

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© В.В. Климонтов<sup>1</sup>, А.И. Корбут<sup>1</sup>, О.Н. Фазуллина<sup>1</sup>, И.В. Виноградов<sup>2</sup>, В.В. Романов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

<sup>2</sup>ООО «МБС-Технология», Новосибирск

**ОБОСНОВАНИЕ.** Растущий объем данных указывает на увеличение распространенности нормоальбуминурического варианта хронической болезни почек (НА-ХБП) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), при этом доля альбуминурического варианта снижается.

**ЦЕЛЬ.** Определить клинические и лабораторные параметры, ассоциированные с различными вариантами ХБП, у больных СД2.

**МЕТОДЫ.** В наблюдательное одноцентровое одномоментное исследование включены 360 больных СД2 продолжительностью не менее 10 лет. Пациенты с соотношением альбумин/креатинин мочи (АКМ) <3 мг/ммоль и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> вошли в группу СД2 без ХБП (n=89). Больные с АКМ <3 мг/ммоль и СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> сформировали группу НА-ХБП (n=111). Больные с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и АКМ  $\geq 3$  мг/ммоль были отнесены в группу альбуминурии с сохранной функцией почек (А-ХБП-, n=87). Пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и АКМ  $\geq 3$  мг/ммоль сформировали группу альбуминурической ХБП (А-ХБП+, n=73). Мочевая экскреция белков щелевой диафрагмы подоцитов (нефрина, подоцина) и основного домена WAP-типа, стабилизированного четырьмя дисульфидными связями-2 (WFDC-2), рассматриваемого как маркер тубулоинтерстициального фиброза, определялась с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и сравнивалась со здоровым контролем (n=20).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Наличие НА-ХБП было ассоциировано с возрастом  $\geq 65$  лет (p=0,0001), длительностью СД2  $\geq 15$  лет (p=0,0009), женским полом (p=0,04), приемом диуретика (p=0,0005). Факторами риска А-ХБП- оказались мужской пол (p=0,01), курение (p=0,01), индекс «талия-бедра» >1 (p=0,01) и концентрация HbA<sub>1c</sub> >8,0% (p=0,005). С А-ХБП+ были связаны длительность СД2  $\geq 15$  лет (p=0,01) и применение дигидропиридиновых антагонистов кальция (p=0,01). При СД2 экскреция нефрина и подоцина увеличивалась (все p<0,001 в сравнении с контролем), особенно у больных с повышенной альбуминурией (p<0,01 в сравнении с группой НА-ХБП). Экскреция WFDC-2 увеличивалась у мужчин всех «диабетических» групп (p<0,05 в сравнении с контролем) и у женщин со сниженной СКФ (p<0,05 в сравнении с контролем либо НА-ХБП).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Варианты ХБП при СД2 гетерогенны по клиническим и лабораторным характеристикам. Изменения экскреции нефрина и подоцина указывают на ассоциацию альбуминурических вариантов с повреждением подоцитов. Снижение СКФ у женщин с СД2 связано с увеличением мочевой экскреции маркера тубулоинтерстициального фиброза WFDC-2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; хроническая болезнь почек; подоциты; альбуминурия; скорость клубочковой фильтрации

## CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE PATTERNS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Vadim V. Klimontov<sup>1</sup>, Anton I. Korbut<sup>1</sup>, Olga N. Fazullina<sup>1</sup>, Ilya V. Vinogradov<sup>2</sup>, Vyacheslav V. Romanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>MBU Technology Ltd., Novosibirsk, Russia

**BACKGROUND:** A growing body of evidence demonstrates increasing prevalence of normoalbuminuric chronic kidney disease (NA-CKD) in subjects with type 2 diabetes (T2D), while proportion of albuminuric pattern is decreasing.

**AIMS:** To determine the clinical and laboratory parameters associated with different patterns of CKD in patients with T2D.

**METHODS:** This observational, single-center, cross-sectional study included 360 patients with T2D duration  $\geq 10$  years. Patients with urinary albumin/creatinine ratio (UACR) <3 mg/mmol and estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $>60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



were classified as no-CKD group (n=89). Patients with UACR <3 mg/mmol and eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> formed NA-CKD group (n=111). Individuals with eGFR ≥60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and UACR mg/mmol ≥3 were recorded as albuminuric with preserved renal function (A-CKD-, n=87). Patients with eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and UACR mg/mmol ≥3 mg/mmol were considered as albuminuric CKD group (A-CKD+, n=73). Urinary nephrin and podocin, the podocyte injury markers, and whey acidic protein four-disulfide core domain protein 2 (WFDC-2), a marker of tubulointerstitial involvement, was assessed by ELISA and compared to control (20 non-diabetic subjects).

**RESULTS:** Age ≥65 years (p=0.0001), duration of T2D ≥15 years (p=0.0009), female sex (p=0.04), and therapy with diuretics (p=0.0005) were found as risk factors for NA-CKD. The risk factors for A-CKD were male sex (p=0.01), smoking (p=0.01), waist-to-hip ratio >1 (p=0.01) and HbA<sub>1c</sub> levels >8% (p=0.005). The duration of T2D ≥15 years (p=0.01) and the use of dihydropyridine calcium channel blockers (p=0.01) were associated with A-CKD+. In T2D groups, the urinary excretion of nephrin and podocin was increased (all p<0.001), more markedly in albuminuric individuals (p<0.01 vs. NA-CKD). WFDC-2 excretion was increased in men from all diabetic groups (p<0.05) and in women with decreased eGFR only (p<0.05 vs. the control and NA-CKD).

**CONCLUSIONS:** The CKD patterns in T2D are heterogeneous according to their clinical and laboratory characteristics. The changes in the excretion of nephrin and podocin indicate the association of albuminuric patterns with podocyte injury. A decrease in eGFR in women with T2D is associated with an increase in urinary excretion of WFDC-2, tubulointerstitial fibrosis marker.

**KEYWORDS:** diabetes; chronic kidney disease; podocytes; albuminuria; glomerular filtration rate

Сахарный диабет (СД) – ведущая причина хронической болезни почек (ХБП) в странах с индустриальной и постиндустриальной экономикой. Несмотря на то что распространенность ХБП среди взрослых больных СД остается стабильно высокой, наблюдается тенденция к изменению ее естественного течения. Эта тенденция состоит в снижении распространенности повышенной экскреции альбумина с мочой (ЭАМ) и в увеличении числа больных, у которых снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) развивается без предшествующего или сопутствующего повышения альбуминурии [1]. Данная тенденция наиболее выражена при СД 2 типа (СД2). По обобщенным данным, доля нормоальбуминурического варианта ХБП (НА-ХБП) среди больных СД2 с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> варьирует от 43 до 71% [2] [собств.]. Увеличение распространенности НА-ХБП связывают с широким применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, повышением эффективности сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии, отказом от курения. Нарастающая популярность агонистов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) и глюкозо-натриевого котранспортера (НГЛТ-2), оказывающих глюкозозависимый антиальбуминурический эффект, также рассматривается как одна из причин снижения распространенности альбуминурии среди больных СД2 [2, 3].

Факторы риска и механизмы развития разных вариантов течения ХБП при СД2 в настоящее время мало изучены. Показано, что вариант ХБП с повышением альбуминурии ассоциирован с типичными морфологическими изменениями почечных клубочков, в то время как при нормоальбуминурическом варианте изменения интерстиция и артериолосклероз могут преобладать над признаками гломерулопатии [4]. В связи с этим актуальными задачами являются поиск и оценка диагностического значения биомаркеров гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений при разных вариантах течения ХБП.

## ЦЕЛЬ

Определить клинические и лабораторные параметры, ассоциированные с различными вариантами ХБП, у больных СД2.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Наблюдательное одноцентровое одномоментное (поперечное) исследование. Схема исследования представлена на рис. 1.

### Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины и женщины, больные СД2; длительность СД не менее 10 лет с момента постановки диагноза; терапия препаратами метформина, сульфонилмочевины и/или инсулина.

Критерии исключения: ХБП недиабетического генеза; заместительная почечная терапия; инфекция мочевыводящих путей на момент включения в исследование; наличие злокачественных новообразований и системных аутоиммунных заболеваний в анамнезе; терапия ингибиторами ДПП-4, агонистами рецептора ГПП-1 и/или ингибиторами НГЛТ-2 в течение 3 мес до момента включения в исследование; кетоацидоз, гиперосмолярное состояние; соблюдение высокобелковой диеты на момент включения в течение 3 мес до момента включения в исследование.

### Условия проведения исследования

Набор пациентов осуществлялся в условиях клиники НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

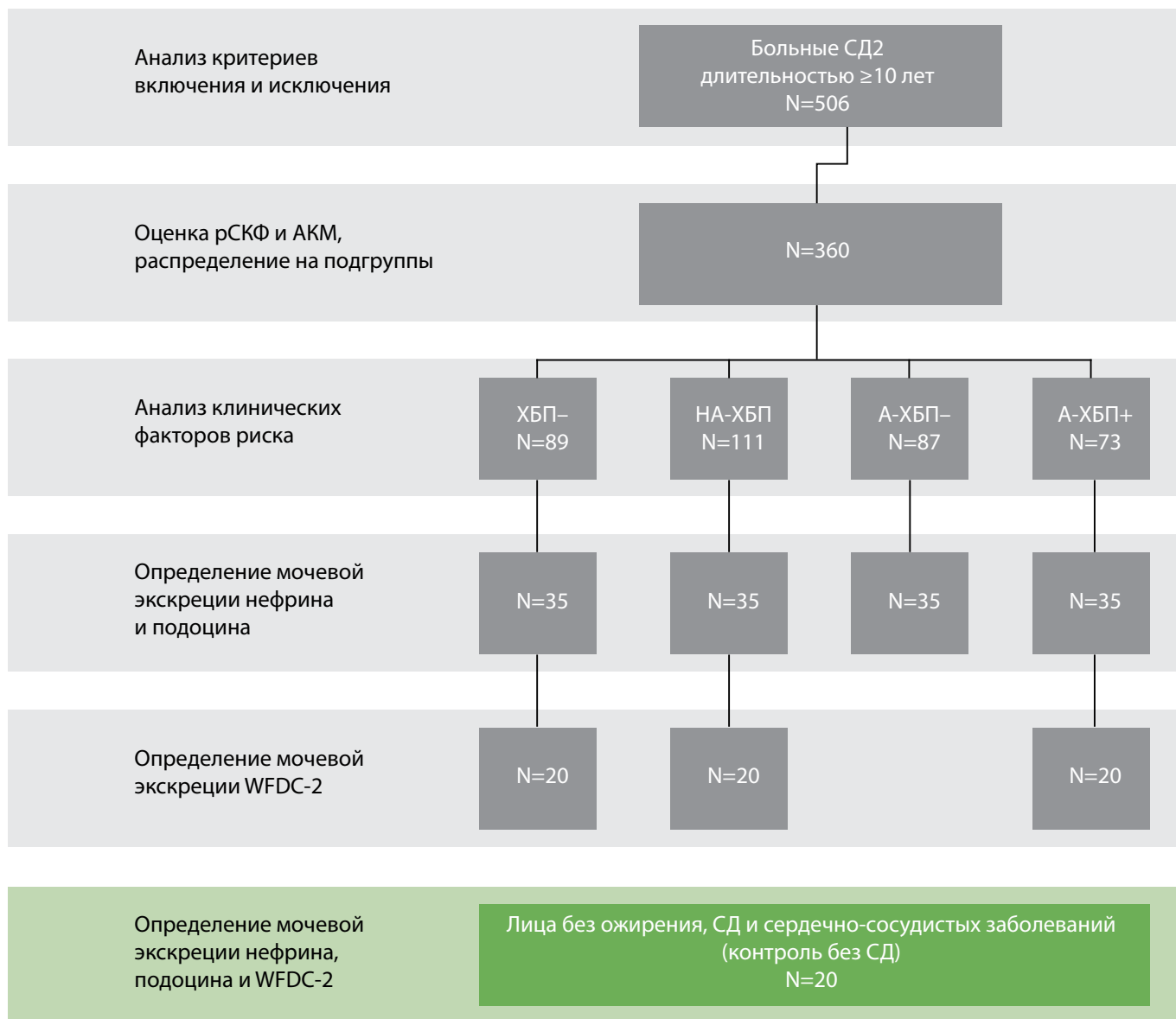
### Описание медицинского вмешательства

Обследование больных проводилось в соответствии с актуальной версией Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным СД [5].

### Основной исход исследования

Определение варианта ХБП проводилось на основании соотношения ЭАМ и СКФ.

В ходе исследования регистрировались показатели, отражающие качество контроля СД, осложнения СД и ассоциированные состояния: диабетическая ретинопатия, лазерная коагуляция сетчатки в анамнезе, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз артерий нижних конечностей, перенесенное острое



**Рис. 1.** Дизайн исследования (схема). Условные обозначения: ХБП– – больные СД2 без ХБП; НА-ХБП – нормоальбуминурический вариант ХБП; А-ХБП– – альбуминурия без снижения СКФ; А-ХБП+ – альбуминурический вариант ХБП; СД2 – сахарный диабет 2 типа; WFDC-2 – основной домен WAP-типа; стабилизированного четырьмя дисульфидными связями-2; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АКМ – соотношение альбумин/креатинин мочи.

нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Оценивались также выраженность нарушений липидного и пуринового обмена, изменения гемограммы и гемостаза.

Выраженность дисфункции подоцитов оценивалась с помощью мочевой экскреции нефрина и подоцина – белков щелевой диафрагмы подоцитов. Экскреция этих белков используется как маркер дисфункции и повреждения гломерулярного фильтра [6, 7]. Выраженность тубулоинтерстициального фиброза оценивалась с помощью мочевой экскреции основного домена WAP-типа, стабилизированного четырьмя дисульфидными связями-2 (WFDC-2), известного также как эпидидимальный белок человека 4 типа (HE-4). В почках WFDC-2 экспрессируется в основном миофибробластами [8], фокальная и низкая экспрессия WFDC-2 обнаруживается в дистальных извитых канальцах [9].

#### Анализ в подгруппах

Распределение участников исследования по группам проводилось на основании результатов расчета СКФ

и соотношения альбумин/креатинин мочи (АКМ). Лица с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и АКМ  $< 3,0$  мг/ммоль составили группу СД без признаков ХБП (СД без ХБП). Участники исследования с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и АКМ  $< 3,0$  мг/ммоль вошли в группу НА-ХБП. Больные СД2 с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и АКМ  $\geq 3,0$  мг/ммоль были отнесены в группу изолированной альбуминурии (А-ХБП–). Пациенты с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и АКМ  $\geq 3,0$  мг/ммоль сформировали группу альбуминурической ХБП (А-ХБП+). Принципы распределения участников исследования на группы суммированы в табл. 1.

Для определения мочевой экскреции нефрина и подоцина в группах больных СД2 сформированы подгруппы из 35 человек, сопоставимые по возрасту, полу и характеристикам сахароснижающей терапии. Для определения мочевой экскреции WFDC-2 в группах больных СД2 без ХБП, НА-ХБП и А-ХБП+ сформированы подгруппы по 20 человек, соотносимых по возрасту, полу и характеристикам сахароснижающей терапии.

Таблица 1. Распределение участников исследования на группы

Параметр	СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
АКМ $< 3,0$ мг/ммоль	СД без ХБП N=89	НА-ХБП N=111	N=200
АКМ $\geq 3,0$ мг/ммоль	A-ХБП- N=87	A-ХБП+ N=73	N=160
	N=176	N=184	N=360

**Примечания:** СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, АКМ – соотношение альбумин/креатинин мочи

Для оценки мочевой экскреции нефрина, подоцина и WFDC-2 у здоровых лиц была сформирована контрольная группа из 13 женщин и 7 мужчин, не имеющих СД, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимая по возрасту и полу с ранее отобранными подгруппами для определения мочевой экскреции маркеров у больных СД. Мочевая экскреция указанных маркеров была определена у всех представителей контрольной группы.

#### Методы регистрации исходов

Концентрацию креатинина в крови, концентрацию креатинина и альбумина в утренней порции мочи определяли фотоколориметрическим методом на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (США). Расчет СКФ проводился по формуле СКД-EPI (2009). Экскрецию альбумина соотносили с концентрацией креатинина с расчетом соотношения АКМ.

Концентрацию гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и мочевой кислоты определяли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (США). Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе Analyticon Biotechnologies AG (Германия). Концентрацию фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и Д-димера определяли с помощью анализатора Instrumentation Laboratory (США).

Образцы разовой порции утренней мочи для исследования биомаркеров центрифугировались, супернатант хранился при  $-80$  °С. Концентрация нефрина, подоцина и WFDC-2 в моче определялась с помощью ИФА с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (США), в соответствии с инструкциями производителя. Для последующего анализа полученные результаты нормированы на уровень креатинина в моче.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол № 88 от 22.11.2012 г.

#### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Использовались ранее описанные методы расчета размера выборки [10]. Расчет размера выборки проведен с учетом заданных параметров: уровень значимости  $\alpha=0,05$ , необходимая мощность исследования  $1-\beta=90\%$ .

**Методы статистического анализа данных.** Для анализа результатов использовался пакет статистиче-

ских программ Statistics версии 12.0 (Dell, США). Количественные данные представлены как медианы (нижние квартили; верхние квартили). Частотные признаки представлены как проценты. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Поскольку значимая часть количественных данных не имела нормального распределения, для анализа статистической достоверности различий между группами по непрерывным признакам использовался непараметрический медианный критерий. Анализ статистической достоверности различий между группами по качественным признакам проводился с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически достоверными различия признавались при значении  $p$  менее 0,05. Для оценки вклада исследованных количественных и качественных факторов в снижение СКФ и развитие альбуминурии использовался метод логистической регрессии. Вклад фактора признавался значимым, если стандартное отклонение коэффициента  $\beta$  не превышало коэффициент  $\beta$  и значение  $p$  было менее 0,05. Для оценки значимости исследованных факторов проводился расчет отношения шансов, а также 95% доверительного интервала и значения  $p$  с помощью программы MedCalc версия 18.11.6 (MedCalc Software, Бельгия). Влияние фактора признавалось достоверным при расположении границ 95% доверительного интервала по одну сторону от значения 1,0 и значении  $p$  менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

Обследовано 506 больных СД2, соответствующих критериям включения. После учета критериев исключения, в анализ включены 360 пациентов. Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 2. Доля женщин была наибольшей в группе НА-ХБП ( $p=0,04$  в сравнении с группой СД без ХБП), доля мужчин – в группе А-ХБП- ( $p<0,001$  в сравнении с группой СД без ХБП). Больные со снижением СКФ (группы НА-ХБП и А-ХБП+) были старше лиц из групп СД без ХБП и А-ХБП- ( $p<0,05$ ). Масса тела была наибольшей в группе А-ХБП- и наименьшей – в группе НА-ХБП. Лица группы НА-ХБП и А-ХБП+ имели наибольшую длительность СД и наибольшую длительность инсулинотерапии, в то время как наибольшая частота использования инсулина зафиксирована в группе А-ХБП+. Группа НА-ХБП характеризовалась наименьшим значением индекса «талия-бедра». Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе чаще регистрировался в группах лиц, имеющих альбуминурию (А-ХБП- и А-ХБП+), в то время как ОНМК – в группах больных со снижением СКФ (НА-ХБП и А-ХБП+). Более высокая

Таблица 2. Клинико-anamнестические характеристики исследованных групп больных сахарным диабетом

Параметр	СД без ХБП	НА-ХБП	А-ХБП-	А-ХБП+
N, человек	89	111	87	73
М/Ж, %	22,5/77,5	11,7/88,3 <sup>#####</sup>	51,9/48,1 <sup>***§</sup>	30,1/69,9 <sup>#</sup>
Возраст, годы	64 [58; 67]	68 [64; 73] <sup>#####</sup>	63 [59; 68] <sup>§§</sup>	67 [61; 77] <sup>###</sup>
Масса тела, кг	88 [75; 95]	82 [75; 95] <sup>*</sup>	90,5 [79; 100]	88 [78; 100,5]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,4 [28,7; 36,9]	32,6 [29,4; 37,2]	33,6 [30,1; 38,2]	33,4 [30,0; 36,8]
Окружность талии, см	106 [98; 116]	105,5 [98; 115]	117 [104,5; 125,5]	109 [102; 117]
Индекс «талия-бедр»	0,97 [0,94; 1,03]	0,94 [0,89; 0,99] <sup>#####</sup>	1,04 [0,97; 1,11] <sup>*</sup>	0,98 [0,95; 1,07]
Курение, %	7,1	5,8	20,9 <sup>*</sup>	4,1
Длительность СД, годы	15 [12; 19]	18 [15; 25] <sup>****</sup>	15 [13; 20]	18 [14; 22] <sup>*</sup>
Метформин, %	68,5	57,7	64,4	58,9
Препараты сульфонилмочевины, %	32,6	27,9 <sup>§</sup>	24,1	13,7 <sup>**</sup>
Инсулин, %	83,1	84,7 <sup>§</sup>	87,5	95,9 <sup>*</sup>
Продолжительность инсулинотерапии, годы	6 [4; 10]	10 [7; 13] <sup>#####</sup>	6 [3; 10]	8 [3; 11]
Доза инсулина, Ед/сут	52 [36; 72]	46 [34; 62] <sup>§</sup>	56 [40; 78]	60 [42; 74]
Доза инсулина, Ед/кг массы тела хсут	0,60 [0,40; 0,80]	0,55 [0,40; 0,70]	0,60 [0,40; 0,80]	0,63 [0,45; 0,90]
Диабетическая ретинопатия, %	69,3	66,7	74,7	78,1
Лазерная коагуляция сетчатки, %	18,0	17,1	17,2	24,7
Диабетическая автономная нейропатия, %	70,8	76,4	65,1	74,0
ИБС, %	46,1	52,3	52,9	56,2
ХСН ФК III–IV (NYHA)	5,62	6,31	12,6	5,48
Инфаркт миокарда в анамнезе	7,87	17,1	23,0 <sup>**</sup>	23,3 <sup>**</sup>
ОНМК в анамнезе	6,74	11,7 <sup>*</sup>	5,75	15,1 <sup>*</sup>
Атеросклероз артерий нижних конечностей	67,4	75,7	67,8	78,1 <sup>*</sup>
Артериальная гипертензия, %	95,5	100	98,9	100
Блокаторы PАС, %	75,3	83,8	79,3	83,6
Антагонисты кальция, %	30,3	34,2 <sup>§</sup>	39,1	49,3 <sup>*</sup>
Диуретики, %	40,4	65,8 <sup>**§</sup>	43,7	47,9
Аспирин, %	51,7	70,3 <sup>**#</sup>	57,5 <sup>§</sup>	78,1 <sup>###</sup>
Статины, %	31,5	53,2 <sup>**#</sup>	35,6 <sup>§</sup>	53,4 <sup>###</sup>

Примечания (здесь, в табл. 3 и на рис. 2 и 3): \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с СД без ХБП; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  в сравнении в группой А-ХБП+; § –  $p < 0,05$ ; §§ –  $p < 0,01$ ; §§§ –  $p < 0,001$  в сравнении с группой А-ХБП+ (критерий  $\chi^2$  для дискретных признаков и непараметрический медианный критерий для непрерывных параметров); значения абсолютных величин приведены в виде Mediana [Q25; Q75].

распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей отмечена в группе А-ХБП+ в сравнении с группой СД без ХБП ( $p=0,03$ ). Наибольшая частота использования диуретиков отмечена в группе НА-ХБП, блокаторов медленных кальциевых каналов (нифедипина, амлодипина) – в группе А-ХБП+.

Наихудший контроль гликемии наблюдался в группе А-ХБП- (табл. 3). Группа НА-ХБП характеризовалась наименьшим значением  $HbA_{1c}$  и наибольшими значениями концентрации ЛПВП. Все группы больных СД с тем или иным вариантом ХБП характеризовались более высоким уровнем мочевой кислоты и повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в сравнении с больными

без ХБП. Наименьший уровень гемоглобина наблюдался в группе НА-ХБП, наименьшее содержание эритроцитов – в группах НА-ХБП и А-ХБП+. Кроме того, группа А-ХБП- характеризовалась достоверно увеличенным уровнем растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) плазмы в сравнении с группой СД без ХБП.

#### Основные результаты исследования

Отношения шансов факторов риска для различных форм ХБП представлены в табл. 4. Возраст  $\geq 65$  лет, длительность СД  $\geq 15$  лет, женский пол и использование диуретиков были ассоциированы с НА-ХБП. Мужской пол, курение, соотношение окружности талии к бедрам  $> 1,0$ ,

Таблица 3. Лабораторные характеристики исследованных групп больных сахарным диабетом

Параметр	СД без ХБП	НА-ХБП	А-ХБП-	А-ХБП+
рСКФ СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77 [69; 87]	52 [46; 56]****	72 [66; 84] <sup>§§§</sup>	51 [46; 56]****
АКМ, мг/ммоль	0,5 [0,3; 0,9]	0,7 [0,4; 1,0] <sup>###§§§</sup>	8,25 [4,8; 36,7]***	11,4 [5,6; 42,1]***
НbA <sub>1c</sub> %	8,4 [7,5; 10,13]	8,11 [7,19; 9,51]###	9,66 [8,47; 11,16] <sup>***§</sup>	8,57 [7,53; 9,80]
Общий холестерин, ммоль/л	5,11 [4,5; 5,92]	5,09 [4,31; 6,04]	4,85 [4,07; 6,01]	5,28 [4,10; 6,40]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,32 [2,65; 3,925]	3,21 [2,52; 4,02]	3,09 [2,53; 3,79]	3,175 [2,45; 4,13]
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,19 [1,03; 1,41]	1,31 [1,10; 1,54] <sup>#</sup>	1,17 [0,96; 1,32]	1,15 [1,00; 1,42]
Триглицериды, ммоль/л	1,60 [1,25; 2,22]	1,62 [1,14; 2,36]	1,77 [1,21; 2,93]	1,79 [1,29; 2,83]
Мочевая кислота, мкмоль/л	279 [218; 349]	327 [269; 381]*	324 [276; 376]*	349 [272; 390]*
Гемоглобин, г/л	137 [130; 144]	129 [123; 140]**	138 [126; 147]	133 [123; 143]
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,75 [4,45; 4,95]	4,54 [4,17; 4,80]**	4,72 [4,46; 5,09] <sup>§</sup>	4,49 [4,13; 4,86]**
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	6,54 [5,69; 8,04]	6,65 [5,70; 7,84]	6,57 [5,33; 7,88]	6,93 [5,72; 8,04]
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	238 [199; 270]	234 [195; 270]	233 [191; 281]	229 [189; 273]
СОЭ, мм/ч	16,5 [10; 23]	22 [15; 31]**	22,5 [15,5; 29,5]**	23 [18; 33]***
РФМК, мг/дл	5,5 [3,5; 15,0]	12 [7; 16,0]	14 [8; 23,0]*	12,5 [7,0; 21,0]
Фибриноген, г/л	4,4 [3,9; 5,5]	4,4 [3,9; 5,1]	4,5 [3,8; 5,7]	4,1 [3,7; 5,1]
Д-димер, нг/мл	263 [235; 303]	287 [239; 351]	271 [232; 304]	290 [254; 363]

Примечания: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 в сравнении с СД без ХБП; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 в сравнении в группой А-ХБП-, § – p<0,05; §§ – p<0,01; §§§ – p<0,001 в сравнении с группой А-ХБП+ (критерий  $\chi^2$  для дискретных признаков и непараметрический медианный критерий для непрерывных параметров); значения абсолютных величин приведены в виде Mediana [Q25; Q75].

Таблица 4. Факторы риска различных вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Фактор риска	Вариант ХБП		
	НА-ХБП	А-ХБП-	А-ХБП+
Возраст 65 лет и старше	3,16 (1,76;5,70) p=0,0001	1,00 (0,55;1,80) p=0,99	1,76 (0,94;3,28) p=0,08
Продолжительность СД 15 лет и более	2,81 (1,53;5,17) p=0,0009	1,63 (0,89;3,01) p=0,12	2,32 (1,19;4,53) p=0,01
Мужской пол	0,50 (0,24;1,05) p=0,07	2,32 (1,20;2,48) p=0,01	1,49 (0,74;3,01) p=0,24
Женский пол	2,19 (1,02;4,69) p=0,04	0,43 (0,22;0,83) p=0,01	0,67 (0,33;1,36) p=0,24
Курение	0,81 (0,25;2,60) p=0,72	3,49 (1,31;9,28) p=0,01	0,56 (0,13;2,34) p=0,43
Индекс «талия-бедра» >1,0	0,61 (0,22;1,65) p=0,32	3,64 (1,32;9,99) p=0,01	1,53 (0,57;4,10) p=0,40
НbA <sub>1c</sub> >8,0%	0,68 (0,38;1,20) p=0,18	2,67 (1,35;5,27) p=0,005	1,10 (0,58;2,09) p=0,76
НbA <sub>1c</sub> <7,0%	1,26 (0,62;2,55) p=0,52	0,53 (0,22;1,27) p=0,15	0,81 (0,35;1,87) p=0,62
Прием диуретиков	2,80 (1,56;5,00) p=0,0005	1,10 (0,60;2,00) p=0,76	1,30 (0,70;2,44) p=0,41
Прием блокаторов медленных кальциевых каналов	1,20 (0,66;2,17) p=0,56	1,47 (0,79;2,75) p=0,22	2,23 (1,17;4,25) p=0,01

Примечания: данные представлены как отношение шансов, 95% доверительный интервал, значение p.

Таблица 5. Логистическая регрессионная модель вероятности выявления расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин×1,73 м<sup>2</sup>

Параметр	Коэффициент β	95% доверительный интервал	p
Константа	-3,5742	-6,1459; -1,0025	0,006
Возраст, годы	+0,0751	0,0413; 0,1089	0,00001
HbA <sub>1c</sub> , %	-0,2277	-0,3645; -0,0908	0,001
Женский пол (1 или 0)	+0,2277	0,0051; 0,5743	0,046
Использование диуретика (1 или 0)	-0,2521	-0,4895; -0,0143	0,04

Примечания: площадь под кривой ROC=0,7441, значение p для KS-статистики =2×10<sup>-11</sup>

Таблица 6. Логистическая регрессионная модель вероятности выявления альбуминурии ≥3,0 мг/ммоль

Параметр	Коэффициент β	95% доверительный интервал	p
Константа	-8,1206	-13,1599; -3,0813	0,002
Индекс «талия-бедра»	+5,1228	0,3920; 9,8535	0,03
HbA <sub>1c</sub> , %	+0,3570	0,1169; 0,5971	0,004
Мужской пол (1 or 0)	+0,6725	0,1920; 1,1531	0,006

Примечания: площадь под кривой ROC=0,7612, значение p для KS-статистики =0,00004

HbA<sub>1c</sub> >8% значительно увеличили риск А-ХБП-. Длительность СД ≥15 лет и применение дигидропиридиновых антагонистов кальция были связаны с картиной А-ХБП+.

По данным логистического многофакторного анализа, значимыми факторами для снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> являлись возраст, величина HbA<sub>1c</sub>, женский пол и использование диуретика (табл. 5). Вероятность повышения альбуминурии увеличивали такие факторы, как индекс «талия-бедра», величина HbA<sub>1c</sub> и мужской пол (табл. 6).

Контрольная группа характеризовалась следовым уровнем мочевого экскреции нефрина и низким уровнем экскреции подоцина (рис. 2). Повышенный уровень мочевого экскреции нефрина отмечался как в группе СД

без ХБП (p=0,0005 в сравнении контролем без СД), так и в группе НА-ХБП (p=0,0003 в сравнении контролем без СД). Группы больных СД без ХБП и НА-ХБП не различались по уровню мочевого экскреции нефрина и подоцина. В группе А-ХБП- медиана мочевого экскреции нефрина и подоцина была выше в 1,97 (p=0,001) и 1,81 раза (p=0,006) по сравнению с группой СД без ХБП и в 2,91 и 2,30 раза (p=0,000003, p=0,0003 соответственно) в сравнении с группой НА-ХБП. Группа А-ХБП+ характеризовалась повышенным уровнем экскреции нефрина с мочой в 1,77 раза по сравнению с больными СД без ХБП (p=0,04) и в 2,59 раза по сравнению с контролем без СД (p=0,00007). У лиц с А-ХБП+ уровень экскреции подоцина в моче увеличился в 2,27 раза по сравнению с группой

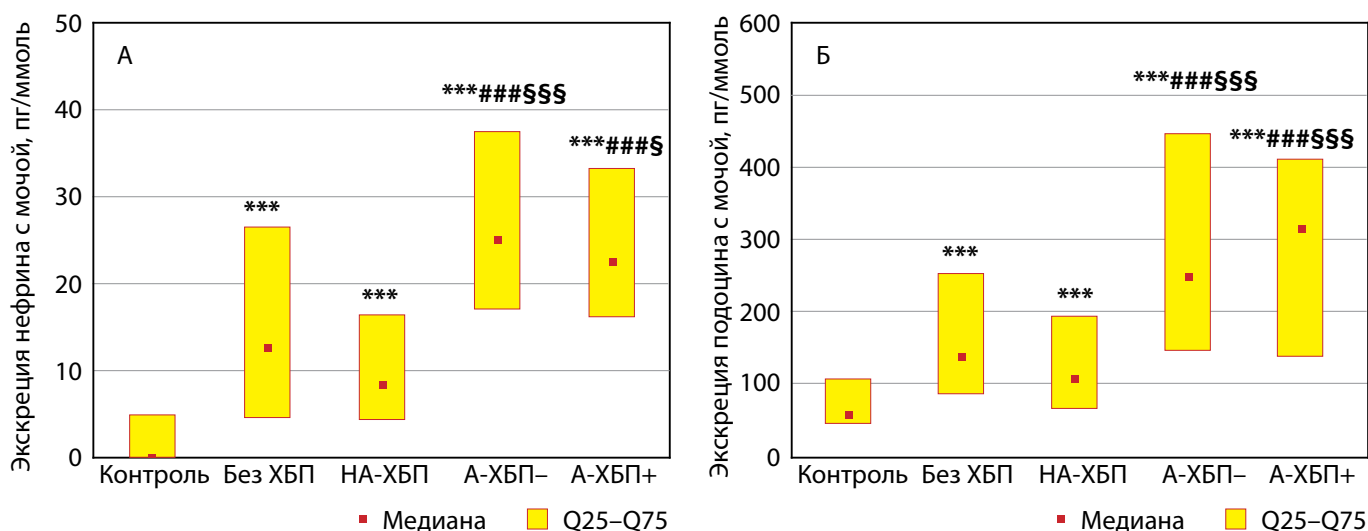


Рис. 2. Уровень мочевого экскреции нефрина (А) и подоцина (Б) у больных сахарным диабетом 2 типа: \*\*\* – p<0,001 в сравнении с контролем без сахарного диабета; ### – p<0,001 в сравнении с группой сахарного диабета без хронической болезни почек; § – p<0,05; \$\$\$ – p<0,001 в сравнении с группой с нормоальбуминурическим вариантом хронической болезни почек (непараметрический медианный критерий).

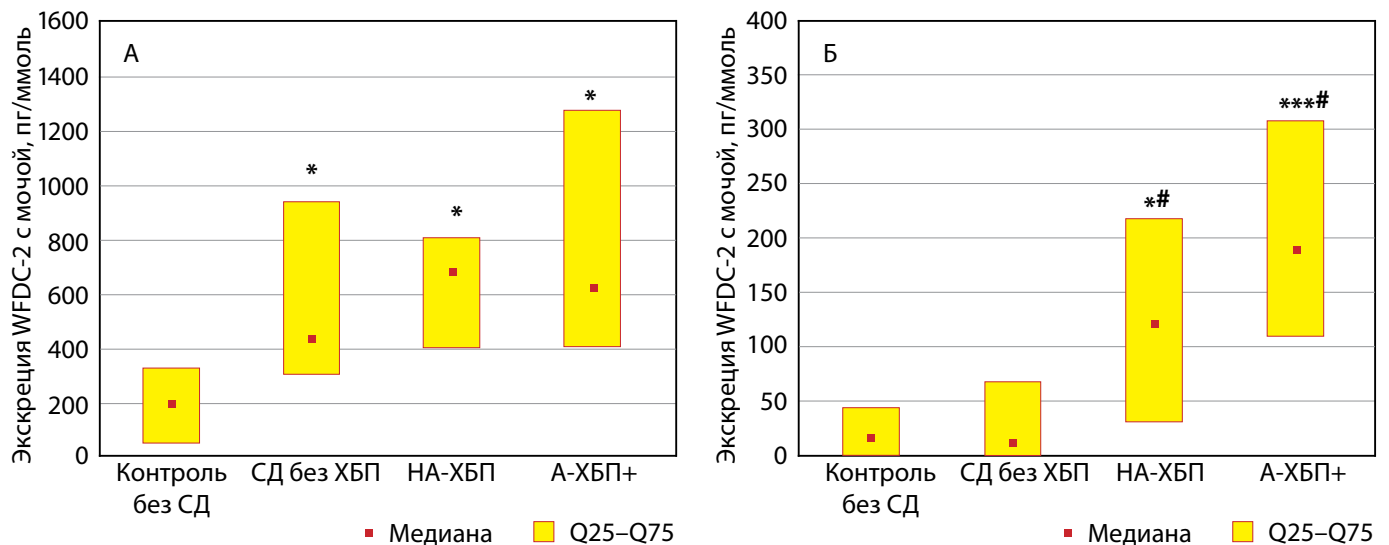


Рис. 3. Уровень мочевого экскреции WFDC-2 у мужчин (А) и женщин (Б) с сахарным диабетом 2 типа: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с контролем безсахарного диабета; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой сахарного диабета без хронической болезни почек (непараметрический медианный критерий).

СД без ХБП ( $p=0,002$ ) и в 2,9 раза по сравнению с НА-ХБП ( $p=0,00007$ ). Группы А-ХБП– и А-ХБП+ не различались по уровню мочевого экскреции нефрина и подоцина.

Концентрация WFDC-2 в моче у мужчин была в 9,2 раза выше, чем у женщин ( $p < 0,000001$ , рис. 3). Мужчины из группы СД без ХБП, НА-ХБП и А-ХБП+ характеризовались повышением уровня WFDC-2 в 2,17, 3,45 и 3,09 раза соответственно по сравнению с контролем без СД ( $p=0,04$ ,  $p=0,01$  и  $p=0,009$  соответственно). У женщин WFDC-2 был увеличен в группах НА-ХБП и А-ХБП+ в 7,12 и 11,2 раза по сравнению с контрольной группой ( $p=0,01$  и  $p=0,0007$  соответственно), при этом не было различий между пациентами с СД без ХБП и контролем.

Экскреция нефрина и подоцина положительно коррелировала с величиной АКМ ( $r=0,47$ ,  $p=0,000001$  и  $r=0,43$ ,  $p=0,00001$  соответственно). У женщин мочевого экскреция WFDC-2 демонстрировала положительные корреляции с АКМ и отрицательные – с СКФ ( $r=0,54$ ,  $p=0,002$  и  $r=-0,5$ ,  $p=0,001$  соответственно). Экскреция нефрина также положительно коррелировала с возрастом ( $r=0,27$ ,  $p=0,0007$ ), длительностью СД ( $r=0,31$ ,  $p=0,0002$ ), величиной СОЭ ( $r=0,21$ ,  $p=0,02$ ) и концентрацией РФМК плазмы ( $r=0,37$ ,  $p=0,001$ ). Экскреция подоцина показала связь с возрастом ( $r=0,27$ ,  $p=0,0004$ ). У мужчин WFDC-2 положительно коррелировал с ИМТ и индексом «талия-бедра» ( $r=0,52$ ,  $p=0,01$  и  $r=0,53$ ,  $p=0,04$  соответственно). Экскреция WFDC-2 не коррелировала с экскрецией нефрина и подоцина. Не обнаружено связи между исследованными маркерами и  $HbA_{1c}$ .

#### Нежелательные явления

В течение исследования нежелательных явлений не зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В данной работе нами показана гетерогенность вариантов ХБП у больных СД2 по клиническим и лабораторным характеристикам. Факторами риска НА-ХБП оказались женский пол, возраст старше 65 лет, длитель-

ность заболевания 15 лет и более, а также прием диуретиков, факторами риска повышенной альбуминурии без снижения СКФ – мужской пол, курение, значение индекса «талия-бедра»  $>1$ , величина  $HbA_{1c}$  более 8%. Альбуминурический вариант ХБП был ассоциирован с длительностью СД  $\geq 15$  лет и приемом дигидропиридиновых антагонистов кальция. Нами также показано, что повышение альбуминурии у больных СД2 сопряжено с увеличением мочевого экскреции белков щелевой диафрагмы подоцитов (нефрина, подоцина), вне зависимости от фильтрационной функции почек. Снижение СКФ у женщин с СД2 связано с увеличением мочевого экскреции маркера тубулоинтерстициального фиброза WFDC-2 (HE-4).

### Обсуждение основного результата исследования

В настоящем исследовании впервые проведен анализ клинических факторов риска в сочетании с исследованием мочевого экскреции нефрина, подоцина и WFDC-2 у больных с длительным течением СД2 и различными вариантами ХБП. По результатам исследования выявлены как общие, так и различные факторы риска для разных вариантов.

**Факторы риска НА-ХБП.** Нами показано, что возраст старше 65 лет является фактором риска как альбуминурического, так и нормоальбуминурического варианта ХБП. Это может быть обусловлено общей тенденцией к снижению СКФ в пожилом возрасте [11], обратной зависимостью СКФ от возраста при расчете по формуле СКД-EPI, а также большей длительностью СД в этих группах. Кроме того, в группе НА-ХБП преобладали женщины, для которых формула СКД-EPI дает меньшие значения СКФ, чем для мужчин, при равном уровне креатинина.

По нашим данным, длительность СД 15 лет и более увеличивает риск развития НА-ХБП и А-ХБП+, т.е. в большей степени влияет на СКФ, чем на альбуминурию.

В нашей выборке больных женский пол являлся фактором риска выявления НА-ХБП, что согласуется с данными других исследователей [12]. Как уже отмечалось, формула СКД-EPI дает меньшие значения СКФ для женщин. При исследовании СКФ в отдельно взятых нефронах раз-



личий между мужчинами и женщинами не выявляется, но интегральная СКФ у женщин оказывается ниже за счет меньшего количества нефронов в почке [13].

Доля больных, принимающих диуретики, оказалась наибольшей в группе НА-ХБП. Причинно-следственные связи между приемом диуретиков и ХБП требуют осторожной интерпретации. С одной стороны, диуретики могут оказывать негативный эффект на тубулоинтерстиций почек, вызывая метаболический ацидоз [14], активацию ренин-ангиотензиновой системы [15] или гипокалиемию [16]. Причиной снижения СКФ могут быть более частые эпизоды снижения артериального давления (АД) и преренального острого почечного повреждения на фоне одновременного применения диуретиков с другими гипотензивными препаратами, особенно блокаторами медленных кальциевых каналов [17]. С другой стороны, большая частота применения диуретиков в группе больных со сниженной СКФ может объясняться более выраженной артериальной гипертензией, отеком синдромом или сердечной недостаточностью, которые возникли еще до начала диуретической терапии.

*Факторы риска повышения альбуминурии без снижения СКФ.* Данный вариант ХБП чаще встречался у мужчин. В логистическом регрессионном анализе мужской пол был достоверным фактором риска альбуминурии. Наличие альбуминурии у мужчин, больных СД2, может быть ассоциировано с большей распространенностью курения. На экспериментальной модели ХБП показан фиброгенный эффект табачного дыма в почках [18]. Другие возможные механизмы заключаются в активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, увеличении АД, изменении внутриклубочковой гемодинамики, прогрессировании атеросклеротических изменений и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне курения [19].

Ожидаемым фактором риска повышения альбуминурии оказался неудовлетворительный контроль гликемии. Альбуминурический эффект гипергликемии связывают с накоплением конечных продуктов гликирования, активацией протеинкиназы C, NF-κB, усилением синтеза фиброгенных и провоспалительных факторов [20], дисфункцией гломерулярного эндотелия и подоцитопатией [21].

Еще одним фактором риска изолированного повышения альбуминурии, выявленным в нашем исследовании, оказался индекс «талия-бедра». Механизмы появления альбуминурии при абдоминальном ожирении включают гиперпродукцию провоспалительных и фиброгенных цитокинов, оксидативный стресс, дисбаланс адипокинов [22]. На фоне гиперинсулинемии при нарушении сигнального пути инсулинового рецептора в почке нарушается регуляция экспрессии нефрина в подоцитах, что вносит вклад в развитие альбуминурии [23].

*Факторы риска альбуминурического варианта ХБП.* В нашем исследовании данный вариант ХБП был ассоциирован с длительностью СД2 более 15 лет и приемом блокаторов медленных кальциевых каналов. Если эффект длительности заболевания на риск развития ХБП вполне закономерен, связь с приемом дигидропиридинов заслуживает обсуждения. С одной стороны, здесь возможна комбинация факторов, аналогичных для

диуретиков, а именно, исходно более тяжелая артериальная гипертензия, использование нескольких гипотензивных препаратов, что приводит к большей частоте эпизодов артериальной гипотензии и преренального острого почечного повреждения. Вместе с тем описаны расширение приносящей артериолы клубочка и формирование внутриклубочковой гипертензии на фоне приема наиболее широко применяемых блокаторов медленных кальциевых каналов L-типа нифедипина [24] и амлодипина [25].

*Мочевая экскреция нефрина и подоцина при разных вариантах ХБП.* В нашем исследовании экскреция нефрина и подоцина – белков щелевой диафрагмы подоцитов – была увеличена у больных с длительностью СД2 более 10 лет и коррелировала с величиной АКМ. Повышение экскреции этих молекул может отражать более выраженные изменения подоцитов при альбуминурическом варианте ХБП. Кроме того, повышенная экскреция нефрина и подоцина может быть признаком подоцитурии, т.е. отрыва подоцитов от гломерулярной базальной мембраны и их выделения с мочой. Корреляция между этими маркерами и содержанием подоцитов в моче при СД была показана ранее [26].

*Мочевая экскреция WFDC-2 при разных вариантах ХБП.* Нами впервые показано, что мочевая экскреция WFDC-2 у мужчин значительно выше, чем у женщин. Найденные различия можно объяснить следующим образом. У мужчин WFDC-2 экспрессируется в эпителиальных клетках эпидидимального и семенного протоков и железистого эпителия предстательной железы, связанных с мочевыводящими путями. Напротив, у женщин экспрессия WFDC-2 была обнаружена в маточных трубах, эндометрии и шейных и бартолиновых железах [9], изолированных от мочевыводящих путей.

Экскреция WFDC-2 показала разный характер взаимосвязи с ХБП у мужчин и женщин. У мужчин с СД выделение WFDC-2 с мочой увеличивалось во всех группах, независимо от наличия и варианта ХБП. В то же время у женщин экскреция WFDC-2 была повышена только в группах со снижением СКФ, при этом наблюдались обратная корреляция с величиной СКФ и прямая корреляция с АКМ. Экскреция WFDC-2 с мочой не была связана с мочевой экскрецией нефрина и подоцина. Эти данные могут соответствовать предыдущим морфологическим исследованиям, в которых показана более тесная связь СКФ с поражением тубулоинтерстиция, но не клубочков почек [27, 28]. Полученные данные указывают на возможность использования WFDC-2 в качестве маркера ХБП при СД у женщин. Диагностическое значение экскреции WFDC-2 у мужчин требует дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

#### Ограничения исследования

Одномоментный дизайн не позволяет судить о причинно-следственных взаимосвязях между исследованными признаками. Вариабельность величин СКФ и АКМ могла послужить источником ошибок при классификации больных на группы. Набор пациентов в одном клиническом центре и относительно небольшой размер выборки могли привести к смещению данных исследования биомаркеров относительно общей популяции больных СД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании показаны различия вариантов ХБП у больных СД2 продолжительностью 10 лет и более по клиническим факторам риска и лабораторным характеристикам. Развитие НА-ХБП у больных СД2 ассоциировано с женским полом, пожилым возрастом, большей продолжительностью СД и приемом диуретика; выявление альбуминурии без снижения СКФ – с мужским полом, курением, абдоминальным ожирением и недостаточным контролем гликемии; выявление альбуминурической ХБП – с длительным анамнезом СД2 и приемом блокаторов медленных кальциевых каналов. Следует заметить, что многие из выявленных факторов риска являются модифицируемыми, что важно с точки зрения нефропротекции. В нашем исследовании также показано, что у лиц с СД2 мочевого экскреция белков щелевой диафрагмы подоцитов нефрина и подоцина ассоциирована с повышением альбуминурии, в то время как экскреция маркера тубулоинтерстициального фиброза WFDC-2 ассоциирована с СД как таковым (у мужчин) или со снижением почечной функции (у женщин). Различный характер изменений указанных биомаркеров при разных вариантах ХБП дает дополнительные основания предполагать, что в основе этих вариантов лежат разные патогенетические механизмы. Более выраженное увеличение мочевого экскреции нефрина и подоцина у больных СД2 с повышенной экскрецией альбумина с мочой в сравнении с пациентами

без ХБП и больными с НА-ХБП позволяет предполагать, что альбуминурические варианты ХБП при СД2 ассоциированы с более выраженной степенью повреждения подоцитов. Увеличение мочевого экскреции WFDC-2 у женщин с СД2 и снижением СКФ, очевидно, свидетельствует о более выраженных тубулоинтерстициальных изменениях в почках. Установление значимости исследованных биомаркеров как предикторов разных вариантов течения ХБП – задача для будущих исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Климонтов В.В. – концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание текста; Корбут А.И. – сбор, анализ и статистическая обработка материала, написание текста; Фазулина О.Н. – формирование базы данных; Виноградов И.В., Романов В.В. – исследование биомаркеров в моче. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988–2014. *JAMA*. 2016;316(6):602–610. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- Klimontov VV, Korbut AI. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):474–479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.014>
- Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):267–272. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.007>
- Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620–3626. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2572>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1S. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th ed. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
- Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., и др. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом // *Терапевтический архив* (архив до 2018 г.). — 2015. — Т. 87. — №10. — С. 62–66. [Shchukina AA, Bobkova IN, Shestakova MV, et al. Urinary excretion of markers for podocyte injury in patients with diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2015;87(10):62–66. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871062-66>
- Hintsia S, Dube L, Abay M, et al. Determinants of diabetic nephropathy in Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a case-control study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0173566. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173566>
- Wang L, Sun Y, Cai X, Fu G. The diagnostic value of human epididymis protein 4 as a novel biomarker in patients with renal dysfunction. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(11):2043–2048. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1930-x>
- Karlsen NS, Karlsen MA, Høgdall CK, Høgdall EV. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2285–2295. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0447>
- Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — №4. — С. 71–74. [Koichubekov BK, Sorokina MA, Mkhitarian KE. Sample size determination in planning of scientific research. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(4):71–74. (In Russ).]
- Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):2838–2844. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017040421>
- Boronat M, García-Cantón C, Quevedo V, et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2014;36(2):166–170. doi: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.835266>
- Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. Single-Nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2349–2357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614329>
- Maruta Y, Hasegawa T, Yamakoshi E, et al. Association between serum Na-Cl level and renal function decline in chronic kidney disease: results from the chronic kidney disease Japan cohort (CKD-JAC) study. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(2):215–222. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1631-x>
- Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, Schnermann J. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(1):F279–287. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00073.2007>
- Kieneker LM, Eisenga MF, Joosten MM, et al. Plasma potassium, diuretic use and risk of developing chronic kidney disease in a predominantly white population. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174686. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174686>

17. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, et al. Chronic kidney disease, fluid overload and diuretics: a complicated triangle. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159335. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159335>
18. Rezonzew G, Chumley P, Feng W, et al. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(2):F304–312. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00661.2011>
19. Orth SR, Viedt C, Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. *Tohoku J Exp Med*. 2001;194(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.194.1>
20. Maclsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes*. 2017;8(5):172–186. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v8.i5.172>
21. Xin W, Li Z, Xu Y, et al. Autophagy protects human podocytes from high glucose-induced injury by preventing insulin resistance. *Metabolism*. 2016;65(9):1307–1315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.015>
22. Lin WY, Pi-Sunyer FX, Liu CS, et al. Central obesity and albuminuria: both cross-sectional and longitudinal studies in Chinese. *PLoS One*. 2012;7(12):e47960. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047960>
23. Nistala R, Whaley-Connell A. Resistance to insulin and kidney disease in the cardiorenal metabolic syndrome; role for angiotensin II. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;378(1–2):53–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.02.005>
24. Hayashi K, Wakino S, Sugano N, et al.  $Ca^{2+}$  channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res*. 2007;100(3):342–353. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000256155.31133.49>
25. Ott C, Schneider MP, Raff U, et al. Effects of manidipine vs. amlodipine on intrarenal haemodynamics in patients with arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):129–135. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04336.x>
26. Petrica L, Vlad M, Vlad A, et al. Podocyturia parallels proximal tubule dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients independently of albuminuria and renal function decline: A cross-sectional study. *J Diabetes Complications*. 2017;31(9):1444–1450. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.007>
27. Okada T, Nagao T, Matsumoto H, et al. Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(1):68–75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01525.x>
28. Afroz T, Sagar R, Reddy S, et al. Clinical and histological correlation of diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(4):836–841.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., проф. РАН [Vadim V. Klimontov, PhD, MD]; адрес:

Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2, Timakov Street, 630060, Novosibirsk, Russian Federation];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Корбут Антон Иванович [Anton I. Korbut, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>;

eLibrary SPIN: 6313-6018; e-mail: anton.korbut@gmail.com.

Фазуллина Ольга Николаевна [Olga N. Fazullina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-579X>;

e-Library SPIN: 6055-5870; e-mail: fazullina@ngs.ru

Виноградов Илья Викторович [Ilya V. Vinogradov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1499-0995>;

eLibrary SPIN: 2872-9584; e-mail: ilya\_v1@mail.ru

Романов Вячеслав Витальевич, к.м.н. [Vyacheslav V. Romanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1953-2536>;

eLibrary SPIN: 3553-5042; e-mail: vvromanov@mbu-tech.com

## ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Корбут А.И., Фазуллина О.Н., Виноградов И.В., Романов В.В. Клинико-лабораторная характеристика вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 515-525. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10277>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Korbut AI, Fazullina ON, Vinogradov IV, Romanov VV. Clinical and laboratory characteristics of the patterns of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):515-525. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10277>