

**ШИПИЛОВА
ДАРЬЯ АЛЕКСЕЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

3.1.18 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

НАГИБОВИЧ Олег Александрович – доктор медицинских наук доцент

Официальные оппоненты:

МАЗУРЕНКО Сергей Олегович – доктор медицинских наук профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

ГРИНЕВА Елена Николаевна – доктор медицинских наук профессор директор института эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, тел.: 8(812)338-71-04, e-mail.: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук
профессор



Марченко Валерий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире прогрессивно возрастает (Дедов И.И. и соавт., 2018). Увеличение продолжительности жизни пациентов, страдающих СД, сказалось на структуре их смертности (Шулутко Б.И., 2002). Первые позиции в структуре причин смерти у больных СД стали занимать поздние сосудистые осложнения, причем хроническая болезнь почек (ХБП) является ведущим микрососудистым осложнением (Дедов И.И. и соавт., 2018). Так, в России по данным Федерального регистра СД в 2017 г. заболеваемость ХБП выросла в 2 раза при СД 1 типа и в 3,7 раза при СД 2 типа, по сравнению с 2013 годом (Шамхалова М.В. и соавт., 2018).

Диагностику начальных структурных и функциональных изменений почек при СД можно поставить в ряд приоритетных задач клинической практики, поскольку именно на этих стадиях терапия наиболее эффективна в плане замедления и предотвращения развития ХБП 5 стадии. Кроме того, медицинские расходы на лечение ХБП С5 значительно превышают таковые при проведении ренопротективной терапии начальных стадий нефропатии (Трубицына Н.П. и соавт., 2015). Состояние проблемы обосновывает усилия по поиску надежного метода диагностики патологии почек у больных СД, который мог бы обладать высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к исследуемой патологии.

На протяжении последних лет идет дискуссия о том, что наиболее точно и надежно оценивает интегральную функцию почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), характеризующая фильтрационную способность или экскреция альбумина с мочой, указывающая на нарушение фильтрационного барьера, повышение проницаемости клеточных мембран, изменение транспортных процессов в проксимальных канальцах, повышение гемодинамической нагрузки на клубочки, а также формирование эндотелиальной дисфункции. Так, в работах М.В. Шестаковой, И.И. Дедова (2009); В.В. Климонтова и соавт., (2015) авторы показывают, что эти диагностические тесты имеют определённые ограничения и зависят от ряда факторов. Кроме того, по утверждению группы исследователей (Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А., 2015) рутинные методы нельзя считать достаточно надежными для выявления ХБП уже по той причине, что они «пропускают» структурные и функциональные изменения, которые формируются задолго до повышения альбуминурии и/или снижения фильтрационной способности почек.

Относительно новым подходом в диагностике структурно-функционального состояния почек в настоящее время является оценка перспективных биомаркеров (цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG), нефрин, подоцин). По мнению целого ряда исследователей (Вельков В.В., 2011; Лебедева Н.О., Викулова О.К., 2012; Шестакова М.В., 2016; Delanaye P., 2018) показатели «жидкостной нефробиопсии» позволяют достаточно рано диагностировать повреждение почек при СД. Однако, они не нашли широкого применения в клинической практике из-за сравнительно

высокой стоимости определения и недостаточной изученности некоторых из них (Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А., 2015).

В качестве альтернативного метода ранней диагностики и оценки прогрессирования хронического повреждения почек может использоваться ультразвуковая доплерография (Kopel J., Pena-Hernandez C., Nugent K., 2019). При этом недостаточно изученными остаются вопросы возможности использования данного метода при стадировании ХБП и прогностическое значение ультразвуковых показателей у больных СД 2 типа.

Степень разработанности темы исследования

В литературе широко представлены работы, в которых ультразвуковое доплерографическое сканирование (УЗДС) внутривисцерального кровотока применяется при разных нефрологических заболеваниях.

Клиницисты значительное внимание уделяют вопросу дифференциальной диагностики острого повреждения почек с другими ренальными заболеваниями с использованием доплерографических параметров (Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., 2020; Kalantarinia K., 2009). В ряде исследований приведены данные о возможности использования показателей внутривисцеральной гемодинамики в диагностике хронического гломерулонефрита и пиелонефрита, ассоциированных с артериальной гипертензией (Борзунова Н.С., 2013; Boddi M., 2016; Sugiura T. et al., 2004).

Кроме того, в научной литературе широко представлены работы, связанные с изучением ренального кровотока у больных СД 1 типа. Однако, в данных исследованиях дифференциация пациентов в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой осуществлялась без учета фильтрационной способности почек (Баязитова Л.И., 2011; Безденежных И.А., 2005) или, наоборот, при распределении пациентов в зависимости от значения СКФ не принималась во внимание категория альбуминурии (Глазун Л.О., 2004). Изучение доплерографических показателей в зависимости от уровней новых биомаркеров в доступной нам литературе не встретилось.

Кроме того, в большинстве работ авторы изучали изменение ренальной гемодинамики на одном сосудистом уровне (Кошельская О.А., Журавлева О.А., 2018; Spatola L., Andrulli S., 2016) и ограничивались оценкой только лишь индекса резистентности (RI) (Kim J.H., 2017; Mancini M. et al., 2013). При этом до настоящего времени не выработано общепринятого взгляда на его применение в качестве маркера раннего вовлечения почек в патологический процесс.

В единичных публикациях описана взаимосвязь доплерографических параметров с новыми биомаркерами у больных СД 1 типа (Меринов А.Б., 2015; Рыжикова Ю.А., 2017). Исследований, посвященных изучению таких ассоциаций у больных СД 2 типа, в литературных источниках мы не обнаружили.

В немногочисленных работах представлено прогностическое значение доплерографических параметров на почечный исход (Sugiura T., Wada A., 2009; Tai H. et al., 2019). Однако, в публикации Т. Sugiura и А. Wada (2009) группы больных, сформированные в зависимости от уровня RI, уже на начальном этапе исследования статистически значимо различались по СКФ и наличию

артериальной гипертензии. Так, у больных с повышенным значением RI, по сравнению с пациентами, у которых RI регистрировался в пределах референтных значений выявлялись клинические проявления повреждения почек, а именно снижение фильтрационной функции менее 60 мл/мин/1,73 м² и артериальная гипертензия 1-2 степени. В работе Н. Tai et al. (2019) в качестве конечной точки рассматривали только уровень экскреции альбумина с мочой. В доступной литературе исследования, изучающие доплерографические показатели в качестве факторов риска ухудшения не только функции почек, но и развития сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, повышенной смертности в отдаленном периоде среди больных СД 2 типа мы не встретили, что и обусловило наш интерес к этой проблеме.

Мы считаем немаловажной задачей разработку релевантного способа неинвазивной оценки ХБП у больных СД 2 типа по результатам доплерографического обследования. Решение этой задачи будет способствовать повышению качества ранней диагностики ренальных нарушений, что позволит своевременно начать нефропротективную терапию и улучшить прогноз больных СД 2 типа.

Цель исследования

Определить состояние ренального сосудистого русла при сахарном диабете 2 типа с использованием доплерографии и возможности применения данного метода для диагностики разных стадий и прогнозирования исходов хронической болезни почек.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее информативные доплерографические маркеры нарушения ренального кровотока, их пороговые значения и уровень визуализации сосудистого русла для больных сахарным диабетом 2 типа на разных стадиях хронической болезни почек.

2. Изучить взаимосвязи факторов риска и прогрессирования хронической болезни почек, биомаркеров ренальной дисфункции с показателями внутривисцеральной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа.

3. На основе доплерографических критериев разработать математическую модель, позволяющую диагностировать начальные стадии хронической болезни почек и определить место ультразвуковой доплерографии сосудов почек в алгоритме ее диагностики при сахарном диабете 2 типа.

4. Оценить прогностическую значимость доплерографических параметров в прогнозировании сердечно-сосудистой патологии и ренальных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна исследования

Впервые получены данные о частоте встречаемости нереперентных значений доплерографических показателей в зависимости от фильтрационной способности почек и уровня экскреции альбумина с мочой. Установлено, что у больных СД 2 типа без признаков ренального повреждения при рутинном обследовании диагностируются изменения внутривисцеральной гемодинамики,

которые могут предшествовать развитию клинически значимой альбуминурии и снижению фильтрационной способности почек.

Представлены новые данные, устанавливающие ассоциацию между доплерографическими показателями и клиническими проявлениями повреждения почек, новыми биомаркерами, показателями липидного обмена и антропометрическими параметрами, при этом выявлен их неодинаковый вклад в изменение внутривисочечной гемодинамики.

Впервые изучена и оценена прогностическая способность доплерографических показателей у пациентов, страдающих СД 2 типа. Показано, что нарушение внутривисочечной гемодинамики служит предиктором прогрессирования ренальной, сердечно-сосудистой патологии и повышенной общей смертности.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе изучены особенности ренального кровотока на разных уровнях сосудистого русла обеих почек. Установлено, что кровоток в них симметричен и для практического применения можно использовать одну из почек. Определен перечень линейных и резистентных гемодинамических показателей наиболее информативных для диагностики ХБП. Впервые предложены критерии степени тяжести ХБП с учетом ультразвуковых показателей. Проведено сопоставление ряда ультразвуковых показателей с перспективными биомаркерами, характеризующими разные уровни повреждения паренхимы почек. Доплерографическое исследование позволяет установить группу больных с доклиническими стадиями ХБП, которые не выявляются рутинными методами диагностики. Определены допустимые верхние пороговые значения индексов внутривисочечного сосудистого сопротивления (S/D, RI и PI) на уровне правой сегментарной и дуговой артериях.

Полученные результаты позволили установить вклад антропометрических, гемодинамических, метаболических и почечных параметров на изменение ренального кровотока. На основании указанных взаимосвязей разработана математическая модель, позволяющая с высокой диагностической точностью и надежностью прогнозировать стадию ХБП у больных СД 2 типа.

Предложен алгоритм диагностики ХБП у больных СД 2 типа с определением доплерографических параметров, который является перспективным для широкого применения в рутинной клинической практике благодаря неинвазивности и доступности ультразвукового метода.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе применялись следующие методы исследования: общенаучный теоретический (анализ, синтез, сравнение и обобщение данных); эмпирический (клинический, лабораторный, инструментальный); математико-статистические методы анализа данных.

Первая часть диссертации выполнена в дизайне поперечного обсервационного исследования.

Вторая часть работы представляет собой ретроспективное когортное исследование, проводимое с целью оценки прогностической значимости доплерографических маркеров.

Объектом исследования были пациенты, страдающие СД 2 типа. Предметом исследования – показатели функционального состояния почек: СКФ, рассчитанная по креатинину и/или цистатину С сыворотки крови, уровень альбуминурии, уровень биомаркеров (цистатина С и β_2 -микроглобулина) в сыворотке и моче, показатели ультразвукового доплерографического исследования, характеризующие состояние ренальной гемодинамики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показатели внутрипочечного сосудистого сопротивления (S/D, RI и PI), измеренные на уровне правой сегментарной и/или дуговой артериях почек, являются наиболее информативными доплерографическими критериями ранней диагностики и оценки прогрессирования хронической болезни почек.

2. У больных сахарным диабетом 2 типа на внутрипочечную гемодинамику оказывают влияние экстраренальные и ренальные факторы, из которых вклад последних является определяющим.

3. Доплерографические показатели сосудистого русла почек позволяют разработать математическую модель оценки риска развития и прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа.

4. Нарушения внутрипочечной гемодинамики приводят к неблагоприятному сердечно-сосудистому, ренальному прогнозу и общей смертности в ближайшие два десятилетия у больных сахарным диабетом 2 типа.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования основывается на репрезентативности выборки, соблюдении критериев включения и не включения, использовании современных методов лабораторного и инструментального обследования. Основные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Математико-статистические методы обработки информации осуществлялись с применением электронных таблиц Excel, программных пакетов IBM SPSS Statistics 23, Statistica-10 и MedCalc (версия 18.11.3) и были адекватны поставленным задачам.

Основные положения работы были доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Обсуждение проблем медицины на иностранных языках» (г. Санкт-Петербург – 17 апреля 2019 г.); Санкт-Петербургском обществе терапевтов имени С.П. Боткина, нефрологическая секция (г. Санкт-Петербург – 26 ноября 2019 г.); научно-практической конференции молодых ученых «Неменовские чтения», посвященной 90-летию кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург – 19 декабря 2019); Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Молчановские чтения – 2020» (г. Санкт-Петербург – 12–14 марта 2020 г.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения – 2020» (постерный доклад, г.

Санкт-Петербург – 29–30 апреля 2020 г.); Международной научно-технической конференции «Аналитика и управление данными в областях с интенсивным использованием данных», секция «Анализ данных в медицине» (г. Воронеж – 13–16 октября 2020 г.).

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Основные результаты исследования используются в лечебно-диагностической практике клиники нефрологии и эфферентной терапии и 1 клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Полученные теоретические и практические данные могут быть внедрены в повседневную работу поликлиник, эндокринологических, нефрологических и терапевтических стационарных отделений.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводила физикальное обследование, выполняла комплексное ультразвуковое сканирование почек, в том числе и доплерографию внутрипочечных артерий. Исследователем был осуществлен процесс сбора проб биологического материала для измерения содержания уровней цистатина С и β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче, а также выполнена преаналитическая подготовка образцов для иммуноферментного анализа и помощь при непосредственном определении содержания биомаркеров в биологическом материале.

Автором самостоятельно был проведен отбор пациентов, сформирована электронная база данных, разработан дизайн исследования, осуществлён математико-статистический анализ первичного материала, произведено обобщение полученных результатов, подготовлены материалы к публикациям. По результатам исследования сформулированы выводы и представлены практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами, 19 рисунками и 5 формулами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Список литературы включает 207 источников, из них 69 отечественных и 138 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Характеристика обследованных пациентов

Первую часть диссертационной работы составило поперечное контролируемое исследование, в которое были включены пациенты, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в течение 2018 – 2020 гг.

Для решения поставленных задач в первой части исследования было обследовано 176 больных (123 мужчин и 53 женщины) СД 2 типа, в возрасте от 50 до 75 лет с продолжительностью СД от 5 до 30 лет, осложненным ХБП 1–4 стадиями с уровнем экскреции альбумина с мочой А1–А3 (основная группа) или без признаков ХБП (ХБП С0). Группу сравнения составили 130 лиц без нарушений углеводного обмена (91 мужчина и 39 женщин) в возрасте от 55 до 71 года.

На начальном этапе основное внимание было сосредоточено на изучении характерных клинических особенностей у пациентов, включенных в основную группу и группу сравнения. С этой целью был проведен сравнительный анализ указанных групп по исследуемым показателям. Одно из начальных условий при планировании клинического исследования состояло в том, чтобы пациенты, были сопоставимы по состоянию липидного обмена и основным антропометрическим, гемодинамическим показателям. Поэтому случайный характер групповых различий по этим параметрам был ожидаемым и статистической значимостью не обладал ($p > 0,05$).

Немаловажное влияние на общий объем и структуру клинического исследования оказал также следующий факт: при изучении внутривисцеральной гемодинамики у больных СД 2 типа и лиц группы сравнения не было выявлено статистически значимых различий по исследуемым доплерографическим параметрам между правой и левой почками.

В связи с этим дальнейший анализ и интерпретация результатов осуществлялись для линейных показателей и почечных индексов правой почки.

Диагноз ХБП устанавливали на основании определения СКФ по формуле $СКД-EPI_{Cr}$ и альбумин-креатининового (А/Кр) соотношения в соответствии с международными рекомендациями по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)) (Levin A. et al., 2013).

Отбор пациентов проводился согласно критериям включения и не включения. Критерии включения пациентов в исследование: подтвержденный диагноз СД 2 типа; ХБП 0–4 стадии с уровнем альбуминурии А1–А3. Критериями не включения в исследование явились: СКФ ниже $15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; диагностируемый гемодинамически значимый стеноз почечных артерий; документально подтвержденное заболевание почек, недиабетического происхождения; инфекции мочевыводящих путей; кардиоваскулярная патология (наличие сердечной недостаточности 3-4 функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association (NYHA)) на момент включения в исследование, фибрилляция предсердий); онкопатология; установленная ранее патология щитовидной железы; врожденные аномалии почек; отказ от исследования.

Всем пациентам разъяснялись цель и задачи диссертационной работы, а также потенциальная польза для них от участия в исследовании. От всех лиц было получено добровольное информированное согласие на участие в обследовании.

Во второй части работы был проведен ретроспективный анализ для оценки прогностической значимости доплерографических параметров. В исследование

включили 60 пациентов с СД 2 типа, которым в период между 2002 и 2003 гг. было проведено доплерографическое исследование сосудов почек. Кроме того, по данным медицинской документации были оценены компенсация углеводного обмена, уровень креатинина сыворотки крови, альбуминурия и проводимая медикаментозная терапия. СКФ перерасчитывали по формуле СКД-ЕРI_{Cr}. Был проведен анализ выживаемости больных СД 2 типа в зависимости от пороговых значений почечных индексов на уровне правой сегментарной артерии на момент первого ультразвукового доплерографического обследования.

Исследование носило многоэтапный характер, схема которого приведена на рисунке 1.

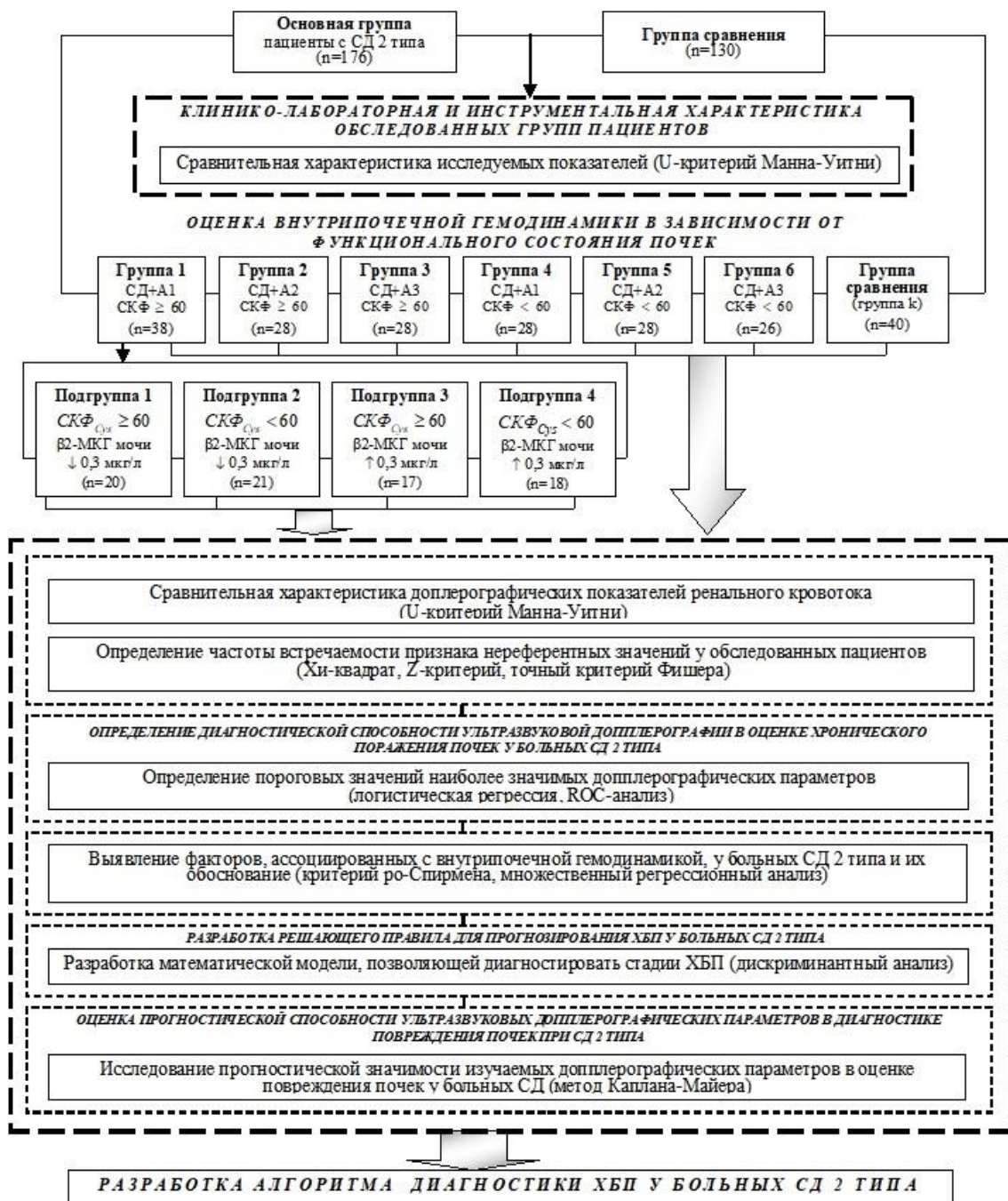


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Методы исследования

Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось в период госпитализации и амбулаторного приема. Оценивались клинический вариант течения СД, длительность заболевания, наличие хронического повреждения почек, артериальной гипертензии, ее длительность и степень. Учитывались пол, возраст, антропометрические показатели (вес, рост, индекс массы тела (ИМТ)), данные о медикаментозном лечении. У всех обследованных проводился забор крови в утренние часы, натощак (после ночного голодания не менее 12 часов).

Выполнялись стандартные лабораторные методы обследования: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимическое исследование сыворотки крови (определение глюкозы, общего белка, альбумина, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), мочевины). Содержание креатинина в сыворотке крови/моче; уровень гликированного гемоглобина (HbA1c); уровень экскреция альбумина в суточной моче. Для расчета СКФ (мл/мин/1,73 м²) применяли уравнения СКD-EPI, базирующееся на сывороточной концентрации креатинина (СКD-EPI_{cr}), цистатина С (СКD-EPI_{cys}) и обоих вышеуказанных маркеров (СКD-EPI_{Cr-Cys}).

Исследование уровней биомаркеров проводили в сыворотке крови и моче, которые были собраны натощак в утренние часы. Забор крови осуществляли из локтевой вены правой руки самотеком в стерильные пробирки без консерванта. Количественное измерение цистатина С, β_2 -микроглобулина в сыворотки крови и моче проводили методом непрямого иммуноферментного анализа.

Комплексная ультразвуковая диагностика почек и почечных сосудов выполнялась на ультразвуковом аппарате «Хario 200» фирмы «TOSHIBA» (Япония) с применением конвексного датчика (частота сканирования 3,5 МГц) в В-режиме, режимах цветового и энергетического доплеровского картирования по общепринятой методике (Митьков В.В., 2011; Капустин С.В., Оуен Р., Пиманов С.И., 2017). Исследование проводилось утром натощак, обследуемые находились в положении лежа на спине, на правом и левом боку. При выполнении доплерографии определялись линейные параметры кровотока (см/с): максимальная скорость кровотока в систолу (V_{max}), минимальная скорость кровотока в диастолу (V_{min}), средняя скорость кровотока по времени (TAMX). Рассчитывались почечные индексы (у.е.): RI, индекс пульсационности (PI), систоло-диастолическое соотношение (S/D). Полученные при исследовании данные правой и левой почек сравнивали. Вариабельность количественных показателей составляла менее 10%.

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных обследований пациентов в ходе исследования представляли накопленную экспериментальную информацию для последующего статистического и интеллектуального анализа. Все данные были адаптированы для применения методов машинной обработки, осуществлён их препроцессинг. Для извлечения новых знаний из данных и построения решающего правила (интеллектуальный анализ) применяли логистическую регрессию, множественный регрессионный анализ, дискриминантный анализ. Оценку чувствительности, специфичности,

эффективности (точности распознавания) ультразвуковых доплерографических методик и нахождение оптимальной диагностической точки отсечения (optimal cut-off value) осуществляли на основании анализа рабочей характеристики приемника (receiver operating characteristic – ROC) с построением ROC-кривой. Оценку выживаемости проводили методом Каплана-Мейера с применением лонг-ранг теста (Шарапова Е.Е. и соавт., 2017).

При описании выборок (x_1, \dots, x_n) вариационные ряды экспериментальных данных представляли в виде $Me[x_{\min}; x_{\max}]$, где Me – медиана выборки, $[x_{\min}; x_{\max}]$ – вариационный размах выборки.

Для оценки степени достоверности результатов анализа (исследования) приняли уровень значимости $\alpha = 0,05$. Уровень доверия к нулевой гипотезе оценивали по рассчитываемым p -значениям. Вычисленные p -значения округляли с точностью до 0,001. Для представления p -значений, которые меньше точности округления, применяли запись $p < 0,001$.

Результаты собственного исследования

В ходе исследования мы оценивали состояние ренального кровотока у больных СД 2 типа и ХБП в зависимости от нарушений, выявленных с помощью традиционных маркеров. С этой целью мы сформировали сопоставимые по объему группы пациентов с СД 2 типа в зависимости от СКФ, рассчитанной по СКД-EPICr, и А/Кр соотношения (см. рисунок 1). После чего осуществили сравнительный анализ групп пациентов по исследуемым доплерографическим параметрам на разных уровнях ренального сосудистого русла.

С целью повышения уровня доверия к результатам сравнительного анализа мы формировали сопоставимые по объему выборки методом простого случайного отбора. Именно так была сформирована выборка пациентов группы к ($n=40$), которая по описательным статистикам положения и рассеяния выполняла роль представителя исходной группы сравнения.

В целом, у пациентов, страдающих СД 2 типа, без признаков ренального повреждения выявляются изменения внутрипочечной гемодинамики за счет уменьшения скоростных показателей (V_{\max} , V_{\min} , $TAMX$) на уровне почечной и дуговой артериях и повышения индексов периферического сосудистого сопротивления (S/D , RI , PI) на всем протяжении ренального кровотока. Кроме того, исследование показало, что по мере прогрессирования альбуминурии при сохраненной фильтрационной функции почек наблюдается увеличение показателей внутрипочечного сосудистого сопротивления на уровне почечной, сегментарной и междолевой артериях. По мере ухудшения функционального состояния почек у больных СД 2 типа происходит нарастание количества доплерографических маркеров, свидетельствующих о нарушении почечной гемодинамики на большем протяжении ренального сосудистого русла. Таким образом, однократное доплерографическое обследование пациента, страдающего СД 2 типа, позволило выявить особенности почечного кровотока по мере появления и прогрессирования ХБП, что может быть использовано в диагностике

заболеваний почек. В этом случае для констатации факта отклонений от нормы полученные доплерографические показатели необходимо сопоставить с принятыми референтными значениями или точками отсечения, которые в дальнейшем нами будут определены для наиболее информативных показателей УЗДС.

Кроме того, целесообразно было сопоставить результативность двух подходов диагностирования функционального состояния почек: метод доплерографии vs метод, который основан на применении СКФ, рассчитанной по $СКД-EPI_{Cr}$, и альбуминурии.

С этой целью мы проанализировали частоту встречаемости обследованных лиц с нереперентными значениями исследуемых показателей доплерографии. В соответствии с принятыми критериями было установлено количество случаев отклоняющихся от нормы значений оцениваемых показателей доплерографии у больных СД 2 типа в зависимости от СКФ и категории альбуминурии в шести рассмотренных группах.

В ходе исследования было установлено, что вероятность обнаружения доплерографических признаков повреждения почек высока у больных СД 2 типа во всех исследуемых группах, когда диагностика почечных нарушений базируется на традиционных маркерах – $СКД-EPI_{Cr}$ и А/Кр соотношении. Частота встречаемости нарушений ренальной гемодинамики в группе 1 чаще наблюдалась за счет показателей RI (80 %), PI (79 %) и S/D (77 %) на уровне правой дуговой артерии. Это может свидетельствовать о наиболее раннем вовлечении в патологический процесс внутрипочечного сосудистого сопротивления на дистальном уровне ренального кровотока. Кроме того, у пациентов, страдающих СД 2 типа без стандартных признаков ренального повреждения выявляются изменения внутрипочечной гемодинамики, которые могут предшествовать развитию клинически значимой альбуминурии и снижению фильтрационной способности почек.

В этой связи мы изучили состояние ренального кровотока в группе больных СД 2 типа без общепринятых признаков повреждения почек в зависимости от СКФ, рассчитанной по $СКД-EPI_{Cys}$ и уровня экскреции β_2 -микроглобулина с мочой (см. рисунок 1). После чего осуществили сравнительный анализ групп пациентов по исследуемым доплерографическим параметрам на разных уровнях ренального сосудистого русла. В целом, у исследуемых групп пациентов были выявлены начальные стадии поражения почек, которые не диагностировались традиционными методами. При этом наряду с клубочковой и канальцевой дисфункцией в патологический процесс вовлекалась и внутрипочечная гемодинамика. Обращало на себя внимание, что для клубочкового повреждения было характерно снижение линейных показателей кровотока на всем протяжении исследуемого сосудистого русла, а для канальцевых нарушений, в основном, существенное повышение сосудистого сопротивления току крови на разных уровнях периферических артерий.

Возможности доплерографии в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа

На предыдущих этапах исследования были выявлены статистически значимые различия по показателям внутривисочечного сосудистого сопротивления на всех уровнях ренального кровотока между группами пациентов с СД 2 типа без признаков повреждения почек и лиц без нарушений углеводного обмена. Мы предположили, что определённые значения этих показателей можно было бы использовать в качестве точек отсечения для контроля начальных признаков ХБП у пациентов. То есть с их помощью производить дифференциацию пациентов на группу лиц без признаков повреждения почек и группу лиц с доклинической стадией ХБП – бинарную классификацию. Для решения поставленной задачи использовали построение ROC-кривой и логистическую регрессию.

В результате исследования были определены пороговые уровни доплерографических показателей, на основании которых можно было предположить развитие и выраженность структурно-функциональных изменений при СД 2 типа (рисунок 2, 3).

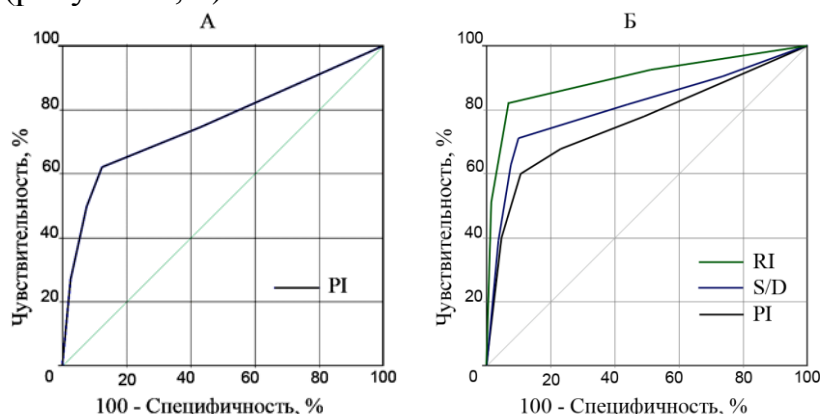


Рисунок 2 – ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогнозирования наличия признаков ХБП: А – на уровне правой почечной артерии; Б – на уровне правой сегментарной артерии

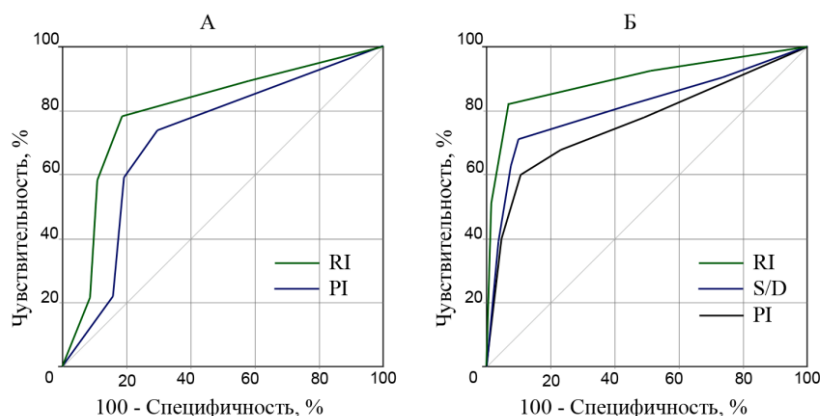


Рисунок 3 – ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогнозирования наличия признаков ХБП: А – на уровне междолевой артерии; Б – на уровне дуговой артерии

При значениях S/D более 2,8; RI более 0,68 и PI более 1,28 на уровне сегментарной артерии (PPV 83,3%, 82,8%, 80%, соответственно), а также S/D более 2,6; RI более 0,66 и PI более 1,21 на уровне дуговой артерии (PPV 74,2%, 81,8%, 71%, соответственно) с высокой вероятностью можно предположить наличие ранних стадий ХБП, не диагностируемых традиционными методами (но выявляемые с помощью перспективных биомаркеров – цистатин С, β 2-микроглобулин, определяемые в сыворотке крови и/или моче). При этом выявление значения ниже установленных пороговых уровней свидетельствует об отсутствии структурно-функциональных изменений почек (NPV для S/D, RI, PI на уровне сегментарной артерии – 76,5%, 70,3%, 69,2%, соответственно; NPV для почечных индексов на уровне дуговой артерии – 74,1%, 75%, 71,4%, соответственно). Выявленные изменения (повышение S/D, RI и PI) могут свидетельствовать о физиологической компенсаторной реакции внутривисцеральных сосудов, которая направлена на устранение внутривисцеральной гипертензии (Квятковский Е.А., Квятковская Т.А., 2005).

Кроме того, нас интересовали возможности доплерографии в диагностике более продвинутых стадий ХБП. По результатам ROC-анализа наибольшей диагностической значимостью в оценке ХБП С3-4 А2-3 обладали почечные индексы (S/D, RI, PI) на уровне правой сегментарной артерии. Превышение пороговых значений S/D более 3,1; RI более 0,70; PI более 1,35 (PPV 78,6%, 77,3%, 75%, соответственно) с высокой вероятностью может свидетельствовать о развитии более тяжелых стадий ХБП. (рисунок 4).

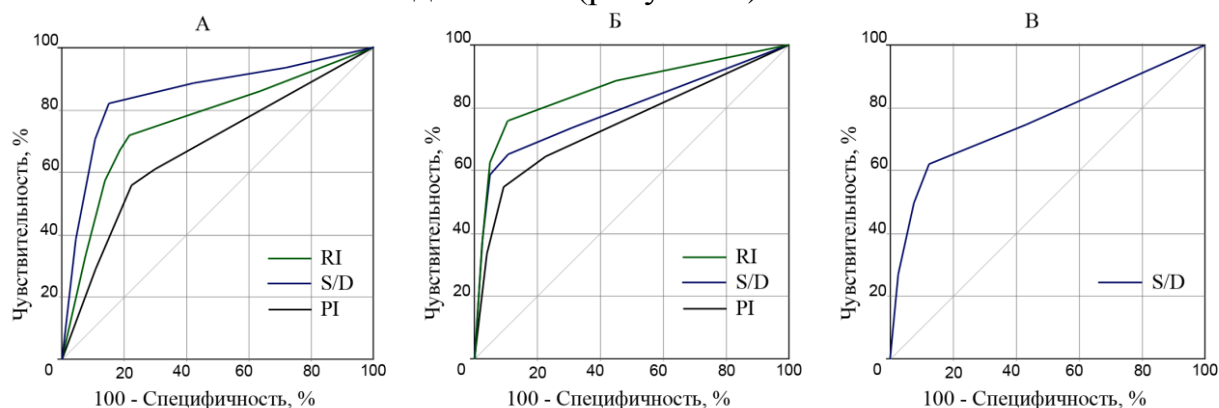


Рисунок 4 – ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогнозирования наличия признаков ХБП С3-4 А2-3: А – на уровне сегментарной артерии; Б – на уровне междолевой артерии; В – на уровне дуговой артерии

В целом, полученные в ходе анализа данные позволили заключить, что факты повышения уровней почечных индексов выше установленных порогов являются дополнительными ультразвуковыми критериями поражения почек. Таким образом, нами установлено, что исследование ренального кровотока на уровне правой сегментарной и дуговой артериях может использоваться для неинвазивной диагностики и оценки поражения почек у больных СД 2 типа.

Факторы, ассоциированные с внутривисочной гемодинамикой, у больных сахарным диабетом 2 типа

В ходе диссертационного исследования решалась задача изучения направленности и тесноты взаимосвязей между доплерографическими параметрами, характеризующими состояние внутривисочной гемодинамики, и исследуемыми клинико-лабораторными показателями.

Полученные нами в ходе корреляционного анализа данные свидетельствуют о том, что нарушение ренального кровотока ассоциировано с клиническими проявлениями повреждения почек (выраженностью альбуминурии, ренальной дисфункцией, артериальной гипертензией), кроме того, с возрастом, длительностью заболевания, ИМТ и показателями липидного обмена. Однако, по результатам множественного регрессионного анализа среди указанных показателей лишь маркеры почечной функции могут оказывать значимое влияние на изменение ренального кровотока у больных СД 2 типа (таблица 1).

Таблица 1 – Вклады предикторов индекса резистентности правой дуговой артерии в изменение внутривисочной гемодинамики у больных СД 2 типа

Предиктор	Стандартизованный коэффициент и уровень его надежности			Доля вклада в изменение отклика, %
	β	95 % ДИ	p	
Возраст	0,008	0,012-0,247	0,223	0,9
Длительность СД	0,005	0,008-0,125	0,076	0,5
ИМТ	0,001	0,0002-0,004	0,179	0,1
ХС	0,007	0,034-0,081	0,062	0,8
HbA1c	0,008	0,056-0,071	0,056	0,9
Креатинин крови	0,034	0,034-0,042	<0,001	3,6
СКФ (СКД-EPI _{Cr})	0,047	0,012-0,046	<0,001	5,0
Альбуминурия	0,013	0,012-0,013	0,041	1,4
А/Кр соотношение	0,087	0,002-0,014	<0,001	9,3
Цистатин С крови	0,268	0,034-0,121	0,001	28,7
СКФ (СКД-EPI _{Cys})	0,106	0,005-0,007	<0,001	11,4
β_2 -микроглобулин мочи	0,349	0,220-0,256	<0,001	37,4

Примечание: β – стандартизованное значение коэффициентов (b) при предикторе в потенциальной регрессионной модели

В связи с вышеперечисленным доплерографическое сканирование следует рассматривать как метод неинвазивного мониторингирования начальных стадий хронического повреждения почек. Кроме того, выявленные диагностические показатели УЗДС позволили разработать регрессионную математическую модель оценки и прогнозирования риска ХБП при СД 2 типа.

Моделирование и прогнозирование хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа

В основу разработки решающего правила был положен принцип классификации объектов по их характеристикам:

- категория I – больные СД 2 типа, у которых по данным рутинных методов исследования и уровням биомаркеров определялись почечные параметры в пределах референтных значений.
- категория II – пациенты с СД 2 типа, у которых по данным рутинных методов исследования признаков повреждения почек выявлено не было. Однако, определялись СКФ, рассчитанной по СКD-EPI_{Cys}, ниже 60 мл/мин/1,73м² и уровень экскреции β₂-микроглобулина с мочой выше 0,3 мкг/л.
- категория III – больные СД 2 типа, у которых определялись СКФ, рассчитанная по СКD-EPI_{Cr}, ниже 60 мл/мин/1,73м² и уровень А/Кр соотношения выше 3 мг/ммоль.

Для построения линейной классификационной функции (ЛКФ) привлекались наиболее информативные доплерографические показатели, выявленные на предыдущих этапах исследования и содержащиеся в матрице наблюдений обучающей выборки. Целесообразность их включения в модель оценивалась пошаговым способом по F-критерию Фишера: чем больше межгрупповая дисперсия параметра и меньше внутригрупповая, тем выше его диагностическая ценность для модели. В результате пошагового включения в модель вошли четыре показателя:

- RI и PI на уровне сегментарной артерии;
- S/D на уровне междолевой артерии;
- RI на уровне дуговой артерии.

Эмпирические соотношения для ЛКФ имеют следующий вид:

$$ЛКФ_k = b_0 + b_1 \cdot RI_{(CA)} + b_2 \cdot PI_{(CA)} + b_3 \cdot S/D_{(MA)} + b_4 \cdot RI_{(ДА)}, \quad k = \overline{1, 3}, \quad (1)$$

где b_0 – свободный член (константа);

b_1, b_2, b_3, b_4 – коэффициенты при переменных (показателях);

k – порядковый номер ЛКФ (он же номер категории больных).

В качестве критерия распознавания категории (определения отсутствия ХБП, развития начальных или продвинутых стадий ХБП) у обследованного пациента должно применяться стандартное условие: пациента относят к той категории, для которой ЛКФ имеет наибольшее из трех рассчитанных значений (рисунок 5).

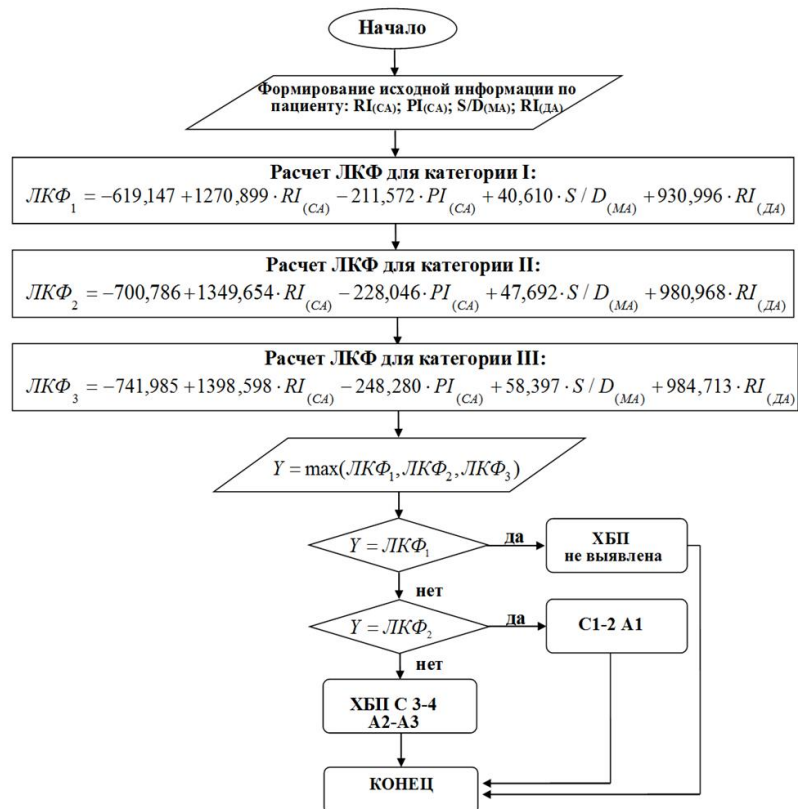


Рисунок 5 – Блок схема решающего правила для прогнозирования категории ХБП у больных СД 2 типа

Удовлетворительное качество модели подтверждалось приемлемым значением λ -Уилкса (0,18), достаточным уровнем значимости по F-критерию ($F = 15,805$ при $p < 0,001$) и общей диагностической значимостью для оценки/прогнозирования риска развития начальных или продвинутых стадий ХБП у пациентов.

Прогностическая значимость доплерографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Изучение прогностической значимости характеристик ренального кровотока представляло собой дополнительное направление исследования.

С этой целью был проведен ретроспективный анализ показателей 60 пациентов с СД 2 типа, которым в 2002-2003 гг. проводилось доплерографическое исследование сосудов почек, включая уровень сегментарной артерии. Кроме того, у обследованных пациентов на начальном этапе и через 18 лет после первичного обследования были определены: уровень креатинина в сыворотке крови, СКФ, рассчитанная по формуле $СКД-EPI_{Cr}$, и альбуминурия. Почечный и кардиальный исходы определяли в 2021 г. путем телефонного опроса, знакомства с медицинской документацией больного, лабораторного и инструментального обследования. Полученные результаты оценивали с помощью метода Каплана-Мейера с применением лонг-ранг теста. За достижение комбинированной конечной точки принимали смерть пациента вследствие сердечно-сосудистых осложнений, удвоение креатинина в сыворотке

крови по сравнению с исходным уровнем, развитие альбуминурии АЗ и ХБП 5 стадии.

На предыдущих этапах исследования были выявлены статистически значимые различия по характеристикам ренального кровотока на уровне правой сегментарной артерии между группами пациентов, страдающих СД 2 типа, без признаков повреждения почек и пациентов с одним и/или двумя паттернами ХБП. В ходе ROC-анализа были установлены целевые значения S/D более 3,1, RI более 0,70 и PI более 1,35, свидетельствующие о наличии признаков ХБП, выявляемой рутинными методами

Для исследования выживаемости пациенты были дифференцированы на группы в зависимости от пороговых значений почечных индексов на момент первоначального доплерографического обследования. Первую группу составили 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин) с СД 2 типа в возрасте от 40 до 57 лет, у которых исходно определялись нормальные уровни показателей внутривисцерального сосудистого сопротивления. Во 2-ю группу вошли 28 пациентов (16 мужчин и 12 женщин) с СД 2 типа в возрасте от 43 до 59 лет с повышенными значениями индексов резистентности. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, состоянию углеводного и липидного обменов, показателям центральной гемодинамики, характеру проводимой терапии и не имели инфекции мочевыводящих путей.

Анализ выживаемости позволил определить роль отдельных гемодинамических маркеров и оценить суммарный риск. Так, повышение уровня RI выше 0,7 значимо увеличивало риск неблагоприятного прогноза по сравнению с группой, у которой RI определялся меньше 0,7 (рисунок 6 (А)). Процент больных с исходами комбинированной конечной точки чаще определялся в группе с повышенным RI и составил 86,4 % vs 27,8 %, соответственно, при $p=0,001$. Подобная картина была выявлена по показателям PI и S/D. Высокие значения $PI \geq 1,35$ и $S/D \geq 3,1$ (рисунок 6 (Б, В)) значимо повышали риск неблагоприятного исхода. Последний параметр чаще определялся в группе больных с повышенным PI и составил 73,8 % vs 33,2 %, соответственно, при $p=0,004$ и с повышенным S/D – 71,4 % vs 31 %, соответственно, при $p=0,001$.

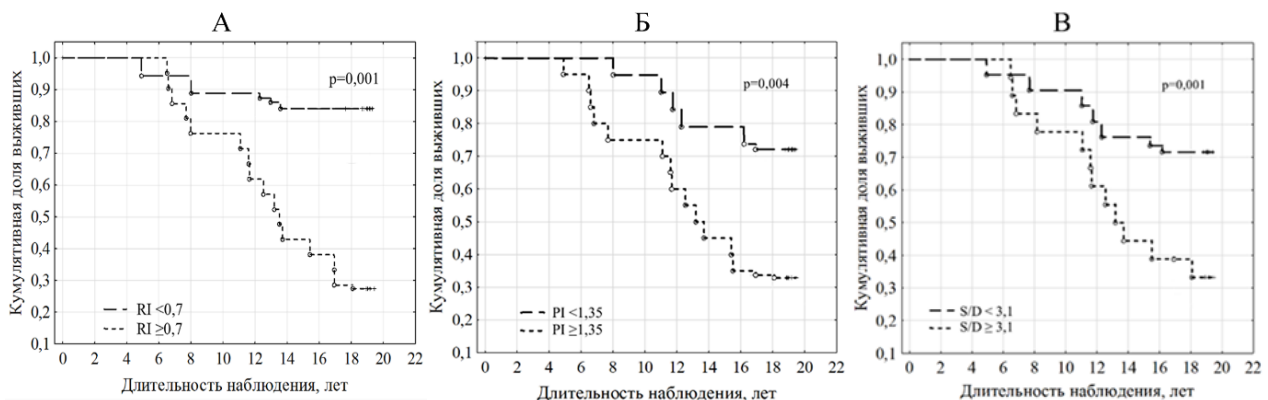


Рисунок 6 – Оценка выживаемости больных СД 2 типа в зависимости от уровня: А – RI; Б – PI; В – S/D

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение внутривисочечной гемодинамики является предиктором неблагоприятного исхода у больных СД 2 типа. Для оптимизации прогноза и своевременного начала нефропротекции у пациентов с СД 2 типа необходима ранняя диагностика структурно-функционального повреждения почек, включающая, в том числе, и доплерографическое исследование ренального кровотока.

Алгоритм диагностики хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Учитывая высокий риск повреждения почек у больных СД и необходимость своевременного начала нефропротективной терапии предложен алгоритм действий врача для диагностики стадий ХБП. При этом учитывался существующий алгоритм и собственные данные, включающие проведение доплерографического исследования внутривисочечной гемодинамики с измерением S/D, RI и PI на уровне сегментарной и дуговой артериях.

При проведении стандартного обследования структурно-функционального состояния почек у больных СД 2 типа всем пациентам рекомендовано выполнение доплерографического исследования с целью визуализации и оценки ренального кровотока для определения ранних изменений и дальнейшего прогноза ХБП. С учетом вышесказанного предложен следующий алгоритм диагностики ХБП, в том числе доклинической стадии (рисунок 7):

1. Пациенту, страдающему СД 2 типа оценить СКФ ($СКД-ЕРІ_{Cr}$) и скорость экскреции альбумина (СЭА) с мочой за сутки или А/Кр соотношение.
2. При наличии одного и/или двух паттернов ХБП оценить по данным доплерографии состояние внутривисочечной гемодинамики для исключения стеноза (тромбоза) ренальных артерий, тромбоза почечных вен, артериолосклероза. Продолжить вести пациента согласно существующим рекомендациям с выполнением контрольного доплерографического сканирования 1 раз в год.
3. При отсутствии признаков повреждения почек по данным рутинных методов обследования – оценить состояние внутривисочечного кровотока с определением RI, PI и S/D на уровне сегментарной и дуговой артериях одной из почек.
4. Повышение пороговых значений S/D более 2,8; RI более 0,68 и PI более 1,28 на уровне сегментарной артерии, а также S/D более 2,6; RI более 0,66 и/или PI более 1,21 на уровне дуговой артерии является доплерографическими критериями начальных стадий ХБП, не выявляемых рутинными методами.
5. Для подтверждения выявленных доплерографией почечных нарушений необходимо провести исследование биомаркеров (рассчитать СКФ по формуле $СКД-ЕРІ_{Cr}$, определить уровень β_2 -микроглобулина мочи, нефринурину, подоцинурию и др.).
6. При недоступности исследования биомаркеров, альтернативой является динамическое наблюдение данной категории больных с определением СКФ ($СКД-ЕРІ_{Cr}$) и СЭА с мочой за сутки или А/Кр соотношения 1 раз в 3 месяца.

7. При отсутствии повышенных пороговых значений почечных индексов – продолжить вести пациента согласно существующим рекомендациям с выполнением контрольного доплерографического сканирования 1 раз в год.

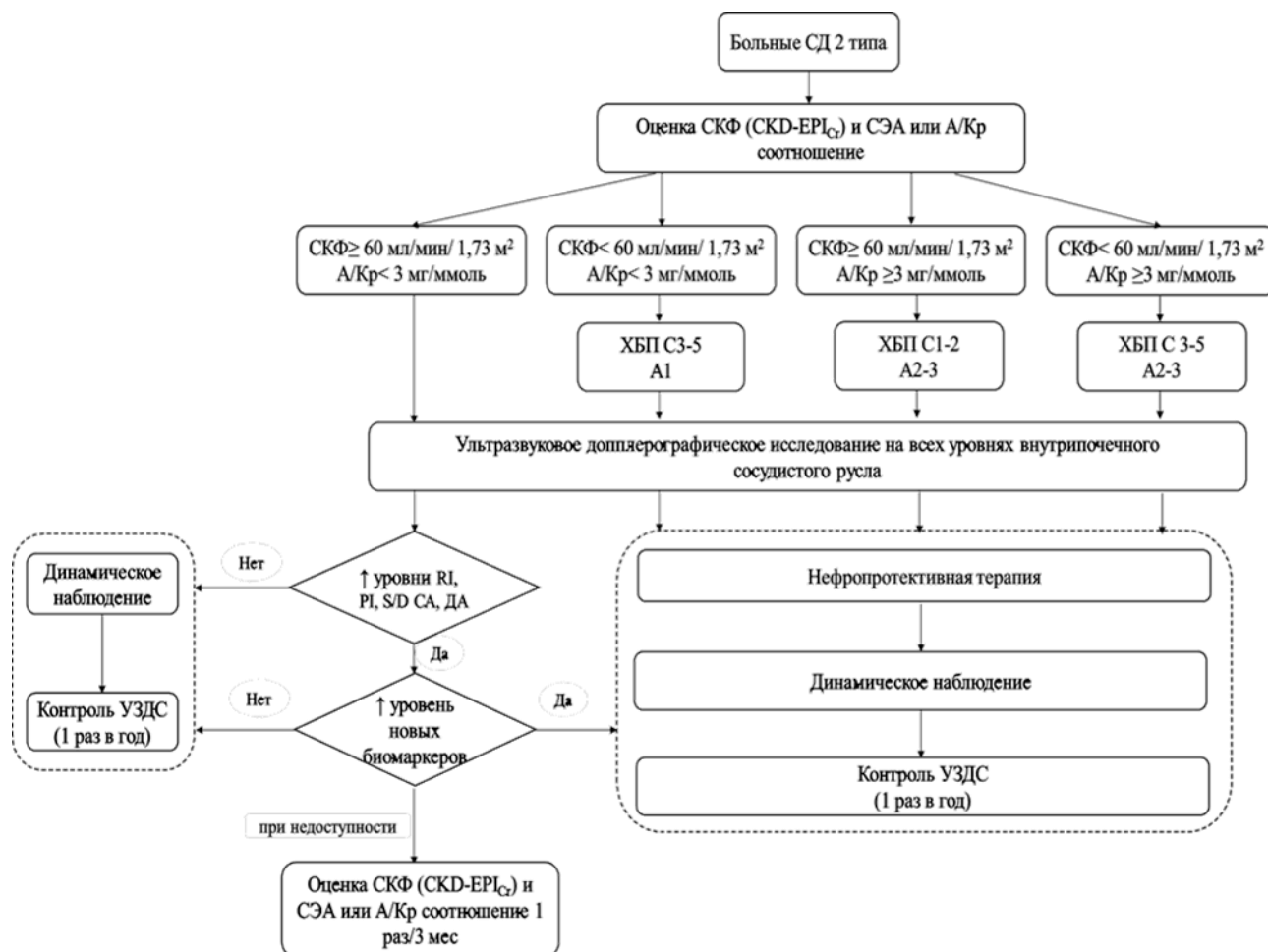


Рисунок 7 – Алгоритм диагностики ХБП у больных СД 2 типа

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка изменений показателей внутривисочечной гемодинамики, лежащих в основе развития и прогрессирования ХБП, и часто предшествующих клинической манифестации заболевания, представляет большой интерес. Широко применяемыми маркерами оценки структурно-функционального состояния почек в настоящее время остаются СКФ, рассчитанная по креатинину сыворотки крови, и уровень экскреции альбумина с мочой. При этом данные диагностические тесты зависят от целого ряда факторов и «пропускают» начальные структурные изменения в почках.

Альтернативным методом диагностики и оценки прогрессирования ХБП может служить ультразвуковая доплерография. Однако, в работах, в которых исследовали роль доплерографических показателей в диагностике ХБП остается немало спорных аспектов и зачастую они носят противоречивый характер.

Результаты проведенного нами исследования, демонстрируют высокую частоту встречаемости гемодинамических нарушений при всех стадиях ХБП, в том числе и у лиц без клинических признаков повреждения почек. В результате

сопоставления ультразвуковых параметров ренального кровотока с перспективными биомаркерами установлена группа больных с начальными стадиями ХБП, не выявляющаяся традиционными методами диагностики. В ходе исследования определены наиболее информативные доплерографические параметры (S/D, RI, PI) в плане диагностики ХБП, для которых установлены допустимые верхние пороговые значения на уровне правой сегментарной и дуговой артериях.

В рамках проведенного исследования выполнен анализ вклада в изменение внутривисочечной гемодинамики экстраренальных и ренальных факторов, из которых влияние последних явился определяющим. На основании указанных взаимосвязей разработана математическая модель оценки и прогнозирования риска ХБП, в том числе начальных стадий, не определяемых рутинными методами.

В рамках выполненной работы установлено, что нарушение ренального кровотока служит предиктором прогрессирования ренальной, сердечно-сосудистой патологии и повышенной общей смертности при СД 2 типа. Разработан алгоритм диагностики ХБП у больных СД 2 типа с определением предложенных доплерографических параметров, который может значительно облегчить клиницисту задачу оценки структурно-функционального состояния почек.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что доплерографические показатели могут применяться в реальной клинической практике в качестве дополнительных диагностических критериев ХБП.

ВЫВОДЫ

1. При сахарном диабете 2 типа наиболее информативными доплерографическими маркерами диагностики начальных стадий хронической болезни почек являются показатели внутривисочечного сосудистого сопротивления (S/D, RI и PI), измеренные на уровне сегментарной и дуговой артериях, а для подтверждения прогрессирования хронической болезни почек данные показатели информативны при исследовании на уровне сегментарной артерии.

2. Среди изученных факторов риска и прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наибольшее влияние на изменение внутривисочечной гемодинамики оказывают маркеры ренального повреждения – увеличение содержания в сыворотке крови цистатина С и креатинина, повышение альбумин/креатининового соотношения и β_2 -микроглобулина мочи и снижение скорости клубочковой фильтрации.

3. Ряд доплерографических параметров (RI и PI на уровне сегментарной артерии; S/D на уровне междолевой артерии; RI на уровне дуговой артерии) позволяют разработать модель, которая с высокой диагностической точностью (88,9 %) и надежностью оценивает отсутствие, наличие начальных и клинических стадий хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа.

4. Повышенные значения RI, PI и S/D на уровне правой сегментарной артерии являются значимыми факторами риска прогрессирования ренальной, сердечно-сосудистой патологии и повышенной общей смертности при сахарном диабете 2 типа в ближайшие два десятилетия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Превышение S/D более 2,8; RI более 0,68 и PI более 1,28 на уровне сегментарной артерии и/или S/D более 2,6; RI более 0,66 и PI более 1,21 на уровне дуговой артерии являются доплерографическими критериями начальных стадий хронической болезни почек даже при наличии референтных значений экскреции альбумина с мочой и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по уровню эндогенного креатинина.

2. Превышение пороговых значений S/D более 3,1; RI более 0,70; PI более 1,35 на уровне правой сегментарной артерии является доплерографическими критериями прогрессирования заболевания и развитии хронической болезни почек С3-4 А2-3.

3. Для оценки и прогнозирования риска хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа рекомендуется расчет значений трех линейных классификационных уравнений, из которых необходимо выбрать наибольшее:

$$\text{ЛКФ-1} = -619,147 + 1270,899 \cdot \text{RI}_{(CA)} - 211,572 \cdot \text{PI}_{(CA)} + 40,610 \cdot \text{S/D}_{(MA)} + 930,996 \cdot \text{RI}_{(ДА)};$$

$$\text{ЛКФ-2} = -700,786 + 1349,654 \cdot \text{RI}_{(CA)} - 228,046 \cdot \text{PI}_{(CA)} + 47,692 \cdot \text{S/D}_{(MA)} + 980,968 \cdot \text{RI}_{(ДА)};$$

$$\text{ЛКФ-3} = -741,985 + 1398,598 \cdot \text{RI}_{(CA)} - 248,280 \cdot \text{PI}_{(CA)} + 58,397 \cdot \text{S/D}_{(MA)} + 984,713 \cdot \text{RI}_{(ДА)},$$

где ЛКФ – линейная классификационная функция;

RI – индекс резистентности;

PI – индекс пульсационности;

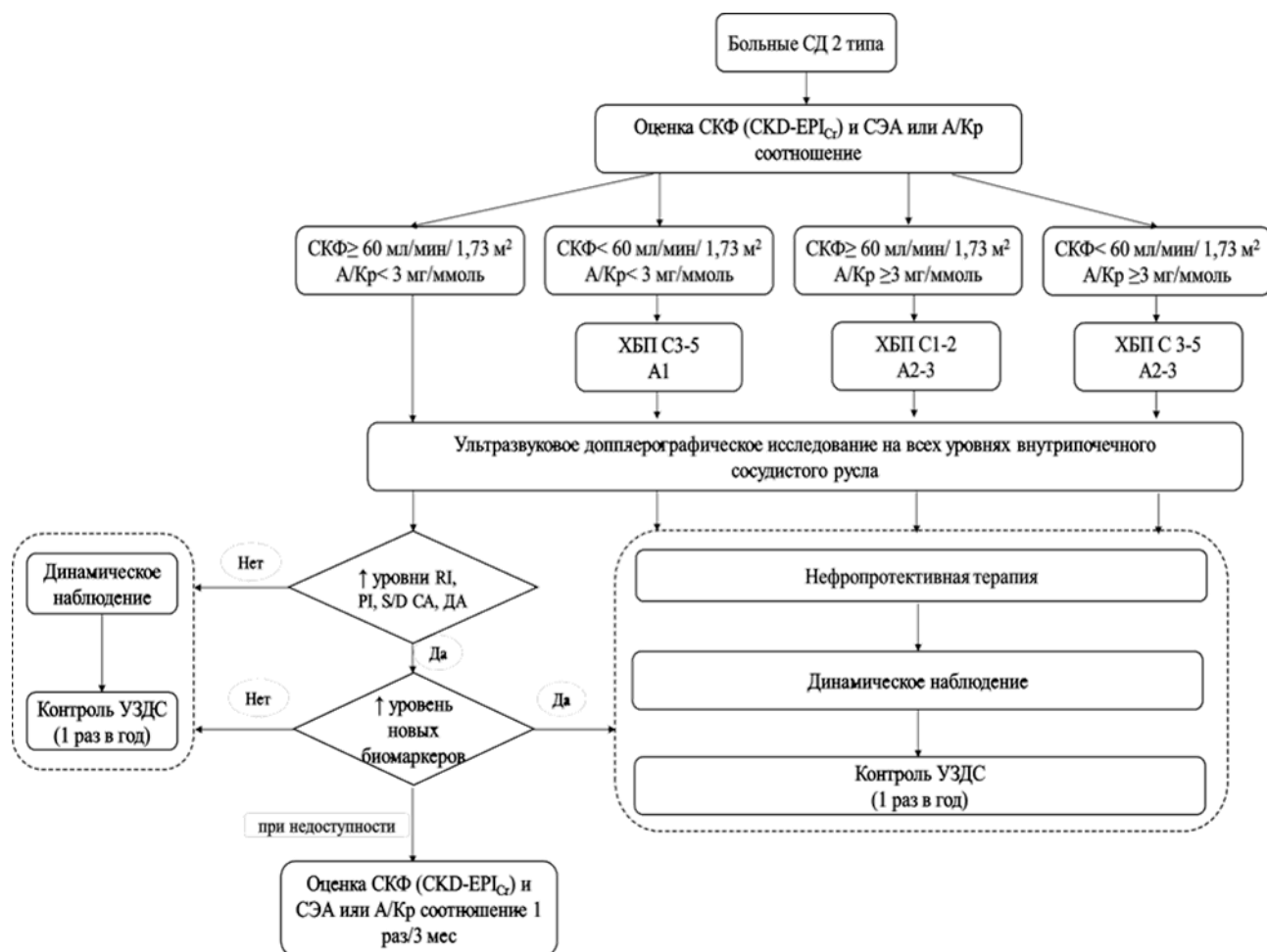
S/D – систоло-диастолическое соотношение;

CA – сегментарная артерия;

MA – междолевая артерия;

ДА – дуговая артерия.

4. Диагностику начальных стадий и оценку тяжести течения хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа осуществлять на основе следующего алгоритма:



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нагибович, О.А. Особенности внутрипочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / О.А. Нагибович, Д.А. Шпилова, Н.А. Щукина // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 352–358.
2. Нагибович, О.А. Возможности доплерографии в диагностике функционального почечного резерва / О.А. Нагибович, Д.А. Шпилова // Medline.ru. – 2018. – Т. 19, № 4 – С. 682–692.
3. Нагибович, О.А. Эндотелиальная дисфункция и внутрипочечная гемодинамика у больных сахарным диабетом 2 типа / О.А. Нагибович, Д.А. Шпилова // Материалы Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Боткинские чтения». – СПб. : Человек и его здоровье, 2019. – С. 175–176.
4. Нагибович, О.А. Внутрипочечное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом с нормальной экскрецией альбумина / О.А. Нагибович, Д.А. Шпилова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, прил. № 1. – С. 85–86.
5. Латышева, А.Я. Особенности ренального кровотока у лиц без нарушений углеводного обмена / А.Я. Латышева, Д.А. Шпилова // Материалы науч.-практ. конф. молодых ученых «Неменовские чтения», посвященной 90-летию кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб. : РИП-СПб, 2019 – С. 39–40.

6. Шипилова, Д.А. Ренальные доплерографические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / Д.А. Шипилова, О.А. Нагибович, Н.А. Щукина // Материалы науч.-практ. конф. молодых ученых «Неменовские чтения», посвященной 90-летию кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова – СПб. : РИП-СПб, 2019 – С. 74–75.
7. Нагибович, О.А. Возможности молекулярного исследования в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова // Сб. статей II Всерос. науч.-техн. конф. «Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии»» – Анапа : Военный инновационный технополис «ЭРА», 2020. – С. 168–179.
- 8. Нагибович, О.А. Проблемы количественной оценки экскреторной функции почек на основе креатинина / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова, Н.А. Щукина, А.Е. Трандина // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 102–109.**
9. Шипилова, Д.А. Факторы риска ухудшения функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Шипилова, О.А. Нагибович // Материалы Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Боткинские чтения». – СПб. : Человек и его здоровье, 2020. – С. 309.
10. Нагибович, О.А. Использование индекса резистивности для оценки уровня экскреции альбумина с мочой у больных сахарным диабетом 2 типа / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова // Материалы Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Боткинские чтения». – СПб. : Человек и его здоровье, 2020. – С. 194–195.
11. Шипилова, Д.А. Возраст и ренальная гемодинамика у больных сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Шипилова, О.А. Нагибович // Материалы Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Мечниковские чтения-2020». – СПб. : Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова, 2020. – С. 322–323.
12. Шипилова, Д.А. Масса тела и ренальная гемодинамика у больных сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Шипилова, О.А. Нагибович // Материалы Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Мечниковские чтения-2020». – СПб. : Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. – С. 324.
- 13. Шипилова, Д.А. Возможности доплерографии в оценке внутривисцеральной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / Д.А. Шипилова, О.А. Нагибович, Н.А. Щукина // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2020. – Т. 71, № 3. – С. 99–102.**
14. Нагибович, О.А. Диагностическое значение цистатина С в оценке хронического повреждения почек у больных сахарным диабетом 2 типа / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова // Изв. Рос. Воен.-мед. акад. – 2020. – Т. 29, № S3-3. – С. 142–146.
15. Шипилова, Д.А. Диагностическое значение β_2 -микроглобулина в оценке хронического повреждения почек у больных сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Шипилова, О.А. Нагибович // Изв. Рос. Воен.-мед. акад. – 2020. – Т. 29, № S3-3. – С. 240–243.

16. Shipilova, D.A. Renal impairment risk factors in patients with type 2 diabetes / D.A. Shipilova, O.A. Nagibovich // Data Analytics and Management in Data Intensive Domains. Extended Abstracts of the XXII International Conference DAMDID. – Voronezh, 2020. – P. 131–134.
17. Шипилова, Д.А. Дисфункция эндотелия и хроническая болезнь почек при сахарном диабете / Д.А. Шипилова, О.А. Нагибович // Изв. Рос. Воен.-мед. акад. – 2021. – Т. 40, № S1. – С. 193–195.
18. Нагибович, О.А. Применение $\beta 2$ -микроглобулина в качестве маркера хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова // Материалы Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Боткинские чтения». – СПб. : Человек и его здоровье, 2021. – С. 196–197.
19. Нагибович, О.А. Состояние внутривисочной гемодинамики при проведении пробы с белковой нагрузкой при сахарном диабете 2 типа / О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова, Г.П. Нагибович // Материалы Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Боткинские чтения». – СПб. : Человек и его здоровье, 2021. – С. 197.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А/Кр – альбумин/креатининовое соотношение;
 ДА – дуговая артерия;
 ИМТ – индекс массы тела;
 ЛКФ – линейная классификационная функция;
 СД – сахарный диабет;
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
 ПА – почечная артерия;
 СА – сегментарная артерия;
 ТГ – триглицериды;
 УЗДС – ультразвуковое доплерографическое сканирование;
 ХБП – хроническая болезнь почек;
 ХС – холестерин;
 СКD-EPI_{Cr} – уравнение СКD-EPI, основанное на уровне креатинина сыворотки крови;
 СКD-EPI_{Cr-cys} – уравнение СКD-EPI, рассчитанное по уровню креатинина и цистатина С крови;
 СКD-EPI_{cys} – уравнение СКD-EPI, рассчитанное по уровню цистатина С крови;
 NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin);
 NAG – N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (N-acetyl-b-D-glucosaminidase);
 PI – индекс пульсационности;
 RI – индекс резистентности;
 S/D – систоло-диастолическое соотношение;
 TAMX – средняя скорость кровотока по времени
 V_{max} – максимальная скорость кровотока в систолу;
 V_{min} – минимальная скорость кровотока в диастолу.