

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ДИНАМИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Н.А. Первышин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Первышин Н.А. **Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(1):65-72. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72

■ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Первышин Н.А. – ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии. ORCID: 0000-0002-9609-2725 E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Рукопись получена: 09.01.2023

Рецензия получена: 27.01.2023

Решение о публикации: 03.02.2023

■ Аннотация

Цель – разработать и клинически обосновать объективный количественный диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД).

Материал и методы. Выполнено сравнительное перекрестное наблюдательное исследование клинических показателей в генеральной выборке пациентов с СД 2 типа, разделенной на группы по параметру «Индекс снижения СКФ», характеризующему динамику процесса прогрессирования ХБП и развитие кардиоренального синдрома при СД. По критериям соответствия отобраны 150 протоколов амбулаторных консультаций, включающих в себя данные по 72 клиническим показателям. Пороговым значением деления групп «медленного» и «быстрого» прогрессирования ХБП по параметру ИС_СКФ принято 4,21 мл/мин/1,73м². Методом корреляционного анализа определена теснота взаимосвязей клинических показателей, для сравнения средних значений независимых переменных использованы критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты. Для количественной характеристики динамики прогрессирования ХБП при СД предложен диагностический параметр ИС_СКФ, расчет которого проводится по оригинальной формуле исходя из значения СКФ и длительности заболевания СД. При оценке статистических взаимосвязей между ИС_СКФ и клиническими показателями отмечены значимость корреляций с уровнем креатинина, длительностью СД, инсулинотерапией, возрастом, событием «острый инфаркт миокарда» в анамнезе, дозировкой препаратов сульфонилмочевины, а также отсутствие корреляции с показателями достижения целей гликемического контроля. При делении выборки на группы по темпу прогрессирования ХБП установлены значимые различия по параметрам длительности заболевания СД и применения инсулинотерапии, общей дозе инсулина, уровню гликемии, индексу массы тела; с недостаточным уровнем достоверности – по параметрам дозировки препаратов сульфонилмочевины и возраста.

Выводы. Разработанный оригинальный диагностический параметр ИС_СКФ позволяет дать объективную характеристику динамике прогрессирования ХБП у пациентов с СД. Установлена статистически значимая взаимосвязь темпа прогрессирования диабетического поражения почек с факторами сердечно-сосудистого риска при меньшем влиянии фактора достижения целей гликемического контроля на стадии формирования кардиоренального синдрома. Для уточнения меры влияния гемодинамических и гликемических факторов на развитие КРС требуется продолжение исследования с применением регрессионного логистического анализа.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром, скорость клубочковой фильтрации, диагностический параметр.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, КРС – кардиоренальный синдром, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АРМЭ СД – автоматизированное рабочее место эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИС_СКФ – индекс снижения скорости клубочковой фильтрации, RI_GFR – glomerular filtration rate reduction index, HbA1c – гликированный гемоглобин, АД – артериальное давление.

A DIAGNOSTIC CRITERION FOR THE DYNAMICS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES

Nikolai A. Pervyshin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Pervyshin NA. **A diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease in patients with diabetes.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhya.* 2023;23(1):65-72. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72

■ Information about authors

Nikolai A. Pervyshin – assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0002-9609-2725

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Received: 09.01.2023

Revision Received: 27.01.2023

Accepted: 03.02.2023

■ Abstract

Aim – to develop and clinically substantiate an objective quantitative diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM).

Material and methods. A comparative cross-observational study of clinical indicators was performed in a general sample of patients with type 2 diabetes, divided into groups according to the parameter "GFR reduction index (RI_GFR)", which characterizes the dynamics of CKD and the development of cardiorenal syndrome in patients with diabetes. 150 protocols of outpatient consultations were selected using the compliance criteria, including the data on 72 clinical indices. The threshold value for dividing the groups of "slow" and "fast" progression of CKD according to the RI_GFR parameter was 4.21 ml/min/1.73 m². By the method of correlation analysis, the strength of the interrelations of clinical indicators was determined, the Student's t-test and one-factor analysis of variance were used to compare the mean values of independent variables.

Results. To quantify the dynamics of the progression of CKD in DM patients, a diagnostic parameter RI_GFR was proposed, calculated according to the original formula based on the value of GFR and the duration of the disease of DM. When assessing the statistical relationships between RI_GFR and clinical indicators, the significance of correlations with creatinine levels, duration of diabetes, insulin therapy, age, history of acute myocardial infarction, dosage of sulfonylureas, as well as the absence of correlation with indicators of achievement of glycemic control goals was noted. When dividing the sample into groups according to the rate of progression of CKD, significant differences were found in the parameters of the duration of DM disease and the use of insulin therapy, the total dose of insulin, the level of glycemia, and body mass index. Insufficient level of reliability was found in the parameters of the dosage of sulfonylureas and age.

Conclusion. The developed original diagnostic parameter RI_GFR allows us to give an objective characteristic of the dynamics of CKD in patients with DM. A statistically significant correlation was found between the rate of progression of diabetic kidney damage and cardiovascular risk factors with less influence of the glycemic control factor at the stage of formation of cardiorenal syndrome. To clarify the influence of hemodynamic and glycemic factors on the development of cardiorenal syndrome, it is necessary to continue the study using the logistic regression analysis.

- **Keywords:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome, glomerular filtration rate, diagnostic parameter.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

По актуальным данным НМИЦ эндокринологии, в условиях оказания своевременной нефрологической помощи причиной большинства случаев неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом (СД) на сегодняшний день являются именно сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз крупных магистральных сосудов, сердечная недостаточность), а не уремические стадии диабетического поражения почек. По данным 2021 года, терминальная хроническая почечная недостаточность стала причиной смерти лишь у 3,9% пациентов СД 1 типа и 2,0% пациентов СД 2 типа, в то время как сердечно-сосудистые заболевания привели к летальному исходу в 38,1% случаев при СД 1 типа и 52,0% при СД 2 типа [1]. Изучение кардиоренальных взаимоотношений при СД представляет несомненный интерес и рассматривается в современной научной литературе в рамках новой концепции кардиоренального континуума [2]. Точное определения понятия «кардиоренальный синдром» (КРС) активно обсуждается научной общественностью. Одна из наиболее лаконичных формулировок была предложена Guido Voerrigter, определившим КРС как одновременное наличие у пациента нарушения и/или недостаточности функции сердца и почек вне зависимости от этиологического фактора [3].

Классификация КРС предусматривает 5 типов в зависимости от ведущего этиологического фактора и динамики развития патологического процесса: острый КРС (типы 1, 3) и хронический КРС (типы 2, 4, 5) [4–8]. Если рассматривать классификацию с формальной позиции, то для СД характерно развитие КРС 5 типа, однако многие исследователи отмечают,

что патогенетические механизмы при данном заболевании имеют много общих черт с КРС 2 и 4 типов [9].

При всей очевидности тесной патогенетической взаимосвязи механизмов развития КРС его диагностика при СД представляет определенные трудности, особенно на начальных стадиях, когда терапевтические методы наиболее эффективны и способны оказать значимое влияние на прогноз пациента с СД. Согласно современным представлениям, наличие у пациента с СД хронической болезни почек (ХБП) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) существенно повышает риски высокого темпа прогрессирования патологии и почечной, и сердечно-сосудистой систем. Однако многие исследователи отмечают, что в реальной клинической практике коморбидная патология часто создает определенные затруднения в выполнении клинических рекомендаций по диагностике [10].

Приоритетным критерием верификации диагноза КРС при СД является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², что указывает на сохранность фильтрационной функции почек менее 50%. При значении СКФ в диапазоне 60–90 мл/мин/1,73 м² необходимо принимать во внимание иные маркеры повреждения почек: альбуминурию, изменения мочевого осадка, симптомы канальцевой дисфункции, гистологически подтвержденный нефросклероз и др. [11]. Однако при подобном формальном подходе не учитывается феномен почечной гиперфильтрации, характерный для ранних стадий развития СД.

Одним из перспективных направлений изучения закономерностей развития КРС при СД может стать анализ динамики снижения СКФ. Аналогичным образом верифицируется диагноз острого КРС 1 типа

путем оценки трех основных динамических индикаторов: повышения креатинина более 26,5 мкмоль/л за временной интервал 48 часов; повышения креатинина более чем в 1,5 раза за временной интервал 7 дней; снижения диуреза на 0,5 мл/кг/ч за временной интервал 6 часов [12]. Концепция объективной оценки темпа снижения фильтрационной способности почек может быть применена и для диагностики КРС 5 типа, характерного для СД.

ЦЕЛЬ

Разработка и клиническое обоснование объективного количественного диагностического критерия динамики прогрессирования ХБП при СД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено сравнительное перекрестное наблюдательное исследование общеклинических показателей, доступных на амбулаторном приеме, в популяционной выборке пациентов с СД 2 типа в конкретный момент времени.

Для сбора первичной медицинской информации участники при амбулаторном приеме использовано программное обеспечение «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД» АРМЭ СД [13, 14]. Отобраны 150 протоколов амбулаторных консультаций за период с января по декабрь 2021 года. В матрице формализованного протокола [15] консультации АРМЭ СД отражены 72 позиции общеклинических показателей, которые были разделены на 2 группы:

- количественные показатели: анамнестические (давность событий), антропометрические, гемодинамические, лабораторные, самоконтроль гликемии и АД, доза инсулина (в Единицах), доза пероральных сахароснижающих препаратов (в % от максимальной терапевтической);

- номинальные показатели: наличие и стадия отдельных хронических осложнений СД и коморбидной патологии, применение гипотензивной терапии и количество принимаемых пациентом препаратов по отдельным классам.

Анамнестические показатели учитывались с использованием данных АРМЭ СД, определяющих давность наступления следующих событий (в годах на момент консультации): манифестации СД, начала инсулинотерапии, АГ, острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), лазеркоагуляции сетчатки. Диагнозы диабетической полинейропатии и/или хронического нарушения кровообращения нижних конечностей, ожирения, дислипидемии учитывались как качественные (наличие/отсутствие в анамнезе) или номинальные параметры (стадия процесса). Учитывались актуальные и ретроспективные данные о медикаментозном лечении СД (инсулин с указанием дозы, год начала приема, пероральные сахароснижающие препараты отдельных групп (сульфонилмочевины,

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика генеральной выборки исследования факторов, влияющих на динамику прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа
Clinical characteristics of the general sample of the study of factors influencing the dynamics of CKD progression in patients with type 2 diabetes

Участники, n	150	
Пол (м/ж), n (%)	44 (29,3%) / 106 (70,7%)	
Из них на инсулинотерапии, n (%)	109 (72,7%)	
Средний возраст, лет	64,84 ± 8,57	66,0 [60,0; 71,0]
Стаж СД, лет	11,80 ± 7,80	11,0 [6,0; 14,0]
ИМТ, кг/м ²	31,80 ± 5,70	31,6 [27,6; 35,1]
НbA1c, %	8,78 ± 2,70	8,1 [7,2; 9,8]
Креатинин, мкмоль/л	92,66 ± 29,25	84,0 [74,6; 102,5]
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	72,16 ± 22,38	73,5 [56,0; 92,7]

бигуанидов, и-ДПП4, и-SGLT2 с указанием % от максимальной дозы); а также данные о гипотензивной терапии (приеме препаратов из групп ингибиторов АПФ, ингибиторов РААС или блокаторов рецепторов к ангиотензину, бета-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков).

Характеристика группы участников. Объектом исследования являлись пациенты с СД 2 типа. Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте более 18 лет, в формализованном протоколе консультации которых заполнены поля показателей креатинина и НbA1c, а также не менее 75% общеклинических параметров, используемых при анализе результатов, а также уровень СКФ находится в диапазоне 15–150 мл/мин/1,73м². Критерии исключения: СД 1 типа, острые осложнения СД 2 типа (гипогликемия, кетоацидоз), интеркуррентные заболевания, которые могли оказать влияние на фильтрационную функцию почек (подагра, анемия и др.), терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73м²). Описательная статистика участников представлена в **таблице 1**.

Общеклинические методы исследования. Объективное обследование включало сбор жалоб, антропометрическое обследование, измерение основных физикальных показателей (включая «офисное» АД), аускультацию органов кровообращения и дыхания, пульсации артерий нижних конечностей. Расчет индекса массы тела (ИМТ) выполнялся АРМЭ СД в автоматическом режиме по стандартной формуле. Всем участникам выполнено лабораторное обследование по стандартной программе диспансерного наблюдения при СД, забор крови проводился утром натощак (не менее 10 часов после последнего приема пищи). В обязательном порядке учитывались следующие биохимические показатели: уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина (НbA1c), креатинина. Расчет СКФ проводился АРМЭ СД в автоматическом режиме по стандартной формуле СКД-ЕРІ на основании значений креатинина, возраста и пола.

Таблица 2 / Table 2

Взаимосвязи ИС_СКФ и количественных клинических показателей у пациентов с СД 2 типа

The relationship of RI_GFR and quantitative clinical indicators in patients with type 2 diabetes

	r	p
Возраст, лет	-0,239*	0,016
САД в офисе, мм рт. ст.	-0,147	0,14
ДАД в офисе, мм рт. ст.	0,051	0,611
Гликемия на приеме, ммоль/л	-0,121	0,225
ИМТ, кг/м ²	-0,188	0,058
HbA1c, %	0,082	0,411
Креатинин, мкмоль/л	0,348**	0
САД дома, мм рт. ст.	-0,093	0,426
ДАД дома, мм рт. ст.	-0,002	0,984
Самоконтроль гликемии_от	-0,124	0,248
Самоконтроль гликемии_до	-0,132	0,22
Стаж СД на момент конс., лет	-0,685**	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	-0,323**	0,001
Давность события АГ, лет	-0,08	0,427
Давность события ОИМ, лет	-0,155	0,502
Давность события ОНМК, лет	0,041	0,89
Давность события ЛКС, лет	-0,718	0,108
ЦУ HbA1c, %	-0,108	0,281
delta HbA1c = X-ЦУ, %	0,122	0,223
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	-0,416**	0
Лечение СД инсулин	-0,134	0,181
Общая доза инсулина, Ед.	-0,186	0,109
Доза СМ, % от максимума	-0,401*	0,021
Доза Мет, % от максимума	-0,227	0,129

Примечание: r – коэффициент корреляции; * – корреляция является значимой на уровне 0,05; ** – корреляция является значимой на уровне 0,01.

Статистический анализ данных. Выгрузку первичного материала из базы данных АРМЭ СД по сформированным запросам осуществляли в файл Microsoft Excel; статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SPSS 25.0. Оценку нормальности распределения проводили по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова; применяли параметрические и непараметрические методы анализа. Описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением (M±SD) либо, в случае больших отклонений от нормальности, – медианой и квартилями (Me ([Q1; Q3])); для номинальных признаков числом наблюдений и процентом от размера группы. Для сравнения количественных признаков в группах применяли критерии Манна – Уитни, Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ и анализ Краскела – Уоллиса. Частоты номинальных признаков сравнивались между собой с помощью критерия хи-квадрат (χ²) Пирсона и двустороннего критерия Фишера. Метод корреляционного анализа Спирмена использовали для определения тесноты взаимосвязей показателей. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

На предварительном этапе исследования выполнена оценка клинических параметров пациентов

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязи ИС_СКФ и качественных клинических показателей у пациентов с СД 2 типа

The relationship of RI_GFR and qualitative clinical indicators in patients with type 2 diabetes

	r	p
Пол	0,029	0,769
Гипогликемии ночью	-0,188	0,059
Гипогликемии днем	-0,029	0,773
Инсулин в As	0,144	0,148
ПССП в As	-0,111	0,266
АГ в As	-0,046	0,649
ОИМ в As	-0,210*	0,034
ОНМК в As	0,13	0,192
ЛКС в As	0,047	0,641
Пульс на подколенной артерии	-0,07	0,483
Пульс на лодыжечной артерии	-0,062	0,534
Стадия СД	0,032	0,752
Ds СН	-0,159	0,11
Ds стенокардии	-0,098	0,329
Ds ХОЗНК	-0,118	0,237
Ds ретинопатии	-0,139	0,162
Ds нефропатии	0,071	0,479
Стадия ХБП	0,199*	0,045
Ds полинейропатии НК	-0,134	0,178
Стадия полинейропатии НК	0,167	0,11
Ds АГ	-0,096	0,338
Группа риска АГ	-0,178	0,073
Ds дислипидемии	-0,025	0,802
Ds ЭКО	-0,187	0,06
Степень ЭКО	-0,017	0,888
Лечение СД инсулин	-0,134	0,181
Лечение СД СМ	0,293**	0,003
Лечение СД Метформин	-0,032	0,751
Лечение и-ДПП4	0,141	0,158
Лечение и-SGLT2	-0,035	0,723
Лечение АГ	0,15	0,133

Примечание: r – ранговая корреляция Спирмена; * – корреляция является значимой на уровне 0,05; ** – корреляция является значимой на уровне 0,01.

в группах с различным уровнем СКФ [16]. Выявлены следующие значимые клинические признаки, взаимосвязанные с прогрессированием ХБП у пациентов СД 2 типа: пол, возраст, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, достижение целевых значений гликемического контроля, уровень АД, перенесенный ОИМ, снижение или отсутствие пульсации на магистральных артериях. Определен разнонаправленный тренд отдельных показателей гликемического контроля по стадиям ХБП. Установлен факт корреляции неудовлетворительного гликемического контроля и недостаточной компенсации АД с повышением креатинина плазмы и снижением СКФ на ранних стадиях ХБП. При развернутых стадиях ХБП влияние гликемического контроля на функцию почек практически утрачивается.

Для оценки взаимосвязей между темпом прогрессирования ХБП и показателями клинического статуса пациентов из общей выборки выделена группа

Таблица 4 / Table 4

Сравнение количественных клинических показателей пациентов с СД 2 типа по диагностическому параметру ИС_СКФ

Comparison of quantitative clinical indicators of patients with type 2 diabetes according to the diagnostic parameter RI_GFR

	ИС_СКФ ≤ 4 мл/мин за год	ИС_СКФ > 4 мл/мин за год	p
Возраст, лет	66,40±9,44	63,56±9,12	0,077
САД в офисе, мм рт. ст.	135,27±10,71	133,33±10,28	0,389
ДАД в офисе, мм рт. ст.	80,20±2,39	80,00±0,00	0,726
Гликемия на приеме, ммоль/л	9,75±3,30	8,43±2,48	0,022
ИМТ, кг/м ²	32,90±5,83	29,44±6,21	0,019
НbA1c, %	9,37±3,20	8,84±2,50	0,298
Креатинин, мкмоль/л	99,55±30,31	110,14±31,38	0,041
САД дома, мм рт. ст.	171,56±19,97	164,33±12,66	0,204
ДАД дома, мм рт. ст.	100,25±6,92	100,00±7,56	0,715
Самоконтроль_гликемии_от	7,64±5,34	5,52±1,34	0,032
Самоконтроль_гликемии_до	14,21±3,38	12,87±3,15	0,094
Стаж СД на момент конс., лет	15,52±7,83	5,13±4,14	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	5,81±5,71	2,09±2,90	0,009
Давность события АГ, лет	16,47±10,17	16,23±9,09	0,909
Давность события ОИМ, лет	7,30±7,34	7,00	0,559
Давность события ОНМК, лет	11,10±7,71	10,25±3,50	1,000
Давность события ЛКС, лет	1,50±1,41	1,00	1,000
ЦУ НbA1c, %	6,85±0,33	6,74±0,42	0,057
delta НbA1c = X-ЦУ, %	2,52±3,24	2,10±2,67	0,526
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	62,53±18,32	55,74±15,60	0,091
Общая доза инсулина, Ед.	47,39±20,31	27,67±23,06	0,001
Доза СМ, % от максимума	54,17±19,65	41,67±15,43	0,060
Доза Мет, % от максимума	34,08±14,66	31,00±15,78	0,479
Доза и-ДПП4, % от максимума	50,00	100,00±0,00	0,083
Доза и-SGLT2, % от максимума	100,00	-	-

Примечание: данные представлены средним значением, стандартным отклонением (M±SD); p – значимость различий.

с СКФ <90 мл/мин/1,73м² (102 участника), у которых было определено значение индекса скорости снижения СКФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концепция индекса скорости снижения СКФ (ИС_СКФ). В качестве количественной характеристики процесса прогрессирования ХБП предложен оригинальный расчетный диагностический параметр ИС_СКФ. Принимая за исходную гипотезу общепризнанный факт, что прогрессирование ХБП при СД является непрерывным необратимым поступательным процессом, принято допущение о том, что у конкретного пациента темп прогрессирования ХБП имеет линейную характеристику и определяется снижением СКФ с каждым годом течения СД. В таком случае ИС_СКФ может быть рассчитан по формуле:

$$\text{Индекс скорости снижения СКФ (ИС_СКФ)} = (90 - X) / \text{стаж СД},$$

где X – уровень СКФ на момент консультации, 90 мл/мин/1,73м² – пороговый уровень нормального значения СКФ.

С целью предварительной оценки статистических взаимосвязей между ИС_СКФ и клиническими показателями в выборке пациентов с СД 2 типа выполнен корреляционный анализ (таблицы 2, 3).

Отмечена статистическая значимость взаимосвязей ИС_СКФ с уровнем креатинина, абсолютным значением СКФ (эти показатели используются в формуле расчета параметра и оказывают прямое влияние на его уровень); определены корреляции с длительностью СД, инсулинотерапии и возрастом. Обращают на себя внимание выявленные взаимосвязи между темпом снижения СКФ и событием ОИМ в анамнезе, дозировкой препаратов сульфонилмочевины, а также отсутствием корреляции с полом и показателями гликемического контроля.

С целью углубленного изучения клинических показателей, оказывающих влияние на ИС_СКФ, генеральная выборка разделена на две параллельные группы: группа А «Медленное прогрессирование ХБП» (ИС_СКФ ≤ 4 мл/мин/1,73м² за год), группа Б «Быстрое прогрессирование ХБП» (ИС_СКФ > 4 мл/мин/1,73м² за год).

За пороговое значение разделения групп принят верхний квартиль распределения пациентов в выборке, поскольку при оценке описательной статистики параметра ИС_СКФ было выявлено значительное смещение кривой распределения вправо 4,29 ± 5,61; 2,75 [1,22; 4,21]. Значение максимума параметра достигало 25 мл/мин/1,73м² за год (5 наблюдений в диапазоне 15–25 мл/мин/1,73м²). По результатам оценки гистограммы распределения и индивидуального разбора клинической ситуации пациентов с высокими значениями ИС_СКФ выбросы посчитали влиятельными наблюдениями, поскольку они оказывали клинически обоснованное влияние на параметры математической модели. Количественные параметры, показавшие статистически значимые различия в группах, представлены в таблице 4.

В группах с различным ИС_СКФ определены значимые различия следующих количественных клинических показателей: уровень гликемии на приеме, ИМТ, длительность СД и инсулинотерапии, общая доза инсулина; а также с невысоким уровнем достоверности (0,05 < p < 0,1): возраст, дозировка препаратов сульфонилмочевины и и-ДПП4. При анализе данных получен парадоксальный результат: в группе пациентов с более благоприятным прогнозом

(низкий ИС_СКФ) гликемия выше (что соответствует значимым различиям терапевтических целей ЦУ HbA1c), ИМТ больше (среднее значение $32,90 \pm 5,83$, на уровне ожирения 1 степени), длительность течения СД выше, инсулинотерапия применяется в течение долгого периода и в большей дозе. Не выявлены значимые различия по показателю delta HbA1c ($p=0,526$), что является косвенным подтверждением предположения о том, что весомость гликемического контроля развития КРС не так велика, как влияние гемодинамических факторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических параметров пациентов в группах с различным уровнем СКФ и показателями гликемического контроля, выполненный на ранних этапах исследования, позволил сформировать подробный клинический портрет пациента с СД 2 типа на разных этапах диабетического поражения почек и развития КРС [16]. Многообразие выявленных клинических факторов охватило большинство патогенетических механизмов поражения почек: гемодинамические, связанные с нарушением углеводного обмена, сосудистыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Было сделано предположение о приоритетном влиянии гемодинамических факторов (наличие события АГ, ИБС, ОИМ в анамнезе и сопутствующей коморбидной патологии) на процесс развития ХБП при СД при меньшей роли гликемического контроля. Эта гипотеза получила подтверждение в настоящем исследовании: при анализе динамики процесса прогрессирования КРС у пациентов с СД с применением диагностического параметра ИС_СКФ продемонстрировано отсутствие значимых различий по показателю delta HbA1c ($p=0,526$). Аналогичные данные были получены в отечественном исследовании состояния углеводного обмена пациентов трудоспособного возраста, перенесших ОИМ: наличие сопутствующего СД 2 типа (фактор хронической гипергликемии) не оказал самостоятельного негативного влияния на отдаленный прогноз ОИМ, но продолжительность заболевания СД усугубляла тяжесть течения постинфарктного периода ($p=0,004$) [17]. В ходе крупнейшего международного многоцентрового исследования меры влияния гемодинамических, анамнестических и гликемических факторов на развитие и прогрессирование ХБП различной этиологии были определены отношения шансов отдельных факторов: для АССЗ – ОШ=1,21; для АГ – ОШ=1,44; для абсолютного уровня HbA1c (на 1%) – **ОШ=1,06**; для инсулинотерапии – ОШ=1,11 [18]. В ретроспективном исследовании НМИЦ эндокринологии по результатам РОС-анализа математической модели прогрессирования ХБП при СД для абсолютного значения HbA1c было продемонстрировано значение AUC 0,550, что свидетельствует о приемлемой, но невысокой диагностической точности данного фактора; при пороговом

значении HbA1c=7,3% ОШ составляло 1,55 [1,44; 1,67], $p < 0,001$ [19]. По всей видимости, при СД фактор хронической гипергликемии играет наибольшую роль именно на ранних стадиях развития ХБП, являясь триггером для каскада биохимических, гуморальных и эндокринных процессов, приводящих к гиперперфузии почки. На более поздних стадиях приоритетное значение приобретают системные гемодинамические нарушения, которые приводят к формированию полноценного симптомокомплекса КРС.

Парадоксальные результаты получены по качественному показателю наличия события ОИМ в анамнезе: отмечено, что его взаимосвязь с показателем ИС_СКФ значима ($p=0,034$) и имеет отрицательный знак. С клинических позиций это можно объяснить следующим образом: абсолютное большинство пациентов, перенесших ОИМ, находятся под усиленным диспансерным наблюдением, получают комплексную ангиопротективную и гиполипидемическую терапию, достигают более жестких терапевтических целей по уровню АД. И этот фактор оказывает большее позитивное влияние, чем собственно перенесенное острое сосудистое событие. Эта гипотеза косвенно подтверждается данными американских исследователей, которые продемонстрировали, что в когорте женщин с СД, перенесших ОИМ, но при этом достигших нормального уровня гликемии, средний возраст смерти превышает данный показатель в общей популяции [20].

Обращает на себя внимание отсутствие корреляции темпа снижения СКФ с полом. При этом значимая корреляция абсолютного уровня СКФ с женским полом доказана во многих исследованиях и была подтверждена на ранних этапах настоящего исследования [16]. Это позволяет сделать заключение о большей распространенности ХБП у пациентов с СД женского пола, однако динамика развития процесса у мужчин и у женщин, согласно полученным данным, идентична.

Отдельного внимания заслуживают данные о корреляциях между медикаментозной терапией и ИС_СКФ. В ходе исследования выявлено, что прием препаратов сульфонилмочевины оказывает значимое влияние на темп прогрессирования ХБП, выявлена корреляция ИС_СКФ с качественным показателем (факт приема препарата на момент консультации) высоким уровнем достоверности ($p=0,003$), а также значимые различия в группах «медленного» и «быстрого» прогрессирования ХБП по количественному показателю дозировки препарата ($p=0,021$).

Анализ результатов, полученных при анализе взаимосвязей клинических факторов и ИС_СКФ, привел к выводу о том, что для получения более полного и систематизированного представления о развитии КРС у пациентов с СД недостаточно статичного описания распространенности клинических показателей по стадиям ХБП. Необходимо выявить факторы, которые оказывают наиболее мощное влияние именно

на динамику процесса развития ХБП при СД 2 типа, а также дать их аргументированную интерпретацию с точки зрения патогенеза. С этой целью предложен оригинальный количественный параметр – «индекс скорости снижения СКФ», который позволил определить и оценить совокупности наиболее значимых факторов темпа прогрессирования ХБП, установить их взаимосвязи с объективными факторами сердечно-сосудистого риска при СД.

Активное изучение предложенного диагностического индекса ИС_СКФ ведется на кафедре эндокринологии и гериатрии Самарского государственного медицинского университета. Анализ меры влияния отдельных клинических факторов на ИС_СКФ требует дальнейшего исследования с применением регрессионного анализа, который позволит выявить наиболее значимые предикторы высокого темпа прогрессирования ХБП и построить математическую модель развития КРС у пациентов с СД.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный оригинальный диагностический параметр «индекс снижения скорости клубочковой фильтрации» позволяет дать объективную характеристику динамике процесса прогрессирования ХБП у пациентов с СД.

2. При анализе взаимосвязей ИС_СКФ с клиническими показателями выборки пациентов с СД 2 типа выявлены значимые корреляции с длительностью СД ($p < 0,001$), инсулинотерапии ($p = 0,001$), возрастом ($p = 0,016$), применением препаратов сульфонилмочевины ($p = 0,003$), событием ОИМ в анамнезе ($p = 0,034$); отмечено отсутствие достоверной корреляции с полом и показателями достижения целей гликемического контроля.

3. При оценке гистограммы распределения параметра ИС_СКФ в выборке выявлено смещение кривой вправо 2,75 [1,22; 4,21], поэтому за пороговое значение разделения групп «медленного» и «быстрого» прогрессирования ХБП принят верхний квартиль.

4. При сравнении клинических показателей в группах выборки, выделенных по темпу прогрессирования ХБП, установлены значимые различия следующих количественных клинических показателей: длительность СД ($p < 0,001$), общая доза инсулина ($p = 0,001$), длительность применения инсулинотерапии ($p = 0,009$), уровень гликемии на приеме ($p = 0,022$), ИМТ ($p = 0,019$); с недостаточным уровнем достоверности: дозировка препаратов сульфонилмочевины ($p = 0,060$), возраст ($p = 0,077$).

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to

the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221]. doi: 10.14341/DM12759

- Demidova TYu, Zenina SG. New accents in type 2 diabetes mellitus management: early prevention of cardio-renal complications. *Therapy*. 2020;6(8):55-63. (In Russ.). [Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений. *Терапия*. 2020;6(8):55-63]. doi: 10.18565/therapy.2020.8.55-63
- Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):485-506. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_21
- Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):18-25. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.003
- Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):26-30. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.004
- Chuasuwana A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):31-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.005
- House AA. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):40-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.006
- Soni SS, Ronco C, Pophale R, et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):49-56. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.007
- Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. (In Russ.). [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
- Markova AV, Korsunova EN, Aristarin MA. Cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Modern problems of science and education*. 2015;2. [Маркова А.В., Корсунова Е.Н., Аристарин М.А. Сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2]. Available et: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17375>
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115. (In Russ.). [Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
- Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(8):7-37.

- (In Russ.). [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7-37].
13. Pervyshin NA, Zelenko LS, Galkin RA, Spivakov DA. Automated workplace of an endocrinologist for the admission of patients with diabetes mellitus (ARME SD). Certificate of state registration of computer programs No. 2018619024 dated July 27, 2018. (In Russ.). [Первышин Н.А., Зеленко Л.С., Галкин Р.А., Спиваков Д.А. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД). Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024 от 27 июля 2018 г.].
 14. Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA, et al. Formalization and informatization of outpatient admission of patients with thyroid diseases. *Preventive medicine*. 2019;22(6):24-33. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А., и др. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Профилактическая медицина*. 2019;22(6):24-33]. doi: [10.17116/profmed20192206124](https://doi.org/10.17116/profmed20192206124)
 15. Pervyshin NA, Galkin RA. Formalized protocol of outpatient admission of patients with diabetes mellitus by an endocrinologist. *Preventive medicine*. 2018;6(21):87-92. (In Russ.). [Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. *Профилактическая медицина*. 2018;6(21):87-92]. doi: [10.17116/profmed20182106187](https://doi.org/10.17116/profmed20182106187)
 16. Pervyshin NA, Lebedeva EA, Galkin RA, et al. Analysis of clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus with different levels of glomerular filtration rate. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2022;22(1):55-63. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева Е.А., Галкин Р.А., Попова С.И., Кудашева Е.А. Анализ клинических признаков пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(1):55-63. doi: [10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63](https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63)
 17. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105-112. (In Russ.). [Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105-112]. doi: [10.14341/DM8828](https://doi.org/10.14341/DM8828)
 18. Nelson R, Grams M, Ballew S, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019;322(21):2104-14. doi: [10.1001/jama.2019.17379](https://doi.org/10.1001/jama.2019.17379)
 19. Vikulova OK. *Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: epidemiological and clinical aspects of the use of genomic and proteomic markers in preclinical diagnosis and treatment*. [Dissertation]. M., 2021. (In Russ.). [Викулова О.К. *Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты применения геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении*. Диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. н. М., 2021]. Available at: <https://www.disserscat.com/content>
 20. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-1754. doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02483-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02483-x)

■ Автор для переписки

Первышин Николай Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Nikolai A. Pervyshin

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Уведомление о ретракции статьи Трифаненковой И.Г. и соавт. «Изучение воздействия комплекса сульфатированных гликозаминогликанов на пролиферацию клеток эпителия роговицы человека в эксперименте *in vitro*» (DOI: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.56-61)

Редакция журнала уведомляет читателей о ретракции статьи «Изучение воздействия комплекса сульфатированных гликозаминогликанов на пролиферацию клеток эпителия роговицы человека в эксперименте *in vitro*» (авторы И.Г. Трифаненкова, Е.В. Петерсен, С.В. Новиков, Г.Ю. Усанов). Статья была опубликована в журнале «Аспирантский вестник Поволжья» (2022, Т. 22, №2).

Причина ретракции состоит в выявленном автором нарушении публикационной этики. Были нарушены критерии авторства ICMJE: не все перечисленные в статье авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи и одобрили финальную версию статьи до ее публикации.

Ретракция проведена 06.02.2023 года по согласованию с главным редактором.

Retraction notice on the article by Trifanenkova I.G. et al. "The effect of the sulfated glycosaminoglycans complex on the human corneal epithelial cells proliferation: an *in vitro* experiment" (DOI: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.56-61)

The editorial board of the journal informs authors about the retraction of the article "The effect of the sulfated glycosaminoglycans complex on the human corneal epithelial cells proliferation: an *in vitro* experiment" (authors Trifanenkova I.G., Petersen E.V., Novikov S.V., Usanova G.Yu.). The article was published in the journal "Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya" (2022. Vol. 22. №2).

The reason for retraction is the violation of publication ethics identified by the author. ICMJE authorship criteria were violated: not all authors listed in the article made a significant contribution to the study and preparation of the article and approved the final version of the article before publication.

The retraction was made on February 06, 2023, with the Editor-in-Chief's approval.