

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШИПИЛОВА

Дарья Алексеевна

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

3.1.18 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент

Нагибович Олег Александрович

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Анатомо-физиологические особенности внутривисочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом	14
1.2 Вопросы диагностики хронической болезни почек у больных..... сахарным диабетом	18
1.2.1 Рутинные лабораторные методы диагностики хронической болезни почек у больных сахарным диабетом	18
1.2.2 Диагностическое значение цистатина С и β_2 -микроглобулина в оценке хронического повреждения почек у больных сахарным диабетом	24
1.3 Возможности доплерографии в ранней диагностике хронического повреждения почек у больных сахарным диабетом.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов	42
2.2 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика обследованного контингента	45
2.3 Методы исследования.....	49
2.3.1 Основные клинико-лабораторные показатели.....	49
2.3.2 Специальные лабораторные методы исследования	50
2.3.3 Ультразвуковое доплерографическое исследование	53
2.3.4 Методы статистической обработки результатов исследования.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	57
3.1 Особенности внутривисочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от структурно-функционального состояния почек	57
3.1.1 Состояние ренального кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек в зависимости от нарушений, выявленных с помощью традиционных маркеров	57

3.1.2 Особенности внутрпочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня новых биомаркеров.....	67
3.2 Возможности доплерографии в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа.....	72
3.3. Факторы, ассоциированные с внутрпочечной гемодинамикой, у больных сахарным диабетом 2 типа	78
3.4 Моделирование и прогнозирование хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа	87
3.5. Прогностическая значимость доплерографии у больных сахарным диабетом 2 типа	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ А	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире прогрессивно возрастает [46]. Увеличение продолжительности жизни пациентов, страдающих СД, сказалось на структуре их смертности [67]. Первые позиции в структуре причин смерти у больных СД стали занимать поздние сосудистые осложнения, среди которых хроническая болезнь почек (ХБП) является ведущим микрососудистым осложнением [46]. 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 [69].

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 [52]. 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 [141]. Так, в некоторых работах [61, 64] авторы показывают, что эти диагностические тесты имеют определённые ограничения и зависят от ряда факторов. Кроме того, по утверждению группы исследователей [5] 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 [10, 25, 63, 100] 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 [5].

В качестве альтернативного метода ранней диагностики и оценки прогрессирования хронического повреждения почек может использоваться ультразвуковая доплерография [139]. 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) внутрипочечного кровотока применяется при разных нефрологических заболеваниях.

Клиницисты значительное внимание уделяют вопросу дифференциальной диагностики острого повреждения почек (ОПП) с другими ренальными заболеваниями с использованием доплерографических параметров [49, 135]. В ряде исследований приведены данные о возможности использования показателей внутрипочечной гемодинамики в диагностике хронического гломерулонефрита и пиелонефрита, ассоциированных с артериальной гипертензией [9, 77, 118].

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 [6, 7] или, наоборот, при распределении пациентов в зависимости от значения СКФ не принималась во внимание категория альбуминурии [13]. 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 [23, 192] и ограничивались оценкой только лишь индекса резистентности (RI) [137, 166]. 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 [27, 44]. Исследования, посвященные 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 [194, 144]. 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 [194]. В работе Н. Tai et al. (2019) в качестве конечной точки рассматривали только уровень экскреции альбумина с мочой [144]. В доступной литературе исследования, изучавшие доплерографические показатели в качестве факторов риска ухудшения не только функции почек, но и развития сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того,

повышенной летальности 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 внутрипочечной 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-сосудистых 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 внутрпочечной 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 внутрпочечной гемодинамики.

Впервые изучена и оценена прогностическая способность доплерографических показателей у пациентов, страдающих СД 2 типа. Показано, что нарушение внутрпочечной 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. Допплерографическое исследование позволяет установить группу больных с доклиническими стадиями ХБП, которые не выявляются рутинными методами

диагностики. Определены допустимые верхние пороговые значения индексов внутривисочного 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 диссертационном исследовании 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 наблюдательного 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.

Развернутая характеристика обследованных групп пациентов и математико-статистические методы изложены в главе «Материал и методы».

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. Допплерографические 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.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

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.

Апробация результатов исследования

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.).

Публикации

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

Внедрение результатов работы

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.

Личное участие автора

Автор самостоятельно проводила физикальное обследование, выполняла комплексное ультразвуковое сканирование почек, в том числе и доплерографию внутривисочечных 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, осуществлен математико-статистический анализ первичного материала, произведено обобщение полученных результатов, подготовлены материалы к публикациям. По результатам исследования сформулированы выводы и представлены практические рекомендации.

Структура и объем работы

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.

Автор выражает глубокую признательность начальнику Научно-исследовательского центра (НИЦ) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова д.м.н. доценту О.А. Нагибовичу за предоставление темы исследования и помощи в организации работы, научному сотруднику научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) (исследования процессов взаимодействия человека и техники) научно-исследовательского отдела (НИО) (обитаемости) НИЦ Н.А. Щукиной за консультирование при математико-статистической обработке имеющихся данных, старшему научному сотруднику НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) НИЦ к.б.н. А.В. Болехан, младшему научному сотруднику НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) НИЦ к.б.н. Л.Г. Аржавкиной, осуществлявших исследование биомаркеров.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анатомо-физиологические особенности внутривисочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом

Одним из важнейших участков системы кровообращения служит внутривисочечная гемодинамика. От состояния ренального кровотока непосредственно зависят возможности почек по выполнению многообразных функций [37].

Проблема оценки сосудистых расстройств при развитии хронического ренального повреждения начала интересовать клиницистов еще в девяностых годах прошлого столетия [160]. При этом с внедрением доплерографического сканирования в клиническую практику стало возможным визуализировать общую картину почечного кровотока. Тогда же появились первые сообщения об изменениях артериального доплеровского спектра у больных СД [104, 112].

В настоящее время актуальность исследования структурных и функциональных характеристик ренальных сосудов значительно возросла. Это обусловлено распространенностью СД 2 типа в современной популяции, а также необходимостью раннего выявления начальных стадий ХБП и своевременного начала нефропротекции [69].

С целью понимания механизмов развития нарушений внутривисочечной гемодинамики следует знать анатомо-физиологические особенности ренального кровотока и роль факторов, вызывающих его изменение у больных СД.

По сведениям А.К. Гайтона и Д.Э. Холла (2008): «...кровообеспечение почек по сравнению с другими органами крайне высокое... Целью такого чрезмерного кровотока является снабжение клубочков большим количеством плазмы, в результате фильтрации, которой создается регуляция объема жидких сред и концентрации растворенных в ней веществ...» [12, с. 354, 355]. Внутривисочечная гемодинамика определяет адекватную работу не только клубочков, но и канальцевого аппарата почек.

Как правило, к каждой почке непосредственно от аорты подходит одна артерия. В области ворот она проникает вглубь почки, постепенно ветвится и формирует сегментарные, междольковые, дуговые, междольковые артерии, а также афферентные артериолы, которые внутри клубочка распадаются на сеть капилляров [18]. В последних происходит фильтрация больших объемов крови и начинается образование первичной мочи [155]. Дистальные концы капилляров собираясь вместе, формируют эфферентную артериолу, которая служит началом вторичной капиллярной сети и оплетает канальца [12]. Схема строения артериальной сосудистой сети почек представлена на рисунке 1 [18].

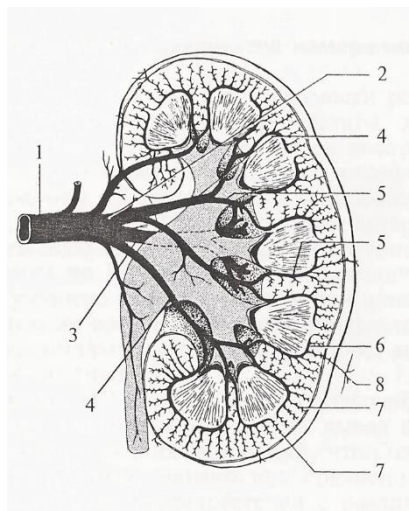


Рисунок 1 – Схема строения артериальной сосудистой сети почек (адаптировано из: Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии. С.В. Капустин, Р. Оуен, С.И. Пиманов, 2017) [18]

1 – ствол почечной артерии; 2 – задняя ветвь; 3 – передняя ветвь; 4 – сегментарные ветви; 5 – междольковые ветви; 6 – дуговые артерии; 7 – междольковые артерии; 8 – перфорантные артерии

В работе Л.А. Полещук (2006) представлена микроциркуляторная характеристика внутрипочечной гемодинамики, при этом в норме основная доля ренального кровотока приходится на наружную часть – корковый слой. На долю юкстамедуллярной системы приходится около 10-15% крови, протекающей через почки [37]. Следует отметить, что в мозговом веществе присутствуют

многочисленные артерио-венозные соединения [12]. При развитии патологического процесса кровь проходит по ним, минуя клубочки и отводится в венозное сосудистое русло, при этом кровоснабжение в клубочках коркового вещества снижается или прекращается [20]. Все эти изменения приводят к расстройству кровоснабжения извитых канальцев, которое влечет за собой гипоксию паренхимы почек и развитие ХБП.

Известно, что в регуляции ренального кровотока участвуют ренин-ангиотензиновая, простагландиновая, калликриин-кининовая системы, а также симпатический отдел автономной нервной системы, вазопрессин и местные внутривисочечные механизмы [37, 151]. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали вклад ренин-ангиотензиновой системы в развитие сосудистых осложнений при СД [56], при этом ангиотензину II в регуляции ренального кровотока отводится решающая роль.

В работе М.В. Шестаковой и И.И. Дедова (2009) показано, что изменение ренального кровоснабжения в связи с повышением внутривисочерулярной гипертензии и гиперфилтратии является одним из механизмов развития и ухудшения функции почек у больных СД [64]. При этом давление внутри клубочков контролируется системой гормонов и тонусом приносящих и выносящих сосудов [64]. В физиологических условиях диаметр афферентной артериолы примерно в два раза больше, чем диаметр выносящего сосуда, что в свою очередь обеспечивает нормальное гидростатическое давление внутри клубочка [37, 41]. У больных СД в условиях гипергликемии тонус приносящей артериолы снижается, она расширяется и утрачивает свою способность сужаться при влиянии различных стимулов. При этом эфферентная артериола находится в состоянии относительного спазма в связи с воздействием на нее почечного ангиотензина II, в результате чего происходит развитие внутривисочерулярной гипертензии [64]. Одновременно нарушается проницаемость базальных мембран клубочковых капилляров и повышается инфильтрация мезангия белками плазмы, что со временем способствует развитию склерозирования клубочков [37]. При этом в ряде исследований было представлено, что ангиотензин II оказывает влияние

непосредственно на почечные канальца, вызывая гипертрофию их клеток [64]. Клинически эти изменения проявляются альбуминурией и снижением фильтрационной способности почек.

На практике определение градиента внутригломерулярного гидростатического давления представляется возможным опосредованно с помощью фильтрационной фракции и/или функционального почечного резерва (ФПР) [82, 156, 191]. Состояние внутриклубочковой гипертензии характеризуется повышением показателя фильтрационной фракции более 22% и снижением ФПР ниже 5% или его отсутствием [64]. Результаты клинических исследований показали, что у больных СД 1 и 2 типов на фоне белковой нагрузки выявляется внутриклубочковая гипертензия за счет снижения ФПР на начальных стадиях ХБП при отсутствии признаков повреждения почек [31, 167, 168, 198].

Системная артериальная гипертензия играет значимую роль в развитии хронического повреждения почек при СД. В работе А.К. Гайтона и Д.Э. Холла (2008) [12] отмечено, что при вариации систолического артериального давления (АД) (в диапазоне от 80 до 170 мм рт. ст.) почки за счет способности к саморегуляции поддерживают кровоток на относительно постоянном уровне. Однако, у больных СД наблюдается нарушение саморегуляции ренального кровотока, вследствие чего высокое гидравлическое давление передается на капиллярную сеть внутри клубочков, усугубляя внутригломерулярную гипертензию [64].

Кроме того, многочисленные исследования показали, что в условиях метаболических нарушений и артериальной гипертензии нарушается функция эндотелиальных клеток, за счет их механического повреждения, что приводит к прогрессированию сосудистой патологии [26, 113, 184].

Таким образом, нарушение внутрипочечной гемодинамики развивается вследствие совокупного влияния целого ряда взаимно отягощающих пусковых факторов. При этом повреждение почек продолжает прогрессировать даже тогда, когда прекращается воздействие начальных причин, вызвавших ренальную патологию.

1.2 Вопросы диагностики хронической болезни почек у больных сахарным диабетом

1.2.1 Рутинные лабораторные методы диагностики хронической болезни почек у больных сахарным диабетом

В настоящее время основными методами оценки структурно-функционального состояния почек у больных СД являются определение СКФ и уровня экскреции альбумина с мочой [15, 136]. Применение этих диагностических тестов в рутинной клинической практике связано с выявлением тесных взаимосвязей между степенью их изменения и выраженностью ренального повреждения, оцененного с помощью морфологического исследования [71, 81, 172]. Кроме того, одновременная оценка основных показателей функционального состояния почек необходима для контроля терапии и определения скорости прогрессирования патологического процесса. Тем не менее, результаты исследований последних лет свидетельствуют о наличии значительных ограничений по использованию данных подходов в диагностике ХБП у больных СД.

Так, альбуминурия по-прежнему рассматривается в качестве чувствительного маркера хронического повреждения почек у больных с СД 1 типа [68]. Однако, у пациентов, страдающих СД 2 типа, интерпретация этого параметра претерпела некоторые изменения. Установлено, что альбуминурия не является специфичным предиктором почечного прогноза при СД 2 типа, а в большей степени свидетельствует о нарушении функционального состояния эндотелия сосудов и является фактором риска кардиоваскулярной патологии [80, 91, 114].

Кроме того, результаты исследований последних лет показали, что экскреция альбумина с мочой не только характеризует проницаемость почечного фильтра, но и степень повреждения всего нефрона, при этом нарушение канальцевой реабсорбции является основным компонентом нарастания альбуминурии [103, 127].

Известно, что проблема клинической оценки структурно-функционального состояния почек решается достаточно давно. Однако, некоторые вопросы остаются дискуссионными. В частности, ведутся споры о том, какой уровень экскреции альбумина с мочой позволяет выявить ранние ренальные изменения с целью своевременного начала нефропротекции и отдаления развития терминальной стадии ХБП [66]. В ряде публикаций было показано, что начальное повышение альбуминурии уже свыше 10 мг в сутки не обеспечивает отсутствие ренального повреждения. У данной категории пациентов могут определяться нарушения, которые практически не отличимы от таковых при альбуминурии А2 [66]. При этом ее прогрессирование до уровня А2 свидетельствует о наличии склероза не менее чем 20–25% нефронов [25].

Следует учитывать, что источниками ошибок при определении экскреции альбумина с мочой могут служить особенности питания (высокобелковая диета), чрезмерная физическая нагрузка, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, лихорадка, наличие инфекции мочевыводящих путей, кетоацидоз [61]. В этой связи измерение альбуминурии необходимо выполнять на фоне нормальной температуры тела и обычной физической активности пациента после устранения мочевой инфекции и кетоацидоза [38]. Кроме того, диагностическое значение экскреции альбумина с мочой ограничивает ее вариабельность, которая может составлять 40% при последовательно выполненных измерениях [63, 103].

В связи с указанными ограничениями, в 2013 г. эксперты по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)) предложили оценивать уровень альбуминурии в суточной моче [136]. Кроме того, методом, на который не оказывает влияние гидратации, является определение альбумин/креатининового соотношения (А/Кр) в утренних порциях мочи [15, 136].

Ранее предполагалось, что у больных СД альбуминурия однозначно взаимосвязана со снижением фильтрационной способности почек. Однако, в данных более поздних исследований было установлено, что уровень экскреции альбумина с мочой не всегда синхронизирован с изменением СКФ [76, 102]. В

частности, R. Vilous (2008) установил, что приблизительно у половины больных СД 2 типа СКФ может быть снижена даже при референтном значении альбумина в моче [76]. Очевидно, что «нормоальбуминурический» вариант ХБП приобретает большую распространённость среди пациентов, страдающих СД 2 типа, при этом доля «альбуминурического» варианта ХБП снижается [22]. Следовательно, можно предположить, что патологическая экскреция альбумина с мочой является патогномичным показателем именно диабетической нефропатии, а «нормоальбуминурический» вариант ХБП требует дальнейшего изучения, включая клинико-морфологические сопоставления.

Таким образом, повышение экскреции альбумина с мочой является одновременно следствием развивающегося хронического повреждения почек и фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее, результаты применения альбуминурии в ранней диагностике начальных стадий ХБП, а также в качестве предиктора почечного прогноза у больных СД 2 типа в настоящее время не однозначны.

Наряду с альбуминурией для первичной оценки дисфункции почек применяется СКФ. Известно, что СКФ является интегральным показателем функции почек и характеризует суммарную фильтрационную способность всех нефронов [8]. Согласно международным рекомендациям KDIGO снижение фильтрационной способности почек менее 60 мл/мин/1,73 м², в течение 3 и более месяцев служит основанием для установления диагноза ХБП даже при отсутствии других параметров почечного повреждения [13, 21]. Указанное пороговое значение свидетельствует о потере 50% фильтрационной способности почек, что может приводить к быстрому прогрессированию ренальной патологии [136].

В настоящее время имеются различные способы измерения фильтрационной функции почек. «Золотым стандартом» ее определения являются методы, связанные с введением экзогенных гломерулотропных веществ, таких как инулин, йодгексол, этилентриаминпентауксусная кислота, меченная ⁵¹Cr (⁵¹Cr – ЭДТА), диэтилентриаминопентаацетат, меченный ^{99m}Tc (^{99m}Tc-ДТПА) и др. [24]. Существенным достоинством данных способов является возможность отказа от

сбора мочи [19]. Однако, техническая сложность, трудоемкость, потребность в специальном оборудовании и возможность побочных эффектов у пациента ограничивают их применение [66, 147]. В этой связи для оценки СКФ наиболее часто применяются эндогенные маркеры, такие как креатинин и/или цистатин С.

В течение длительного времени, в клинической практике, для диагностики фильтрационной способности почек использовали определение уровня креатинина сыворотки крови и его клиренс (проба Реберга-Тареева).

Однако, в ряде исследований было установлено, что содержание креатинина в сыворотке крови долгое время может находиться в пределах референтных значений, за счет сохранных компенсаторных возможностей, при этом фильтрационная способность почек может быть уже существенно снижена [62]. Следует отметить, что на результаты, полученные при использовании креатинина в качестве оценки величины СКФ, могут повлиять некоторые антропометрические показатели (возраст, пол, расовая принадлежность, мышечная масса), секреция креатинина проксимальными канальцами и др. [19]. Помимо физиологических причин, необходимо учитывать аналитические погрешности при измерении, которые, также могут искажать истинные результаты. Кроме того, при оценке клиренса креатинина высока вероятность ошибки, вызванная неправильным сбором мочи [33].

В этой связи были предложены эмпирические алгоритмы расчета СКФ. Первым уравнением, получившим широкое распространение в клинической практике, стала формула Кокрофта-Голта (Cockcroft и Gault, 1976 г.) [28]. Она представляет несомненно простой и необременительный для пациента подход к оценке СКФ [19]. Однако, уравнение Кокрофта-Голта разрабатывалось и проходило проверку до внедрения стандартизованных методов измерения креатинина, а после внедрения таких методов не было верифицировано повторно, что ставит под сомнение его валидность [33]. Позже, в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), 1999 г.) группой экспертов была разработана новая унифицированная формула MDRD, не требующая стандартизации на поверхность

тела и знания антропометрических параметров [150]. Однако, применение этого подхода оценки СКФ не решило всех существующих проблем. В частности, по данным отечественных авторов [81] применение расчетных методов, а именно уравнений Кокрофта-Голта и MDRD, приводит к занижению СКФ у больных СД 2 типа по сравнению со стандартной пробой Реберга-Тареева. Причем эта закономерность максимально проявляется при использовании формулы MDRD [30]. Сходные результаты, характеризующиеся меньшей точностью указанных формул по сравнению с клиренсовым методом (^{51}Cr -ЭДТА) получены P. Rossing et al. (2006) [148].

В 2009 г. в международных рекомендациях KDIGO была предложена наиболее точная и универсальная формула расчета СКФ, применимая на любой стадии ХБП – уравнение сотрудничества по эпидемиологии ХБП (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕПИ)) [136]:

$$\text{СКФ} = 141 \cdot \min\left(\frac{\text{Scr}}{k}, 1\right)^\alpha \cdot \max\left(\frac{\text{Scr}}{k}, 1\right)^{-1,209} \cdot 0,993^B \cdot 1,018_{\text{ж}} \cdot 1,159_{\text{аа}} \quad (1),$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²;

Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл;

B – возраст, лет;

ж – коэффициент для женского пола;

аа – коэффициент для афроамериканцев;

α – показатель степени, равный -0,411 для мужчин и -0,329 для женщин;

k – коэффициент, равный 0,90 мг/дл для мужчин и 0,70 мг/дл для женщин.

На современном этапе оценка функции почек с использованием уравнения СКД-ЕПИ признается экспертами более корректной по сравнению с формулами, предложенными ранее [19, 21]. Однако, отмечается некоторая характеристическая особенность расчета СКФ, а именно, чувствительность к методам непосредственного измерения концентрации креатинина.

Х. Liu et al. (2014) представили данные о том, что СКФ, рассчитанная по уравнению СКD-EPI, в китайской популяции у больных СД 2 типа обеспечивает лучшее соответствие с клиренсом ^{51}Cr – ЭДТА, чем СКФ, базирующаяся на формуле MDRD [72]. При этом точность при применении модифицированного уравнения СКD-EPI составила 71,4% vs 55,2%, соответственно [72]. Напротив, группой других авторов была выявлена тенденция к занижению СКФ, рассчитанной по формулам СКD-EPI и MDRD по сравнению с клиренсовым методом [84]. Кроме того, в ходе данного исследования было установлено, что смещение расчетной СКФ было значительно больше у больных с повышенной или нормальной функцией почек по сравнению с пациентами, у которых определялось умеренное снижение СКФ для обеих формул (30% vs 9%, соответственно – для уравнения СКD-EPI и 34% vs 14%, соответственно – для формулы MDRD) [30].

Следует отметить, что формулы СКD-EPI и MDRD не включают массу тела (в отличие от уравнения Кокрофта-Голта), но и не исключают завышение СКФ у людей с избыточным весом [50].

В большинстве работ, в которых изучаются проблемы измерения фильтрационной функции почек у больных СД, обнаружены те или иные расхождения между результатами применения разных алгоритмов. Как уже отмечалось выше, это может быть также связано с погрешностями и вариативностью стандартизованных методов измерения сывороточного креатинина.

Таким образом, накопленные к настоящему времени научные данные дают достаточно оснований полагать, что для установления стадии ХБП у пациента и дальнейшего прогноза нельзя руководствоваться только содержанием креатинина в сыворотке крови, но в обязательном порядке необходимо рассчитывать СКФ. В реальной клинической практике при проспективном наблюдении за конкретным пациентом следует применять одно и то же расчетное уравнение СКФ и один и тот же метод измерения сывороточного креатинина. Альтернативой креатинину в качестве маркера функционального состояния почек может быть любой из более надежных эндогенных метаболитов, например, цистатин С.

1.2.2 Диагностическое значение цистатина С и β_2 -микроглобулина в оценке хронического повреждения почек у больных сахарным диабетом

В последние годы достижения молекулярной медицины значительно расширили возможности ранней доклинической диагностики структурно-функционального поражения почек у больных СД. Учеными было исследовано большое количество маркеров, являющихся патогномоничными для различных компартментов нефрона [43, 63]. Наиболее изученными при СД являются такие белки, как β_2 -микроглобулин, цистатин С, NAG, NGAL, белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма (L-FABP), молекула почечного повреждения 1-го типа (KIM-1), подоцин, нефрин и др. [3, 10, 63]. Результаты исследований последних лет подтверждают целесообразность определения некоторых из них в сыворотке крови и моче на начальных потенциально обратимых стадиях [25].

Одним из клинически интересных и перспективных маркеров является цистатин С, впервые обнаруженный в 1961 г. в спинномозговой жидкости у здоровых лиц [85] и в моче у больных с канальцевой патологией [78]. В сыворотке крови его высокую концентрацию впервые определили шведские исследователи Н. Löfberg и А. Grubb у пациентов с почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе [10]. Позже А.Ж. Varret et al. (1984) предположили, что его физиологическая функция может заключаться в регуляции цистеиновых протеиназ и предложили название «цистатин С» [75]. В научном сообществе интерес к этому белку возрос после опубликования статьи J. Kyhse-Andersen et al. в 1994 г., в которой были представлены результаты разработок автоматизированного турбодиметрического метода измерения цистатина С [75]. В то же время был выявлен целый ряд преимуществ «нового биомаркера» над креатинином при оценке функциональной способности почек [93, 10].

Поскольку молекулы цистатина С, циркулирующие в крови, положительно заряжены и обладают низким молекулярным весом, то при подходе к отрицательно заряженной базальной мембране клубочков они свободно фильтруются в гломерулярных капиллярах [146]. При этом установлено, что его молекулы не

подвергаются канальцевой секреции и реабсорбции. Однако, при попадании в тубулярный просвет цистатин С практически полностью метаболизируется в проксимальных извитых канальцах [60]. Следует отметить, что продукция и соответственно концентрация цистатина С в сыворотке считаются относительно стабильными и независимыми от питания, мышечной массы и физической активности [10]. Кроме того, установлено, что на его уровень в крови в меньшей степени оказывают влияние пол, возраст и расовая принадлежность по сравнению с креатинином [40, 115, 124]. При этом есть сведения о том, что он может испытывать влияния ряда внепочечных факторов (дисфункция щитовидной железы, онкологические заболевания, некоторые лекарственные препараты и др.) [40]. Следовательно, необходимо принимать во внимание конкретную клиническую ситуацию при его измерении.

В ранних исследованиях предполагалось, что ожирение оказывает влияние на содержание цистатина С в сыворотке крови. Однако, по данным S. Lemoine et al. (2016) было установлено, что уровень цистатина С не зависит от указанного параметра [95]. При этом у больных ожирением и ХБП наибольшая точность определения СКФ по сравнению с эталонным клиренсовым методом была выявлена для комбинированной формулы СКD-EPI_{Cr-Cys}.

В ряде сообщений показано, что по мере прогрессирования повреждения почек содержание цистатина С в сыворотке крови повышается, вследствие ухудшения его клубочковой фильтрации [94, 130, 188]. J.K. Jeon et al. (2011) у больных СД 2 типа выявили тесные корреляции уровня цистатина С крови с альбуминурией и СКФ [94]. Кроме того, авторы работы показали, что тест на содержание сывороточного цистатина С обладает высокой чувствительностью и специфичностью – 81 % и 87,1 %, соответственно, при пороговом значении маркера – 1,06 мг/л [94].

Практическую важность имеет вопрос о диагностическом соответствии результатов оценки функциональной способности почек с помощью цистатина С и расчетных методов (Кокрофта-Голта, MDRD, СКD-EPI и др.) По результатам многочисленных исследований [86, 96, 98, 116, 190, 195] было выявлено, что у

больных СД фильтрационная способность почек, рассчитанная по цистатину С, обеспечивает более точную оценку СКФ, чем по креатинину. В работе, L. Rusci et al. (2007) у пациентов с СД отмечен высокий коэффициент корреляции между СКФ (по цистатину) и клиренсом йогексола [92]. Схожие результаты, отражающие значимую связь цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, базирующейся на клиренсовом методе (^{51}Cr -ЭДТА), получены М. Mussap et al. (2002) [86].

Важно отметить, что на основе СКФ, рассчитанной по цистатину С, можно более точно прогнозировать последующее развитие тяжелых ренальных осложнений у больных СД (в том числе наступление ХБП стадии С 5) по сравнению с СКФ, определенной по уровню креатинина сыворотки.

Так, в 2008 г. были опубликованы результаты исследования E. Premaratne et al., которые в течение 10 лет проспективно наблюдали за функциональным состоянием почек у больных СД 1 типа, исходно имеющих нормальные показатели альбуминурии и СКФ [187]. Авторы подтвердили, что цистатин С проявляет себя надежным предиктором ренальной дисфункции. Кроме того, было отмечено, что его предиктивная значимость в этом плане оказалась даже выше, чем СКФ, измеренной по клиренсу $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА [187]. Аналогичные данные по оценке снижения фильтрационной функции почек и предиктивной способности при СД 2 типа представлены в работе В.А. Perkins et al. (2005) [101]. Авторами был сделан интересный вывод о том, что концентрация цистатина С в сыворотке крови так же точно оценивает СКФ как уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) позволяет оценивать контроль гликемии [101].

В 2012 г. экспертами международной рабочей группы KDIGO были предложены уравнения расчета СКФ, основанные на стандартизированных измерениях концентраций креатинина и цистатина С, которые представлены в таблице 1 [136].

Таблица 1 – Расчетные формулы скорости клубочковой фильтрации на основе уровня цистатина С

<p>(1) CKD-EPI_{Cys} (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)</p> $\text{СКФ} = 133 \cdot \min\left(\frac{\text{sCysC}}{0,8}, 1\right)^{-0,499} \cdot \max\left(\frac{\text{sCysC}}{0,8}, 1\right)^{-1,328} \cdot 0,996^{\text{В}} \cdot 0,932_{\text{ж}}$
<p>(2) CKD-EPI_{Cr-Cys} (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)</p> $\text{СКФ} = 135 \cdot \min\left(\frac{\text{sCr}}{k}, 1\right)^{\alpha} \cdot \max\left(\frac{\text{sCr}}{k}, 1\right)^{-0,601} \cdot \min\left(\frac{\text{sCysC}}{0,8}, 1\right)^{-0,375} \cdot \max\left(\frac{\text{sCysC}}{0,8}, 1\right)^{-0,711} \cdot 0,995^{\text{В}} \cdot 0,969_{\text{ж}} \cdot 1,08_{\text{aa}}$

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²; sCr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл; sCys C – концентрация цистатина С в сыворотке крови, мг/л; В – возраст, лет; ж – коэффициент для женского пола; aa – коэффициент для афроамериканцев; α – показатель степени, равный -0,207 для мужчин и -0,248 для женщин; k – коэффициент, равный 0,90 мг/дл для мужчин и 0,70 мг/дл для женщин.

В представленных уравнениях среди пяти компонент (sCr, sCys C, В, пол, раса) применительно к конкретному человеку переменными являются только уровни креатинина, цистатина С в сыворотке крови и возраст. При этом переменная возраста достаточно инертна (медленно изменяется по сравнению с показателем почечной функции). Отрицательный показатель при sCr и sCys свидетельствует о гиперболической зависимости между СКФ и аргументами sCr и sCys, при которой варибельность аргумента существенно сказывается на изменениях функции [79]. Все это свидетельствует о приоритетности влияния именно креатинина и цистатина С на СКФ и объясняет важность корректного измерения указанных маркеров в применяемых сегодня методах расчета СКФ (CKD-EPI_{Cr}, CKD-EPI_{Cys}, CKD-EPI_{Cr-Cys}).

Согласно результатам ряда исследований у больных СД 1 и 2 типов незначительное снижение фильтрационной способности почек более рано отражается изменениями содержания цистатина С, чем сывороточного креатинина, при этом оценка СКФ по формуле CKD-EPI_{Cys}, является более точной [117, 141, 143, 158, 178]. Кроме того, в литературе есть сведения о том, что комбинированное

уравнение определения СКФ представляется более оптимальным методом диагностики ХБП, чем формулы, базирующиеся на использовании только одного показателя [126, 134].

Интересные данные были получены в результате мета-анализа 9 клинических исследований, посвященных оценке диагностической значимости СКФ, рассчитанной на основе сывороточного цистатина С у больных СД 1 и 2 типов [207]. Авторами было выявлено, что цистатин С обладает высокой диагностической ценностью в отношении диагностики начальных стадий хронического поражения почек, при этом чувствительность составила – 88%, специфичность – 85%, площадь под ROC-кривой – 0,9549). В качестве эталонного метода определения СКФ был измерен мочевого клиренс радиофармпрепаратов (^{99m}Tc -ДТПА, ^{51}Cr -ЭДТА) [207].

Кроме того, в сообщении M. Takir et al. (2016) была установлена тесная взаимосвязь между цистатином С сыворотки крови и величиной СКФ, что может свидетельствовать о выраженности гломерулосклероза [97].

Вместе с тем, надо отметить, что в единичных публикациях измерение фильтрационной способности почек на основе цистатина С у пациентов, страдающих СД, не выявили существенных преимуществ по сравнению с уравнениями на основе креатинина [98, 106, 125].

Важным является вопрос о диагностической способности определения концентрации цистатина С в моче для оценки структурно-функционального изменения почек. Согласно результатам недавно проведенных исследований, увеличение уровня цистатина С в моче определяется у пациентов с СД 2 типа с нормальной мочевого экскрецией альбумина и прогрессивно возрастает с появлением альбуминурии уровня А1-А2 [153, 159]. Y.K. Jeon et al. (2011) [94] подтвердили, что мочевого экскреция цистатина С является более ранним маркером ренального поражения, чем альбуминурия и снижение фильтрационной способности почек. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что тест на измерение мочевого содержания цистатина С обладает высокой чувствительностью и специфичностью – 95% и 70,9%, соответственно, и

предложили применять его в клинической практике [94]. Кроме того, согласно данным X. Rao et al. (2014) экскреция данного маркера повышается параллельно с ухудшением фильтрационной способности почек [179].

Существенно, что цистатин С может также служить независимым предиктором прогрессирования поражения почек при СД 2 типа [202]. Интересно отметить, что в исследовании S.S. Kim et al. (2013) мочевая экскреция цистатина С не зависела от его концентрации в сыворотке крови, что может свидетельствовать о повреждении проксимальных канальцев [202].

Наконец, в ряде исследований была выявлена значимая взаимосвязь цистатина С мочи с такими важными ренальными характеристиками, как уровень экскреции альбумина с мочой, креатинин сыворотки крови и СКФ [94, 153, 179].

Отдельный интерес среди маркеров повреждения клубочкового и канальцевого аппарата почек у больных СД представляет низкомолекулярный белок – β_2 -микроглобулин. Впервые он был обнаружен немецкими учеными I. Berggård и A.G. Veam в 1968 г. у больных с хронической кадмиевой интоксикацией и болезнью Вильсона [182]. За этим открытием последовали многочисленные исследования его структуры, физиологической функции, метаболизма и его роли в оценке функции почек. Было установлено, что β_2 -микроглобулин является составной частью белковой молекулы главного комплекса гистосовместимости 1 класса и синтезируется с постоянной скоростью всеми ядродержащими клетками [4, 129]. Обладая низким молекулярным весом β_2 -микроглобулин свободно фильтруется через мембрану клубочков и практически полностью реабсорбируется посредством мегалина в проксимальных канальцах [163, 25]. Следовательно, при повреждении клеток эпителия канальцев происходит нарушение процессов его реабсорбции. Пороговое значение β_2 -микроглобулина в сыворотке крови составляет 2,9 мг/л, в моче он выявляется лишь в следовых количествах [163].

Следует отметить, что его сывороточная концентрация повышается при некоторых инфекционных заболеваниях, онкогематологической патологии, после трансплантации почки и др. [4]. Кроме того, было выявлено, что β_2 -микроглобулин быстро разрушается в моче при комнатной температуре и рН менее 6 [4, 163]. Тем

не менее, в ряде исследований было отмечено, что у больных СД оценка структурно-функционального состояния почек на основе β_2 -микроглобулина имеет существенные преимущества по сравнению с традиционными методами [1, 83, 185].

В ряде работ было показано, что у больных СД 2 типа повышение мочевого экскреции β_2 -микроглобулина выявляется еще до увеличения экскреции альбумина с мочой и прогрессивно возрастает с появлением альбуминурии А2 [161, 88, 201]. В свою очередь, Н. Chen et al. (2017) выявили, что экскреция β_2 -микроглобулина с мочой является более ранним индикатором ренального повреждения, чем альбуминурия и снижение фильтрационной способности почек [83]. В результате исследования авторы выявили значимую диагностическую способность данного биомаркера. При этом его целевое значение составило – 1,86 мг/л, чувствительность – 80%, специфичность – 67,6%, площадь под кривой ROC-кривой – 0,792 у.е. [83]. Недавно опубликованные данные китайского исследования подтвердили, что высокий уровень β_2 -микроглобулина мочи является надежным и независимым предиктором развития ренального повреждения при СД 2 типа [74].

Кроме того, в ряде исследований были выявлены умеренные взаимосвязи β_2 -микроглобулина с основными показателями функционального состояния почек: креатинином сыворотки, СКФ и альбуминурией [88, 180]. В проспективном исследовании К. Mise et al. (2016) у пациентов с СД 2 типа уровень мочевого экскреции β_2 -микроглобулина был отчетливо связан с морфологическими изменениями, а именно индексом интерстициального фиброза и канальцевой атрофией [161]. Авторы пришли к выводу о том, что данный биомаркер может свидетельствовать о степени выраженности тубулоинтерстициального склероза [161]. Аналогичные данные были получены Х. Zeng et al. (2014) у пациентов с разной ренальной патологией [201].

Отдельный интерес представляют исследования диагностического значения β_2 -микроглобулина в оценке функционального состояния клубочков. Несмотря на то, что этот белок достаточно давно известен нефрологам разработок по данной теме немного. М.К. Kim et al. (2014) сообщили, что повышенное значение β_2 -

микроглобулина в сыворотке крови служит не только предиктором ренальной дисфункции, но и атеросклероза общей сонной артерии [87]. В исследовании M.C. Foster et al. (2016) β_2 -микроглобулин крови у больных СД 2 типа, осложненным ХБП, оказался надежным независимым предиктором необходимости начала заместительной почечной терапии [186]. У пациентов, находившихся на гемодиализе данный белок проявил себя надежным предиктором летального исхода [185]. Схожие результаты были получены в ходе крупного популяционного исследования в США (9 988 участников исследования риска атеросклероза в сообществах – Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)). Интересно отметить, что его предиктивная способность в плане сердечно-сосудистой летальности была выше, чем у СКФ, измеренной по формуле СКД-EPI [152].

Важной особенностью β_2 -микроглобулина является то, что он в меньшей степени подвержен влиянию возраста, пола и расы [89].

В 2016 г. экспертами группы СКД-EPI было проведено крупное популяционное исследование, включившее 2380 участников, страдавших ХБП, у которых СКФ в среднем составляла $47,7 \pm 21,8$ мл/мин/1,73м² [81]. Согласно его результатам, было предложено уравнения расчета СКФ на основе сывороточной концентрации β_2 -микроглобулина (формула 2) [123]:

$$\text{СКФ} = 133 \cdot \beta_2\text{-МКГ}^{-0,852} \quad (2),$$

где, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²;

β_2 -МКГ – концентрация β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, мг/л.

При этом была установлена высокая диагностическая значимость β_2 -микроглобулина в отношении оценки гломерулярной фильтрации. Тем не менее, авторами было показано, что по доле распознавания (P_{30%}) преимущества диагностирования имеет СКФ, рассчитанная по комбинированному уравнению СКД-EPI_{Cr-Cys} по сравнению с СКФ, базирующейся только на креатинине, цистатине С или β_2 -микроглобулине сыворотки крови (P_{30%}, 11,3%, 16,3%, 16,9%, 18,4%, соответственно) [123]. В качестве эталонного метода определения СКФ измеряли мочевой клиренс ¹²⁵I-йодталамата. Этой же группой экспертов была

выявлена значимая отрицательная связь между измеренной клиренсовым методом СКФ и исследуемыми маркерами гломерулярной фильтрации, и тесная положительная связь маркеров друг с другом [123]. Наибольший коэффициент корреляции определялся между уровнем цистатина С и β_2 -микроглобулином сыворотки крови ($\rho = 0,904$; $p < 0,0001$) [123].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные дают достаточно оснований полагать, что определение цистатина С и β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче способно оценивать тяжесть и прогнозировать развитие дисфункции почек у больных СД 2 типа. При этом данные биомаркеры имеют ряд преимуществ по сравнению с рутинными методами диагностики.

Измерение фильтрационной функции почек по формуле СКД-ЕП_{Cys} позволяет определить критические уровни СКФ и надежно прогнозировать последующее снижение фильтрационной функции почек, в том числе наступление ХБП 5 стадии. Применение уравнения СКД-ЕП_{Cys} рекомендовано в тех клинических случаях, когда может возникать погрешность при использовании сывороточного креатинина. Определение β_2 -микроглобулина в сыворотке крови может давать удовлетворительную оценку СКФ. Однако, целесообразность его применения в реальной клинической практике для оценки фильтрационной функции почек требует дальнейших научных исследований.

Повышенная экскреция цистатина С и β_2 -микроглобулина с мочой являются независимыми предикторами прогрессирования нефропатии и более ранним индикатором хронического поражения почек, чем альбуминурия.

К сожалению, в дополнение к физиологическим причинам, делающими цистатин С и β_2 -микроглобулин несовершенными биомаркерами, существуют аналитические погрешности при измерении, которые влияют на истинные результаты. Кроме того, широкое распространение данных диагностических тестов ограничено из-за сравнительно высокой стоимости процедуры их определения. В этой связи поиск альтернативного, неинвазивного и менее затратного метода диагностики и оценки прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа становится особенно актуальным.

1.3 Возможности доплерографии в ранней диагностике хронического повреждения почек у больных сахарным диабетом

На современном этапе ультразвуковое доплерографическое сканирование является одним из наиболее доступных неинвазивных и достаточно информативных методов диагностики сосудистых поражений почек и количественной оценки параметров внутривисочечной гемодинамики [119, 121, 197, 199]. В литературе представлены сведения о том, что доплерографическое исследование в ряде случаев может заменить контрастную ангиографию, несмотря на то, что последняя является «золотым стандартом» прижизненного исследования микроциркуляции почек [35, 65]. Как частный пример, можно привести работу С. Rountas et al. (2007) по сопоставлению возможности инструментальных методов диагностики стеноза почечной артерии у пациентов с артериальной гипертензией [132]. Авторы работы показали, что доплерографическое исследование ренального кровотока обладает высокой чувствительностью и специфичностью – 75% и 79,6%, соответственно, и предложили использовать его в качестве скринингового метода диагностики стеноза почечной артерии и ее ветвей [132].

Благодаря постоянному совершенствованию технологии ультразвуковой доплерографии появилась возможность изучения показателей ренальной гемодинамики не только на уровне магистральной почечной артерии, но и в сосудах более мелкого калибра – сегментарных, междольковых, дуговых и междольковых [37]. При этом косвенно можно оценить и микроциркуляторное русло. Так, по мнению некоторых авторов значительное повышение ренальных индексов может свидетельствовать о необратимом повреждении клубочкового аппарата почек [20].

Важное значение в ультразвуковом доплерографическом исследовании имеет анализ спектральной доплеровской кривой [2, 9]. В исследовании Л.А. Полещук (2006) для ее оценки представлены абсолютные и относительные параметры. Абсолютные характеристики включают скоростные показатели ренального кровотока. В диагностике хронического повреждения почек наиболее

информативными из них являются: максимальная скорость кровотока в систолу (V_{max} , см/с), минимальная скорость кровотока в диастолу (V_{min} , см/с), средняя скорость кровотока по времени ($TAMX$, см/с). Во время снятия данных показателей необходимо корректировать угол измерения. При этом в ренальных артериях это условие трудновыполнимо, в связи с их небольшим диаметром. В следствие чего, были предложены относительные, не зависящие от угла инсоляции характеристики артериального кровообращения [37]. Из них широко распространенными в клинической практике являются индексы периферического сосудистого сопротивления. Относительные показатели рассчитываются по формулам, представленным в таблице 2.

Таблица 2 – Расчетные алгоритмы угонезависимых показателей ренального кровотока

Расчетная формула	Характеристические особенности
(1) Индекс резистентности Пурсело (RI, у. е. – условные единицы): $RI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max}}$	Определяет долю убыли максимальной пиковой скорости кровотока в период медленного наполнения на отдельно взятом участке сосудистого русла.
(2) Индекс пульсационности (PI, у. е.), $PI = \frac{V_{max} - V_{min}}{TAMX}$	Характеризует долю отклонения максимальной пиковой скорости кровотока и конечной диастолической скорости от величины средней скорости кровотока на отдельно взятом участке сосудистого русла.
(3) Систола-диастолическое соотношение (S/D, у. е.) $S / D = \frac{V_{max}}{V_{min}}$	Качественно характеризует разность максимальной скорости кровотока в систолу и минимальной скоростью в диастолу на лоцируемом сосудистом участке. Свидетельствует об эластичности стенки сосуда.

Как видно из таблицы 2, для каждого доплерографического параметра характерно конкретное практическое значение и определенный уровень информативности. Комплексное исследование характеристик ренального кровотока позволяет клиницистам увидеть наиболее полную картину протекающих изменений. Однако, среди исследователей существуют различные мнения по поводу диагностической ценности того или иного

доплерографического параметра [16, 36, 177]. А.Н. Узуновой и соавт. (2005) было проведено обследование группы детей, страдающих СД 1 типа, и оценена ренальная гемодинамика в зависимости от стажа болезни [55]. При этом наиболее ранние изменения в ренальной гемодинамике выявлялись за счет снижения линейных скоростных показателей: V_{max} , V_{min} и $TAMX$ на уровне междолевой артерии [55]. По мере увеличения продолжительности болезни отмечалось снижение почечных индексов (RI, PI) на уровне почечной артерии и PI на уровне междолевой артерии, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс артерий более крупного калибра [55]. Напротив, группа итальянских ученых полагает, что наиболее информативным показателем нарушения ренальной гемодинамики, в том числе и у больных СД является RI, в связи с его меньшей операторозависимостью [177]. Тем не менее, большинство ученых указывают на клиническую значимость всех общепринятых доплерографических параметров.

Отдельную проблему при оценке внутрпочечной гемодинамики представляет уровень измерения кровотока. Известно, что основные количественные характеристики имеют тенденцию к снижению от магистрального ствола почечной артерии до ее дистальных ветвей, что характеризует особенность ренальной микроциркуляции. Y. Ohta et al. (2005) считают, что у больных ХБП лучше всего внутрпочечную гемодинамику характеризуют показатели почечной артерии [133], F. Viazzi et al. (2014), напротив, полагают, что в оценке микроциркуляции почек наибольшее значение имеют показатели, измеренные на уровне междолевой и дуговой артериях [200].

Структурная перестройка стенки сосудов у больных СД влечет за собой изменение скоростных параметров и почечных индексов [14]. В частности, состояние периферического сосудистого сопротивления определяют калибр исследуемого сосуда, который может уменьшаться при стено-окклюзивных процессах и вазоспастических реакциях, что влечет повышение почечных индексов, и механизм артериовенозного шунтирования крови, снижающего периферическое сопротивление ренального кровотока [14]. Суммарное влияние

указанных механизмов определяет величину почечных индексов и, в конкретном случае, соответствующие норме значения S/D, RI и PI не являются свидетельством нормального состояния микроциркуляции почек. По мнению некоторых авторов «нормализация» показателей периферического сосудистого сопротивления на всех уровнях исследуемого артериального русла на фоне обеднения кортикального кровоснабжения может свидетельствовать о развитии патологического артериовенозного шунтирования крови на юкстамедуллярном уровне [34, 42]. При этом линейные скоростные показатели уменьшаются на уровне дистального кровотока [48].

Получение объективной информации о состоянии ренального кровотока имеет большое значение в практике врача-специалиста. Во-первых, оценка внутривисочечной гемодинамики позволяет мониторировать функциональное состояние почек у пациентов с уже установленной патологией [176]. Так, в исследовании В. Afsar и R. Elsurer (2012) у больных СД 2 типа с выраженной альбуминурией и сниженной фильтрационной способностью почек было выявлено значительное повышение RI (в среднем до 0,83) на всех уровнях оцениваемого кровотока [70]. Увеличение показателя периферического сосудистого сопротивления в конкретном клиническом примере можно объяснить развившейся микроангиопатией, включавшей в себя внутривисочечную гипертензию, гломерулосклероз и гиалиноз внутривисочечных артерий. Сходные результаты, характеризующие повышение значения RI как предиктора прогрессирования ренальной дисфункции у больных СД 2 типа, осложненным ХБП 3-4 стадиями, были получены J.H. Kim et al. (2017) [175].

Во-вторых, возможности доплерографии в диагностике ранних доклинических стадий хронического повреждения почек существенно расширились. Так, в работе Ю.А. Кабировой и соавт. (2012) изучались возможности доплерографии в диагностике начальных стадий поражения почек у больных СД 1 типа [59]. Авторы пришли к выводу, что наиболее достоверными характеристиками нарушения ренального кровотока у данной группы пациентов являются V_{max} и V_{min} на уровне междолевой и дуговой артерий, изменение

которых, по-видимому, связано с активацией компенсаторного механизма, способствующего поддержанию адекватной микроциркуляции почек [59]. Однако, в ряде других исследований, в которых оценивалось состояние ренального кровотока у больных СД 2 типа без признаков повреждения почек авторы выявили повышение значения RI выше 0,7 на уровне правой сегментарной артерии по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена, что указывало на повышение сопротивляемости периферических сосудов уже на ранних стадиях повреждения почек [177, 109].

И наконец, исследование доплерографических характеристик ренального кровотока необходимо для прогнозирования риска развития поражения почек и оценки ответа на лечение у больных СД, осложненным ХБП. В серии работ было показано, что повышение RI более 0,7 у больных СД 1 и 2 типов является независимым предиктором ухудшения фильтрационной функции почек [99, 108, 144, 194]. Кроме того, в ранних исследованиях было отмечено, что стандартная нефропротективная терапия положительно влияет на уровень показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления [142, 181]. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании P. Ruggenenti et al. (2004) отмечалось снижение RI и частоты развития альбуминурии A2 на фоне назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с СД 2 типа [181].

В ряде работ изучалась возможность применения ультразвуковой доплерографии в диагностике функциональной способности почек, одним из показателей которой является определение ФПР [11, 31, 154, 157]. Известно, что исследование ФПР оценивает функциональную способность всех нефронов и косвенно указывает на развитие внутривисочечной гипертензии и гиперфильтрации в отдельно взятом нефроне на доклинических стадиях ХБП [58]. Однако, данная методика является достаточно трудоемкой, инвазивной и обременительной для пациента. В исследовании A. Gaïrov et al. (2016) было продемонстрировано, что повышение RI на уровне правой сегментарной артерии у больных СД 2 типа является независимым предиктором снижения ФПР [120].

Вместе с тем, обращает на себя внимание умеренная обратная связь уровня ФПР с RI и прямая – с линейными показателями: V_{\max} и V_{\min} [120].

В экспериментальной работе Н. Xu et al. (2017) определили, что микрососудистые нарушения, а именно снижение V_{\max} , V_{\min} и повышение RI в почечной артерии, являются более ранними маркерами поражения почек, чем уровень альбуминурии A2 и снижение СКФ [170]. Любопытно отметить выявленные авторами значимые прямые корреляционные связи между уровнем нефросклероза и значениями RI на всех этапах исследования [170]. Сходные результаты, отражающие значимую связь доплерографических параметров (V_{\max} , V_{\min} и RI) и ренальных морфологических изменений (гломерулярный склероз, тубулоинтерстициальный фиброз), получены в крупном китайском клиническом исследовании у больных с различными заболеваниями, в том числе при СД [90]. Вместе с тем, в указанных работах отмечена, и обратная зависимость RI от СКФ. Аналогичные исследования взаимосвязей между характеристиками кровотока и показателями функционального состояния почек проводились разными группами ученых у больных с СД 1 и 2 типов [73, 111, 173, 176]. В частности, изучались линейные и скоростные характеристики кровотока в сегментарных и междолевых артериях. В ряде работ были выявлены значимые прямые взаимосвязи СКФ с линейными параметрами [16, 59] и обратные – RI с СКФ [122]. Полученные данные позволили исследователям предположить, что линейные скоростные параметры и RI зависят от уровня внутриклубочковой фильтрации. При изучении связей между доплерографическими параметрами и уровнем экскреции альбумина с мочой, наибольший коэффициент корреляции был выявлен между RI и уровнем альбуминурии A3 ($\rho=0,725$; $p<0,0001$) [176].

В литературе появились единичные сведения о наличии взаимосвязей между характеристиками почечного кровотока и относительно новыми маркерами структурно-функционального состояния почек у больных СД 1 типа. Так, в работе А.Б. Меринова (2015) продемонстрирована тесная прямая связь между концентрацией цистатина С в сыворотке крови и RI на уровне сегментарной артерии [27]. В свою очередь, в работе Ю.А. Рыжиковой (2017) была выявлена

прямая положительная корреляция показателей S/D и RI на всех уровнях изучаемого артериального русла с содержанием белка, связывающего жирные кислоты, сердечной формы (H-FABP) в сыворотке крови, моче и с концентрацией интерлейкина-8 мочи [44]. Кроме того, указанные биомаркеры обратно коррелировали с V_{\max} и V_{\min} на всем протяжении артериального сосудистого русла почек [44]. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения доплерографии в доклинической оценке структурно-функциональных изменений почек. Японские авторы исследовали взаимосвязь между ренальными гемодинамическими показателями на уровне междолевых артерий и концентрацией сывороточного цистатина С у больных с эссенциальной гипертензией и СД [169]. Наибольшая корреляция определялась между цистатином С и RI.

Кроме того, авторами оценивалось прогностическое значение RI. Было установлено, что исходный пороговый уровень RI выше 0,7 может прогнозировать последующее (через 12 месяцев) развитие ренальной дисфункции у данной популяции больных [169]. Изучение взаимосвязей между разными биомаркерами почечной дисфункции и ренальными доплерографическими показателями у больных СД 2 типа в доступной нам научной литературе мы не встретили.

Исследования, проведенные в последние годы показали, что перспективным направлением в ультразвуковой диагностике является комплексное применение эластографии сдвиговой волной и энергетического доплеровского картирования [121, 138, 140, 199]. Так, в работе V.V. Bekezin et al. (2017) у детей, страдающих ожирением было выявлено повышение показателей жесткости ренальной паренхимы по данным эластографии и снижение васкуляризации почек по результатам доплерографии [51]. Таким образом, авторы пришли к выводу что пациентов с выявленными изменениями со стороны почек необходимо отнести к группе высокого риска по формированию маркеров метаболического синдрома и, следовательно, назначить своевременную комплексную терапию [51]. Другим перспективным направлением является динамическое измерение перфузии тканей

почек с помощью программного обеспечения PixelFlux [110, 149]. T.M. Scholbach et al. (2014) продемонстрировали значительное обеднение ренального кровотока у пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой практически здоровых лиц [183]. При этом наиболее выраженные изменения выявлялись в дистальной части коркового вещества. Такие нарушения характеризуют резкое уменьшение почечного кровоснабжения вследствие шунтирования крови.

Известно, что в развитии повреждения почек при СД 1 и 2 типов определяются одинаковые патофизиологические процессы [47]. По мнению И.В. Бегун и И.И. Папкевич (2009) в ряде исследований, посвященных оценке доплерографических характеристик, авторы не принимали во внимание влияние на изменения ренального кровотока таких важных состояний как артериальная гипертензия, левожелудочковая недостаточность и нарушения внутрисердечной гемодинамики [2], в том числе и у больных СД 1 и 2 типов. При этом следует понимать, что при СД 1 типа, указанные системные изменения, как правило, развиваются вторично. Кроме того, у больных инсулинонезависимым СД определяются дополнительные факторы ренального повреждения, ответственные за комплексную патологию почек. В частности, патофизиологические изменения вследствие метаболического синдрома, развивающиеся до дебюта СД 2 типа, уже могут привести к структурно-функциональным нарушениям в почках, независимо от гипергликемии. Также следует учитывать тот факт, что при СД 2 типа клинические проявления повреждения почек могут быть выявлены уже при первом обращении больного. Вместе с тем, согласно недавним исследованиям уровень альбуминурии А2 у данной категории больных не является специфичным предиктором хронического повреждения почек [47]. В качестве альтернативного способа диагностики и оценки прогрессирования хронического повреждения почек может применяться ультразвуковая доплерография.

Заключая вышеизложенное необходимо еще раз отметить, что несмотря на имеющиеся в литературе данные, проведенные с целью изучения нарушений внутривисердечной гемодинамики у пациентов с СД, до сих пор нет единого мнения о различных изменениях одних и тех же характеристик кровотока у больных в

зависимости от стадии ХБП. Кроме того, не выработаны корректные критерии диагностики ранних доклинических изменений ренального сосудистого русла у больных СД, отсутствуют общепризнанные доплерографические маркеры прогноза почечной функции. При этом результаты имеющихся научных разработок носят противоречивый характер, что и определило цель нашей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая 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 мужчины 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.

Диагноз ХБП устанавливали на основании определения СКФ по формуле СКД- $EPICr$ и А/Кр соотношения в соответствии с международными рекомендациями KDIGO [136].

Отбор пациентов проводился согласно критериям включения и не включения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Подтвержденный диагноз СД 2 типа.
2. ХБП 0-4 стадии с уровнем альбуминурии А1-А3.

Критериями не включения в исследование явились:

1. Скорость клубочковой фильтрации ниже 15 мл/ мин/1,73 м².
2. Диагностируемый гемодинамически значимый стеноз почечных артерий.
3. Документально подтвержденное заболевания почек, недиабетического происхождения.
4. Инфекции мочевыводящих путей.
5. 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).

6. Онкопатология.
7. Установленная ранее патология щитовидной железы.
8. Врожденные аномалии почек.
9. 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 $СКД-EPI_{Cr}$. 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 2.

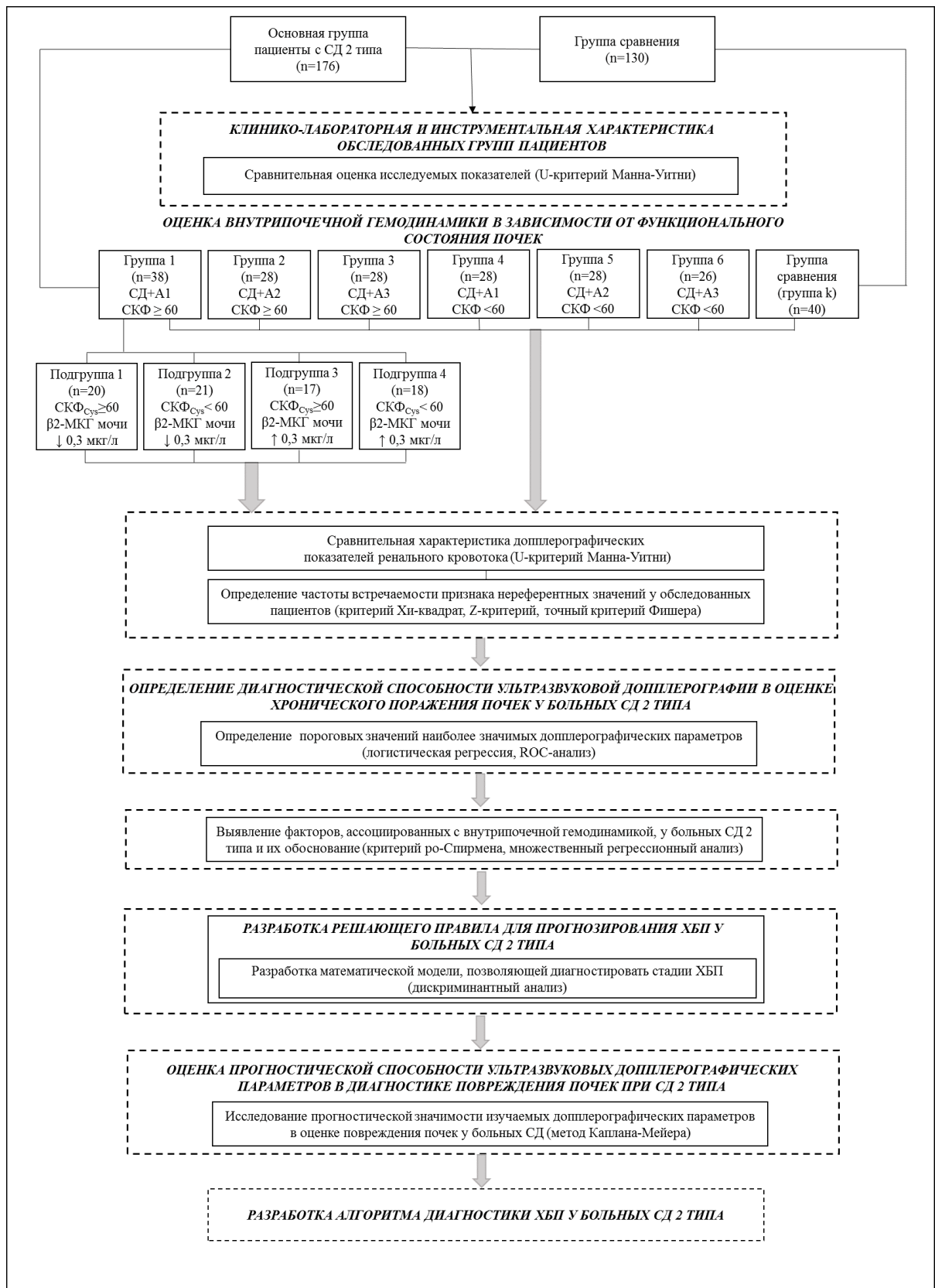


Рисунок 2 – Дизайн диссертационного исследования

Проведение диссертационного исследования было одобрено в локальном этическом комитете Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 217 от 25.12.2018 г.) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации.

2.2 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика обследованного контингента

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. В таблице 3 приведены результаты сравнительной оценки антропометрических и клинико-лабораторных показателей у пациентов основной группы и группы лиц без нарушений углеводного обмена.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика антропометрических и клинико-лабораторных показателей у пациентов основной группы и группы лиц без нарушений углеводного обмена, $Me[x_{\min}; x_{\max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель	Основная группа (n=176)	Группа сравнения (n=130)	p
Возраст, лет	64,5[50;75]	62[55;71]	0,065
ИМТ, кг/м ²	31,6[24,4;39,7]	31,2[25,5;38,7]	0,675
САД, мм рт. ст.	140[110;160]	130[110;160]	0,072
ДАД, мм рт. ст.	85[65;110]	80[70;100]	0,148
ЧСС, уд/мин	78[58;118]	74[62;92]	0,972
НbA1c, %	6,9[5,38;12]	5,8[4,9;5,9]	<0,001
Гликемия натощак, ммоль/л	6,4[4,2;9,5]	5,2[4;6,1]	<0,001
ХС, ммоль/л	4,37[2,62;6,04]	4,59[3,1;6,6]	0,186
ТГ, ммоль/л	1,37[0,53;2,99]	1,67[0,61;2,92]	0,565
Альбуминурия, мг/сут	17[0,2;300]	1[0;3,6]	<0,001

Продолжение таблицы 3

Показатель	Основная группа (n=176)	Группа сравнения (n=130)	p
А/Кр соотношение, мг/ммоль	2,1[0,06;50]	0,36[0;1,25]	<0,001
Креатинин крови, мкмоль/л	102[51;180]	79[51;110]	<0,001
СКФ (СКД-ЕРI _{Cr}), мл/мин/1,73м ²	60[29;105]	83[61;134]	<0,001
СКФ (СКД-ЕРI _{Cys}), мл/мин/1,73 м ²	72[17;167]	107[71;130]	<0,001
СКФ (СКД-ЕРI _{Cr-Cys}), мл/мин/1,73 м ²	70[27;133]	96[73;112]	<0,001
Цистатин С крови, мг/л	1,03[0,33;3,01]	0,68[0,55;0,98]	<0,001
Цистатин С мочи, мг/л	0,28[0,01;1,64]	0[0;0,02]	<0,001
β 2-микροглобулин крови, мкг/л	2,56[1,01;7,38]	0,11[0;1]	<0,001
β 2-микροглобулин мочи, мкг/л	0,49[0;13,6]	0,07[0;0,16]	<0,001

Из таблицы 3 видно, что для пациентов основной группы по сравнению с группой лиц без нарушений углеводного обмена были характерны существенно ($p < 0,05$) более высокие значения по показателям углеводного обмена и клиническим проявлениям повреждения почек (выраженность альбуминурии, креатининемия, показатели «жидкостной нефробиопсии»), а также более низкие значения по показателям функционального состояния почек (СКФ, рассчитанная по трем разным методикам).

Одно из начальных условий при планировании клинического исследования состояло в том, чтобы пациенты, включаемые в исследование, 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 внутрпочечной 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 (см. таблицы А.1 – А.4 приложения А).

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

В таблицах 4 и 5 представлены результаты сравнительного анализа ренальных доплерографических показателей кровотока правой почки у пациентов основной группы и группы лиц без нарушений углеводного обмена.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика линейных доплерографических показателей ренального кровотока правой почки у пациентов основной группы и группы лиц без нарушений углеводного обмена, $Me[x_{min}; x_{max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Основная группа (n=176)	Группа сравнения (n=130)	p
Почечная артерия	$V_{max}, \text{см/с}$	54,5[46,5;66,8]	69,4[51,7;78,4]	<0,001
	$V_{min}, \text{см/с}$	15,1[10,2;26,3]	23,3[16,9;36,7]	<0,001
	TAMX, см/с	24,4[19,3;30,5]	31,8[25,8;37,4]	<0,001
Сегментарная артерия	$V_{max}, \text{см/с}$	44,5[34;48,2]	44,6[39,4;49,6]	0,491
	$V_{min}, \text{см/с}$	13,4[10;19,3]	15,2[14,3;22,8]	<0,001
	TAMX, см/с	21,2[14,9;28,5]	22,5[16,6;29,2]	0,001
Междолевая артерия	$V_{max}, \text{см/с}$	33,5[28,4;39,5]	34,5[29,4;39,3]	0,346
	$V_{min}, \text{см/с}$	11,5[9,1;14,7]	12,8[11,5;16,9]	<0,001
	TAMX, см/с	15,9[13,1;21,5]	18,6[14,8;28,9]	<0,001
Дуговая артерия	$V_{max}, \text{см/с}$	25,1[21,5;29,6]	27,5[24,6;29,7]	0,003
	$V_{min}, \text{см/с}$	10,5[8,1;12,9]	11,7[10,2;13,9]	<0,001
	TAMX, см/с	13,4[10,4;16,4]	15,1[11,2;17,4]	<0,001

Таблица 5 – Сравнительная характеристика показателей внутривисочного сосудистого сопротивления правой почки у пациентов основной группы и группы лиц без нарушений углеводного обмена, $Me[x_{\min}; x_{\max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Основная группа (n=176)	Группа сравнения (n=130)	p
Почечная артерия	S/D, <i>y.e.</i>	3,5[2,5;5]	2,7[2,2;2,9]	<0,001
	RI, <i>y.e.</i>	0,72[0,64;0,8]	0,67[0,55;0,69]	<0,001
	PI, <i>y.e.</i>	1,62[1,18;2,5]	1,25[0,92;1,46]	<0,001
Сегментарная артерия	S/D, <i>y.e.</i>	3,1[2,16;4,82]	2,7[1,8;2,9]	<0,001
	RI, <i>y.e.</i>	0,70[0,61;0,79]	0,65[0,5;0,69]	<0,001
	PI, <i>y.e.</i>	1,45[1,1;2,1]	1,16[0,79;1,25]	<0,001
Междолевая артерия	S/D, <i>y.e.</i>	3,08[2,06;4,1]	2,5[1,8;2,7]	<0,001
	RI, <i>y.e.</i>	0,69[0,64;0,75]	0,63[0,52;0,66]	<0,001
	PI, <i>y.e.</i>	1,38[1,06;1,94]	1,09[0,8;1,54]	<0,001
Дуговая артерия	S/D, <i>y.e.</i>	2,9[1,88;3,6]	2,4[1,9;2,6]	<0,001
	RI, <i>y.e.</i>	0,69[0,61;0,72]	0,61[0,51;0,65]	<0,001
	PI, <i>y.e.</i>	1,24[0,89;1,67]	1,04[0,78;1,23]	<0,001

Согласно данным таблиц 4 и 5 исследование выявило у пациентов основной группы снижение ряда линейных показателей на всех уровнях ренального кровотока. При этом почечные индексы у больных, страдающих СД 2 типа, существенно увеличивались на всем протяжении изученного сосудистого русла.

По результатам представленного анализа можно было предполагать, что степень доплерографических показателей кровотока связана с состоянием функции почек. Встал закономерный вопрос об информативной ценности показателей (групп показателей) в контексте решаемой проблемы.

На этом основании в ходе исследования изучалась диагностическая способность ультразвуковой доплерографии в оценке хронического поражения почек у больных СД 2 типа.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Основные клинико-лабораторные показатели

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), 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 на автоматического гематологического анализатора «Sysmex KX – 21» (Япония) с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» (Япония);
- общий анализ мочи на автоматическом анализаторе URISYS 2400 (Германия) с применением стандартных тест полосок фирмы «Roche» (Германия);
- биохимическое исследование сыворотки крови, а именно определение глюкозы, общего белка, альбумина, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), мочевины на анализаторе «Hitachi – 917» фирмы «Roch-Diagnostics» (Швейцария). Содержание креатинина в сыворотке крови/мочи определялось энзиматическим методом на анализаторе Uni Cel DxC 800 PRO «Beckman Coulter» (США);
- оценка уровня HbA1c определялась с помощью метода ионнообменной хроматографии на автоматическом биохимическом анализаторе «Diastat» (Bio-RAD, США) с применением набора реактивов того же производителя;
- экскреция альбумина с мочой измерялась в суточной моче методом с пирогаллоловым красным с помощью реактивов «Вектор Бест» (Россия) на анализаторе «Белур» (Россия).

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}).

2.3.2 Специальные лабораторные методы исследования

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. Затем образцы транспортировали в лабораторию, где кровь центрифугировалась в течение 10 минут при 1000 оборотов в минуту и температуре 40°C на центрифуге компании «Sia ELMI CM-6M» (Латвия), после чего выполняли измерение. При невозможности сразу провести исследование – биоматериал хранили при температуре -70°C в пробирках типа эппендорф (1,5 мл) до проведения анализа.

Определение содержания цистатина С в сыворотке крови и моче

Количественное измерение цистатина С в сыворотки крови и моче проводили методом непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «BioVendor» (Япония) на приборе «VICTOR TM X» фирмы «Perkin Elmer» (США) в соответствии с инструкцией производителя.

Принцип метода.

Цистатин С, исследуемых образцов, связывался с поликлональными антителами, которые находились в ячейках микропланшета. После 30 минутной инкубации и промывки в ячейки микропланшета вносили антитела к цистатину С, конъюгированные с пероксидазой хрена, и инкубировали еще 30 минут. После второй промывки оставшийся конъюгат реагировал с раствором субстрата. В свою очередь, внесение кислоты останавливало реакцию и окрашивало конечный продукт в желтый цвет. Абсорбция полученного раствора измерялась при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания была прямо пропорциональна

концентрации цистатина С. Концентрации в исследуемых образцах определяли с помощью построенной калибровочной кривой.

Процедура анализа.

1. Подготавливались все необходимые компоненты набора и исследуемые образцы.

2. Реагенты перед использованием должны были достичь комнатной температуры 20-25 °С

3. В соответствующие лунки микропланшета вносились по 100 мкл приготовленного стандарта, контроля буфера для разведения и исследуемые образцы.

4. Инкубировались 30 минут на орбитальном шейкере при 25 °С и 300 об/мин.

5. Лунки микропланшета промывались 3 раза буфером для промывок по 0,35 мл.

6. Во все лунки вносилось по 100 мкл раствора конъюгата.

7. Инкубировались 30 минут на орбитальном шейкере при 25 °С и 300 об/мин.

8. Лунки микропланшета промывались 3 раза буфером для промывок по 0,35 мл. Затем микропланшет переворачивали и постукивали им по фильтровальной бумаге.

9. Во все лунки вносилось по 100 мкл раствора субстрата.

10. Инкубировались 10 минут при 25 °С.

11. Во все лунки вносилось по 100 мкл стоп-раствора.

12. Оптическая плотность измерялась при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере в течении 5 минут, референс – 630 нм.

Референтные значения цистатина С в сыворотке крови, согласно инструкции производителя, составили – 0,5-1,05 мг/л, в моче – 0,03-0,18 мг/л.

Определение содержания β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче

Уровень β_2 -микроглобулина определяли в сыворотке крови и моче методом ИФА с использованием наборов реактивов фирмы «Orgentec» (Россия) на

полуавтоматическом биохимическом анализаторе «VICTOR TM X» фирмы «Perkin Elmer» (США).

Принцип определения.

β_2 -микроглобулин, исследуемых образцов, связывался с антителами, находившимися в ячейках микропланшета, образуя, при этом, комплекс антиген-антитело. После 30 минутной инкубации и промывки удалялись все не связавшиеся неспецифические компоненты. Затем, во время следующей инкубации с ферментным конъюгатом формировался комплекс конъюгат-антиген-антитело. Во время второй промывки удалялся не связавшийся конъюгат. При этом добавленный раствор субстрата гидролизировался, образуя синий окрашенный продукт. Наконец, внесение кислоты останавливало реакцию с окрашиванием конечного продукта в желтый цвет. Интенсивность этого окрашивания коррелировала с концентрацией комплекса антиген-антитело и была измерена фотометрически при длине волны 450 нм.

Процедура анализа.

1. Подготавливались все необходимые компоненты набора и исследуемые образцы.
2. Реагенты перед использованием должны были достичь комнатной температуры 20-25 °С
3. В соответствующие лунки микропланшета вносились по 100 мкл калибраторов, контролей и приготовленные исследуемые образцы.
4. Инкубировались 30 минут при 25 °С.
5. Лунки микропланшета промывались 3 раза буфером для промывок по 300 мкл.
6. Во все лунки вносилось по 100 мкл раствора ферментного конъюгата.
7. Инкубировались 15 минут при 25 °С.
8. Лунки микропланшета промывались 3 раза буфером для промывок по 300 мкл.
9. Во все лунки вносилось по 100 мкл раствора субстрата.

10. Инкубировались 15 минут при 25 °С.

11. Во все лунки вносилось по 100 мкл стоп-раствора.

12. Инкубировались 5 минут при 25 °С.

13. Оптическая плотность измерялась при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере в течении 5 минут, референс – 630 нм.

Референтные значения β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, согласно инструкции производителя, составили – 0-3 мкг/мл, в моче – 0-0,3 мкг/мл.

Исследование уровней биомаркеров выполнялось на базе отдела медико-биологических исследований НИЦ Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

2.3.3 Ультразвуковое доплерографическое исследование

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 [18, 29]. Исследование проводилось утром натощак в помещении с комфортной для пациентов температурой 21-22°С через 30 минут после забора крови и мочи на исследуемые биомаркеры.

В ходе проведения исследования, обследуемые находились в положении лежа на спине, на правом и левом боку. В В-режиме оценивались расположение, форму, контур почек, размеры органа и его составляющих, эхогенность паренхимы. Кроме того, исключали наличие очаговых поражений, кист, камней и врожденных аномалий почек.

После визуализации морфологических параметров проводилось исследование ренальной гемодинамики с помощью триплексного сканирования. Состояние сосудистой стенки почечной артерии изучали на всем ее протяжении. С целью исключения стенотического поражения аорты изучалось состояние сосудистой стенки ее брюшного отдела с последующим расчетом рено-аортального

индекса. Исследование сегментарных, междольковых, дуговых сосудов выполнялось при полипозиционном сканировании через переднюю брюшную стенку во время задержки дыхания пациента (рисунки 3 и 4).

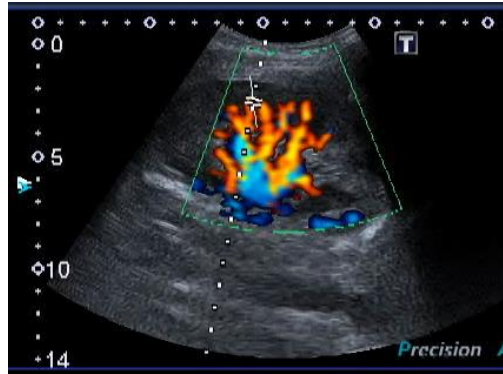


Рисунок 3 – Нормальная доплерографическая картина правой почки.

Внутрипочечная гемодинамика не нарушена и прослеживается до самой капсулы почки

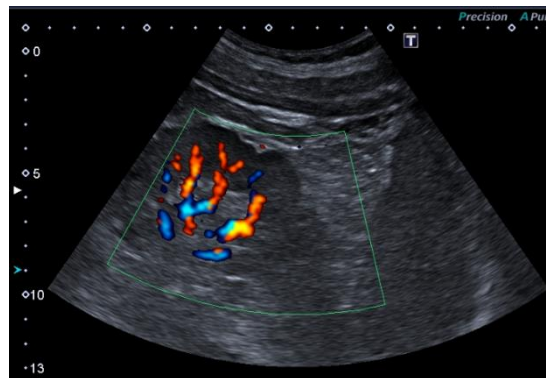


Рисунок 4 – Допплерография ренальных сосудов пациента с СД 2 типа.

Обеднение кровотока в корковом слое правой почки

При анализе спектральной доплеровской кривой учитывали качественные и количественные параметры. В ходе измерения скоростных показателей производилась коррекция угла между ультразвуковым лучом и направлением артериального потока, который не превышал 20° . Величина контрольного объема в просвете сосуда составляла 2-4 мм. Все остальные параметры доплеровского картирования также оптимизировались для получения четкой спектрограммы. При

выполнении доплерографии определялись линейные параметры кровотока (см/с): V_{\max} , V_{\min} , TAMX. Рассчитывались почечные индексы (у. е.): RI, PI, S/D.

Полученные при исследовании данные правой и левой почек сравнивали. Вариабельность количественных показателей составляла менее 10%.

2.3.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных обследований (исследований) пациентов в ходе диссертационной работы представляли накопленную экспериментальную информацию для последующего статистического и интеллектуального анализа.

Все данные были адаптированы для применения методов машинной обработки, осуществлён их препроцессинг (исключение разного рода дефектов).

Оперативный статистический анализ экспериментальных данных проводился с применением электронных таблиц Excel, программных пакетов IBM SPSS Statistics 23, Statistica 10, MedCalc (версия 18.11.3). Математико-статистический анализ включал методы вариационной статистики, корреляционный и регрессионный анализы с использованием непараметрических критериев (Манна – Уитни, ро-Спирмена), частотный анализ с применением критериев Хи-квадрат, Z-критерия, точного критерия Фишера [54].

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 [57]. Оценку выживаемости проводили методом Каплана-Мейера с применением лонг-ранг теста [39].

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 форму записи $p < 0,001$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Особенности внутривисочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от структурно-функционального состояния почек

3.1.1 Состояние ренального кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек в зависимости от нарушений, выявленных с помощью традиционных маркеров

Для изучения состояния внутривисочечной гемодинамики у обследованных лиц, на начальном этапе исследования были сформированы группы в зависимости от СКФ, рассчитанной по СКД-ЕРІ_{Сг}, и А/Кр соотношения. После чего был осуществлен 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 таблице 6 приведены результаты сравнительного анализа групп пациентов с СД 2 типа без признаков повреждения почек и лиц без нарушений углеводного обмена по исследуемым показателям доплерографии (только статистически значимые отличия).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока правой почки у больных СД 2 типа без признаков повреждения почек и лиц без нарушений углеводного обмена, $Me[x_{min}; x_{max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Группа 1 СД+А1 (n=38)	Группа сравнения к (n=40)	p _{1,k}
		СКФ _≥ 60		
Почечная артерия	V _{max} , см/с	54,2[51,1;66,8]	69,4[51,7;78,4]	<0,001
	V _{min} , см/с	15,2[12,5;26,3]	23,3[16,9;36,7]	<0,001
	TAMX, см/с	25,4[19,3;30,2]	31,8[25,8;37,4]	<0,001
	RI, у.е.	0,70[0,64;0,74]	0,67[0,55;0,69]	<0,001
Сегментарная артерия	S/D, у.е.	2,9[2,16;3,64]	2,7[1,8;2,9]	<0,001
	RI, у.е.	0,66[0,61;0,73]	0,65[0,5;0,69]	0,011
	PI, у.е.	1,29[1,16;1,69]	1,16[0,79;1,25]	<0,001
Междолевая артерия	S/D, у.е.	2,8[2,5;3,4]	2,5[1,8;2,7]	<0,001
	RI, у.е.	0,69[0,64;0,72]	0,63[0,52;0,66]	<0,001
	PI, у.е.	1,25[1,14;1,62]	1,09[0,8;1,54]	<0,001
Дуговая артерия	V _{max} , см/с	26,8[22,1;29,6]	27,5[24,6;29,7]	<0,001
	V _{min} , см/с	10,4[8,6;12,9]	11,7[10,2;13,9]	<0,001
	TAMX, см/с	14,1[11,2;16,4]	15,1[11,2;17,4]	0,001
	S/D, у.е.	2,7[2,2;3,1]	2,4[1,9;2,6]	<0,001
	RI, у.е.	0,69[0,65;0,71]	0,61[0,51;0,65]	<0,001
	PI, у.е.	1,18[0,98;1,48]	1,04[0,78;1,23]	0,001

Согласно таблице 6 между группой пациентов с СД 2 типа без признаков повреждения почек и группой сравнения (пациенты без нарушений углеводного обмена) было выявлено статистически значимое различие по скоростным показателям, а именно по V_{max} (медианы 54,2 см/с vs 69,4 см/с, соответственно, при p_{1,k}<0,001), V_{min} (15,2 см/с vs 23,3 см/с, соответственно, при p_{1,k}<0,001), TAMX (25,4 см/с vs 31,8 см/с, соответственно, при p_{1,k}<0,001) на уровне почечной артерии и по V_{max} (медианы 26,8 см/с vs 27,5 см/с, соответственно, при p_{1,k}<0,001), V_{min}

(10,4 см/с vs 11,7 см/с, соответственно, при $p_{1,k} < 0,001$) и ТАМХ (14,1 см/с vs 15,1 см/с, соответственно, при $p_{1,k} = 0,001$) на уровне дуговой артерии. При сопоставлении линейных доплерографических показателей на других уровнях почечного сосудистого русла между группами существенных отличий выявлено не было.

Обращало на себя внимание, что значения большинства скоростных показателей были ниже при наличии СД. Это косвенно могло указывать на наличие распространенного атеросклеротического поражения сосудов у больных СД 2 типа без признаков повреждения почек.

При рассмотрении резистивных показателей внутрипочечное сосудистое сопротивление у пациентов 1-й группы по сравнению с группой к было выше на всех уровнях ренального кровотока, что, по-видимому, свидетельствует о тотальной вазоконстрикции сосудистого русла почек у больных СД 2 типа даже при отсутствии нефропатии.

Интересным представлялось изучение внутрипочечной гемодинамики в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой у больных СД 2 типа. В таблице 7 приведена сравнительная оценка доплерографических показателей внутрипочечной гемодинамики обследованных пациентов в зависимости от уровня альбуминурии при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (только статистически значимые отличия).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока обследованных групп в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², Me [x_{\min} ; x_{\max}] (критерий Манна-Уитни)

Показатель	Группа 1 СД+А1 (n=38)	Группа 2 СД+А2 (n=28)	Группа 3 СД+А3 (n=28)	p
Почечная артерия				
S/D, <i>y.e.</i>	3[2,5;3,87]	3,5[2,9;4,6]	4[2,9;4,7]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$

Продолжение таблицы 7

Показатель	Группа 1 СД+А1 (n=38)	Группа 2 СД+А2 (n=28)	Группа 3 СД+А3 (n=28)	P
RI, <i>y.e.</i>	0,70[0,64;0,74]	0,74[0,66;0,77]	0,71[0,67;0,78]	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} =0,011
PI, <i>y.e.</i>	1,35[1,18;1,76]	1,62[1,26;2,09]	1,43[1,34;2,17]	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} =0,002
Сегментарная артерия				
S/D, <i>y.e.</i>	2,9[2,16;3,64]	3,1[2,8;3,93]	3,3[2,7;4,6]	p _{1,2} =0,013 p _{1,3} =0,005 p _{2,3} =0,043
RI, <i>y.e.</i>	0,66[0,61;0,73]	0,70[0,67;0,75]	0,72[0,68;0,78]	p _{1,2} =0,002 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001
PI, <i>y.e.</i>	1,29[1,16;1,69]	1,5[1,22;1,9]	1,4[1,19;2,1]	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} =0,014
Междолевая артерия				
Vmin, <i>см/с</i>	12,3[9,1;14,7]	11,5[10,5;13,4]	10,7[9,1;12,6]	p _{1,3} =0,012 p _{2,3} =0,015
S/D, <i>y.e.</i>	2,8[2,5;3,4]	3,1[2,7;3,4]	3,4[2,8;4,1]	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001
RI, <i>y.e.</i>	0,69[0,64;0,72]	0,70[0,68;0,72]	0,71[0,62;0,75]	p _{1,3} =0,006 p _{2,3} =0,003
PI, <i>y.e.</i>	1,25[1,14;1,62]	1,32[1,19;1,67]	1,4[1,22;1,91]	p _{1,2} =0,011 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} =0,003
Дуговая артерия				
Vmax, <i>см/с</i>	26,8[22,1;29,6]	25,3[22,8;28,3]	24,7[22,5;26,1]	p _{1,3} =0,002 p _{2,3} =0,001

В соответствии с таблицей 7 по мере увеличения экскреции альбумина с мочой обращало на себя внимание снижение только двух линейных показателей (Vmin и Vmax). Данная закономерность прослеживалась лишь на уровне междолевой и дуговой артериях. Между группами 1 и 2 существенных отличий в значениях скоростных показателей не было отмечено, что ставит под сомнение использование данных параметров в диагностике ранних стадий ХБП у пациентов с СД 2 типа.

В целом, показатели резистивности (S/D, RI, PI) существенно нарастали по мере прогрессирования нефропатии на всех исследованных уровнях сосудистого русла, за исключением дуговой артерии. Данный факт предполагает использование

вышеперечисленных доплерографических параметров для диагностики ХБП у пациентов с СД 2 типа при СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м².

Кроме того, мы изучили состояние ренальной гемодинамики в зависимости от стадии ХБП. В таблице 8 представлена сравнительная оценка доплерографических показателей ренального кровотока обследованных пациентов в зависимости от СКФ при нормальной экскреции альбумина с мочой (только статистически значимые отличия).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока обследованных групп в зависимости от СКФ при нормальной экскреции альбумина с мочой, Me[x_{min}; x_{max}] (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Группа 1 СКФ ≥ 60 (n=38)	Группа 4 СКФ <60 (n=28)	p _{1,4}
Почечная артерия	V _{max} , см/с	54,2[51,1;66,8]	52,8[50,9;61,9]	<0,001
	S/D, у.е.	3[2,5;3,87]	3,5[2,9;4,6]	<0,001
	RI, у.е.	0,70[0,64;0,74]	0,71[0,66;0,76]	0,03
	PI, у.е.	1,35[1,18;1,76]	1,68[1,38;1,84]	<0,001
Сегментарная артерия	TAMX, см/с	22,9[18,9;28,5]	20,3[16,7;24,5]	0,003
	S/D, у.е.	2,9[2,16;3,64]	3,1[2,6;3,7]	0,002
	RI, у.е.	0,66[0,61;0,73]	0,70[0,65;0,74]	0,008
	PI, у.е.	1,29[1,16;1,69]	1,46[1,15;1,77]	0,002
Междолевая артерия	TAMX, см/с	17,6[14,5;21,5]	15,2[14,1;19,8]	0,001
Дуговая артерия	S/D, у.е.	2,7[2,2;3,1]	2,9[2,5;3,1]	0,02

При исследовании особенностей внутрипочечной гемодинамики в зависимости от СКФ при уровне экскреции альбумина с мочой А1 (таблица 8) было выявлено снижение ряда скоростных показателей у больных с ХБП на всех уровнях почечного кровотока, за исключением дуговой артерии. Почечные индексы

существенно увеличивались на уровне почечной, сегментарной и дуговой артериях.

Функциональное состояние почек характеризуется клубочковой фильтрацией и экскрецией белка с мочой, поэтому нам представлялось важным сравнить состояние внутрпочечного кровотока при изменениях не только СКФ, но и в сочетании с различными вариантами экскреции альбуминурии (таблицы 9-10) (только статистически значимые отличия).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока у обследованных пациентов с СД 2 типа без признаков ХБП и пациентов с СД 2 типа со сниженной СКФ и уровнем экскреции альбумина с мочой A2 Me[x_{\min} ; x_{\max}] (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Группа 1 СКФ ≥ 60 СД+A1 (n=38)	Группа 5 СКФ < 60 СД+A2 (n=28)	$p_{1,5}$
Почечная артерия	Vmax, см/с	54,2[51,1;66,8]	53,5[51,4;58,2]	0,03
	TAMX, см/с	25,4[19,3;30,2]	23,2[21,9;23,9]	<0,001
	RI, у.е.	0,70[0,64;0,74]	0,72[0,68;0,78]	0,03
	PI, у.е.	1,35[1,18;1,76]	1,73[1,52;1,99]	0,02
Сегментарная артерия	Vmin, см/с	15,2[12,3;19,3]	13,5[10,5;15,9]	0,02
	TAMX, см/с	22,9[18,9;28,5]	19,1[15,7;23,3]	<0,001
	RI, у.е.	0,66[0,61;0,73]	0,70[0,67;0,74]	0,003
	PI, у.е.	1,29[1,16;1,69]	1,53[1,12;1,75]	0,03
Междолевая артерия	TAMX, см/с	17,6[14,5;21,5]	14,7[13,2;17,2]	<0,001
	PI, у.е.	1,25[1,14;1,62]	1,43[1,07;1,82]	0,003
Дуговая артерия	Vmax, см/с	26,8[22,1;29,6]	24,9[22,4;28,3]	<0,001
	RI, у.е.	0,69[0,65;0,71]	0,70[0,64;0,71]	0,02
	PI, у.е.	1,18[0,98;1,48]	1,24[0,92;1,58]	0,003

В соответствии с таблицей 9 в группе больных с признаками повреждения почек (группа 5) по сравнению с группой 1 отмечалось снижение TAMX на всем

протяжении артериального кровотока почек, за исключением дуговой артерии, снижение V_{\max} на уровне почечной и дуговой артериях, а также V_{\min} на уровне сегментарной артерии. Почечные индексы существенно увеличивались на всем протяжении изученного сосудистого русла у пациентов с двумя паттернами ХБП.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока у обследованных пациентов с СД 2 типа без признаков ХБП и пациентов с СД 2 типа со сниженной СКФ и уровнем экскреции альбумина с мочой А3, $Me[x_{\min}; x_{\max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Группа 1 СКФ ≥ 60 СД+А1 (n=38)	Группа 6 СКФ < 60 СД+А3 (n=26)	$p_{1,6}$
Почечная артерия	V_{\min} , см/с	15,2[12,5;26,3]	14,5[10,9;16,2]	0,02
	TAMX, см/с	25,4[19,3;30,2]	23,2[21,9;23,9]	$< 0,001$
	S/D, у.е.	3[2,5;3,87]	3,6[2,8;4]	$< 0,001$
	RI, у.е.	0,70[0,64;0,74]	0,72[0,68;0,78]	0,004
	PI, у.е.	1,35[1,18;1,76]	1,73[1,52;1,99]	$< 0,001$
Сегментарная артерия	V_{\min} , см/с	15,3[12,3;19,3]	13,5[10,5;15,9]	0,002
	TAMX, см/с	22,9[18,9;28,5]	19,1[15,7;23,3]	$< 0,001$
	S/D, у.е.	2,9[2,16;3,64]	3,2[2,7;4]	0,005
	RI, у.е.	0,66[0,61;0,73]	0,70[0,67;0,74]	$< 0,001$
	PI, у.е.	1,29[1,16;1,69]	1,53[1,12;1,75]	$< 0,001$
Междолевая артерия	TAMX, см/с	17,6[14,5;21,5]	14,7[13,2;17,2]	$< 0,001$
	S/D, у.е.	2,8[2,5;3,4]	3[2,8;3,8]	0,03
	PI, у.е.	1,25[1,14;1,62]	1,43[1,07;1,82]	$< 0,001$
Дуговая артерия	V_{\max} , см/с	26,8[22,1;29,6]	24,9[22,4;28,3]	$< 0,001$
	TAMX, см/с	14,1[11,2;16,4]	12,7[10,8;15,5]	$< 0,001$
	RI, у.е.	0,69[0,65;0,71]	0,70[0,64;0,71]	0,003
	PI, у.е.	1,18[0,98;1,48]	1,24[0,92;1,58]	$< 0,001$

В соответствии с таблицей 10 между группой пациентов без признаков повреждения почек (группа 1) и группой больных со сниженной СКФ и выраженной протеинурией (группа 6) по выявленным различиям линейных показателей кровотока отмечалась динамика, подобная той, что представлена выше для пациентов с микроальбуминурией (см. таблицу 9) – снижение ряда линейных показателей на всех уровнях почечного кровотока. Почечные индексы существенно увеличивались на всем протяжении изученного сосудистого русла у больных с двумя паттернами ХБП. Причем количество «отыгравших» показателей увеличилось с 13 до 17.

В целом, у пациентов, страдающих СД 2 типа, без признаков ренального повреждения выявляются изменения внутривисочечной 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 внутривисочечного 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.

С учетом ранее приведенных результатов исследования (таблицы 6-10) целесообразно было сопоставить результативность двух методов диагностирования функционального состояния почек: метод доплерографии и метод, который основан на применении СКФ, рассчитанной по СКД-ЕРІ_{Cr}, и альбуминурии.

С этой целью мы проанализировали частоту встречаемости обследованных лиц с нереферентными (отклоняющимися от нормы) значениями исследуемых показателей доплерографии. В соответствии с принятыми критериями было установлено количество случаев нереферентных значений оцениваемых показателей доплерографии у больных СД 2 типа в зависимости от СКФ и уровня экскреции альбумина с мочой в шести рассмотренных выше группах (таблица 11).

Таблица 11 – Частота выявления нереферентных значений показателя у обследованных больных СД 2 типа

Показатель	Число случаев, % (чел.)					
	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=28)	Группа 3 (n=28)	Группа 4 (n=28)	Группа 5 (n=28)	Группа 6 (n=26)
Почечная артерия						
V _{max} , см/с	34 (13)	43 (12)	46 (13)	39 (11)	50 (14)	54 (14)
V _{min} , см/с	42 (16)	43 (12)	50 (14)	46 (13)	57 (16)	89 (23)
TAMX, см/с	45 (17)	50 (14)	54 (15)	50 (14)	79 (22)	85 (22)
S/D, у.е.	50 (19)	68 (19)	82 (23)	68 (19)	71 (20)	96 (25)
RI, у.е.	42 (16)	50 (14)	64 (18)	57 (16)	89 (25)	96 (25)
PI, у.е.	45 (17)	64 (18)	82 (23)	61 (17)	86 (24)	89 (23)
Сегментарная артерия						
V _{max} , см/с	40 (15)	43 (12)	51 (14)	39 (11)	43 (12)	50 (13)
V _{min} , см/с	66 (25)	68 (19)	70 (20)	71 (20)	93 (26)	89 (23)
TAMX, см/с	32 (12)	39 (11)	43 (12)	68 (19)	71 (20)	73 (19)
S/D, у.е.	68 (26)	79 (22)	92 (26)	75 (21)	75 (21)	89 (23)

Продолжение таблицы 11

Показатель	Число случаев, % (чел.)					
	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=28)	Группа 3 (n=28)	Группа 4 (n=28)	Группа 5 (n=28)	Группа 6 (n=26)
RI, <i>y.e.</i>	71 (27)	79 (22)	89 (25)	82 (23)	89 (25)	100 (26)
PI, <i>y.e.</i>	66 (25)	79 (22)	89 (25)	89 (25)	89 (25)	100 (26)
Междолевая артерия						
Vmax, <i>см/с</i>	42 (16)	50 (14)	50 (14)	46 (13)	46 (13)	54 (14)
Vmin, <i>см/с</i>	66 (25)	79 (22)	86 (24)	75 (21)	93 (26)	85 (22)
TAMX, <i>см/с</i>	40 (15)	43 (12)	50 (14)	79 (22)	89 (25)	81 (21)
S/D, <i>y.e.</i>	71 (27)	86 (24)	96 (27)	93 (26)	86 (24)	96 (25)
RI, <i>y.e.</i>	71 (27)	79 (22)	96 (27)	82 (23)	89 (25)	96 (25)
PI, <i>y.e.</i>	68 (26)	79 (22)	86 (24)	89 (25)	86 (24)	92 (24)
Дуговая артерия						
Vmax, <i>см/с</i>	40 (15)	64 (18)	68 (19)	43 (12)	75 (21)	85 (22)
Vmin, <i>см/с</i>	79 (30)	75 (21)	86 (24)	79 (22)	86 (24)	89 (23)
TAMX, <i>см/с</i>	55 (21)	61 (17)	68 (19)	61 (17)	75 (21)	85 (22)
S/D, <i>y.e.</i>	76 (29)	75 (21)	89 (25)	75 (21)	89 (25)	100 (26)
RI, <i>y.e.</i>	95 (36)	86 (24)	96 (27)	89 (25)	96 (27)	100 (26)
PI, <i>y.e.</i>	92 (35)	79 (22)	96 (27)	89 (25)	96 (27)	100 (26)

Из таблицы 11 видно, что во всех шести возможных вариантах (группах) выявленная методом доплерографии доля пациентов с признаками негативного изменения внутрпочечной гемодинамики (отклонения от референтного интервала) была значительной, и по преобладающему ряду показателей достигала 70-100 %. Эту особенность невозможно объяснить делом случая. Очевидно, имеет место закономерный характер результативности доплерографического обследования пациентов, который может быть объяснен либо некорректным референтным интервалом для данной выборки больных, или неэффективными критериями рутинной диагностики ХБП, или сочетанием этих двух факторов, а также влиянием других неконтролируемых факторов (состояние углеводного обмена, центральной гемодинамики и т.д.).

Особо можно отметить факт выявления существенной доли пациентов с изменениями доплерографических параметров в группе 1, что, вероятно, подтверждает наличие начальных гемодинамических нарушений в почках у части обследованных пациентов без признаков поражения почек, подтвержденных рутинными методами.

Кроме того, по результатам доплерографии частота встречаемости нарушений ренальной гемодинамики в группе 1 чаще наблюдалась за счет показателей RI (95 %), PI (92 %) и S/D (76 %) на уровне правой дуговой артерии. Это может свидетельствовать о наиболее раннем вовлечении в патологический процесс внутрпочечного сосудистого сопротивления на дистальном уровне ренального кровотока.

Таким образом, 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-ЕРІ_{Cr} и А/Кр соотношении. Кроме того, у пациентов, страдающих СД 2 типа без стандартных признаков ренального повреждения выявляются изменения внутрпочечной гемодинамики, которые могут предшествовать развитию клинически значимой альбуминурии и снижению фильтрационной способности почек.

3.1.2 Особенности внутрпочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня новых биомаркеров

На начальном этапе исследования было установлено, что не у всех обследованных пациентов, страдающих СД 2 типа, выявляется повреждение почек согласно критериям оценки СКФ, рассчитанной по СКД-ЕРІ_{Cr}, и уровню экскреции альбумина с мочой.

Это немаловажное обстоятельство послужило условием, регулирующим дальнейшее формирование сравниваемых экспериментальных выборок. Мы изучили состояние ренального кровотока в группе больных СД 2 типа без

общепринятых признаков повреждения почек в зависимости от СКФ, рассчитанной по СКД-ЕРІ_{С_{ys}}, и уровня экскреции β₂-микроглобулина с мочой.

В таблице 12 представлена сравнительная характеристика доплерографических показателей внутрпочечной гемодинамики обследованных пациентов в зависимости от СКФ (СКД-ЕРІ_{С_{ys}}) при нормальной экскреции β₂-микроглобулина с мочой (только статистически значимые отличия).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока больных СД 2 типа в зависимости от СКФ, рассчитанной по цистатину С, при нормальной экскреции β₂-микроглобулина с мочой, Me[*x*_{min}; *x*_{max}] (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Подгруппа 1 СКФ _{С_{ys}} ≥60 (n=20)	Подгруппа 2 СКФ _{С_{ys}} <60 (n=21)	p
		СД+β ₂ -МКГ мочи < 0,3 мкг/л		
Почечная артерия	Vmin, см/с	21[14,1;26,3]	15,1[12,5;22,4]	0,024
	TAMX, см/с	30[25,4;30,2]	25,4[19,3;29,8]	0,003
Сегментарная артерия	S/D, у.е.	2,6[2,5;2,9]	2,9[2,2;3,6]	0,024
Междолевая артерия	PI, у.е.	1,2[1,14;1,52]	1,31[1,26;1,62]	0,001
Дуговая артерия	Vmax, см/с	28,1[27,5;29,1]	26,5[22,1;29,6]	0,005
	Vmin, см/с	11,4[11,2;12,9]	9,8[8,6;11,6]	0,007
	TAMX, см/с	15,2[14,9;16,4]	14,1[11,2;16]	0,003

Примечание: СКФ_{С_{ys}} – СКФ, рассчитанная по СКД-ЕРІ_{С_{ys}}, β₂-МКГ – уровень β₂-микроглобулина.

В соответствии с таблицей 12 в группе больных со сниженной СКФ, базирующейся на уравнении СКД-ЕРІ_{С_{ys}}, наблюдалось изменение ренальной гемодинамики преимущественно за счет снижения линейных доплерографических параметров на уровне почечной и дуговой артериях. При

сопоставлении показателей периферического сосудистого сопротивления между группами существенных отличий выявлено не было, за исключением увеличения S/D и PI на уровне сегментарной и междолевой артериях у пациентов со сниженной фильтрационной способностью почек. Выявленные изменения, по-видимому, свидетельствуют о неоднородности группы больных СД без признаков повреждения почек, установленной на основании классических параметров. По-видимому, часть из них составляют группу риска развития клубочковой дисфункции, что подтверждается повышенным содержанием биомаркеров и изменением ренального кровотока.

В таблице 13 представлена сравнительная характеристика доплерографических показателей внутривисочечной гемодинамики обследованных пациентов в зависимости от уровня экскреции β_2 -микроглобулина с мочой при СКФ (СКД-ЕРІ_{С_{ys}}) ≥ 60 мл /мин/1,73 м² (только статистически значимые отличия).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока у больных СД 2 типа в зависимости от уровня экскреции β_2 -микроглобулина с мочой при СКФ ≥ 60 мл /мин/1,73 м², Ме[x_{\min} ; x_{\max}] (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Подгруппа 1 β_2 -МКГ мочи < 0,3 мкг/л (n=20)	Подгруппа 3 β_2 -МКГ мочи \geq 0,3 мкг/л (n=17)	p
		СД 2 типа, СКФ _{С_{ys}} ≥ 60		
Междолевая артерия	S/D, у.е.	2,6[2,5;3,1]	3[2,6;3,4]	0,030
	PI, у.е.	1,2[1,14;1,52]	1,26[1,18;1,62]	0,022
Дуговая артерия	RI, у.е.	0,68[0,65;0,70]	0,70[0,66;0,71]	0,025
	PI, у.е.	1,16[0,98;1,27]	1,24[1,09;1,48]	0,001

Примечание: СКФ_{С_{ys}} – СКФ, рассчитанная по СКД-ЕРІ_{С_{ys}}, β_2 -МКГ – уровень β_2 -микроглобулина.

В соответствии с таблицей 13 индексы резистивности у больных с повышенной экскрецией β_2 -микроглобулина с мочой существенно увеличивались на уровне междолевой (S/D, PI) и дуговой (RI, PI) артериях. При сопоставлении линейных доплерографических показателей на изучаемых уровнях почечного сосудистого русла между группами существенных отличий выявлено не было.

Кроме того, мы изучили состояние ренальной гемодинамики у групп пациентов с СД 2 типа без признаков ХБП (СКФ по СКД-ЕРІ_{С_{ys}} ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и β_2 -микроглобулин мочи $< 0,3$ мкг/л) и пациентов со сниженной СКФ и повышенным уровнем экскреции β_2 -микроглобулина с мочой (таблица 14) (только статистически значимые отличия).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика доплерографических показателей ренального кровотока у обследованных больных СД 2 типа без признаков ХБП и пациентов со сниженной СКФ, рассчитанной по СКД-ЕРІ_{С_{ys}} и уровнем экскреции β_2 -микроглобулина с мочой $\geq 0,3$ мкг/л, Me[x_{\min} ; x_{\max}] (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Подгруппа 1 СКФ _{С_{ys}} ≥ 60 β_2 -МКГ мочи $< 0,3$ мкг/л (n=20)	Подгруппа 4 СКФ _{С_{ys}} < 60 β_2 -МКГ мочи $\geq 0,3$ мкг/л (n=18)	p
Почечная артерия	Vmin, см/с	15,2[12,8;26,3]	12,8[12,5;15,6]	<0,001
	TAMX, см/с	25,4[19,3;30,2]	23,8[23,8;23,8]	0,004
	S/D, у.е.	2,8[2,5;3,6]	3[2,8;3,9]	0,011
	PI, у.е.	1,35[1,18;1,64]	1,62[1,53;1,76]	<0,001
Сегментарная артерия	S/D, у.е.	2,9[2,2;3,1]	3,2[2,9;3,6]	0,005
	RI, у.е.	0,66[0,61;0,70]	0,69[0,68;0,73]	0,004
	PI, у.е.	1,28[1,16;1,54]	1,4[1,32;1,69]	0,005
Междолевая артерия	Vmax, см/с	36,3[34,3;38,1]	34,7[33,5;37,3]	<0,001
	RI, у.е.	0,66[0,64;0,69]	0,69[0,66;0,72]	0,023
	PI, у.е.	1,18[1,14;1,25]	1,25[1,18;1,62]	0,004

Продолжение таблицы 14

Показатель		Подгруппа 1 СКФ _{Cys} ≥ 60 β ₂ -МКГ мочи < 0,3 мкг/л (n=20)	Подгруппа 4 СКФ _{Cys} < 60 β ₂ -МКГ мочи ≥ 0,3 мкг/л (n=18)	p
Дуговая артерия	S/D, <i>у.е.</i>	2,6[2,2;2,7]	2,9[2,46;3,1]	0,004
	RI, <i>у.е.</i>	0,68[0,65;0,69]	0,69[0,65;0,71]	0,021
	PI, <i>у.е.</i>	1,16[0,98;1,36]	1,32[1,27;1,48]	0,002

Примечание: СКФ_{Cys} – СКФ, рассчитанная по СКД-ЕPI_{Cys}; β₂-МКГ – уровень β₂-микроглобулина.

В соответствии с таблицей 14 в подгруппе больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по цистатину С, и повышенным уровнем экскреции β₂-микроглобулина с мочой по сравнению с подгруппой 1 отмечалось снижение ряда линейных показателей на всех уровнях почечного кровотока, за исключением сегментарной и дуговой артерий.

Почечные индексы у данной группы пациентов существенно увеличивались на всем протяжении изученного сосудистого русла почек.

Таким образом, 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 внутривисочечная 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.

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

На предыдущих этапах исследования были выявлены статистически значимые различия по показателям внутривисцерального 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.

Метод определения точки отсечения

Для решения задачи бинарной классификации пациентов нами применялась логистическая регрессия. При этом ROC-кривая будучи графической характеристикой бинарного классификатора пациентов, иллюстрирует зависимость доли верно положительных классификаций от доли ложно положительных классификаций пациентов при варьировании порога чувствительности решающего правила. Выбор приемлемого порога чувствительности классификатора обуславливается, как принято, поиском «наилучшей» точки ROC-кривой и является прерогативой исследователя.

Поскольку во всех рассматриваемых нами случаях дифференциация пациентов основывалась на контроле отдельного доплерографического показателя (контроллера), то выбираемый порог чувствительности классификатора непосредственно был связан с искомой целевой точкой ($X_{\text{цел}}$) показателя-контроллера. Аналитически эта связь выражается системой отношений:

$$\begin{cases} P = \frac{1}{1 + \exp(-y)}; \\ y = b_0 + b_1 x. \end{cases} \quad (3)$$

где P – ординаты ROC-кривой;

$y = b_0 + b_1 x$ – линейный дискриминант (разделитель);

x – доплерографическая переменная.

Из (3) следует, что

$$x = \frac{1}{b_1} \cdot \left(\ln \frac{P}{1-P} - b_0 \right). \quad (4)$$

Выбрав $P_{цел}$ как «наилучшую» точку ROC-кривой и получив коэффициенты линейного разделителя с помощью логистической регрессии, можно по формуле (4) рассчитывалось искомое целевое значение $x_{цел}$ доплерографического показателя. Найденное целевое значение $x_{цел}$ служит порогом, при переходе через который изменяется вероятностная оценка диагностирования доклинической стадии ХБП у пациента по данному показателю. Схематично данный принцип дифференциации пациентов изображен на рисунке 5.

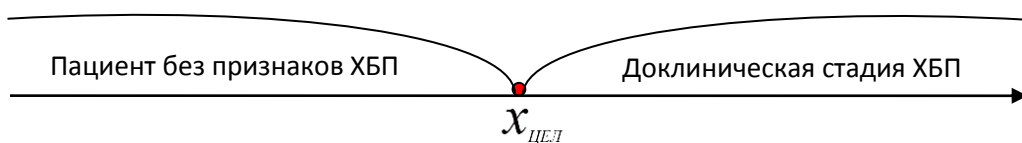


Рисунок 5 – Схема дифференциации пациентов по отдельному доплерографическому показателю

Разработанный алгоритм был далее применен с целью выявления точек отсечения для индексов S/D, RI и PI, свидетельствующих о наличии начальных признаков ХБП.

В таблице 15 и на рисунках 6–7 приведены основные результаты ROC-анализа, используемые для определения соответствующих точек порогов (только статистически значимые отличия).

Таблица 15 – Оценка диагностической значимости показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления в диагностике начальных стадий ХБП

Показатель, ед. изм.	Результаты ROC-анализа, %						Порог, у. е.	p
	AUC	TPR	TNR	ACC	PPV	NPV		
Почечная артерия								
PI, у. е.	0,744	67,7	73,7	75,8	70,8	72,2	1,43	<0,001
Сегментарная артерия								
S/D, у. е.	0,764	75,8	83,9	79,7	83,3	76,5	2,8	<0,001
RI, у. е.	0,823	68,6	83,6	75,8	82,8	70,3	0,68	<0,001
PI, у. е.	0,761	70	79,4	74,3	80	69,2	1,28	<0,001
Междолевая артерия								
RI, у. е.	0,721	68,6	73,3	75,4	72,8	69,4	0,68	<0,001
PI, у. е.	0,727	71,9	73,7	75,9	74,4	72,2	1,20	<0,001
Дуговая артерия								
S/D, у. е.	0,730	76,7	71,4	74,1	74,2	74,1	2,6	<0,001
RI, у. е.	0,810	78,8	79,5	79,2	81,8	75	0,66	<0,001
PI, у. е.	0,735	73,3	70,8	73,8	71	71,4	1,21	<0,001

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; TPR – чувствительность; TNR – специфичность; ACC – точность (эффективность); PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность.

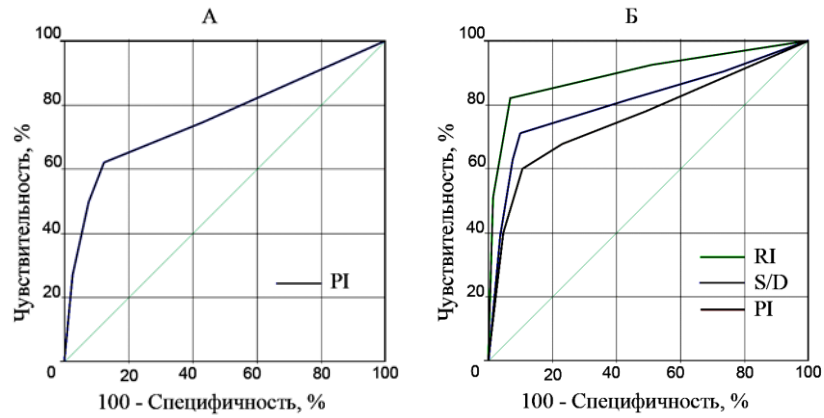


Рисунок 6 – ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогнозирования наличия признаков ХБП: А – на уровне правой почечной артерии; Б – на уровне правой сегментарной артерии

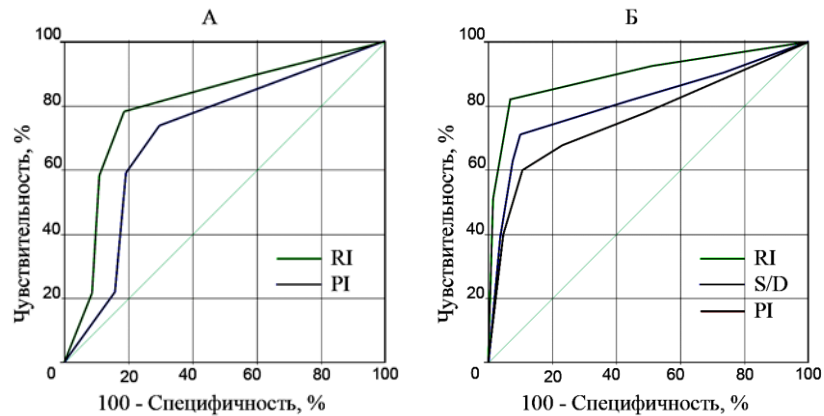


Рисунок 7 – ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогнозирования наличия признаков ХБП: А – на уровне междолевой артерии; Б – на уровне дуговой артерии

Таким образом, в ходе ROC-анализа было выявлено, что наибольшей диагностической значимостью обладают S/D, RI и PI на уровне сегментарной и дуговой артериях. 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).

Кроме того, нас интересовали возможности доплерографии в диагностике более продвинутых стадий ХБП. Выявленные ранее (см. таблицы 6-10) статистически значимые различия по некоторым доплерографическим показателям между больными СД 2 типа без признаков повреждения почек и пациентами с одним и/или двумя рутинными паттернами (альбуминурия, СКФ) ХБП позволили провести ROC-анализ и определить диагностическую значимость наиболее информативных параметров. Результаты представлены в таблице 16 и рисунке 8 (только статистически значимые отличия).

Таблица 16 – Оценка диагностической значимости показателей внутрипочечного сосудистого сопротивления в диагностике ХБП С3-4 А2-3

Показатель, <i>ед. изм.</i>	Результаты ROC-анализа, %						Порог, <i>у. е.</i>	p
	AUC	TPR	TNR	ACC	PPV	NPV		
Сегментарная артерия								
S/D, <i>у. е.</i>	0,681	73,3	81,3	77,4	78,6	76,5	3,1	<0,001
RI, <i>у. е.</i>	0,778	72,7	83,9	78,1	77,3	81,3	0,70	<0,001
PI, <i>у. е.</i>	0,712	72,0	80,7	76,8	75	78,1	1,35	<0,001
Междолевая артерия								
S/D, <i>у. е.</i>	0,681	67,9	79,4	74,2	73,1	75,0	3,0	<0,001
RI, <i>у. е.</i>	0,681	56,3	76,3	70,4	50	80,6	0,66	<0,001
PI, <i>у. е.</i>	0,653	64,3	83,3	75,0	75,0	75,0	1,26	<0,001

Продолжение таблицы 16

Показатель, ед. изм.	Результаты ROC-анализа, %						Порог, у. е.	p
	AUC	TPR	TNR	ACC	PPV	NPV		
Дуговая артерия								
S/D, у. е.	0,639	58,8	77,8	71,7	55,6	80	2,9	<0,001

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; TPR – чувствительность; TNR – специфичность; ACC – точность (эффективность); PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность.

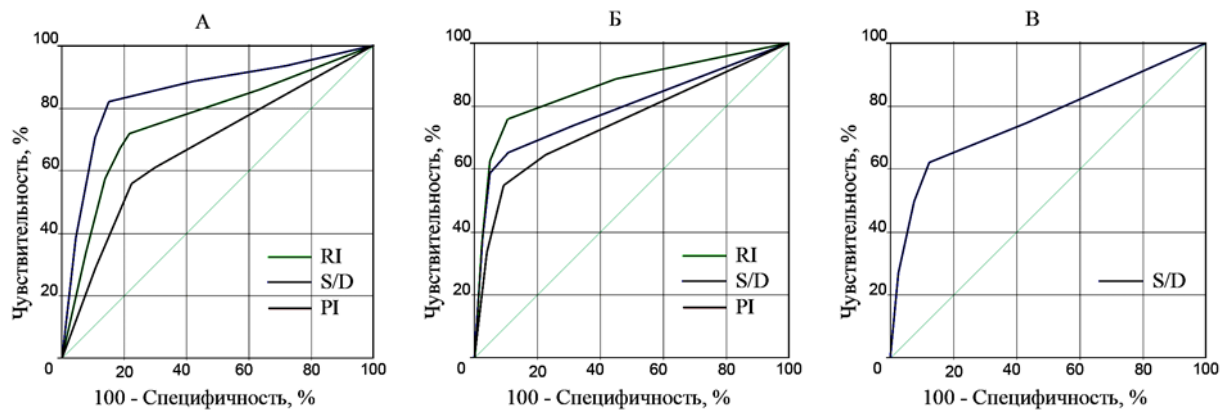


Рисунок 8 – ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогнозирования наличия признаков ХБП С3-4 А2-3: А – на уровне сегментарной артерии; Б – на уровне междолевой артерии; В – на уровне дуговой артерии

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 продвинутых стадий ХБП.

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.

3.3. Факторы, ассоциированные с внутрпочечной гемодинамикой, у больных сахарным диабетом 2 типа

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

Использовался коэффициент корреляции ро-Спирмена (ρ). Существенной принималась связь, начиная с абсолютного значения коэффициента, равного 0,37, при условии его статистической значимости, то есть $|\rho_{p<0,05}| \geq 0,37$.

В общей группе больных СД 2 типа корреляционный анализ выявил наличие умеренной обратной взаимосвязи возраста с некоторыми линейными доплерографическими показателями кровотока и наличие умеренной прямой связи с почечными индексами (рисунок 9).

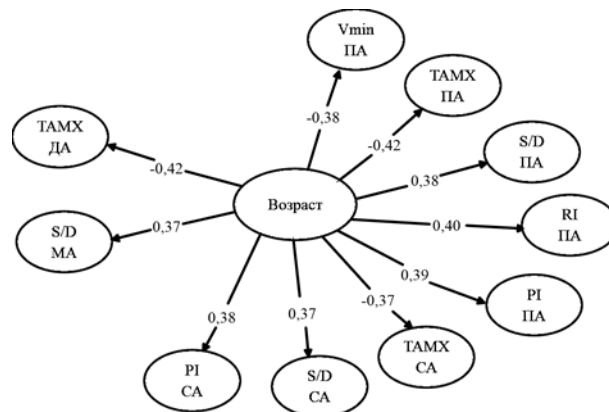


Рисунок 9 – Взаимосвязи ренальных доплерографических показателей с возрастом больных СД 2 типа

Это объясняется тем, что с увеличением возраста человека линейные скорости ренального кровотока снижаются, а индексы сопротивления нарастают, что, вероятно, обусловлено закономерным процессом старения организма.

Кроме того, были выявлены тесные и умеренные значимые связи между длительностью СД и ренальными доплерографическими показателями (рисунок 10).

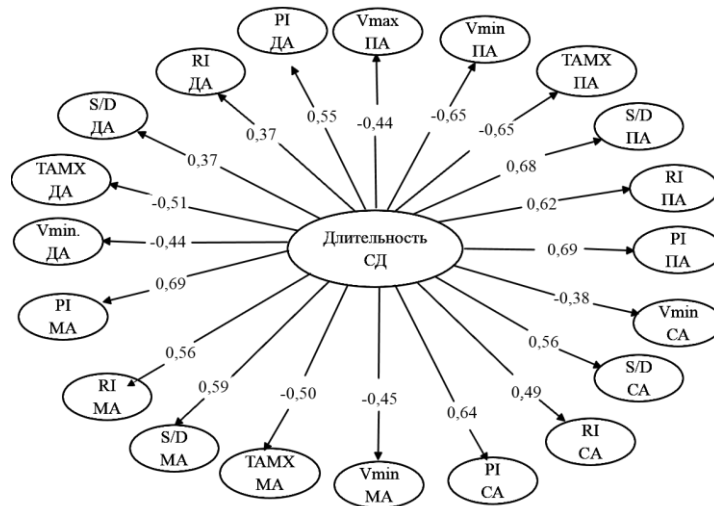


Рисунок 10 – Взаимосвязи доплерографических показателей с длительностью СД 2 типа

Согласно литературным данным у пациентов с СД нарушение внутрипочечной гемодинамики чаще встречается в дистальных отделах сосудистого русла. При этом уже на доклинической стадии отмечается выраженное сужение сосудов [166]. По мере прогрессирования нефропатии в клубочках нарастают склеротические изменения, наблюдаются атрофические изменения канальцев и интерстициальный фиброз. В свою очередь, эти нарушения могут провоцировать развитие гиалиноза как мелких артериол, так и внутрипочечных артерий. Исходом таких изменений является развитие нарушенной внутрипочечной гемодинамики. Выявленная нами корреляционная связь между доплерографическими параметрами и стажем СД подтверждает данные других исследователей [196].

Изучение корреляционных взаимосвязей показало, что выраженность нарушения внутривисочечной гемодинамики значительно больше при наличии у пациентов гипергликемии.

В соответствии с рисунком 11 имела место умеренная обратная связь уровня HbA1c с линейными показателями кровотока, а также, умеренная прямая связь с почечными индексами на всех уровнях сосудистого русла. Это объясняется тем, что гипергликемия является ведущим фактором развития и прогрессирования микрососудистых осложнений у больным СД.

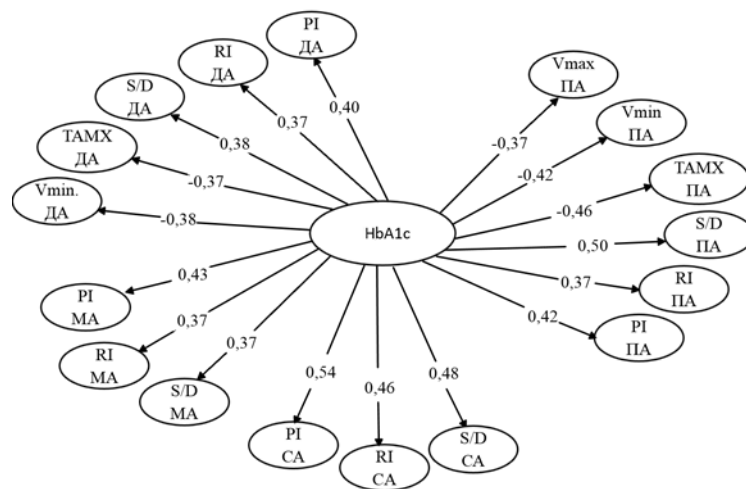


Рисунок 11 – Взаимосвязи доплерографических показателей с уровнем HbA1c

Другим важным метаболическим фактором прогрессирования микрососудистых осложнений при СД является нарушение липидного обмена, что было подтверждено и результатами нашего исследования (рисунок 12).

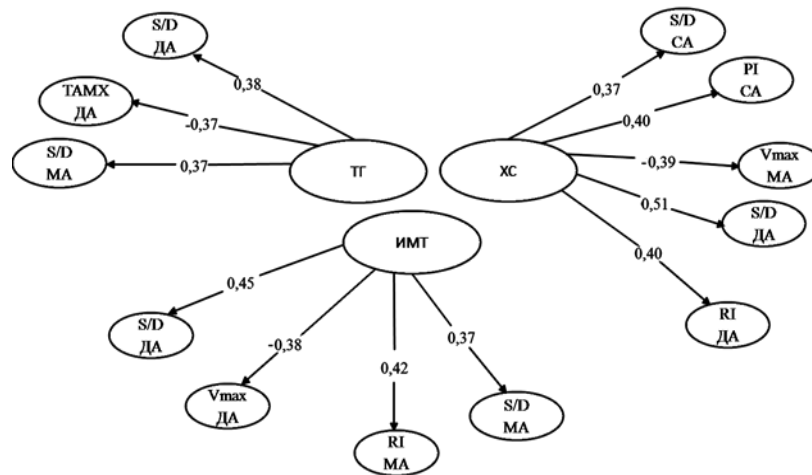


Рисунок 12 – Взаимосвязи ренальных доплерографических показателей с показателями липидного обмена и ИМТ

В ходе корреляционного анализа (рисунок 12) была выявлена умеренная прямая связь между ТГ и S/D на уровне междолевой артерии, а также умеренная обратная связь между ТГ и ТАМХ, умеренная прямая связь между ТГ и S/D на уровне дуговой артерии. Кроме того, была выявлена корреляция ХС с Vmax на уровне междолевой артерии и прямая взаимосвязь ХС с почечными индексами (S/D, PI) на уровне сегментарной артерии и почечными индексами (S/D, RI) на уровне дуговой артерии. Выявлена умеренная обратная связь ИМТ с Vmax на уровне дуговой артерии и умеренная прямая связь ИМТ с почечными индексами: S/D, RI на уровне междолевой артерии и S/D на уровне дуговой артерии.

В многочисленных когортных исследованиях приводятся данные о выраженной зависимости степени вовлечения почек в патологический процесс от уровня АД [77, 107, 146, 174, 176]. Известно, что в условиях гипергликемии тонус приносящей артериолы клубочков снижается, она зияет и утрачивает способность сужаться при воздействии различных факторов, в том числе и при повышении АД [64]. В результате высокое системное гидравлическое давление беспрепятственно передается на капиллярную сеть, вызывая развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений почек [12].

В ходе корреляционного анализа нами было выявлено, что уровень систолического и диастолического АД имеет слабую обратную связь с линейными

показателями ренального кровотока и слабую прямую связь с почечными индексами. Вероятно, этому способствовало назначение эффективной антигипертензивной терапии, которую получали наши пациенты.

В проведенных ранее клинических исследованиях приводятся данные о наличии взаимосвязи между доплерографическими показателями внутривисочечной гемодинамики и такими важными характеристиками функционального состояния почек, как уровень креатинина сыворотки крови, альбуминурия и СКФ [73, 105, 164]. В ряде работ [16, 165, 176] установлено, что обеднение ренального кровотока и повышение периферического сосудистого сопротивления возрастает параллельно с нарастанием уровня альбуминурии и снижением СКФ.

По результатам нашего исследования в таблице 17 представлены корреляции ренальных доплерографических показателей с почечными параметрами у больных СД 2 типа.

Таблица 17 – Взаимосвязи доплерографических показателей с почечными параметрами у больных СД 2 типа

Показатель	Креатинин крови	СКФ (СКД-ЕРІ _{Cr})	Альбуминурия	А/Кр
Почечная артерия				
Vmax	–	–	$\rho_{p=0,002} = -0,37$	–
Vmin	–	$\rho_{p<0,001} = 0,43$	$\rho_{p=0,003} = -0,54$	$\rho_{p=0,003} = -0,51$
TAMX	$\rho_{p=0,001} = -0,49$	$\rho_{p=0,003} = 0,61$	$\rho_{p=0,002} = -0,54$	$\rho_{p=0,003} = -0,48$
S/D	$\rho_{p=0,003} = 0,37$	$\rho_{p<0,001} = -0,46$	$\rho_{p<0,001} = 0,55$	$\rho_{p=0,001} = 0,48$
RI	$\rho_{p=0,003} = 0,37$	$\rho_{p<0,001} = -0,46$	$\rho_{p<0,001} = 0,47$	$\rho_{p<0,001} = 0,40$
PI	$\rho_{p<0,001} = 0,40$	$\rho_{p<0,001} = -0,53$	$\rho_{p<0,001} = 0,51$	$\rho_{p=0,001} = 0,46$
Сегментарная артерия				
Vmin	–	–	$\rho_{p<0,001} = -0,38$	$\rho_{p=0,004} = -0,38$
S/D	–	$\rho_{p<0,001} = -0,44$	$\rho_{p=0,004} = 0,52$	$\rho_{p=0,001} = 0,45$
RI	–	$\rho_{p=0,003} = -0,41$	$\rho_{p=0,003} = 0,56$	$\rho_{p=0,003} = 0,55$
PI	–	$\rho_{p<0,001} = -0,44$	$\rho_{p<0,001} = 0,56$	$\rho_{p<0,001} = 0,51$

Продолжение таблицы 17

Показатель	Креатинин крови	СКФ (СКД-ЕПІ _{Cr})	Альбуминурия	А/Кр
Междолевая артерия				
Vmin	–	–	$\rho_{p=0,001} = -0,37$	$\rho_{p<0,001} = -0,37$
TAMX	$\rho_{p=0,004} = -0,38$	$\rho_{p=0,003} = 0,45$	–	–
S/D	–	$\rho_{p=0,004} = -0,37$	$\rho_{p<0,001} = 0,60$	$\rho_{p=0,003} = 0,54$
RI	–	$\rho_{p<0,001} = -0,37$	$\rho_{p=0,002} = 0,59$	$\rho_{p=0,001} = 0,56$
PI	–	$\rho_{p<0,001} = -0,39$	$\rho_{p=0,005} = 0,53$	$\rho_{p=0,004} = 0,49$
Дуговая артерия				
Vmin	–	$\rho_{p<0,001} = 0,37$	$\rho_{p<0,001} = -0,37$	$\rho_{p<0,001} = -0,43$
TAMX	–	$\rho_{p<0,001} = 0,46$	$\rho_{p=0,001} = -0,51$	$\rho_{p=0,003} = -0,49$
S/D	$\rho_{p<0,001} = 0,41$	$\rho_{p=0,003} = -0,49$	$\rho_{p<0,001} = 0,37$	$\rho_{p=0,001} = 0,37$
RI	$\rho_{p=0,001} = 0,45$	$\rho_{p<0,001} = -0,40$	$\rho_{p<0,001} = 0,38$	$\rho_{p=0,002} = 0,37$
PI	$\rho_{p<0,001} = 0,38$	$\rho_{p=0,001} = -0,37$	$\rho_{p<0,001} = 0,41$	$\rho_{p=0,002} = 0,38$

Примечание – В таблицу 17 внесены существенные корреляции, то есть соответствующие принятому критерию оценки $|\rho_{p<0,05}| \geq 0,37$.

В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает возможность применение биологических маркеров в диагностике повреждения почек у больных СД. В ряде немногочисленных работ [27, 44, 205] продемонстрированы значимые корреляции между маркерами гломерулярного (цистатин С, Н-ФАВР в сыворотке крови), тубулярного повреждения (КІМ-1, Н-ФАВР в моче) и показателями, характеризующими состояние ренальной гемодинамики у больных СД 1 типа. Считается, что эти параметры более чувствительны и специфичны не только при диагностике ОПП, но и при ХБП [43, 189].

В этой связи представлялось важным проанализировать наличие и характер связей между исследуемыми нами показателями «жидкостной нефробиопсии» и

доплерографическими параметрами у пациентов с СД 2 типа. Результаты анализа проиллюстрированы на рисунке 13.

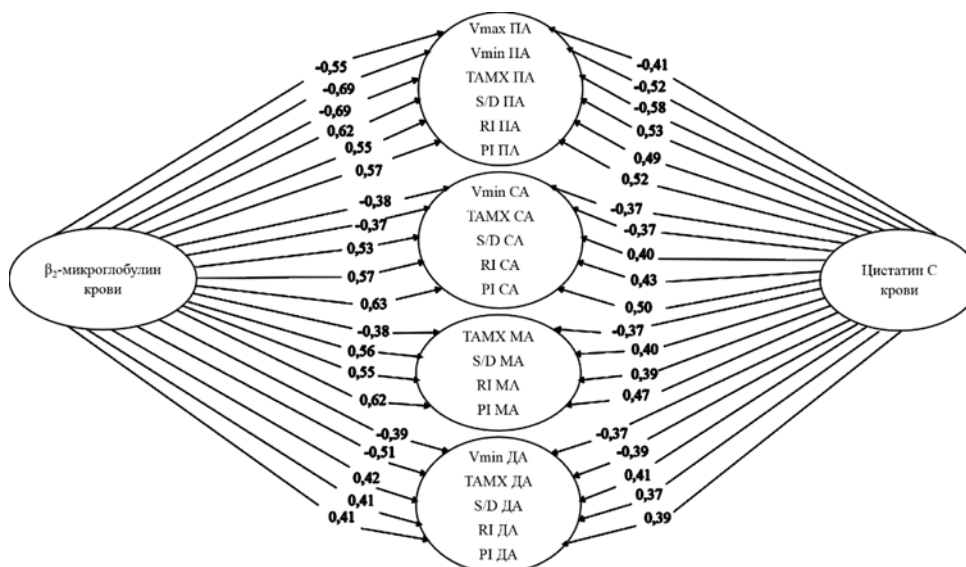


Рисунок 13 – Взаимосвязи ренальных доплерографических показателей с маркерами гломерулярного повреждения

В ходе анализа (рисунок 13) была выявлена отрицательная корреляция биомаркеров клубочкового повреждения (β_2 -микроглобулин, цистатин С крови) с линейными доплерографическими показателями и положительная корреляция указанных биомаркеров с почечными индексами на всех уровнях ренального кровотока.

Подобные же результаты были получены в ходе корреляционного анализа между канальцевыми маркерами ренального повреждения и доплерографическими параметрами: выявлена обратная связь β_2 -микроглобулина и цистатина С мочи с линейными показателями и прямая с почечными индексами на всем протяжении изученного сосудистого русла (рисунок 14).

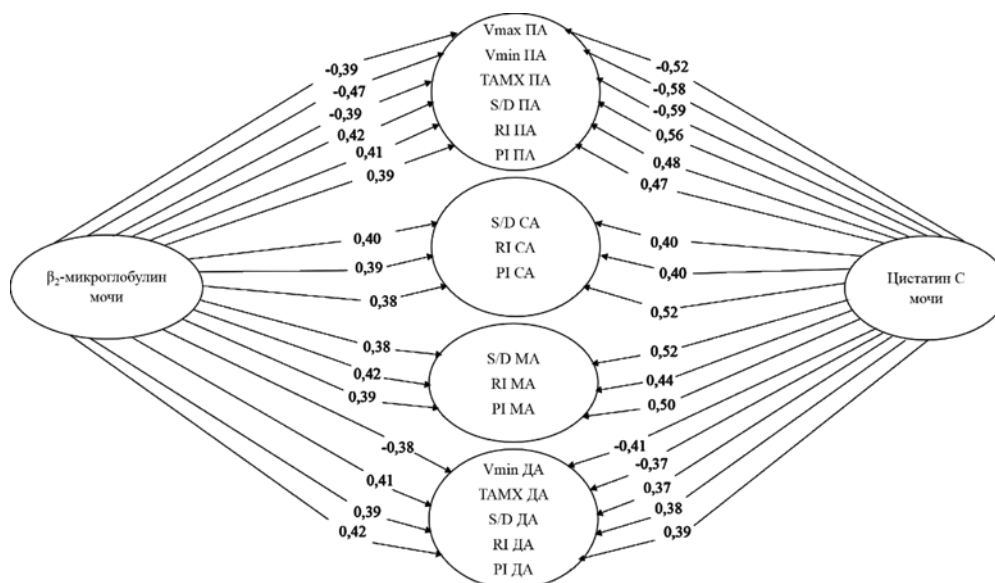


Рисунок 14 – Взаимосвязи ренальных доплерографических показателей с маркерами канальцевого повреждения

С целью выявления факторов, в наибольшей степени оказывающих влияние на изменение внутривисочечной гемодинамики у больных СД 2 типа, был проведен множественный регрессионный анализ. В качестве показателя (отклика), характеризующего состояние микроциркуляции почек, применяли RI правой дуговой артерии, в связи с его высокой диагностической ценностью и значимой степенью корреляции доплерографических параметров между собой, а также относительно доступной визуализацией.

В таблице 18 приведены рассматриваемые факторы (предикторы), их статистическая значимость в предполагаемой регрессионной модели и их потенциальные вклады в изменение моделируемого отклика. По результатам регрессионного анализа было установлено, что на нарушение ренального кровотока наибольшее влияние оказывают почечные параметры, а именно биомаркеры (цистатин С крови и β₂-микроглобулин мочи), СКФ (СКД-ЕП_{С_{ys}}), креатинин крови, А/Кр соотношение и СКФ, рассчитанная по СКД-ЕП_{С_r}, что очевидно по ранжированному ряду стандартизованных значений коэффициентов (β) при предикторах, представленных в таблице 18.

Таблица 18 – Вклады предикторов индекса резистентности правой дуговой артерии в изменение внутрпочечной 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
НbA1c	0,008	0,056-0,071	0,056	0,9
Креатинин крови	0,034	0,034-0,042	<0,001	3,6
СКФ (СКД-ЕРІ _{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-ЕРІ _{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 целом, полученные нами в ходе корреляционного анализа данные свидетельствуют о том, что нарушение внутрпочечной гемодинамики 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.

Кроме того, существенные корреляции биомаркеров в сыворотке крови и моче с линейными скоростными показателями и почечными индексами, позволяют выдвинуть предположение о возможности применения изученных доплерографических параметров для неинвазивного мониторинга развивающихся начальных стадий ХБП у больных СД 2 типа и в качестве прогностических маркеров.

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

В основу разработки решающего правила оценки и прогнозирования ХБП у больных СД 2 типа был положен принцип классификации объектов по их характеристикам. В задачах классификации множество классов должно быть известно заранее.

В нашем случае концептуальное сегментирование характеристик пациентов базировалось на выделении трех категорий (классов) пациентов с СД 2 типа, актуальных для данного исследования:

- 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 СКД-ЕП_{С_{ys}}, 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 СКД-ЕП_{С_r}, ниже 60 мл/мин/1,73м² и уровень А/Кр соотношения выше 3 мг/ммоль.

Таким образом, каждому пациенту обучающей выборки был присвоен идентификатор, соответствующий одной из трех категорий (классов). Это обеспечило применение дискриминантного анализа для разработки

математической модели, включающей три линейных классификационных функции (ЛКФ): количество таких функций определяется числом диагностируемых категорий (для каждой категории больных своя ЛКФ).

Для построения ЛКФ привлекались наиболее информативные доплерографические параметры (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:

$$ЛКФ_k = b_0 + b_1 \cdot RI_{CA} + b_2 \cdot PI_{CA} + b_3 \cdot (S/D_{MA}) + b_4 \cdot RI_{DA}, \quad k = \overline{1, 3}, \quad (5)$$

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 таблице 19 представлены коэффициенты, разработанные для переменных ЛКФ.

Таблица 19 – Коэффициенты при аргументах классификационных функций для определения категории ХБП у больных СД 2 типа

Показатель (аргумент)	Коэффициенты		
	ЛКФ-1	ЛКФ-2	ЛКФ-3
RI CA	1270,899	1349,654	1398,598
PI CA	-211,572	-228,046	-248,280
S/D MA	40,610	47,692	58,397
RI DA	930,996	980,968	984,713

Продолжение таблицы 19

Показатель (аргумент)	Коэффициенты		
	ЛКФ-1	ЛКФ-2	ЛКФ-3
Константа	-619,147	-700,786	-741,985

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 (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты классификации

Наблюдаемая категория	Правильных ответов, %	Предсказанная категория, лиц		
		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Категория 1	87,5	18	2	0
Категория 2	91,3	0	16	2
Категория 3	88,1	0	16	122
Всего	88,9	18	34	124

Таким образом, решающее правило прогнозирования ХБП у пациентов с СД 2 типа включает:

- формулы для расчета значений трех ЛКФ;
- критерий распознавания категории у больных СД 2 типа по рассчитанным значениям ЛКФ;
- отнесение пациента (присвоение) к конкретной категории ХБП.

В качестве критерия распознавания категории (определения отсутствие 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.

На рисунке 15 приведена блок-схема решающего правила оценки и прогнозирования ХБП у пациентов СД 2 типа.

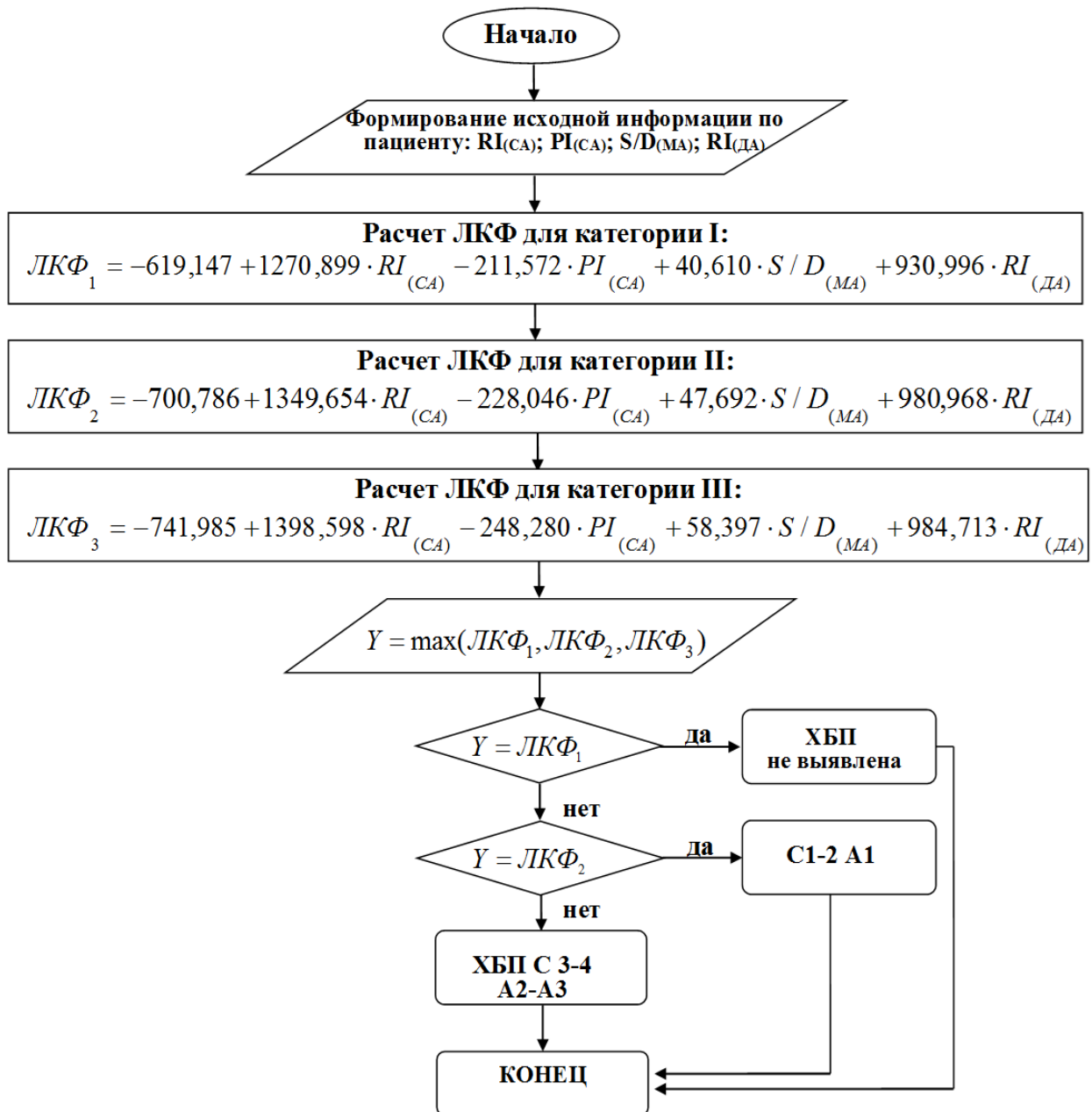


Рисунок 15 – Блок схема решающего правила для прогнозирования категории ХБП у больных СД 2 типа

3.5. Прогностическая значимость доплерографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Нарушение внутривисочечной гемодинамики у больных СД 2 типа ассоциировано как с ухудшением фильтрационной способности почек, так и с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, которые, в свою очередь, определяют прогноз данной группы пациентов более значимо, чем ХБП 5 стадии [64].

В этой связи для оценки прогностической значимости некоторых доплерографических параметров 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-ЕРІ_{Сг}, 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 уровня А3 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 внутривисочного 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. В таблице 21 представлена краткая клинико-лабораторная характеристика обследованных групп.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика антропометрических и клинико-лабораторных показателей у больных СД 2 типа в зависимости от показателей внутривисочного сосудистого сопротивления, $Me[x_{min}; x_{max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель	СД 2 типа		p
	RI <0,7; PI <1,35; S/D <3,1 (n=32)	RI ≥0,7; PI ≥1,35; S/D ≥3,1 (n=28)	
Возраст, лет	52[40;57]	54[43;59]	>0,05
Длительность СД, лет	6[1;9]	7[2;10]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,3[24,4;32,3]	29,1[25,5;32,8]	>0,05
САД, мм рт. ст.	135[100;160]	140[110;165]	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	75[65;100]	80[65;100]	>0,05
ЧСС, уд/мин	68[64;82]	72[60;84]	>0,05
НьА1, %	8,3[6,0;9,8]	8,1[6,4;10,2]	>0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	7,2[5,5;9,5]	7,6[5,9;10,4]	>0,05
ХС, ммоль/л	4,8[3,62;7,04]	4,6[3,9;6,8]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,58[1,04;3,1]	1,47[1,23;3,9]	>0,05
Альбуминурия, мг/л	6,3[1;105]	5[0;80]	>0,05
Креатинин крови, мкмоль/л	80[60;110]	90[50;110]	>0,05
СКФ (СКД-ЕПІ _{Cr}), мл/мин/1,73м ²	83[61;101]	77[60;115]	>0,05

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 16).

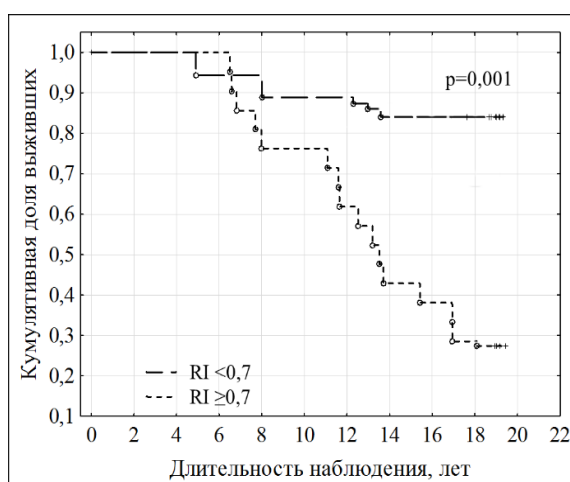


Рисунок 16 – Оценка выживаемости больных СД 2 типа в зависимости от уровня RI

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 $PI \geq 1,35$ (рисунок 17) и $S/D \geq 3,1$ (рисунок 18) 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 $p=0,001$.

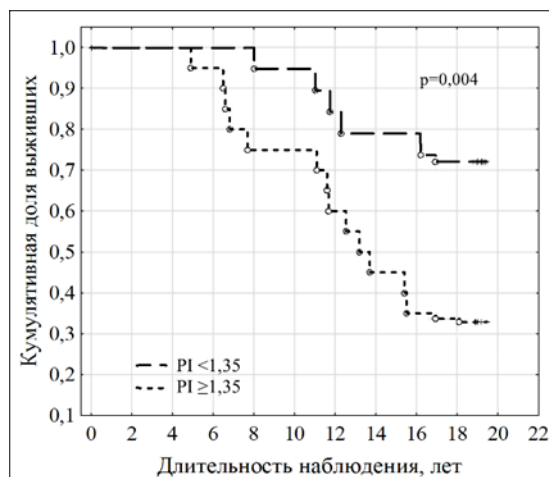


Рисунок 17 – Оценка выживаемости больных СД 2 типа в зависимости от уровня PI

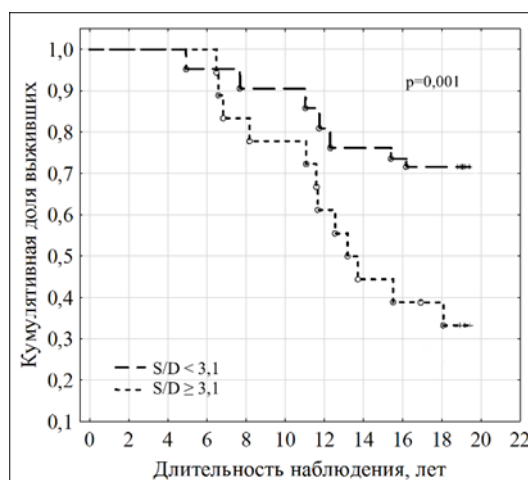


Рисунок 18 – Оценка выживаемости больных СД 2 типа в зависимости от уровня S/D

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение внутрипочечной 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.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика начальных стадий ХБП является актуальным направлением в современной медицине. В связи с тем, что рутинные методы не позволяют выявить начальные структурные и функциональные нарушения в почках их нельзя считать информативными для ранней диагностики ХБП у больных СД.

Согласно данным федерального регистра СД численность пациентов с ХБП при СД 2 типа в 2016 г. выросла приблизительно в 4 раза по сравнению с 2013 г. [69]. При этом выживаемость и качество жизни у данной категории больных, начиная с ранних стадий и при их прогрессировании до ХБП С 5, остаются ниже, чем при других нозологических формах [52]. Нередко поражение почек при СД требует оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Так, среди зарегистрированных больных в Российском регистре заместительной почечной терапии каждый восьмой пациент, страдающий СД, находится на гемодиализе и каждый пятый – на перитонеальном диализе. [53] Медицинские затраты на обеспечение заместительной почечной терапии больных с терминальными стадиями ХБП значительно превышают таковые, чем при проведении нефропротективной терапии начальных стадий нефропатии.

Кроме того, было установлено, что снижение функциональной способности почек является независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии. При этом у данной категории больных летальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний наступает чаще, чем прогрессирование заболевания до ХБП 5 стадии, что подтверждает приоритет доклинического выявления повреждения почек и своевременного назначения нефропротективной терапии. [52].

В настоящее время значимая роль в развитии и прогрессировании хронического повреждения почек отводится нарушению ренального кровотока. Последний может быть изучен разными методами, в том числе и ультразвуковым, который является, на наш взгляд, наиболее эффективным способом оценки внутрипочечной гемодинамики. Известно, что характеристики, полученные в ходе

ультразвукового исследования могут применяться в качестве критериев диагностики при разных нозологических формах болезни.

В частности, в 2016 г. эксперты управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) официально утвердили общий объем почек, полученный в ходе проведения ультразвукового сканирования, в качестве прогностического маркера аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. [162].

В последние годы интерес клиницистов все больше смещается к передовым технологиям, в том числе и доплерографии, которая способна адекватно оценить внутрпочечный кровоток и, в силу своей доступности, неинвазивности, безвредности и высокой информативности может использоваться в повседневной (рутинной) клинической практике [193, 204].

В этой связи мы остановились на исследовании возможности применения доплерографических маркеров для оценки стадий ХБП и установления их прогностического значения при СД 2 типа.

Следует отметить, что в большинстве работ, посвященных изучению состояния ренальной гемодинамики у больных СД, не определены пороговые значения для доплерографических показателей, свидетельствующие о развитии ранних стадий ХБП. Так, например, в работе Ю.А. Рыжиковой (2008) представлены данные о повышении пороговых значений скоростных показателей на дистальном уровне почечного кровотока при альбуминурии категории А2 [44]. Вместе с тем, при выраженной альбуминурии отмечалось снижение линейных параметров и повышение почечных индексов на протяжении всего ренального русла [44]. Кроме того, до настоящего времени не разработан алгоритм диагностики ХБП у больных СД 2 типа, основанный на показателях доплерографии.

В этой связи в нашем исследовании были определены задачи по изучению особенностей внутрпочечной гемодинамики на разных уровнях сосудистого русла в зависимости от функционального состояния почек, в том числе и от уровня перспективных биомаркеров. Кроме того, нас интересовали наиболее информативные доплерографические маркеры нарушения ренального кровотока

и определение их целевых значений. В ходе исследования проводилась оценка связи параметров доплерографии с основными клинико-лабораторными характеристиками и показателями почечной функции. На заключительном этапе были разработаны: решающее правило оценки и прогнозирования повреждения почек и алгоритм диагностики ХБП у больных СД 2 типа.

Для реализации поставленных задач были обследованы 176 пациентов (123 мужчины и 53 женщины), страдающих СД 2 типа, в возрасте от 50 до 75 лет, которые были дифференцированы на 6 групп в зависимости от СКФ ($СКД-EPI_{Cr}$) и А/Кр соотношения. Для изучения возможности доплерографии в диагностике начальных стадий повреждения почек пациенты без признаков ХБП, выявленной стандартными методами, были распределены в зависимости от СКФ ($СКД-EPI_{Cys}$) и уровня β_2 -микроглобулина крови и мочи.

В ходе исследования было установлено, что у больных СД 2 типа ренальный кровоток в обеих почках симметричен и для практического применения можно использовать одну из них (см. приложение А, таблицы А.1-А.4). Кроме того, у пациентов с СД 2 типа без признаков повреждения почек выявляются нарушения ренального кровотока, предшествующие развитию клинически значимой альбуминурии и снижению фильтрационной способности почек. В следствие чего, был определен перечень наиболее информативных гемодинамических показателей для диагностики ХБП. При этом вероятность обнаружения доплерографических маркеров ренальной дисфункции была высока у всех больных СД 2 типа. Высокая частота встречаемости гемодинамических нарушений, оцененных по резистивным показателям, на уровне правой дуговой артерии свидетельствует о наиболее раннем вовлечении в патологический процесс сосудистого сопротивления на дистальном уровне ренального кровотока (см. главу 3.1, таблицу 11).

В литературе представлены результаты исследования, в котором оценивалась значимость показателей функционального состояния почек в качестве критериев диагностики ХБП при разных нефрологических заболеваниях [45]. При этом для каждого уровня и степени повреждения паренхимы почек были выявлены

определенные пороговые значения креатинина сыворотки крови, СКФ, цистатина С крови и мочи, β_2 - микроглобулина мочи, NGAL крови и др.

В результате нашего исследования при сопоставлении ряда ультразвуковых показателей с перспективными биомаркерами, характеризующими разные уровни повреждения паренхимы почек было выявлено, что для гломерулярного повреждения характерно снижение линейных показателей ренального кровотока на всем протяжении исследуемого сосудистого русла, а для тубулярных нарушений, в основном, существенное повышение сосудистого сопротивления току крови на разных уровнях артерий почек (см. главу 3.1 таблицы 12-14). Выявленные особенности могут стать перспективным направлением в дальнейших исследованиях.

В ряде публикаций изучались пороговые значения RI при ОПП. Так, было установлено, что повышение RI выше 0,75, свидетельствует о развитии острого тубулярного некроза [49, 160]. В свою очередь, повышение RI выше 0,7 вследствие сдавления извне внутрпочечных артерий расширенными почечными канальцами и собирательными трубочками свидетельствует о наличии обструктивного ОПП [49, 135].

В результате исследования мы определили пороговые уровни доплерографических показателей, на основании которых можно было предположить развитие и выраженность структурно-функциональных изменений при СД 2 типа. Так, при значениях отношения 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 PI более 1,21 на уровне дуговой артерии с высокой вероятностью можно предположить наличие ранних стадий ХБП, не диагностируемых рутинными методами (но выявляемые с помощью перспективных биомаркеров – цистатин С, β_2 -микроглобулин при определении их концентраций в сыворотке крови и/или моче) (см главу 3.2, таблицу 15, рисунки 6, 7).

Выявленные изменения (повышение S/D, RI и PI) могут свидетельствовать о физиологической компенсаторной реакции внутрпочечных сосудов, которая направлена на устранение внутргломерулярной гипертензии [20].

В свою очередь, 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 продвинутых стадий ХБП (см. главу 3.2, таблицу 16, рисунок 8), выявляемых на основании рутинных диагностических тестов.

В ряде исследований авторами было отмечено, что у больных СД 1 типа при развитии альбуминурии категории А2 выявляется «псевдонормализация» почечных индексов, связанная с развитием патологического артериовенозного шунтирования крови на юкстамедуллярном уровне и являющаяся средством компенсации повышенного периферического сопротивления сосудов [20, 41, 44].

Однако, в нашем исследовании такой закономерности выявлено не было. Возможно это связано с тем, что у больных СД 2 типа на изменение ренального кровотока влияет целый ряд совокупных факторов.

Таким образом, можно заключить, что превышение пороговых значений некоторых почечных индексов может служить дополнительными ультразвуковыми критериями поражения почек.

Известно, что возраст является одним из важных факторов снижения ренальных функций. С его увеличением наблюдаются в том числе и изменения доплерографических характеристик почечного кровотока. По результатам нашего исследования была установлена значимая связь возраста с линейными и резистентными доплерографическими показателями кровотока, что подтверждает данные других исследователей (см. главу 3.3, рисунок 9) [17, 32].

Кроме того, длительность СД служит также важным фактором риска развития ХБП. По мере прогрессирования нефропатии нарастают склеротические изменения в клубочках, атрофические изменения канальцев, наблюдается интерстициальный фиброз [64]. При этом данные нарушения провоцируют развитие гиалиноза как мелких артериол, так и других внутрпочечных артерий. Следствием чего происходит усугубление ранее развившихся гемодинамических нарушений. В исследовании А.Б. Меринова (2015) было установлено снижение V_{min} и повышение RI на всех уровнях ренального кровотока при стаже СД 1 типа более 10

лет [27]. Выявленная нами корреляционная связь между доплерографическими параметрами и стажем СД 2 типа не противоречит исследованиям других авторов (см. главу 3.3, рисунок 10) [196].

Известно, что ХБП при СД развивается вследствие комплексного воздействия целого ряда разных причин [64]. При этом пусковым фактором в развитии микрососудистых осложнений является гипергликемия. Однако, по мере прогрессирования ХБП значимость метаболических факторов уменьшается и возрастает роль гемодинамических факторов [64].

В исследовании А.А. Maksoud et al. (2019) было установлено, что нарастание повышения RI было значимо связано с уровнем HbA1c выше 7,5 % [145]. Нами были получены схожие результаты. Показатель компенсации углеводного обмена (HbA1c) был умеренно взаимосвязан с линейными показателями кровотока и почечными индексами на всех уровнях ренального сосудистого русла (см. главу 3.3, рисунок 11). При этом показатели систолического и диастолического АД имели слабую корреляцию с доплерографическими параметрами, по всей вероятности связанную с назначением эффективной антигипертензивной терапии, которую получали наши пациенты.

Результаты исследования М.В. Шестаковой и соавт. (2006) показали значимую роль дислипидемии в прогрессировании ХБП у больных СД 1 и 2 типов [64]. При этом особое значение в развитии дисфункции почек имеет гипертриглицеридемия, которая повышает риск ее развития в 4,3 раза при СД 2 типа [64]. Нами была выявлена значимая связь Vmax, ТАМХ и почечных индексов на разных уровнях ренального сосудистого русла с ТГ, ХС и ИМТ (см. главу 3.3, рисунок 12).

В литературе имеются противоречивые данные о наличии взаимосвязи между доплерографическими параметрами ренального кровотока и характеристиками структурно-функционального состояния почек (креатинином сыворотки крови, альбуминурией и СКФ). Так в исследовании D.M. Youssef et F.M. Fawzy (2012) не было выявлено взаимосвязей между RI на уровне почечной артерии и: СКФ, креатинином сыворотки крови и уровнем экскреции альбумина с мочой [206].

Схожие результаты были получены Y. Ustundag et al. (2007) [203]. Напротив, в ряде клинических исследований была показана взаимосвязь между доплерографическими характеристиками и почечными параметрами [16, 73, 105, 165]. По результатам нашего исследования были выявлены корреляции показателей внутрпочечной гемодинамики с маркерами ренальной функции (см. главу 3.3, таблицу 17).

В исследовании R. Kee et al. (2005) была оценена корреляция между RI междолевой артерии и морфологическими характеристиками почек при разных нефрологических заболеваниях [131]. Авторами было установлено наличие значимой связи RI с артериолосклерозом ($r=0,558$, $p=0,001$), гломерулосклерозом ($r=0,469$, $p=0,007$), атрофией канальцев и интерстициальным фиброзом ($r=0,410$, $p=0,02$) [131]. Кроме того, была выявлена взаимосвязь почечного RI с экскрецией β_2 -микроглобулина с мочой. Нам представлялось важным проанализировать наличие и характер связей между исследуемыми показателями «жидкостной нефробиопсии» (цистатин С, β_2 -микроглобулин, определяемыми в сыворотке крови и моче) и доплерографическими параметрами. В результате исследования были получены значимые корреляции между данными параметрами (см. главу 3.4, рисунки 13-14).

С целью ранжирования факторов, в наибольшей степени влияющих на изменение внутрпочечной гемодинамики при СД 2 типа, был проведен множественный регрессионный анализ. В связи со значимой корреляцией RI правой дуговой артерии со всеми предикторами, включенными в модель, вышеуказанный почечный индекс был выбран в качестве отклика.

В результате проведенного анализа было выявлено, что наибольший вклад в изменение кровотока вносят ренальные факторы (цистатин С крови и β_2 -микроглобулин мочи), СКФ (СКД-ЕРІ_{Cys}), креатинин крови, А/Кр соотношение и СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ_{Cr} (см. главу 3.3, таблицу 18).

В связи с вышеперечисленным доплерографическое сканирование следует рассматривать как метод неинвазивного мониторинга 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. Подробное описание решающего правила представлено в главе 3.4 и на рисунке 15. Разработанная модель обладала высокой информативностью (λ -Уилкса (0,18)) и значимостью ($F = 15,805$ при $p < 0,001$).

Изучение прогностической способности характеристик ренального кровотока представляло собой дополнительное направление исследования. В ходе оценки выживаемости больных СД 2 типа в зависимости от пороговых уровней почечных индексов было установлено, что при 18 летнем наблюдении процент лиц с неблагоприятным исходом при превышении пороговых значений на уровне сегментарной артерии для RI составил 86,4 %, для PI – 73,8 %, для S/D – 71,4 % (см. главу 3.5, рисунки 16-18) . Полученные данные позволили сделать заключение о значимой роли нарушений внутрпочечной гемодинамики в прогрессировании ренальной дисфункции, сердечно-сосудистой патологии и повышенной смертности пациентов с СД 2 типа. Этот факт подтверждает предиктивную роль ряда доплерографических показателей при СД.

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 внутрпочечной 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 19):

1. Пациенту, страдающему СД 2 типа оценить СКФ (СКД-ЕPI_{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 S/D, RI и PI 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.

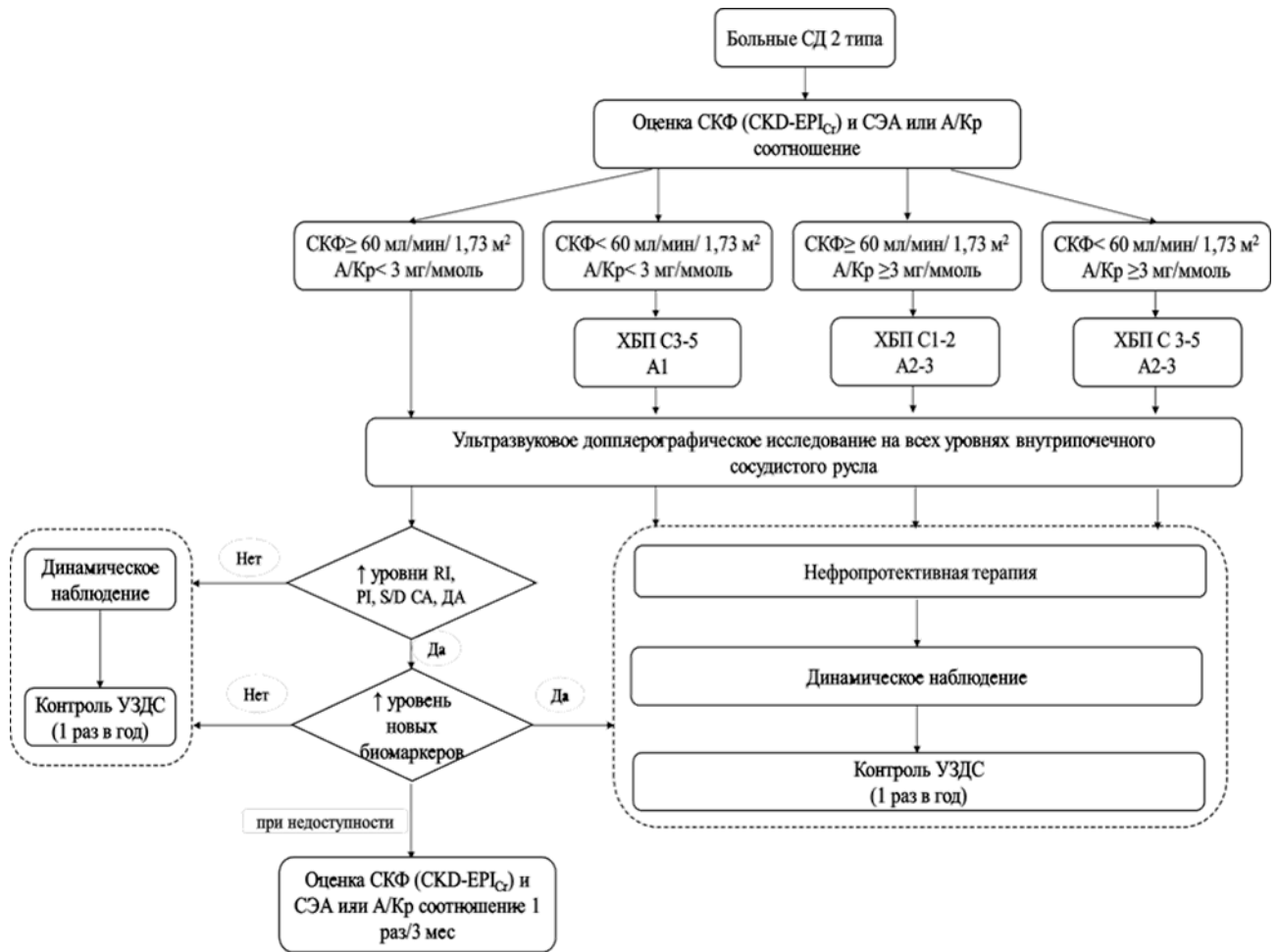


Рисунок 19 – Алгоритм диагностики ХБП у больных СД 2 типа

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 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 внутрпочечного 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 внутрпочечной 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:

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

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

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

где ЛКФ – линейная классификационная функция;

RI – индекс резистентности;

PI – индекс пульсационности;

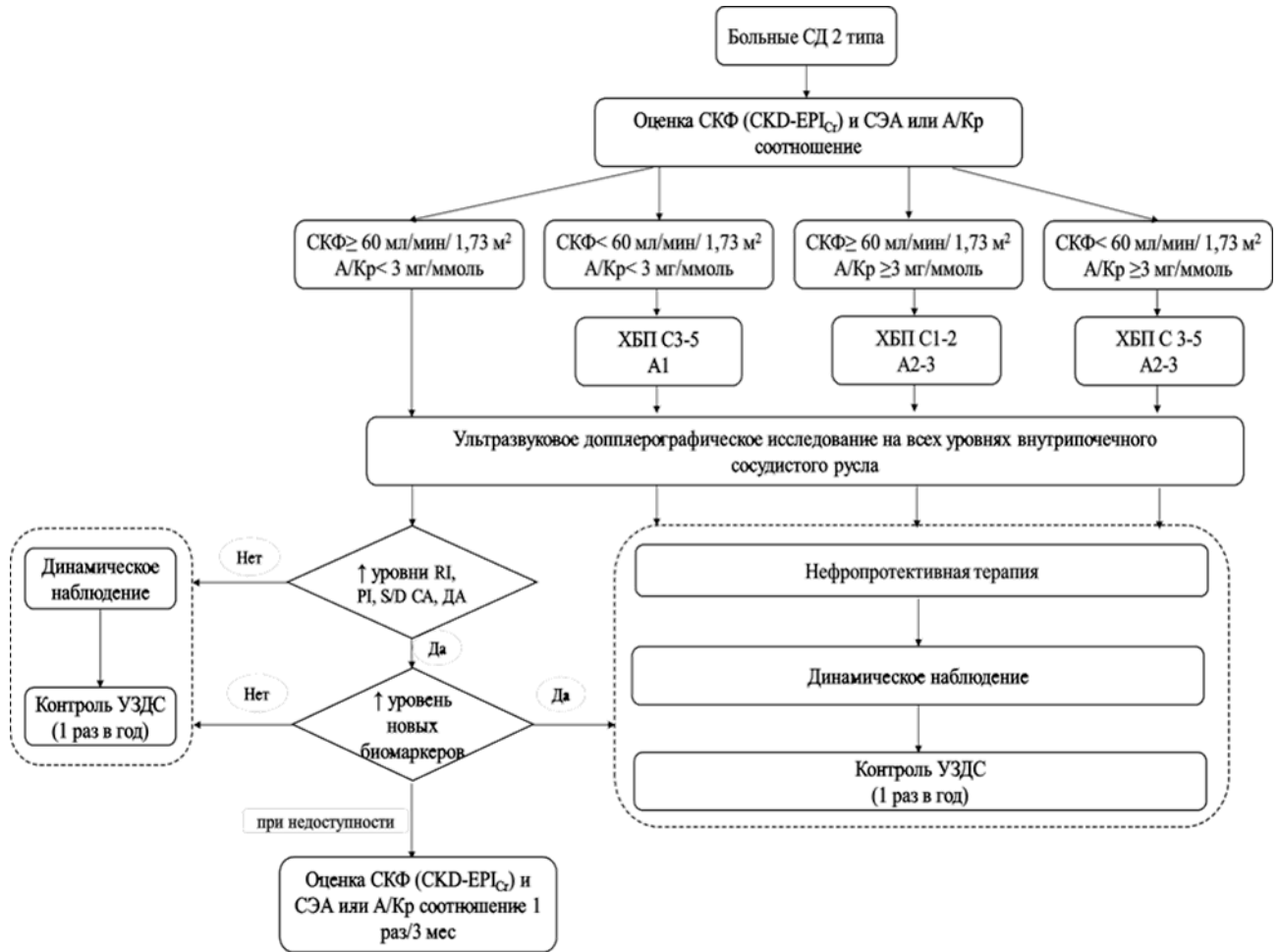
S/D – систоло-диастолическое соотношение;

CA – сегментарная артерия;

MA – междолевая артерия;

DA – 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление;

А/Кр – альбумин/креатининовое соотношение;

β 2-МКГ – β ₂-микроглобулин;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

ДА – дуговая артерия;

ИМТ – индекс массы тела;

ЛКФ – линейная классификационная функция;

МА – междолевая артерия;

САД – систолическое артериальное давление;

СД – сахарный диабет;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

ОПП – острое повреждение почек;

ПА – почечная артерия;

СА – сегментарная артерия;

СЭА – скорость экскреции альбумина;

ТГ – триглицериды;

УЗДС – ультразвуковое доплерографическое сканирование;

ФПР – функциональный почечный резерв;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХС – холестерин;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

СКД-ЕРІ – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration);

СКД-ЕРІ_{Cr} – уравнение СКД-ЕРІ, основанное на уровне креатинина сыворотки крови;

СКД-ЕРІ_{Cr-Cys} – уравнение СКД-ЕРІ, рассчитанное по уровню креатинина и цистатина С крови;

СКД-ЕРІ_{Cys} – уравнение СКД-ЕРІ, рассчитанное по уровню цистатина С крови;

H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма (heart-type fatty acid-binding protein);

KDIGO – улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes);

KIM-1 – молекула почечного повреждения 1-го типа (kidney injury molecule-1);

L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма (liver-type fatty acid-binding protein);

MDRD – мультицентровое рандомизированное клиническое исследование (Modification of Diet in Renal Disease);

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin);

NAG – N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (N-acetyl- β -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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бета-2 микроглобулин ранний биомаркер гломерулярного и тубулярного повреждения у пациентов с гломерулопатиями / Е.О. Богданова [и др.] // Нефрология, прил. № 1. – 2019. – Т. 23. – С. 59.
2. Бегун, И.В. Индекс резистентности в диагностике заболеваний почек – возможности и ограничения / И.В. Бегун, И.П. Папкевич // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 18–27.
3. Биомаркеры хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Михалева [и др.] // Материалы Всерос. конгр. эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра». – М., 2016. – С. 89.
4. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II / Я.Ю. Пролетов [и др.] // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 6 – С. 51–58.
5. Бобкова, И.Н. Диабетическая нефропатия-фокус на повреждение подоцитов / И.Н. Бобкова, М.В. Шестакова, А.А. Щукина // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 33–44.
6. Баязитова, Л.И. Возможности комплексной эхографии в диагностике поражений почек при сахарном диабете 2 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Л.И. Баязитова; Каз. гос. мед. акад. – Казань, 2011. – 22 с.
7. Безденежных, И.А. Клинико-лабораторные особенности и состояние гемодинамики почек при сахарном диабете 1 типа у детей, осложненном диабетической нефропатией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / И.А. Безденежных; Челяб. гос. мед. акад. Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию. – Челябинск, 2005. – 28 с.
8. Бова, А.А. Хроническая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек: соотношение терминов / А.А. Бова // Военная медицина. – 2012. – Т. 22, №1. – С. 25–34.
9. Борзунова, Н.С. Ультразвуковая доплерография как метод диагностики нарушений почечной гемодинамики при хронической болезни почек и

артериальной гипертензии / Н.С. Борзунова // Уральский медицинский журнал – 2013. – № 7. – С. 142–149.

10. Вельков, В.В. Цистатин С – новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Лабораторная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 32–72.

11. Воронина, Н.В. Исследование почечного кровотока и оценка функционального почечного резерва у взрослых больных оксалатной нефропатией с 1-2-й стадией хронической болезни почек / Н.В. Воронина, О.Д. Кондратьева // Дальневосточный медицинский журнал – 2015. – № 2. – С. 6–10.

12. Гайтон, А.К., Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Д.Э. Холл // М. : Логосфера, 2008. – 1296 с. : ил.

13. Глазун, Л.О. Комплексная ультразвуковая оценка течения острой и хронической почечной недостаточности : автореф. дис. : ... докт. мед. наук : 14.00.19 / Л.О. Глазун; Российская мед. акад. последипломного образования. – М., 2004. – 44 с.

14. Головин, Д.А. Ультразвуковая оценка выраженности диабетической макро- и микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Д.А. Головин, С.Э. Лелюк, В.Г. Лелюк // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 3. – С. 72–81.

15. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1. – С. 68–79.

16. Евсина, М.Г. Гемодинамические маркеры диабетической нефропатии / М.Г. Евсина, Е.М. Футерман, Е.М. Вишнева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 291–291.

17. Журавлева, О.А. Внутрипочечное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорости клубочковой фильтрации / О.А. Журавлева, И.В. Винницкая, О.А. Кошельская // Сибирский медицинский журнал – 2016. – Т. 31, № 1. – С. 12–21.

18. Капустин, С.В. Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии / С.В. Капустин, Р. Оуен, С.И. Пиманов. – М. : Умный доктор, 2017. – 176 с. : ил.
19. Каюков, И.Г. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови? / И.Г. Каюков // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 99–102.
20. Квятковский, Е.А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е.А. Квятковский, Т.А. Квятковская // Днепрпетровск : Новая идеология, 2005. – 318 с. : ил.
21. Клинические практические рекомендации международного общества нефрологов по диагностике и лечению хронической болезни почек, 2012 // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 59–61.
22. Климонтов, В.В. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете / В.В. Климонтов, А.И. Корбут // Терапевтический архив – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 94–98.
23. 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 // Российский кардиологический журнал – 2018. – № 10. – С. 112–118.
24. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные) / И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 21–36.
25. Лебедева, Н.О. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Н.О. Лебедева, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 2. – С. 38–45.
26. Лындина, М.Л. Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом / М.Л. Лындина, А.Н. Шишкин, О.В. Тесля // Вестн. с-петерб. ун-та. Медицина. – 2014. – № 3. – С. 56–64.
27. Меринов, А.Б. Роль комплексной лучевой диагностики в оценке состояния почек у больных сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / А.Б. Меринов; Алт. гос. мед. ун-т. – Томск, 2015. – 28 с.

28. Миллер, Г. Лабораторная оценка заболеваний почек / Г. Миллер // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – Т. 43, № 3. – С. 34–39.
29. Митьков, В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В.В. Митьков. – М. : Видар, 2011. – 770 с. : ил.
30. Нагибович, Г.П. Расчет скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа / Г.П. Нагибович, С.Б. Шустов, О.А. Нагибович // Материалы юбилейн. Рос. науч. конф. с междунар. участием, посвящённой 175-летию со дня рождения С.П. Боткина. – СПб, 2007. – С. 184.
31. Нагибович, О.А. Функциональный почечный резерв при нормальном значении скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа / О.А. Нагибович, Г.П. Нагибович // Материалы VII Всерос. диabetолог. конгр. «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – СПб, 2015. – С. 107.
32. Насруллаев, М.Н. Возможности доплерографии в диагностике поражения почек у больных артериальной гипертензией / М.Н. Насруллаев, Г.Р. Вагапова, Л.И. Баязитова // Практическая медицина. – 2011, № 52. – С. 53–55.
33. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89–115.
34. Ольхова, Е.Б. Интратрениальное артериовенозное шунтирование у детей / Е.Б. Ольхова // Ультразвуковая и функциональная диагностика – 2004. – Т. 2. – С. 67–77.
35. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки / Ю.Б. Перевезенцева [и др.] // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 51–57.
36. Оценка резервных возможностей почечной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек с применением ультразвуковой доплерографии и фармакологической пробы / А.Э. Гайпов [и др.] // Клиническая медицина Казахстана – 2013. – Т. 27, № 1. – С. 11–19.
37. Полещук, Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (Обзор литературы) / Л.А. Полещук // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 225–231.

38. Почка при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение / И.А. Бондарь [и др.] // Новосибирск : НГТУ, 2008. – 272 с. : ил.
39. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 5. – С. 5–28.
40. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 25–35.
41. Пыков, М.И. Детская ультразвуковая диагностика в уронефрологии / М.И. Пыков // М. : Видар, 2007. – 191 с. : ил.
42. Розова, Л.В. Дуплексное сканирование сосудов почек в поликлинической практике / Л.В. Розова // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2018. – № 2. – С. 26–30.
43. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я.Ю. Пролетов [и др.] // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 60–69.
44. Рыжикова, Ю.А. Лабораторные и лучевые маркеры ранней диагностики диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Ю.А. Рыжикова; Тюм. гос. мед. ун-т. – Тюмень, 2017. – 24 с.
45. Саганова, Е.С. Клинико-морфологическая оценка значимости биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений у больных с гломерулопатиями : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.29 / Е.С. Саганова; Первый с.-петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 2020. – 21 с.
46. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального Регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3 – С. 144–159.

47. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / М.В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 81–88.
48. Сивоус, Г.И. Ультразвуковое исследование почечного кровотока у детей и подростков с диабетической нефропатией / Г.И. Сивоус, А.В. Труфанова, М.И. Пыков // Сахарный диабет. – 2003. – № 4. – С. 14–16.
49. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек. Часть I / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 67–95.
50. Смирнов, А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 20–23.
51. Современные возможности ультразвуковой диагностики состояния почек у детей / В.В. Бекезин [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 171–177.
52. Современные возможности сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической болезни почек / Н.П. Трубицына [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 36–43.
53. Томилина, Н.А. Состояние заместительной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998–2011 гг. (по данным регистра Российского диализного общества) / Н.А. Томилина, Б.Т. Бикбоев // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 35–58.
54. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
55. Узунова, А.Н. Особенности почечной гемодинамики у детей с сахарным диабетом 1 типа / А.Н. Узунова, А.Ю. Кинзерский, И.А. Безденежных // Педиатрия. – 2005. – Т. 84, № 4. – С. 20–23.
56. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы) / К.В. Скобелева [и др.] // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 43–51.

57. Файнзильберг, Л.С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л.С. Файнзильберг, Т.Н. Жук // Управляющие системы и машины. – 2009. – № 5. – С. 3–13.
58. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом / Н.А. Мухин [и др.] // Терапевтический архив – 1990. – Т. 62, № 2. – С. 107–110.
59. Характеристика показателей дуплексной доплерографии почечной гемодинамики у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / Ю.А. Кабирова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 12–16.
60. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 22–39.
61. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / В.В. Климонтов [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 87–93.
62. Шестакова, М.В. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение / М.В. Шестакова // Нефрология. – 2008. – Т. 2. – С. 4–7.
63. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. / М.В. Шестакова // Терапевтический архив – 2016. – Т. 6. – С. 84–88.
64. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М.В. Шестакова, И.И. Дедов // М. : МИА, 2009. – 482 с. : ил.
65. Шилов, Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек / Е.М. Шилов, М.М. Батюшин // М. : 2015. – 17 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-диагностике-и-лечению-реноваскулярной-гипертензии-и-ишемической-болезни-почек.pdf> (дата обращения: 02.03.2021).
66. Шилов, Е.М. Нефрология. Клинические рекомендации / Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020 – 856 с.

67. Шулутко, Б.И. Нефрология. Современное состояние проблемы / Б.И. Шулутко // СПб. : Ренкор, 2002. – 780 с. : ил.
68. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом / А.А. Щукина [и др.] // Терапевтический архив – 2015. – Т. 87, № 10. – С. 62–66.
69. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) / М.В. Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 160–169.
70. Afsar, B. Comparison of renal resistive index among patients with Type 2 diabetes with different levels of creatinine clearance and urinary albumin excretion / B. Afsar, R. Elsurer // Diabet. Med. – 2012. – Vol. 29, N 8. – P. 1043–1046.
71. Alicic, R.Z. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities / R.Z. Alicic, M.T. Rooney, K.R. Tuttle // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 12, N 12. – P. 2032–2045.
72. A new modified CKD-EPI equation for Chinese patients with type 2 diabetes / X. Liu [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 10. – P. e109743.
73. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients / К. Hamano [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, N 9. – P. 1853–1857.
74. Associations of urinary, glomerular, and tubular markers with the development of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients / X. Jiang [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. – 2018. – Vol. 32, N 1. – P. e22191.
75. Barret, A.J. The place of human gamma trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. / A.J. Barret, M.E. Davies, A. Grubb // Biochem. Biophys. Res Commun. – 1984. – Vol. 120. – P. 631–636.
76. Bilous, R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? / R. Bilous // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25. – P. 25– 29.
77. Boddi, M. Renal ultrasound (and doppler sonography) in hypertension: an update / M. Boddi // Hypertension: from basic research to clinical practice. – 2016. – P. 191–208.

78. Butler, E.A. The occurrence of part-gamma protein in urine: a new protein abnormality / E.A Butler, F.V. Flynn // *J. Clin. Pathol.* – 1961. – Vol. 14. – P. 172–178.
79. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate / P. Delanaye [et al.] // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 27, N 5. – P. 467–475.
80. 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. – Vol. 49. – P. 1399–1408.
81. Changes in albuminuria but not GFR are associated with early changes in kidney structure in type 2 diabetes / H.C. Looker [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2019. – Vol. 30, N 6. – P. 1049–1059.
82. Chawla, L.S. Renal stress testing in the assessment of kidney disease / L.S. Chawla, C. Ronco // *Kidney international reports.* – 2016. – Vol. 1. – N 1. – P. 57–63.
83. Chen, H. Clinical implication of cystatin C and β 2-Microglobulin in early detection of diabetic nephropathy / H. Chen, H. Li // *Clin. Lab.* – 2017. – Vol. 63, N 2. – P. 241–247.
84. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes / S.P. Silveiro [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, N 11. – P. 2353–2355.
85. Clausen, J. Protein in normal cerebrospinal fluid not found in serum / J. Clausen // *Proc. Soc. Biol. Med.* – 1961. – Vol. 107, N 1. – P. 170–172.
86. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance / G.D. Tan [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25, N 11. – P. 2004–2009.
87. Clinical utility of serum beta-2-microglobulin as a predictor of diabetic complications in patients with type 2 diabetes without renal impairment / M.K. Kim [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2014. – Vol. 40, N 6. – P. 459–465.
88. Clinical utility of urinary β 2-Microglobulin in detection of early nephropathy in african diabetes mellitus patients / U.E. Ekrikpo [et al.] // *Int. J. Nephrol.* – 2017. – P. 4093171.

89. Comparison of serum concentrations of beta-trace protein, beta2-microglobulin, cystatin C, and creatinine in the US population / S.P. Juraschek [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, N 4. – P. 584–592.
90. Correlation of doppler parameters with renal pathology: A study of 992 patients / Q. Chen [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 439–442.
91. Cranier, C. Gene and protein markers of diabetic nephropathy / C. Cranier, K. Makni, L. Molina // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, N 3. – P. 792–799.
92. Cystatin C and estimatives of renal function: searching a better measure of kidney function in diabetic patients / L. Pucci [et al.] // *Clin. Chem.* 2007. – Vol. 53. – P. 480–488.
93. Cystatin C: a promising biomarker to evaluate renal function / J.R. Porto [et al.] // *Brazilian J. Clin. Analys.* – 2017. – Vol. 49, N 3. – P. 227–234.
94. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes / Y.K. Jeon [et al.] // *J. of Korean Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, N 2. – P. 258–263.
95. Cystatin C-creatinine based glomerular filtration rate equation in obese chronic kidney disease patients: impact of deindexation and gender / S. Lemoine [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 44, N 1. – P. 63–70.
96. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients / M. Mussap [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 1453–1461.
97. Cystatin – C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy / M. Takir [et al.] // *Nefrologia.* – 2016. – Vol. 36, N 6. – P. 653–659.
98. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes / C. Oddoze [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 310–316.
99. Dayem, S. Follow up of value of the intrarenal resistivity indices and different renal biomarkers for early identification of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients / S. Dayem // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 5, N 2. – P. 188–192.
100. Delanaye, P. Glomerular filtration rate estimation and measurement: The quest for precision / P. Delanaye // *Nephrol. Ther.* – 2018. – Vol. 14, suppl. 1. – P. S59–S66.

101. Detection of renal function patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study / B.A. Perkins [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1404–1412.
102. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study / M.E. Molitch [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33, N 7. – P. 1536–1543.
103. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference / K.R. Tuttle [et al.] // *Am. J. Diseases.* – 2014. – Vol. 64, N 4. – P. 510–533.
104. Diabetic nephropathy: comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings / D. Soldo [et al.] // *Acta Radiol.* – 1997. – Vol. 38. – P. 296–302.
105. Diabetic nephropathy: Ultrasound, color doppler and biochemical correlation-a 2-year study / M. Shaw [et al.] // *JMSCR.* – 2016. – Vol. 4, N 8. – P. 12025–12034.
106. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes / H.X. Li [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2010. – Vol. 123. – P. 745–751.
107. Diurnal variation of renal resistive index over 24-hour period in hypertensive patients and healthy controls / A.S. Koc [et al.] // *Abdominal Radiology.* – 2019. – Vol. 44, N 3. – P. 1010–1018.
108. Duplex ultrasound in the evaluation of early renal hemodynamics alteration in type I diabetics / Z.A. Ali [et al.] // *Menoufia Med. J.* – 2018. – Vol. 31, N 2. – P. 544.
109. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes / R.M. Bruno [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, N 9. – P. 2430–2439.
110. Dynamic tissue perfusion assessment reflects associations between antihypertensive treatment and renal cortical perfusion in patients with chronic kidney disease and hypertension / A. Lubas [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. – Vol. 50, N 3. – P. 509–516.

111. Early evaluation of renal hemodynamic alterations in type I diabetes mellitus with duplex ultrasound / A. Saif , N.A. Soliman, A. Abdel-Hameed // Saudi J. Kidn. Dis. Transpl. – 2010. – Vol. 21, N 2 – P. 295–299.
112. Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration / M.A. Marzano [et al.] // Radiology. – 1998. – Vol. 209. – P. 813–817.
113. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker [et al.] // Cell Tissue Res. – 2009. – Vol. 335, N 1. – P. 165–189.
114. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes / M.C. Bertoluci [et al.] // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, N 5. – P. 679.
115. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD / L.A. Stevens [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 51, N 3. – P. 395–406.
116. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin C and creatinine-based methods / R.J. MacIsaac [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 1686–1689.
117. Evaluation of creatinine-based and cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients / C.P. Domingueti [et al.] // Arch. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 60, N 2. – P. 108–116.
118. Evaluation of tubulointerstitial injury by Doppler ultrasonography in glomerular diseases / T. Sugiura [et al.] // Clin. Nephrol. – 2004. – Vol. 61, N 2. – P. 119–126.
119. Fiorini, F. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy / F. Fiorini, L. Barozzi // J. Ultrasound. – 2007. – Vol. 10, N 4. – P. 161–167.
120. Gaipov, A. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients / A. Gaipov, Y. Solak, N. Zhampeissof // Ren. Fail. – 2016. – Vol. 38, N 9. – P.1391–1397.
121. Ultrasound of the kidneys: application of doppler and elastography [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.intechopen.com/books/essentials-of-abdominal->

ultrasound/ultrasound-of-the-kidneys-application-of-doppler-and-elastography (дата обращения: 02.04.2021).

122. Genov, D. Resistive index for the evaluation of renal damage in diabetes mellitus type 2 / D. Genov // *Open. J. Int. Med.* – 2018. – Vol. 8, N 2. – P. 160.

123. GFR estimation using β -trace protein and β 2-microglobulin in CKD / L.A. Inker [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 67, N 1. – P. 40–48.

124. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations / A.D. Rule [et al.] // *Kidney international.* – 2006. – Vol. 69, N 2. – P. 399–405.

125. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine-or cystatin C based equations? / F. Iliadis [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 2987–2994.

126. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test / L. Fan [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29, N 6. – P. 1195–1203.

127. Glomerular permselectivity factors are not responsible for the increase in fractional clearance of albumin in rat glomerulonephritis / K.A. Greive [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001 – Vol. 159, N 3. – P. 1159–1170.

128. Gooding, K.M. Prognostic imaging biomarkers for diabetic kidney disease (iBEAT): study protocol / K.M. Gooding, C. Lienczewski, M. Papale // *BMC nephrology.* – 2020. – Vol. 21, N 1. – P. 1–11.

129. High-resolution crystal structure of beta2-microglobulin formed at pH 7.0 / K. Iwata [et al.] // *J. Biochem.* – 2007. – Vol. 142, N 3. – P. 413–419.

130. 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.W. Kemperman, R.T. Krediet // *Nephrology dialysis transplantation.* – 2003. – Vol. 18, N 10. – P. 2024–2031.

131. Ikee, R. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology / R. Ikee [et al.] // *Am. J. kidney Diseases.* – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 603–609.

132. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography / C. Rountas [et al.] // *Renal failure*. – 2007. – V. 29, N 3. – P. 295-302.
133. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography / Y. Ohta [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, N 10. – P. 1905–1911.
134. Inker, L.A. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C / L.A. Inker, C.H. Schmid, H. Tighiouart // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, N 1. – P. 20–29.
135. Kalantarinia, K. Novel imaging techniques in acute kidney injury / K. Kalantarinia // *Curr. Drug. Targets.* – 2009. – Vol. 10, N 12. – P. 1184–1189.
136. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / A. Levin [et al.] // *Kidney International Supplements.* – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 1–150.
137. Kim, J.H. Resistive index as a predictor of renal progression in patients with moderate renal dysfunction regardless of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor antagonist medication / J.H. Kim // *Kidney research and clinical practice.* – 2017. – Vol. 36, N 1. – P. 58–67.
138. Koc, A.S. Renal cortical stiffness obtained by shear wave elastography imaging is increased in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic nephropathy / A.S. Koc, H.E. Sumbul // *J. Ultrasound.* – 2018, N 21. – P. 279 – 285.
139. Kopel, J. Evolving spectrum of diabetic nephropathy / J. Kopel, C. Pena-Hernandez, K. Nugent // *World J. Diabetes.* – 2019. – Vol. 10, N 5. – P. 269.
140. Krishnan, V. Role of intrarenal resistive index and ElastPQ renal shear modulus in early diagnosis and follow-up of diabetic nephropathy: A prospective study / V. Krishnan, A. Malik // *Ultrasound.* – 2020. – Vol. 28, N 4. – P. 246–254.

141. Krolewski, A.S. Progressive renal decline as the major feature of diabetic nephropathy in type 1 diabetes / A.S. Krolewski, T. Gohda, M.A. Niewczas // *Clinical and experimental nephrology*. – 2014. – Vol. 18, N 4. – P. 571–583.
142. Leoncini, G. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS / G. Leoncini // *Nephron*. – 2002. – Vol. 90, N 2. – P. 169–173.
143. Levey, A.S. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review / A.S. Levey, C. Becker, L.A. Inker // *Jama*. – 2015. – Vol. 313, N 8. – P. 837–846.
144. Longitudinal follow-up study of the retrobulbar and intrarenal hemodynamics in patients with T2DM / H. Tai [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, N 46. – P. 17792.
145. Maksoud, A.A.A. The renal resistive index as a new complementary tool to predict microvascular diabetic complications in children and adolescents: a groundbreaking finding / A.A.A. Maksoud, S.M. Sharara, R.N. Khouzam // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, N 17. – P. 422.
146. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells / R. Kaseda [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 357, N 4. – P. 1130–1134.
147. Middleton, R.J. Estimating renal function in old people: an in-depth review / R.J. Middleton, M. Raman, P.A. Kalra // *Int. Urol. Nephrol.* – 2017. – Vol. 49, № 11. – P. 1979–1988.
148. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy / P. Rossing [et al.] // *Diabetes care*. – 2006. – Vol. 29, N 5. – P. 1024–1030.
149. Multiparametric quantitative ultrasound imaging in assessment of chronic kidney disease / J. Gao [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2017. – Vol. 36, N 11. – P. 2245–2256.
150. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program / G.L. Myers [et al.] // *Clin. Chem.* – 2006. . – Vol. 52, N 1. – P. 5–18.

151. Navar, L.G. Regulation of renal hemodynamics / L.G. Navar // *Adv. Physiol. Educ.* – 1998. – Vol. 275, N 6. – P. S221–S235.
152. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population / B.C. Astor [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59, N 5. – P. 653–662.
153. Novel urinary biomarkers in prediabetic nephropathy / V. Garg [et al.] // *Clin. Experim. Nephrol.* – 2015. – Vol. 19, N 5. – P. 895–900.
154. Optimizing a kidney stress test to evaluate renal functional reserve / A. Sharma [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2016. – Vol. 86, N 1. – P. 18–26.
155. Pallone, T.L. Renal cortical and medullary microcirculations: Structure and function / T.L. Pallone, C. Cao // *Seldin and Giebisch's The Kidney.* – 2008. – P. 627–670.
156. Palsson, R. Renal functional reserve revisited / R. Palsson, S.S. Waikar // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 25, N 3. – P. e1–e8.
157. Pekkafal, M.Z. Doppler ultrasound measurements of renal functional reserve in healthy subjects / M.Z. Pekkafal, K. Kara // *Med. Ultrason.* – 2015. – Vol. 17, N 4. – P. 464–468.
158. Performance of cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate in diabetes patients: A prisma-compliant systematic review and meta-analysis / A.V. Cheuiche [et al.] // *Scientific reports.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 1–10.
159. Performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, clusterin, and cystatin C in predicting diabetic kidney disease and diabetic microalbuminuria: a consecutive cohort study / X.F. Zeng [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 233.
160. Platt, J. Acute renal failure: possible role of duplex doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis / J. Platt, J. Rubin, J. Ellis // *Radiology.* – 1991. – Vol. 179. – P. 419–423.
161. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase, and urinary β 2-microglobulin in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy / K. Mise [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. 593–601.

162. Qualified Biomarkers and Supporting Information [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/cder-biomarker-qualification-program/list-qualified-biomarkers> (дата обращения: 10.04.2021).
163. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases / C.P. Argyropoulos [et al.] // *Front. Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 73.
164. Relationship between renal doppler indices and biochemical indices of renal function in type 2 diabetes mellitus / D.O. Soyoye [et al.] // *West Afr. J. Med.* – 2018. – Vol. 35, N 3. – P. 189–194.
165. Relation between resistivity and pulsatility indices of renal and intrarenal arteries and degree of albuminuria in type 2 diabetic patients / Y. Abdelhamid [et al.] // *Kasr. Al. Ainy Medi J.* – 2017. – Vol. 23, N 1. – P. 1–5.
166. Renal duplex sonographic evaluation of type 2 diabetic patients / M. Mancini [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2013. – Vol. 32, N 6. – P. 1033–1040.
167. Renal functional reserve in patients with type 1 diabetes mellitus / J. Zaletel [et al.] // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2004. – Vol. 116, N 7. – P. 246–251.
168. Renal functional reserve (RFR) in patients with early type 2 diabetic nephropathy (DN) with protein loading-scintigraphy / R. Tian [et al.] // *J. Nuclear Med., suppl.* N 2. – 2007. – Vol. 48. – P. 271.
169. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension / T. Okura [et al.] // *J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 23, N 2. – P. 175–180.
170. Renal resistive index as a novel indicator for renal complications in high-fat diet-fed mice / H. Xu [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2017. – Vol. 42, N 6. – P. 1128–1140.
171. Renal resistive index in hypertensive patients / I. Andrikou [et al.] // *The J. Clin. Hypertension.* – 2018. – Vol. 20, N 12. – P. 1739–1744.
172. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions / A. Di Vincenzo [et al.] // *J. Nephrol.* – 2020. – Vol. 33, N 5. – P. 901–907.
173. Renal ultrasound and doppler parameters as markers of renal function and histopathological damage in children with chronic kidney disease / H. Sawires [et al.] // *Nephrology.* – 2018. – Vol. 23, N 12. – P. 1116–1124.

174. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation / K. Galesic [et al.] // *Angiology*. – 2000. – Vol. 51, N 8. – P. 667.
175. Resistive index as a predictor of renal progression in patients with moderate renal dysfunction regardless of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor antagonist medication / J.H. Kim [et al.] // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 36, N 1. – P. 58–67.
176. Resistive index of intrarenal artery in evaluation of diabetic nephropathy / M. Shirin [et al.] // *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* – 2015. – Vol. 41, N 3. – P. 125–130.
177. Resistive intrarenal index: myth or reality? / A. Granata [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 87, N 1038. – P. 20140004.
178. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis / D. Culafic [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 21. – P. 6573.
179. Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus / X. Rao [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 8, N 3. – P. 887–892.
180. Role of kidney injury molecule-1 and β 2-microglobulin in early diagnosis of diabetic nephropathy / G.O. Ahmed [et al.] // *Egypt. J. Hosp. Med.* – 2019. – Vol. 75, N 2. – P. 2276–2284.
181. Ruggenenti, P. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes / P. Ruggenenti // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, N 19. – P. 1941–1951.
182. Schardijn, G.H. Beta 2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function / G.H. Schardijn, L.W. Stadius van Eps // *Kidney Int.* – 1987– Vol. 32, N 5 – P. 635–641.
183. Scholbach, T.M. Color doppler sonographic dynamic tissue perfusion measurement demonstrates significantly reduced cortical perfusion in children with diabetes mellitus type 1 without microalbuminuria and apparently healthy kidneys / T.M. Scholbach, C. Vogel, N. Bergner // *Ultraschall Med.* – 2014. – Vol. 35, N 5. – P. 445–450.

184. Sena, C.M. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease / C.M. Sena, A.M. Pereira, R. Seíça // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – V. 1832, N 12. – P. 2216–2231.
185. Serum β -2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study / A.K. Cheung [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – V. 17, N 2. – P. 546–555.
186. Serum β -trace protein and β 2-microglobulin as predictors of ESRD, mortality, and cardiovascular disease in adults with CKD in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) Study / M.C. Foster [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 68, N 1. – P. 68–76.
187. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes / E. Premaratne [et al.] // *Diabetes care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 971–973.
188. Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients / S. Uslu [et al.] // *J. of Nephrol.* – 2005. – Vol. 18, N 5. – P. 559–567.
189. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease / A. Ogawa-Akiyama [et al.] // *PloS one.* – 2018. – Vol. 13, N 3. – P. e0193695.
190. Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy / A. Shimizu [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2003. – Vol. 17. – P. 164–167.
191. Sharma, A. Optimizing a kidney stress test to evaluate renal functional reserve / A. Sharma, J.J. Caparoca, G. Villa // *Clin. nephrology.* – 2016. – Vol. 86, N 1. – P. 18.
192. Spatola, L. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up / L. Spatola, S. Andrulli // *J. ultrasound.* – 2016. – Vol. 19, N 4. – P. 243–250.
193. Stoyanova, L. The role of abdominal Doppler ultrasonography in diabetic nephropathy diagnostics / L. Stoyanova [et al.] // *Scripta Scientifica Medica.* – 2018. – Vol. 50, N 4. – P. 7–11.

194. Sugiura, T. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease // T. Sugiura, A. Wada // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, N 9. – P. 2780–2785.
195. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes / R.J. MacIsaac [et al.] // *Diabet. Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 443–448.
196. The renal resistive index as a new complementary tool to predict microvascular diabetic complications in children and adolescents: a groundbreaking finding / A.A. Maksoud [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, N 17. – P. 422.
197. Tublin, M.E. The resistive index in renal doppler sonography: where do we stand? / M.E. Tublin // *Am. J. Roentgenol.* – 2003. – Vol. 180, N 4. – P. 885–892.
198. Tong, M. A review on the role of renal functional reserve as an assessment tool of renal insufficiency in the early stages of diabetes / M. Tong // *J. Nuclear Med., suppl.* N 1 – 2018. – Vol. 59. – P. 1791.
199. Ultrasound-based imaging methods of the kidney—recent developments / J.M. Correias [et al.] // *Kidney international.* – 2016. – Vol. 90, N 6. – P. 1199–1210.
200. Ultrasound doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient / F. Viazzi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 149–153.
201. Urinary β 2-microglobulin is a good indicator of proximal tubule injury: a correlative study with renal biopsies / X. Zeng [et al.] // *J. Biomark.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 492838.
202. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy / S.S. Kim [et al.] // *Diabetes care.* – 2013. – Vol. 36, N 3. – P. 656–661.
203. Ustundag, Y. Analysis of glomerular filtration rate, serum cystatin C levels, and renal resistive index values in cirrhosis patients / Y. Ustundag, U. Samsar, S. Acikgoz // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2007. – N 45. – P. 890–894.
204. Value of Doppler ultrasound in early detection of diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / H.K. Venables [et al.] // *Ultrasound.* – 2020. – P. 1742271X20977051.

205. Value of the intrarenal arterial resistivity indices and different renal biomarkers for early identification of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients / S. Dayem [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. and Metab.* – 2016. – Vol. 29, N 3. – P. 273–279.
206. Youssef, D.M. Value of renal resistive index as an early marker of diabetic nephropathy in children with type-1 diabetes mellitus / D.M. Youssef, F.M. Fawzy // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2012. – Vol. 23, N 5. – P. 985.
207. Zhou, B. Clinical utility of serum cystatin C in predicting diabetic nephropathy among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis / B. Zhou, H. Zou, G. Xu // *Kidney Blood Press. Res.* – 2016. – Vol. 41, N 6. – P. 919–928.

Приложение А

Сравнительная характеристика групп пациентов по исследуемым показателям
(парное сравнение)

Таблица А.1 – Сравнительная характеристика скоростных доплерографических показателей кровотока правой и левой почек у пациентов основной группы, $Me[x_{min}; x_{max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Основная группа (n=176)		p
		Правая почка	Левая почка	
Почечная артерия	Vmax, см/с	54,5[46,5;66,8]	55,8[48,7;67,5]	0,387
	Vmin, см/с	15,1[10,2;26,3]	14,3[10,9;26,4]	0,883
	TAMX, см/с	24,4[19,3;30,5]	24,6[19,2;31,8]	0,679
Сегментарная артерия	Vmax, см/с	44,5[34;48,2]	44,7[34,5;49,2]	0,494
	Vmin, см/с	13,4[10;19,3]	13,8[10,6;19,6]	0,237
	TAMX, см/с	21,2[14,9;28,5]	20,9[16,7;27,4]	0,503
Междолевая артерия	Vmax, см/с	33,5[28,4;39,5]	33,2[28,5;38,5]	0,968
	Vmin, см/с	11,5[9,1;14,7]	12,4[10,6;15,3]	0,080
	TAMX, см/с	15,9[13,1;21,5]	15,4[13,6;21,6]	0,954
Дуговая артерия	Vmax, см/с	25,1[21,5;29,6]	24,8[20,4;29,7]	0,631
	Vmin, см/с	10,5[8,1;12,9]	10,5[8,4;12,6]	0,595
	TAMX, см/с	13,4[10,4;16,4]	13,5[10,6;16,6]	0,932

Таблица А.2 – Сравнительная характеристика резистивных доплерографических показателей кровотока правой и левой почек у пациентов основной группы, $Me[x_{\min}; x_{\max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Основная группа (n=176)		p
		Правая почка	Левая почка	
Почечная артерия	S/D, <i>y.e.</i>	3,5[2,5;5]	3,6[2,6;5,2]	0,892
	RI, <i>y.e.</i>	0,72[0,64;0,8]	0,72[0,65;0,8]	0,836
	PI, <i>y.e.</i>	1,62[1,18;2,5]	1,58[1,10;2,08]	0,681
Сегментарная артерия	S/D, <i>y.e.</i>	3,1[2,2;4,82]	3,1[2,3;4,6]	0,465
	RI, <i>y.e.</i>	0,70[0,61;0,79]	0,70[0,62;0,78]	0,760
	PI, <i>y.e.</i>	1,45[1,1;2,1]	1,41[1,09;1,92]	0,781
Междолевая артерия	S/D, <i>y.e.</i>	3,1[2,1;4,1]	3,0[2,2;3,9]	0,711
	RI, <i>y.e.</i>	0,69[0,64;0,75]	0,68[0,63;0,74]	0,857
	PI, <i>y.e.</i>	1,38[1,06;1,94]	1,38[1;1,97]	0,497
Дуговая артерия	S/D, <i>y.e.</i>	2,9[1,88;3,6]	2,8[1,9;3,7]	0,985
	RI, <i>y.e.</i>	0,69[0,61;0,72]	0,69[0,62;0,71]	0,771
	PI, <i>y.e.</i>	1,24[0,89;1,67]	1,27[0,92;1,71]	0,631

Таблица А.3 – Сравнительная характеристика линейных доплерографических показателей кровотока правой и левой почек у группы лиц без нарушений углеводного обмена, $Me[x_{\min}; x_{\max}]$ (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Группа сравнения (n=130)		p
		Правая почка	Левая почка	
Почечная артерия	Vmax, <i>см/с</i>	69,4[51,7;78,4]	70,4[52;79,1]	0,814
	Vmin, <i>см/с</i>	23,3[16,9;36,7]	23,6[18,5;36,7]	0,357
	TAMX, <i>см/с</i>	31,8[25,8;37,4]	32,2[25,6;37,2]	0,826
Сегментарная артерия	Vmax, <i>см/с</i>	44,6[39,4;49,6]	44,6[35,8;48,3]	0,332
	Vmin, <i>см/с</i>	15,2[14,3;22,8]	15,4[12,3;21,5]	0,349

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа сравнения (n=130)		p
		Правая почка	Левая почка	
Междолевая артерия	TAMX, <i>см/с</i>	22,5[16,6;29,2]	22,2[17,3;28,7]	0,411
	Vmax, <i>см/с</i>	34,5[29,4;39,3]	33,9[28,5;38,7]	0,332
	Vmin, <i>см/с</i>	12,8[11,5;16,9]	12,5[11,2;15,4]	0,929
	TAMX, <i>см/с</i>	18,6[14,8;28,9]	18,3[14,8;29,4]	0,751
Дуговая артерия	Vmax, <i>см/с</i>	27,5[24,6;29,7]	27,2[23,9;29,2]	0,316
	Vmin, <i>см/с</i>	11,7[10,2;13,9]	11,9[10,2;13,1]	0,542
	TAMX, <i>см/с</i>	15,1[11,2;17,4]	14,3[11,8;17,4]	0,690

Таблица А.4 – Сравнительная характеристика резистивных доплерографических показателей кровотока правой и левой почек у группы лиц без нарушений углеводного обмена, Me[x_{min}; x_{max}] (критерий Манна-Уитни)

Показатель		Группа сравнения (n=130)		p
		Правая почка	Левая почка	
Почечная артерия	S/D, <i>у.е.</i>	2,7[2,2;2,9]	2,8[2,4;2,9]	0,714
	RI, <i>у.е.</i>	0,67[0,55;0,69]	0,68[0,58;0,69]	0,257
	PI, <i>у.е.</i>	1,25[0,92;1,46]	1,29[1,05;1,46]	0,631
Сегментарная артерия	S/D, <i>у.е.</i>	2,7[1,8;2,9]	2,5[2;2,9]	0,586
	RI, <i>у.е.</i>	0,65[0,5;0,69]	0,64[0,54;0,69]	0,864
	PI, <i>у.е.</i>	1,16[0,79;1,25]	1,19[1,02;1,29]	0,434
Междолевая артерия	S/D, <i>у.е.</i>	2,5[1,8;2,7]	2,5[1,9;2,7]	0,764
	RI, <i>у.е.</i>	0,63[0,52;0,66]	0,62[0,53;0,65]	0,789
	PI, <i>у.е.</i>	1,09[0,8;1,54]	1,1[0,99;1,54]	0,714
Дуговая артерия	S/D, <i>у.е.</i>	2,4[1,9;2,6]	2,3[1,8;2,5]	0,499
	RI, <i>у.е.</i>	0,61[0,51;0,65]	0,61[0,51;0,65]	0,994
	PI, <i>у.е.</i>	1,04[0,78;1,23]	1,08[0,9;1,23]	0,143