М.К. Гулов, С.М. Абдуллоев // Вестник Авиценны. – 2019. - № 1. - С. 119-125.
- [24] Дашанимаева И.М. Хроническая болезнь почек - не приговор / И.М. Дашанимаева, А.П. Голубева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2017. – № 1-2. – С. 41-45.
- [25] Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск /И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова// Сахарный диабет. – 2017. – 20(1S). – С.1-112.
- [26] Дедов И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития /И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова// Сахарный диабет. – 2015. – 18(3).– С. 5-22.

- [27] Дедов И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) /И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галастьян// Сахарный диабет. – 2016. – 19(2). – С. 104-112.
- [28] Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. /И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2018. – 21(3). – Р.144-159.
- [29] Дедов И.И. Сахарный диабет типа 2. От теории к практике /И.И. Дедов, М.В. Шестаковой// ФГБУ «Эндокринологический науч. Центр» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. М.: Медицинское информационное агенство. 2016. – 571с.
- [30] Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко – статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета /И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова// Сахарный диабет. – 2017. – Т.20.- №1. – С. 13-41.
- [31] Джумабаева Б.Т. Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Б.Т. Джумабаева // Нефрология и диализ. – 2018. –Т. 20. – №(4). – С. 385-393.
- [32] Диабетическая нефропатия /И.Е. Смирнов [и др.]// Российский педиатрический журнал. – 2015. – 18(4). – С. 43-50.
- [33] Диагностическая ценность цистатина С при геморрагической лихорадке с почечным синдромом /А.С. Дмитриев [и др.]// Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 5-10.
- [34] Дорофеева Е.Г. Ранние стадии ХБП: проблематика и перспективы /Е.Г. Дорофеева//Клиническая нефрология. – 2019. – №1. – С.73-81.
- [35] Дружилов М.А. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца /М.А. Дружилов, Е.Ю. Бетелева, О.Ю. Дружилова// Российский кардиологический журнал. 2017. – №4. – С. 35-39.

- [36] Дудко М.Ю. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы / М.Ю. Дудко, О.Н. Котенко, Е.В. Шутов, //Клиническая нефрология. –2019. – №3. – С.37-41.
- [37] Дуплексное доплеровское сканирование почек у детей / Е.Б. Ольхова [и др.] // Sono Ace International. – 2017. – №7. – С. 22-27.
- [38] Дядык А.И. Диуретики при хронической болезни почек /А.И. Дядык, Г.Г. Тарадин, Ю.В. Сулиман// Архив внутренней медицины. – 2020. – 10(1). – С. 10-20.
- [39] Елфимов Д.А. Хроническая болезнь почек: проблемы терминологии и определения тяжести / Д.А. Елфимов, И.В. Елфимова, Г.В. Морева // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3, № 1 (8). – С. 22-24.
- [40] Есаян А.М. Хроническая болезнь почек: факторы риска, раннее выявление, принципы антигипертензивной терапии /А.М. Есаян //Медицинский совет. – 2017. – №12. – С. 18-25.
- [41] Жалинская Т.Р. Поражение почек при сахарном диабете 2 типа: клинимоρφологические корреляции и показания к биопсии /Т.Р. Жалинская, Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина// Нефрология и диализ. –2016 – Т.18, №3. – С. 34-46.
- [42] Жариков А.Ю. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. /А.Ю. Жариков, Р. Щекочихина// Бюллетень медицинской науки. – 2018. – №2(10). – С. 27-38.
- [43] Железнякова А.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 /А.В. Железнякова, Н.О. Лебедева, О.К. Викулова// Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №3. – С. 23–30.
- [44] Заболевания почек и ожирения: Молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) /А.А. Вялкова [и др.]// Нефрология. – 2017. – Т. 21, №3. – С. 29-45.

- [45] Зверев Я.Ф. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме// Нефрология. – 2019. –№ 23(4). – С. 96-111.
- [46] Земченков А.Ю. Использование балльных шкал, предложенных в клинических рекомендациях European Renal Best Practice для оценки прогноза у пожилых и ослабленных пациентов на поздних стадиях ХБП /А.Ю. Земченко//Нефрология и диализ. – 2017. –Т. 19. – №(1). – С.221-225.
- [47] Земченков А.Ю. Оценки эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра) /А.Ю. Земченков, А.Ш. Румянцев, А.В. Смирнов // Нефрология.– 2018.– Т.22, № 1.– С. 58-68.
- [48] Изучение возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социально-значимых заболеваний / И.Т. Муркамилов [и др.] //Клиническая нефрология. – 2019. – №1. – С.32-41.
- [49] Изучение качества жизни у пациентов с хронической болезнью почек / Д.А. Елфимов [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3, №3 (10). – С. 14-16.
- [50] Использование высокочастотной ультразвуковой доплеровской техники для исследования почечного кровотока при ишемии/реперфузии почки /С.С. Янкуаскас и др.//Нефрология и диализ. – 2014. – № 16(1). – С. 169-175.
- [51] Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения / С.С. Нагайцева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – Т. 30. – С. 37-46.
- [52] Какорин С.В. Контроль гликемии и сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор многоцентровых рандомизированных клинических исследований) /С.В. Какоркин, Р.А. Искандарян, А.М. Мкртумян// Сахарный диабет. – 2016. – 19(3). – С. 221-228.

- [53] Камышникова Л.А. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, Р.С. Пивовар // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 5 (254). – С. 13-21.
- [54] Камышова Е.С. Современные представления о роли микро РНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии / Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, И.М. Кутырина// Сахарный диабет.– 2017. –20(1). – С. 42-50.
- [55] Каплян М.В. Предикторы диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом /М.В. Каплян, Н.В. Ворохобина, Ю.В. Ряснянский// Вестник Северо-западного медицинского университета им И.И. Мечникова. – 2016.–Т 8, № 2.– С.38-44.
- [56] Каравайкина Е.А. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности /Е.А. Каравайкина //Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21. – №(1). – С. 72-77.
- [57] Каюпов Б.А. Протеинурия - как прогностический фактор прогрессирования почечной недостаточности / Б.А. Каюпов // Клиническая Медицина Казахстана. – 2014. – №1(1). – С. 17-19.
- [58] Ким Ю.А. Клинические аспекты течения хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией (обзор) / Ю.А. Ким // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. – № 1. – С. 6-16.
- [59] Классификация сахарного диабета. Всемирная организация здравоохранения 2019 г. Что нового? /И.В. Кононенко [и др.]// Сахарный диабет. – 2020. – Т.23,№4. – С.329-339. Doi:<https://doi.org/10.14341/DM1240>.
- [60] Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) / А.А. Вялкова [и др.] // Нефрология. – 2014. – №3. – С. 24-33.

- [61] Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению Хронической Болезни Почек //Нефрология и диализ. – 2017. –Т. 19. – №(1). – С. 22-206.
- [62] Клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с хронической болезнью почек стадии 3Б и выше (pСКФ < 45 мл/мин/1,73 м) //Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19. – №(1). – С. 207-220.
- [63] Конюх Е.А. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия /Е.А. Конюх, Н.С. Парамонова// Журнал Гр ГМУ. – 2010. – № 2. – С. 149–151.
- [64] Кочуева М.Н. Нейроэндокринные механизмы развития нефропатии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением /М.Н. Кочуева, В.А. Гаврилюк// Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2014. – № 1. – С. 43–50.
- [65] Кошельская О.А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией высокого риска /О.А. Кошельская, О.А. Журавлева // РКЖ. – 2018. – №10. – С.112-118.
- [66] Крю Дейдра. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи /Крю Дейдра// Нефрология. – 2019. – №2. – С. 9-17.
- [67] Ксаба П. Ковесди. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии / Ксаба П. Ковесди, Сьюзан Фурс, Кармин Зоккали// Нефрология.– 2017.– Т.21, № 2.– С. 10-19.
- [68] Кулакова Е.Н. Методология улучшения качества медицинской деятельности (quality improvement): основы теории и особенности применения в клинической практике /Е.Н. Кулакова, Т.Л. Настаушева// Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2017. – № 11–12. – С. 10–16.
- [69] Лебедева Ю.И. Роль фибрилляции предсердий в развитии хронической болезни почек у пациентов с гипертонической болезнью / Ю.И. Лебедева, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Здоровье семьи - 21 век. – 2015. – № 5. – С. 211-214.

- [70] Литвин А. В. Микроальбуминурия: клиническое значение / А. В. Литвин //Врач. – 2011. – № 9. – С. 7–13.
- [71] Лындина М.Л. Особенности внутрпочечной гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом /М.Л. Лындина, А.Н. Шишкин// Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №2. – С.6-10.
- [72] Маркеры тубулярного повреждения при нормольбуминурии у пациентов с сахарным диабетом. О.В. Галкина [и др.]//Нефрология. – 2019. – 23(5). – С. 75-88.
- [73] Маркова Т.Н. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете /Т.Н. Маркова, В.В. Садовская, М.Ю. Беспятова// Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №6. – С. 454-460. doi: 10.14341/DM9268.
- [74] Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней /Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, № 4. – С. 659–665.
- [75] Мерлин К.Т. Диабет 2 типа и сердечная недостаточность: проблемы и решения /К.Т. Мерлин// Тек CardiolRev . 2016 Aug. –12(3). – С. 249–255. Опубликовано онлайн, август 2016 г.
- [76] Механизмы транскрипционного контроля обмена глюкозы в печени /К.Ю. Кулебякин [и др.]// Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, №3. – С. 190-198.
- [77] Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы) / Ю.Н. Шишкова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2 (73). – С. 9-15.
- [78] Микроальбуминурия – предиктор хронической болезни почек у больных сахарным диабетом /Е.С. Никонорова [и др.]// Тверской медицинский журнал. – 2017 год. – Выпуск №5. – С.8-19.
- [79] Миронова С.В. Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от Цистатин-С обусловленной скорости клубочковой фильтрации / С.В.

- Миронова, Е.А. Полянская, М.В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 1. – С.14-20.
- [80] Мкртумян А.М. Роль почек в гомеостазе глюкозы. Проблемы эндокринологии /А.М. Мкртумян, Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко// Проблемы эндокринологии. – 2017. –63(6). –С. 385-391.
- [81] Мухтаров Т.А. Современный маркер нарушения функции почек / Т.А. Мухтаров, В.В. Скворцов // Терапия. – 2017. – № 8 (18). – С. 40-42.
- [82] Наточин Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука /Ю.В. Наточин// Нефрология. – 2012. – (16). – С. 9-21.
- [83] Недогода С.В. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованная нефропротекция и снижение сердечно сосудистого риска /С.В. Недогода // Артериальная гипертензия. – 2018. – №24(3). – С. 369–377.
- [84] Новая модель сахарного диабета 2 типа и диабетической нефропатии у крыс / В.К. Байрашева [и др.]// Трансляционная медицина. – 2016. – № 3(4). – С. 44-55.
- [85] Обрезан А. Г. Хроническая болезнь почек как основа повышенного риска развития геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: место пероральных антикоагулянтов /А.Г. Обрезан, А.Ю. Земченков// Кардиология. – 2018. – 58(4). – С.60–70.
- [86] Определение биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброгенеза в моче больных сахарным диабетом /А.А. Щукина [и др.]// Нефрология. – 2019. – 23 (1). – С. 75-87.
- [87] Особенности внутрпочечной гемодинамики при сахарном диабете и хронической болезни почек /О.А. Нагибович и др // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – №1. – С. 350-358.
- [88] Пленкина Л.В. Механизмы прогрессирования хронической болезни почек: эволюция взглядов /Л.В. Пленкина, О.В. Симонова //Клиническая нефрология. – 2019. – №4. – С.21-24.

- [89] Полухина Е.В. Ультразвуковая оценка скорости распространения пульсовой волны у пациентов с хронической болезнью почек / Е.В. Полухина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 25-27.
- [90] Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение /И.А. Бондарь [и др.]// Новосибирск: изд-во НГТУ. – 2008. – С.54-68.
- [91] Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек / С.А. Мартынов [и др.] Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 318-328.
- [92] Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации /О.В. Маслова [и др.]// Клиническая нефрология. – 2010. – №3. – С. 45-50.
- [93] Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ /Ж.Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 39-44.
- [94] Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования хронограф /Ж.Д. Кобалава [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2018. – №2 (154). – С. 91-101.
- [95] Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Е.В. Ощепкова [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, №3. – С. 19-24.
- [96] Рустамова М.С. Оценка степени васкуляризации при различных стадиях хронической болезни почек/ М.С. Рустамова, М.Ш.Джумаев, Ш. Ф.Одинаев // Мат. 68-ой годич. научно-практ. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины». – Душанбе, 2020. – С.70-71.
- [97] Рустамова М.С. Сравнительная оценка показателей УЗИ у больных с различными стадиями хронической болезни почек / М.С. Рустамова, Ш.

- Ф.Одинаев // Доклады академии наук Республики Таджикистан. – 2020. – Т.63, №5-6. – С.393-399.
- [98] Рустамова М.С. Ультразвуковая оценка состояния почечного кровотока при различных стадиях хронической болезни почек / М.С. Рустамова, Ю.А.Шокиров // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2017. – №1(196). – С.94-99.
- [99] Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (обзор литературы) (часть 2) /К.В. Скобелева [и др.]// Для цитирования: Лечащий врач. – 2019. – №4. – С.57-62.
- [100] Смирнов А.В. Национальные Рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. /А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов// Нефрология 2012. – (16). – С. 89-95.
- [101] Смирнов А.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая /А.В. Смирнов // Нефрология. – 2019. – №23(4). – С.9-26.
- [102] Соибов Р.И. Клинико-патогенетические особенности поражения сердца при хронической болезни почек /Р.И. Соибов // Дисс. к.м.н.- Душанбе, 2014.14.01.04. – Внутренние болезни. –143 с.
- [103] Сулейманова З.А. Клиническая характеристика гипертрофии левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью: дисс. ... канд.мед.наук / З.А. Сулейманова. – Душанбе, 2013. – 154 с.
- [104] Томилина Н.А. Состояние заместительной почечной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998-2011гг. (по данным регистра Российского диализного общества) /Н.А. Томилина, Б.Т. Бибикова// Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – 17(1). – С. 35-58.
- [105] Уровень сывороточного резистина и инсулинорезистентность у больных морбидным ожирением /С.С. Гуссаова [и др.]//Нефрология. – 2019. – 23 (5). – С. 75-88.

- [106] Функция почек и цитокиновый статус при ожирении /И.Т. Муркамилов [и др.]// Нефрология. – 2019. – 23(1). – С. 75-84.
- [107] Характеристика показателей дуплексной доплерографии почечной гемодинамики у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа /Кабирова Ю.А. [и др.]// Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – 11(5). – С. 12-15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-5-12-15>.
- [108] Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: частота, причины развития, особенности сахароснижающей терапии /И.А. Бондарь [и др.]// Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – 37(1). – С. 81-87.
- [109] Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы) /А.М. Арингазина [и др.]// Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 164-174. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.18.
- [110] Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии / М.Ю. Швецов // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 7. – С. 51-64ю
- [111] Шестакова М.В. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение /М.В. Шестакова, О.Ю. Сухарева// Доктор.ру. – 2017. – (13-14). – С.44-51.
- [112] Шестакова М.В. Сахарный диабет и патология почек: преимущества терапии, основанной на инкретинах / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова // Consilium Medicum. – 2013. – Т.15, № 4. – С. 10-14.
- [113] Шестякова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции -в XXI веке /М.В. Шестякова// Терапевтический архив. –2016. – №6. С. 75-82.
- [114] Шокиров Ю.А. Некоторые клинические особенности анемического синдрома у больных с диабетической нефропатией при хронической болезни почек / Ю.А. Шокиров, Ш.С. Анварова //Вестник педагогического университета. Душанбе. – 2015. – №1. – С. 133-137.
- [115] Шокиров Ю.А. Этиологические основы хронической болезни почек в Курган-Тюбинском регионе Республики Таджикистан / Ю.А. Шокиров, Е.О.

- Чуклина // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. – № 3 (23). – С. 113-117.
- [116] Шутов А.М. Хроническая болезнь почек - глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 5. С. 5-10.
- [117] Эндокринопатии и патология почек у детей /Е.В. Савельева [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии.– 2016.– Том 21, №3(4). – 217с. Нефрология 2017.
- [118] Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.) / М.Ш. Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 160-169.
- [119] 2017 USRDS Annual Data Report: Executive Summary // Am J Kidney Dis. – 2018. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. S1-S8. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.003.
- [120] A adolescent to overweight and future adult coronary heart disease / Biblens-Domingo K. [et al.]// N. Engl. Med. – 2007. – 357. – P. 2371-2379.
- [121] A Pathway to National Guidelines for Laboratory Diagnostics of Chronic Kidney Disease – Examples from Diverse European Countries/ Biliak V.R. [et al.] // EJIFCC. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 289-301.
- [122] A systematic review of single-sample glomerular filtration rate measurement techniques and demonstration of equal accuracy to slope-intercept methods /H. McMeekin [et al.]// Nucl Med Commun. – 2016. – Vol. 37, № 7. – P. 743-755. Doi: 10.1097/MNM.0000000000000448.
- [123] ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation American Heart Association Task Force on practice guidelines /Writing Committee M 2013// Circulation. 2013. – 128(16). – P.240-327.
- [124] Access to CKD Care in Rural Communities of India: a qualitative study exploring the barriers and potential facilitators / T.H. Jafar [et al.]// BMC Nephrol. – 2020. –№ 21. – P. 26. DOI: 10.1186/s12882-020-1702-6.

- [125] Albuminuria, kidney function and sudden cardiac death: findings from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / R. Deo [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 65-71. Doi: [org/10.1016/j.hrthm.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.08.004).
- [126] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes –2017. *Diabetes Care*. – 2017. – 40(1). – P.1-135.
- [127] An association of metabolic syndrome and chronic kidney disease from a 10-year prospective cohort study / J.H. Huh [et al.] // *Metabolism*. – 2017. – Vol. 67. – P. 54-61. doi: [10.1016/j.metabol.2016.11.003](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.11.003).
- [128] Annual Data Report: Executive Summary // *Am J Kidney Dis*. – 2018. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. S1-S8.
- [129] Araki S. APOE polymorphism and diabetic nephropathy. /S. Araki// *Clin. Exp. Nephrol*. – 2014. – 18(2).– P. 230-233.
- [130] Arora M.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update /M.K. Arora, U.K. Singh// *Vasc. Pharmacol*. – 2013. – 58(4). – P. 259-271.
- [131] Avogaro A. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming / A. Avogaro, G.P. Fadini, Del Prato S// *Diabetes Care*. – 2020. – 43. – P.501-507.
- [132] Assessment of glomerular filtration rate measurement with plasma sampling: a technical review / A.W. Murray [et al.] // *J Nucl Med Technol*. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 67-75. Doi: [org/10.2967/jnmt.113.121004](https://doi.org/10.2967/jnmt.113.121004).
- [133] Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese urban population / J. Chen [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2017. – Vol. 470. – P. 103-108. doi: [10.1016/j.cca.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.012).
- [134] Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middleaged and older adults with chronic kidney disease / Yeh Y.C. [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2016. – Vol. 31, № 7. – P. 723-730. doi:[10.1002/gps.4383](https://doi.org/10.1002/gps.4383).
- [135] Bagshaw S.M. Subclinical acute kidney injury: a novel biomarker-defined syndrome /S.M. Bagshaw// *Crit Care Resusc*. – 2011. – 13(3). – P. 201-203.

- [136] Bhatt D.L. The DAPA-HF trial: a momentous victory in the war against heart failure /D.L. Bhatt, S. Verma, E. Braunwald// *Cell Metab.* – 2019. – 30. – P. 847-849.
- [137] Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update /M. Boddi // *Hypertension: from basic research to clinical practice.*– Springer, Cham.– 2016.– P.191-208.
- [138] Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy /V. Perkovic [et al.]// *N Engl J Med.* –2019. – 380. – P. 2295-2306.
- [139] Caramori M.L. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? /M.L. Caramori, P. Fioretto, M.Mauer// *Diabetes.* – 2000. – 49(9). – P. 1399-1408.
- [140] Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in the MADIABETES Cohort Study: Association with chronic kidney disease /M.A. Salinero-Fort [et al.]// *Journal of Diabetes and its Complications.* – 2016. – 30(2). – P. 227-236. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.007.
- [141] Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure / M. Packer [et al.]// *N Engl J Med.* – 2020. – 383. – P. 1413-1424.
- [142] Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a met analysis / C. Sonesson [et al.]// *Cardiovascular Diabetes.* – 2016. – 15(1). – P. 29-33.
- [143] Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes /C.P. Cannon [et al.] *N Engl J Med.* – 2020. – 383. – P. 1425-1435.
- [144] Changes in the US burden of chronic kidney disease from 2002 to 2016: an analysis of the global burden of disease study /B. Bowe [et al.]// *JAMA Netw Open.* –2018 Nov 2. – 1(7). – 18-44.
- [145] Characterization of the ZDSD rat: a translational model for the study of metabolic syndrome and type 2 diabetes /R.G. Peterson [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2015. – 2015. – P. 487-816.

- [146] Chenyang Qi. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy / Chenyang Qi, Xing Mao, Zhigang Zhang// Journal of Diabetes Research Volume 2017. – 86(3). – P. 7-138.
- [147] Chitturi C. Diuretics in the management of cardiorenal syndrome /C. Chitturri, J.E. Novak// Adv Chronic Kidney Dis. – 2018 Sep. – 25(5). – P. 425-433.
- [148] Choe J.Y. Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment / J.Y. Choe, S.H. Park, S.K. Kim // J Korean Med Sci. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 42-48.
- [149] Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study /Bogdan Ene-Iordache [et al.]// Lancet Glob Health 2016. – 4. – P. 307-319.
- [150] Chronic kidney disease and the global NCDs agenda /B.L. Neuen [et al.]// BMJ Glob Health. – 2017 Jul 6. – 2(2). P. 380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380.
- [151] Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. / J.W. Stanifer [et al.] // BMJ Glob. Health. – 2018. – №3(2). – P. 728.
- [152] Chronic Kidney Disease Epidemiology in Northern Senegal: a Cross-sectional Study / S.M. Seck [et al.] // Iranian journal of Kidney Diseases. – 2014. – Vol. 8, №4. – P. 286-291.
- [153] Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) staging /R.A. Bailey [et al.]// BMC Res. Notes. – 2014. – Vol.7. – P. 415.
- [154] Clinicopathological study of non diabetic renal disease in type 2 diabetic patients: A single center experience from India / K.V. Kanodia [et al.]//Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation. – 2017. – 28(6). – P. 1330-1337. DOI: 10.4103/1319-2442.220877.
- [155] Comparison of outcome adjudication by investigators and by a central end point committee in heart failure trials: experience of the SHIFT Heart Failure Study / B. Tyl [et al.]// Circ Heart Fail 2020. – 13(7).– P. 64-72.

- [156] Connelly K.A. Can we DECLARE a victory against cardio-renal disease in diabetes? /K.A. Connelly, D.L. Bhatt, S. Verma// Cell Metab. – 2018. – 28. – P. 813-815.
- [157] Correlation between volume overload, chronic inflammation, and left ventricular dysfunction in chronic kidney disease patients / M.O. Hassan [et al.] // ClinNephrol Supplement. – 2016. – Vol. 86. – P. 131-135. doi: 10.5414/CNP86S127.
- [158] Cystatin-C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy /M. Takir [et al.]// Nefrologia. – 2016. – 36(6). – P. 653-659. PMID: 27745866. doi: 10.1016/j.nefro.2016.06.011.
- [159] Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S.D. Wiviott [et al.]// N Engl J Med. – 2019. – 380. – P. 347-357.
- [160] Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction /J.J.V. McMurray [et al.]// N Engl J Med. – 2019. – 381. – P.1995-2008.
- [161] Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) /A.S. Levey [et al.] // Kidney Int. – 2005. – V. 67,№6. – P. 2089-2100.
- [162] Di Nicolò P. Renal resistive index: not only kidney / P. Di Nicolò, A. Cranata // Clin Exp Nephrol. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 359-366. Doi: 10.1007/s10157-016-1323-3.
- [163] Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference/ K.R. Tuttle [et al.]// Diabetes Care. – 2014. – Vol.37. - P.2864 – 2883.
- [164] Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities / Alicic R. [et al.]// Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2017 – Vol.12. – №12. – P.2032-2045.
- [165] Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review /R.O. Mathew [et al.] // Kidney Int. – 2017; – Vol. 91, №4. – P. 797-807. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.049.

- [166] Dronavalli S. The pathogenesis of diabetic nephropathy /S. Dronavalli, I. Duka, G.L. Bakris// *Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – 4 (8). – P. 444-452.
- [167] Effectiveness of quality control methods for glomerular filtration rate calculation / H. McMeekin [et al.]// *Nucl Med Commun.* – 2016. – Vol. 37, № 7. – P. 756-766. Doi: 10.1097/MNM.0000000000000520.
- [168] Emdin C.A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis /C.A. Emdin, K. Rahimi, B. Neal// *JAMA.*– 2015.–313(6).– P.603–615.
- [169] Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: a subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME trial /S. Verma [et al.]// *Diabetes Care.* – 2019. – 42. – P. 42-44.
- [170] Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus /E.T. Kato [et al.]// *Circulation.* – 2019. – 139. – P. 2528-2536.
- [171] Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART Cardio Link-6 randomized clinical trial /S. Verma [et al.]// *Circulation* 2019. – 140. – P. 1693-1702.
- [172] Ethnic differences in the progression of chronic kidney disease and risk of death in a UK diabetic population: an observational cohort study /R. Mathur [et al.]// *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 27, № 8 (3). – P. 201-245. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020145.
- [173] Exploring the effects of DPP-4 inhibitors on the kidney from the bench to clinical trials /G. Coppolino [et al.]// *Pharmacological Research.* 2018. – (129). – P.274-294.
- [174] Fouad M. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients /M. Fouad, H. Fathy, A. Zidan// *The Brazilian Journal of Nephrology.* – 2016. – 38(4). – P. 403-410. DOI:10.5935/0101-2800.20160065.

- [175] Fouli G.E. The future: Experimental therapies for renal disease in diabetes /G.E. Fouli, L. Gnudi// *Nephron*.– 2018.– (26). – P. 1-5.
- [176] Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories / K.J. Foremen [et al.]// *Lancet*. – 2018. –392. – P.2052–2090.
- [177] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10100. –P. 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32152-9.
- [178] Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and Meta-analysis /N.R. Hill [et al.]// *PLoS One*. – 2016. – Vol. 6, № 11 (7). – P. 58-65. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
- [179] Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. – 2018. –Vol. 392, № 10159. –P. 1736-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32203-7.
- [180] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9995. – P. 743-800. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60692-4.
- [181] Glycaemic, blood pressure and lipid goal attainment and chronic kidney disease stage of type 2diabetic patients treated in primary care practices /A. Corcillo [et al.]// *Swiss Medical Weekly*. – 2017. – (11). – P. 144-159.
- [182] Gu H.F. Genetic association studies in diabetic nephropathy /H.F. Gu, K. Brismar// *Curr. Diabet. Rev.* – 2012. – 8 (5). – P. 336-344.
- [183] Gupta P.P. Obesity and the obesity paradox in heart failure /P.P. Gupta, G.C. Fonarov, T.B. Horwich// *Can. J. Cardiol.* – 2015. – 31(2). – P. 195–202.

- [184] Haase M. Subclinical AKI — an emerging syndrome with important consequences /M. Haase, J.A. Kellum, C. Ronco//*Nat RevNephrol.* – 2012. – 8(12). – P. 735–739.
- [185] Hamrahian S.M. Hypertension in Chronic Kidney Disease / S.M. Hamrahian, B. Falkner // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 307-325
- [186] HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European inTandem 2 Study /T. Danne [et al.]// *Diabetes Care.* – 2018. – 41. – P. 1981-1990.
- [187] Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review /D.M. Taylor [et al.]// *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2018. – Vol. 33, № 9. – P. 1545-1558. DOI: 10.1093/ndt/gfx293.
- [188] Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: A population-based cohort study in Sweden/ J.K. Eriksson [et al.]// *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. 12-62. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012062
- [189] Hemodynamic characteristics and the occurrence of renal biopsy-related arteriovenous fistulas in native kidneys / A. Lubas [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2016. – Vol. 48, № 10. – P. 1667-1673. Doi: 10.1007/s11255-016-1411-z.
- [190] Hill T. Adolescents with Chronic Kidney Disease: A Model for Transition to Adult Care /T. Hill, C. Haut// *Nephrol Nurs J.* – 2019. – 46(5). – P.533-541.
- [191] Hoek F.J. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate /F.J. Hoek, F.A. Kemperman, R.T. Krediet// *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – 18(10). – P. 2024–2031.
- [192] Huxel C. Loop Diuretics /C. Huxel, A. Raja, MD Ollivierre-Lawrence// In: *Stat Pearls.* Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing.–2019. – P. 546-656.
- [193] Humphreys B.D. Mechanisms of renal fibrosis / B.D. Humphreys // *Annu Rev Physiol.* – 2018. – Vol. 80. – P. 309-326. Doi: 10.1146/annurevphysiol-022516-034227.
- [194] Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of

- the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study /G. Penno [et al.]// PLoS One. – 2015. – 10(5). – P. 125-512. DOI: 10.1371/journal.pone.0125512.
- [195] Ilyas Z. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy / Z. Ilyas, J.T. Chaiban, A. Krikorian// Rev Endocr Metab Disord. – 2017. – P.18-21.
- [196] Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure /Dei Cas A. [et al.]// JACC Heart Fail. – 2015. –3(2). – P.136–145.
- [197] Improvement of functional recovery by chronic metformin treatment is associated with enhanced alternative activation of microglia/ macrophages and increased angiogenesis and neurogenesis following experimental stroke /Q. Jin [et al.] // Brain Behav. Immun. – 2014. – Vol.40. – P. 131-142.
- [198] IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
- [199] International Society of Nephrology. 2019 United Nations High Level Meeting on UHC: Moving Together to Build Kidney Health worldwide; 2019. Available at: https://www.theisn.org/images/Advocacy_4_pager_pdf. Accessed July 20, 2019.
- [200] Ivanov D.D. Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure Počki. – 2018. – Vol.7, №1 – P. 6-10.
- [201] Jung Y.J. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants / Y.J. Jung, H.R. Lee, O.J. Kwon // J Korean Surg Soc. – 2012. – Vol. 83, № 2. – P. 69-74.
- [202] Kanasaki K. The role of renal dipeptidyl peptidase-4 in kidney disease: renal effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with a focus on linagliptin /K. Kanasaki// Clinical Science. –2018. – 132(4). – P.489-507. DOI: 10.1042/CS20180031.
- [203] Kang M.Y. Inter-correlation between working hours, sleep duration, obesity and 10 year risk to CHD /M.Y. Kang, Y.C. Hong // Ams no Med. – 2016. – 59. – P. 338-339.

- [204] KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney // International Suppl.* – 2013. – № 3. – P. 268-270.
- [205] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* – 2013. –3(1). – P.1-150.
- [206] King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications / G.L. King // *J. Periodontol.* – 2008. –Vol. 79(Suppl. 8). – P. 1527-1534.
- [207] Knowledge of physicians on chronic kidney disease and their attitudes towards referral, in two cities of Cameroon: a crosssectional study / S.P. Choukem [et al]// *BMC Res. Notes.* – 2016. – № 9. – P. 29. DOI: 10.1186/s13104-016-1845-5.
- [208] Levey A.S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation /A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Levis// *Ann Intern Med.* – 1999. – 130 (8). – P.461-470.
- [209] Leyden E. Asthma und Diabetes mellitus / E. Leyden// *Z. Klin. Med.* – 1881. – 3. – P. 358–364.
- [210] Lip G.Y. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm /G.Y. Lip, E. Shantsila// *Cochrane Database Syst. – Rev.* – 2014. –3. –P. 33-36.
- [211] Lipid metabolism and levels of pro inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes with diabetic nephropathy depending on the stage of chronic kidney disease / Y.V. Khasanova [et al.] // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – (3). – P. 54-59.
- [212] Mark P.B. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease/ Mark PB.// *Nephrol Dial Transplant.* – 2018 Jan 1. – №33(1). – P.23-25.
- [213] Modern methods of diagnosing chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus /N. Tatiana [et al.] // *Сахарныйдиабет.* – 2017. – 20(6). – P. 454-465.
- [214] Modulation of hypercholesterolemia-induced oxidative/nitrative stress in the heart / C. Csonka [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. –№6. – P. 386-372. doi: org/10.1155/2016/3863726.

- [215] Mogensen C.E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas /C.E. Mogensen// Diabetologia. – 1999. – 42. P.263–285.
- [216] Narayan K.M. Type 2 diabetes: why we are winning the battle but losing the war. 2015 Kelly West Award Lecture / K.M. Narayan// Diabetes Care. –2016. –39(5). –P.653-663. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0205>.
- [217] National guidelines. Chronic kidney disease: basic positions, definition, diagnostics, screening, approaches to prevention and treatment. Project. <http://j.nephrol.ru/ckd/09.10.2011>. Russian (Национальные рекомендации. Проект. <http://j.nephrol.ru/ckd/09.10.2011>).
- [218] No vitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF /K.E. Chan [et al.]// J Am CollCardiol. – 2016. – 67. – P. 2888–2899.
- [219] Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease / C.E. Aldumele [et al.]// Am Heart Assoc. – 2016. – №5. – P. 334-339.
- [220] Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study /M.C. Foster [et al.]// Am J Kidney Dis 2008.–52(1). – P.39-48.
- [221] Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action /M. Packer// Diabetes Care. – 2020. – 43. – P. 508-511.
- [222] Pathomorphological picture of diabetic nephropathy in experimental diabetes mellitus /S.O. Fillinova [et al.]// Kazan medical journal. – 2019. – 100(1). – P. 147-152.
- [223] Podocyte regeneration driven by renal progenitors determines glomerular disease remission and can be pharmacologically enhanced / L. Lasagni [et al.] // Stem Cell Reports. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 248-263. Doi: [10.1016/j.stemcr.2015.07.003](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.07.003).
- [224] Prediction of new onset of end stage renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus – a population-based retrospective cohort study /Wan E.Y.F. [et

- al.] // BMC Nephrol. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 257. doi: 10.1186/s12882-017-0671-x.
- [225] Prescriber patterns of SGLT2i after expansions of U.S. Food and Drug Administration labeling/M. Vaduganathan [et al.]// J Am CollCardiol. – 2018. – 72. – P. 3370-3372.
- [226] Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care / J.C. Verhave [et al.]// Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 713-719. DOI: 10.2215/CJN.06550613
- [227] Prevalence and associations of limited health literacy in chronic kidney disease: a systematic review /S.D.S. Fraser [et al.]// Nephrology Dialysis Transplantation. – 2013. – Vol. 28, № 1. –P. 129-137. DOI: 10.1093/ndt/gfs371.
- [228] Prevalence of macro - and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre /D. Wu [et al.]// Diabetes and Vascular Disease Research. – 2016. –13(1). – P.21-30.
- [229] Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents,1999–2010 / C.L. Ogden [et al.]// JAMA. – 2012. – Vol. 307(5). – P. 483-490.
- [230] Prognosis of chronic kidney disease with normal-range proteinuria: The CKD-ROUTE study /S. Iimori [et al.]// PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 190-493.
- [231] Rabcin R. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes / R. Rabcin, F.C. Fervenza // Diab. Metab. Rew. – 1996 – Vol.12 – P. 217-241.
- [232] Raikou V.D. Metabolic syndrome and chronic renal disease /V.D. Raikou, S. Gavriil // Diseases. – 2018. – №6(1). – P. 12.
- [233] Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSEAHF) / K. Damman [et al.]// Eur J Heart Fail. – 2020. – 22. – P. 713-722.

- [234] Randomized trial of an intensified, multifactorial intervention in patients with advanced-stage diabetic kidney disease: Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan) / Kenichi Shikata [et al.]// Clinical Trial Registry. Clinical Trials. GovNCT00253786<https://doi.org/10.1111/jdi>.
- [235] Reclassification of chronic kidney disease patients for end-stage renal disease risk by proteinuria indexed to estimated glomerular filtration rate: multicentre prospective study in nephrology clinics/ M. Provenzano [et al.]// *Nephrol Dial Transplant.* – 2018 Jul 23. – P. 346-359. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy217>.
- [236] Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action /R. Vanholder [et al.]// *R. Nat Rev Nephrol.* – 2017. – 13. – P. 393–409.
- [237] Reference values and factors associated with renal resistive index in a family based population study / B. Ponte [et al.]// *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 136-142.
- [238] Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness / M. Le Dorze [et al.] // *Shock.* – 2012. – Vol. 37, № 4. – P. 360- 365. Doi: 10.1097/SHK.0b013e3182467156.
- [239] Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation /P. Fioretto [et al.]// *N Engl J Med.* –1998. – 339 (2). – P. 69–75.
- [240] Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis / Wan-Chuan Tsai [et al.]// *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – P. 3-13.
- [241] Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease / Po-Ya Chang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – P. 4-203. doi: 10.1097/MD.0000000000004203.
- [242] Rizvi S. Association of genetic variants with diabetic nephropathy /S. Rizvi, S.T. Raza, F. Mahdi// *World J. Diabet.* – 2014. – 5 (6). – P. 809 -816.
- [243] Rovin B.H. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

- Controversies Conference./ B.H. Rovin, D.J. Caster, D.C. Cattran // *Kidney Int.* – 2019. – 95(2). – P. 281–295.
- [244] Ryu J. Comparison of cancer prevalence between patients with glomerulonephritis and the general population at the time of kidney biopsy./ J. Ryu , H. Ryu., S. Kim., // *PloS one.* – 2019. – №14. – P.10.
- [245] Serum cystatin C as an early diagnostic biomarker of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients /A. Qamar [et al.]// *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 288-291. Doi: 10.29271/jcpsp.2018.04.288.
- [246] Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes /M. C. Thomas [et al.]// *Diab. Care.*– 2006.– Vol.29.– P.317-322
- [247] SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials /T.A. Zelniker [et al]// *Lancet.* – 2019. – 393. – P. 31-39.
- [248] SGLT2 inhibition with empagliflozin increases circulating provascular progenitor cells in people with type 2 diabetes mellitus /D.A. Hess [et al.]// *Cell Metab.* – 2019. – 30. – P. 609-613.
- [249] Sharma K. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice /K. Sharma// *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol.118. – P. 1645-1656.
- [250] Shlipak M.G. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice /M.G. Shlipak, M.D. Mattes, C.A. Peralta//*Am J Kidney Dis.* – 2013 Sep. – 62(3). – P.595–603.
- [251] Shrayyef M.Z. Normal glucose homeostasis /M.Z. Shrayyef, J.E. Gerich// 2010. – P. 19-35. doi: 10.1007/978-0-387-09841-8.
- [252] Sica D.A. Pharmacologic considerations in the positioning of beta-blockers in antihypertensive therapy /D.A. Sica, H.R. Black// *Curr. Hypertens. Rep.* – 2008. – 10(4). – P. 330–335.
- [253] Sotagliflozin, a dual SGLT1and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes / A.T. Sands [et al]// *Diabetes Care.* – 2015. – 38. – P. 1181-1188.

- [254] Sotagliflozin decreases postprandial glucose and insulin concentrations by delaying intestinal glucose absorption/ D.R. Powell [et al.]// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – 105(4). – P. 1235-1249.
- [255] Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 Study /J.B. Buse [et al.]// *Diabetes Care.* – 2018. – 41. – P. 1970-1980.
- [256] Spatola L. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up/ L. Spatola, S. Andrulli // *Journal of ultrasound.* – 2016. – T.19(№4). –P. 243-250.
- [257] Tang J. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy/J. Tang, H. Yan, S. Zhuang // *Int. J. Nephrol.* — 2012. — Vol. 608. — P. 397
- [258] The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83,021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry /S. Glogner [et al.]// *Diabet. Med.* – 2014. – 31(5).. – P.586–594.
- [259] The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens [et al.]// *Eur. J. Heart Fail.* – 2019 Feb. – 21(2). – P. 137-155. doi: 10.1002/ejhf.1369.
- [260] Thiazide therapy in chronic kidney disease: renal and extra renal targets /N. Pourafshar [et al.]// *Curr Drug Metab.* – 2018. – 19(12). – P. 1012-1020. doi: 10.2174/1389200219666180702104559.
- [261] Toledo C. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease / C. Toledo, G. Thomas // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66 (2). – P. 382–388.
- [262] Transitioning adolescents to adult nephrology care: a systematic review of the experiences of adolescents, parents, and health professionals //K. Crawford [et al.]// *Pediatr Nephrol.* – 2020. –35(4). – P. 555–567. doi: 10.1007/s00467-019-04223-9.

- [263] Trimarchi H. Podocyturia: Potential applications and current limitations /H. Trimarchi// World J Nephrol. – 2017. – 6(5). – P. 221–228. Doi:10.5527/wjn.v6.i5.221.
- [264] Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people /A.D. Shah [et al.]// Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – 3(2). – P.105–113.
- [265] Understanding the high prevalence of diabetes in U.S. south Asians compared with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies /A.M. Kanaya [et al.] Diabetes Care. – 2014. –37(6). – P.1621-1628. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2656>.
- [266] US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States /R. Saran [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2018. – Vol. 71, № 3 (1). – P. 1–672. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002.
- [267] Viberti G.C. Pathophysiology of diabetic nephropathy / G. C. Viberti // Medicographia. – 1997 – Vol. 19. – P. 116-121.
- [268] Viswanathan G. Assessment of proteinuria / G. Viswanathan, A. Upadhyay // Adv Chronic Kidney Dis. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 243-248. Doi: 10.1053/j.ackd.2011.03.002.
- [269] Wang T.J. The obesity paradox in heart failure: weighing the evidence / T.J. Wang// J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – 64(25). – P.2750–2752.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Рашидов И.М. Диабетическая нефропатия: современные вопросы диагностики и терапии / И.М. Рашидов, С.М. Шукурова, С.Д. Косимова, А.И. Файзуллоев // Ж. «Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана». – 2021 г. – №1. – С. 83-92.

[2-А] Рашидов И.М. Клинико-функциональная характеристика больных с диабетической нефропатией / И.М. Рашидов, С.М. Шукурова // Ж. «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». – 2021. – № 1. – С.54-61.

[3-А] Рашидов И.М. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения / С.М. Шукурова, А.И. Файзуллоев, И.М. Рашидов // Ж. «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». – 2021. – № 2. – С. 93-100.

[4-А] Рашидов И.М. Клинико-лабораторные предикторы прогрессирования хронической болезни почек. / С.М. Шукурова, И.М. Рашидов, С.Дж. Косимова // Ж. «Здравоохранение Таджикистана». – 2021. – № 2. – С.98-104.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

[5-А] Рашидов И.М. Факторы риска развития почечной недостаточности у родственных доноров почки / Б.С. Пиров, О.М. Одинаев, И.М. Рашидов, А.С. Содиков // Сборник тезисов II Национального конгресса республиканского общественного объединения «нефрологов, врачей диализа и трансплантологов». – Казахстан. Бурабай. - 2018. – С. 22.

[6-А] Рашидов И.М. Оптимизация лечения гиперкалиемии у больных с хронической почечной недостаточностью додиализного периода / С.Х. Гадоев, Н.Х. Бобиева, И.М. Рашидов, Н.У. Каримов // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибн сино и «Годами развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021) – Душанбе. – 2019 г. – С. 48.

[7-А] Рашидов И.М. Оценка эффективности гипоазотемического препарата «Энтеросгель» у больных с хронической почечной недостаточностью в интерметирующей стадии / И.М. Рашидов, С.Х. Гадоев, Н.Х. Бобиева, Ф.Н. Абдулоев // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибн сино и «Годами

развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021) – Душанбе. – 2019 г. – С. 48.

[8-А] Рашидов И.М. Усовершенствование лечения хронических пиелонефритов / И.М. Рашидов, Н.Х. Бобиева, С.Х. Гадоев, Дж.Т. Рахмонов // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибн сино и «Годами развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021) . – Душанбе. – 2019 г. – С. 42.

[9-А] Рашидов И.М. Роль метаболического синдрома в развитии дисфункции почек / Н.Х. Бобиева, С.Х. Гадоев, З.И. Субханова, И.М. Рашидов // Республиканская научно-практическая конференция «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы» – Душанбе. – 2019 г.–С. 177.

[10-А] Рашидов И.М. Влияние коронавирусной инфекции на почки / С.Х. Гадоев, Н.Х. Бобиева, И.М. Рашидов // Материалы научно-практической конференции на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». – Душанбе. – 2020 г.–С. 43.

[11-А] Рашидов И.М. Оптимизация терапии больных ренальной гипертензией путем стабилизации гемаваскулярного гемостаза / И.М. Рашидов, Н.Х. Бобиева, С.Х. Гадоев // Материалы IV Международного конгресса инфузионной терапии– Киев. Украина – 2020 г.–С. 90.