

На правах рукописи

Михалева Ольга Валентиновна

**ОЦЕНКА НЕФРОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ
ИНГИБИТОРАМИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2019

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Диабетическое поражение почек занимает лидирующие позиции в структуре всех заболеваний почек, приводящих к потребности в заместительной почечной терапии, составляя от 33 до 55% [Shestakova, 2016]. В России патология почек является одной из наиболее частых причин смерти больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и онкологии [Dedov, Shestakova, Vikulova, 2017].

В настоящее время диагностика хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД как 1, так и 2 типа, основывается на оценке экскреции альбумина в моче - микроальбуминурии (МАУ). Однако неспецифичность данного метода при СД2 значительно снижает прогностическую ценность анализа для диагностики диабетической патологии почек, поскольку при СД2 появление МАУ связано не только с ХБП, но и множественной сопутствующей патологией: гипертонической болезнью, сердечно-сосудистой патологией, застойной сердечной недостаточностью, ишемической нефропатией и пр., которые могут также приводить к повышению экскреции альбумина с мочой. Кроме того, ХБП может формироваться без развития альбуминурии (нормоальбуминурический фенотип), что особенно характерно при СД2.

В связи с этим все более очевидной становится необходимость поиска более информативных биомаркеров, отражающих доклинические изменения в почках, а также разработка методов нефропротекции на начальных стадиях ХБП [Shamkhalova, Trubitsyna, Shestakova, 2013]. Идентификация характерных для ХБП изменений протеомного спектра позволит использовать их в качестве ранних и высокоспецифичных маркеров ХБП, стратифицировать пациентов в группы высокого риска, нуждающихся в наиболее ранней превентивной терапии.

До настоящего времени с целью нефропротекции использовались препараты, блокирующие РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) и воздействующие на классические патогенетические механизмы диабетической нефропатии – системную и внутриклубочковую гипертензию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Терапия иАПФ и БРА воздействует на уже развившийся клинический субстрат – МАУ или протеинурию и не применяется в отсутствие повышенной экскреции альбумина, при этом начальные нарушения при ХБП не имеют таргетной терапии. Поиск альтернативных возможностей нефропротекции и методов активного воздействия на самых ранних стадиях ХБП позволил бы предотвратить или отсрочить прогрессирование утраты почечной функции.

В последние годы возможность нефропротекции связывают с препаратами инкретин-направленного действия, в частности с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП4), продемонстрировавших плейотропные эффекты, независимые от их сахароснижающего действия. В эксперименте на животных применение иДПП4 показало уменьшение экскреции альбумина, маркеров оксидативного стресса, уменьшение экспрессии ряда провоспалительных факторов, регресса характерных морфологических изменений в почках [Shestakova, 2016], а в клинических исследованиях – снижение уровня альбуминурии [Groop, 2013; White, 2013; Scirica, 2013].

Эти данные позволяют предположить использование препаратов иДПП4 на ранней стадии поражения почек с целью превентивной нефропротекции у пациентов с СД2. Потенциальные биомаркеры хронической болезни почек представлены на Рисунок 1 [Lebedeva, Vikulova, 2012].

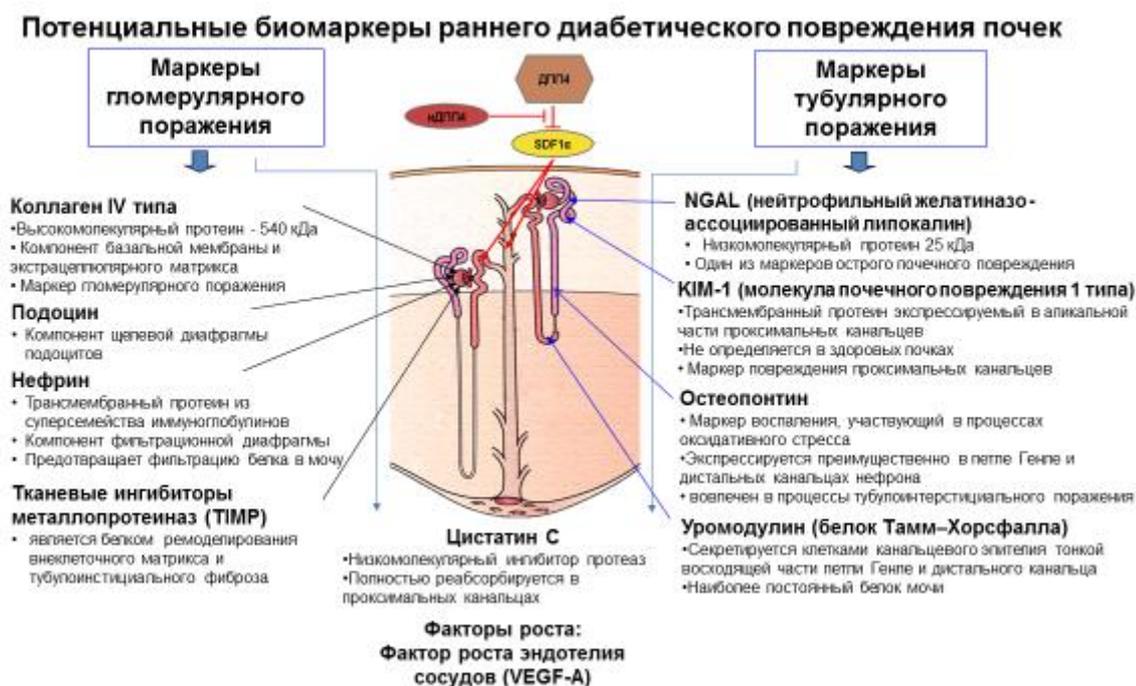


Рисунок 1. Потенциальные биомаркеры хронической болезни почек.

Цели исследования

1. Определить диагностическую ценность гломерулярных и тубулоинтерстициальных биомаркеров поражения почек при СД2.
2. Оценить возможность ранней нефропротекции посредством иДПП4 у пациентов с СД2.

Задачи исследования

1. Определить содержание биомаркеров повреждения клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в крови и моче у пациентов с СД 2 типа и оценить

их корреляционную взаимосвязь с классическими лабораторными показателями почечной дисфункции – альбуминурией (АУ) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

2. Оценить диагностическую значимость исследуемых биомаркеров на основании сопоставления чувствительности и специфичности методики по сравнению с оценкой АУ и определить диагностическую панель биомаркеров раннего повреждения почек при СД 2 типа.
3. Определить пороговый диагностический уровень для биомаркеров с максимальными показателями чувствительности и специфичности.
4. Изучить влияние терапии иДПП4 (вилдаглиптина) на классические маркеры поражения почек (АУ, СКФ), а также на динамику биомаркеров клубочкового и тубулоинтерстициального поражения почек при добавлении к предшествующей сахароснижающей терапии на доальбуминурической стадии повреждения почек.

Научная новизна

В данной работе впервые будет оценена информативность использования неинвазивных методик определения гломерулярных и тубулоинтерстициальных биомаркеров с целью ранней (до развития МАУ) диагностики ХБП у пациентов с СД2.

Также впервые будут изучены нефропротективные свойства препарата группы иДПП4 у больных с СД2 на основании оценки классических маркеров поражения почек и динамики изменений гломерулярных и тубулоинтерстициальных биомаркеров мочи и крови до и после курса терапии.

Практическая значимость

Полученные результаты позволяют предложить панель биомаркеров, включающую NGAL/креатинин, нефрин и цистатина С в моче, цистатина С в плазме крови для ранней диагностики ХБП при СД2.

Применение иДПП4 оказывает положительное действие на уровень экскреции биомаркеров на доальбуминурической стадии ХБП, что открывает дополнительные возможности превентивной нефропротекции при СД2.

Положения, выносимые на защиту

1. Изменения уровня гломерулярных и тубулоинтерстициальных биомаркеров у пациентов с СД 2 по сравнению со здоровым контролем выявляются до развития микроальбуминурии и снижения СКФ: повышение мочевой экскреции NGAL /креатинина, нефрина, цистатина С, снижение мочевой экскреции уромодулина, повышение в плазме крови уровня цистатина С и VEGF-А. Изменения содержания указанных биомаркеров коррелируют со степенью выраженности ХБП, определенной стандартными диагностическими тестами – АУ и СКФ.
2. Определена панель биомаркеров, имеющих более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению со стандартным исследованием АУ при СД2: NGAL/креатинин, нефрин, цистатин С мочи и цистатин С плазмы крови.
3. Диагностическими пороговыми значениями установленных биомаркеров для ранней диагностики ХБП у пациентов с СД2 являются следующие уровни: NGAL/креатинин > 0,204 нг/ммоль, нефрин > 0,148 нг/мл, цистатин С > 0,254 мг/л в моче и цистатин С > 0,775 мг/л в плазме.
4. Добавление к стандартной сахароснижающей терапии иДПП4 (вилдаглиптин, 100 мг/сутки) в течение 6 месяцев приводит к снижению уровня экскреции нарушенных биомаркеров и стабилизации уровня СКФ в группе лечения, без статистически значимого изменения контроля гликемии, что позволяет рекомендовать его в качестве превентивной нефропротекции на доклинической стадии ХБП.

Внедрение полученных результатов

Результаты работы внедрены в практику клинической работы отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации

Официальная апробация работы состоялась 06 июля 2018 на совместном заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и научных сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (протокол № 9 от 06.07.2018 года).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций. Результаты работы были представлены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе, Москва, 2015 г., VII Всероссийском конгрессе эндокринологов, Москва, 2016 г., 52-м Конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета - EASD, Германия, Мюнхен 2016 г., 5-м Европейском конгрессе по атеросклерозу-EAS, Австрия, Инсбрук, 2016 г., 18-м Конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов - ESE, Германия, Мюнхен, 2016 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 289 источников (40 отечественных и 249 зарубежных). Работа иллюстрирована 10 таблицами и 26 рисунками.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунок 2 и Рисунок 3.

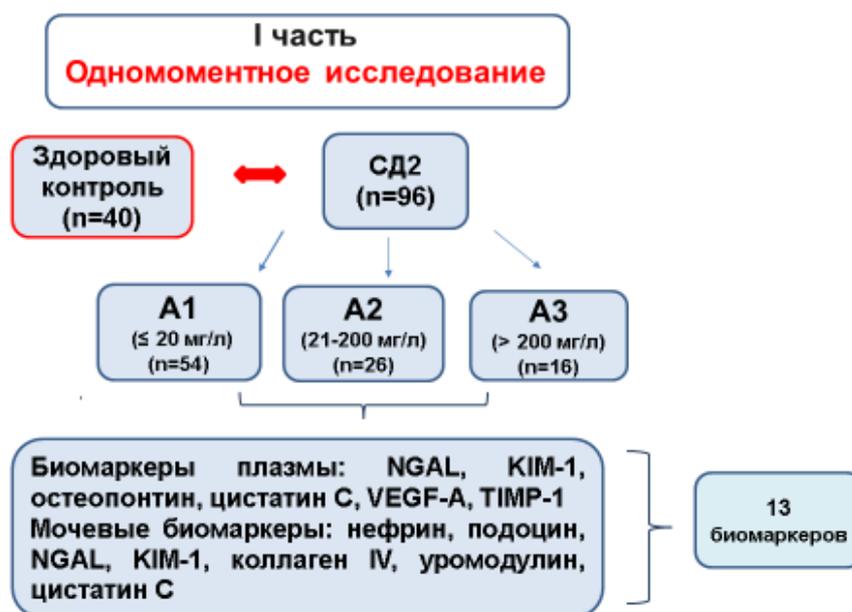


Рисунок 2. Дизайн одномоментного исследования.

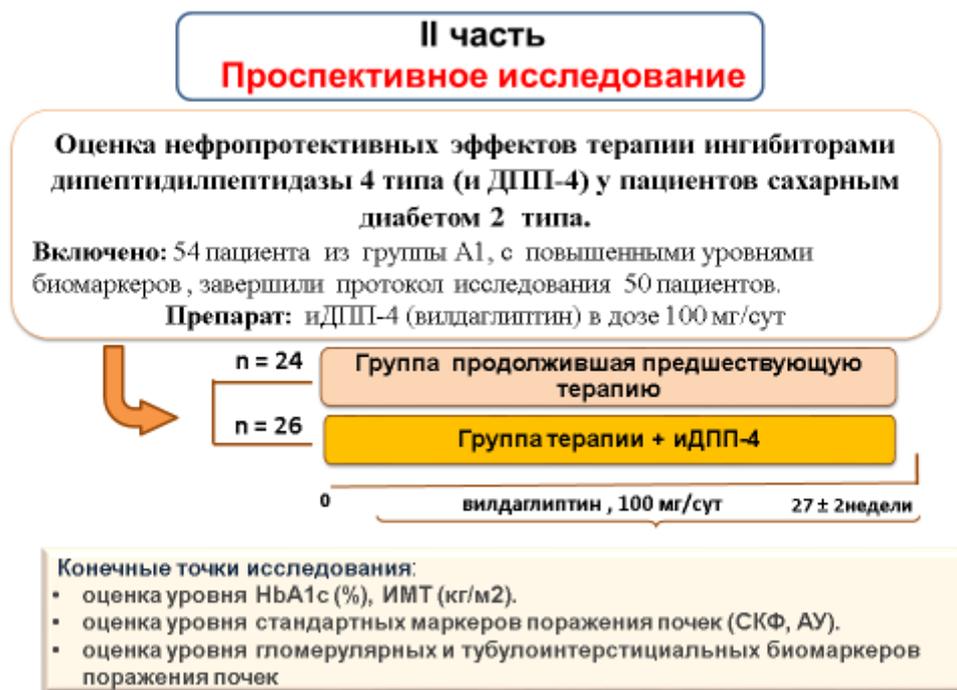


Рисунок 3. Дизайн проспективного исследования.

Этическая экспертиза.

Исследование одобрено протоколом ЛЭК № 11-13 ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова от 13.11.2013 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре эндокринологии и диабетологии Педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), расположенной на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (директор – академик РАН И.И. Дедов) на базе Института диабета (директор академик РАН М.В. Шестакова), отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации (зав. отделением д.м.н. М.Ш. Шамхалова). Клинические и биохимические исследования выполнялись в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ эндокринологии с 2013-2016 гг. (заведующая лабораторией к.м.н. Никанкина Лариса Вячеславовна)

Диссертационная работа включала 2 этапа:

- 1) одномоментное исследование уровня биомаркеров (n=96 пациентов с СД2 и 40 человек группы контроля).

2) проспективное исследование иДПП4 (n=54 пациентов с СД2).

В 1 этап исследования было включено 136 человек, из них 96 пациентов с СД 2, находившихся на лечении в ФГБУ НМИЦ эндокринологии в период с 2013-2016 гг., удовлетворяющих критериям включения. Выборка была этнически однородна. В группу контроля было включено 40 человек без нарушений углеводного обмена, без АГ и ССЗ, без заболеваний почек, печени и ожирения, сопоставимая по полу и возрасту.

Все пациенты с СД2 были распределены по уровню АУ на 3 группы в соответствии с классификацией KDIGO: А1 (≤ 20 мг/л), n= 54; А2 (21-200 мг/л), n=26, А3 (>200 мг/л), n=16.

Во 2-м этапе исследования были включены 54 пациента с СД2 из группы А1 с повышенными уровнями биомаркеров на стабильной сахароснижающей и сопутствующей антигипертензивной и/или нефпротективной терапии. Завершили протокол полностью 50 пациентов с СД2, из них: 26 пациентов - группа терапии (группа иДПП4) и 24 пациента – контрольная группа, продолжившая предшествующую терапию. В группе терапии иДПП4 пациентам был добавлен иДПП4 (вилдаглиптин) в дозе 100 мг/сутки, пациенты из группы контроля продолжили предшествующую терапию без изменения в течение всего периода наблюдения. Наблюдение длилось в течении 6 месяцев (27 недель \pm 2 недели). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в научно-исследовательском протоколе.

Через 6 месяцев всем участникам исследования оценивались в динамике углеводный обмен, показатели функции почек и уровень биомаркеров. На основании динамики биомаркеров через 6 месяцев проводилась оценка нефропротективных эффектов иДПП4.

Критерии включения в исследование:

1. СД2
2. Возраст 18 - 75 лет
3. HbA1c <10 %
4. Для включения в проспективную часть исследования: сахароснижающая терапия любыми препаратами, кроме иДПП4, в стабильной дозе в течение 3-х месяцев до включения в исследование.

Критерии не включения в исследование:

1. Другие типы СД
2. Гликированный гемоглобин (HbA1c) $> 10,0$ %
3. ХБП 4-5 ст. (СКФ <30 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD), заместительная почечная терапия.
4. Сердечная недостаточность III-IV функциональных классов в соответствии с классификацией хронической сердечной недостаточности NYHA

5. Выраженное нарушение функции печени (повышение печеночных трансаминаз АЛТ и/или АСТ более 2,5 раз выше нормы) на фоне терапии, печеночная недостаточность
6. Для 2 этапа исследования: наличие абсолютных противопоказаний к терапии иДПП4: наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, повышенная чувствительность к действующему веществу и любым другим компонентам препарата.

Особые указания:

1. Пациенты продолжали прежнюю сахароснижающую и антигипертензивную терапию иАПФ и БРА на протяжении всего периода исследования с целью исключения возможного влияния на результаты факторов, изменяющих показатели функции почек. При развитии потребности в интенсификации данных видов терапии в период наблюдения пациенты исключались из исследования.

Общеклинические методы исследования

Общеклиническое обследование пациентов включало сбор анамнестических данных, оценку антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), лабораторную диагностику: клинический анализ крови, биохимические показатели (креатинин, мочевины, мочевиная кислота, альбумин, общего белок, С-реактивный белок, ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, АСТ, АЛТ), коагулограмма, а также клинического анализа мочи и определение экскреции альбумина с мочой в разовой утренней порции.

Общий анализ крови проводился на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex ХЕ-2100 D». Для оценки компенсации углеводного обмена определялся уровень HbA1c методом жидкостной ионообменной хроматографии под низким давлением на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКD-EPI. Экскрецию альбумина с мочой, соотношение альбумин/креатинин определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе «Architect plus C 4000» по методике производителя (референсные значения для соотношения альбумин/креатинин определялось как <3 мг/ммоль).

Забор крови на все исследования (клинические, биохимические и другие) проводился из кубитальной вены строго натощак.

Специальные методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился анализ плазменных и мочевых биомаркеров методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов коммерческих тест-систем: Cusabio (нефрин), BioVendor (NGAL, цистатин С, уромодулин), BCM Diagnostics (коллаген IV типа), USCN (KIM-1, подоцин), eBioscience (VEGF-A, остеопонтин, TIMP-1) в начале исследования и через 6 месяцев после инициации терапии иДПП4.

Забор крови осуществлялся утром натощак. Исследовалась утренняя порция мочи. Кровь и моча центрифугировались со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, аликвоты плазмы крови и мочи замораживались при температуре -70°C . После оттаивания образцы мочи и плазмы последовательно разводились в соответствии с инструкциями производителей. Оптическая плотность образцов оценивалась при длине волны 450 нм с использованием автоматического планшетного ELISA ридера Victor2™ (Perkin Elmer, США). Вычисление концентрации осуществляли с помощью программы Workout 2.5 (Perkin Elmer, Англия).

Статистический анализ

Полученные данные анализировались при помощи программы STATISTICA (StatSoft Version 13.0, USA) и MedCalc, версия 18.2.1. Сравнение показателей в изучаемых группах осуществляли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для описания распределения показателя определяли значения верхнего и нижнего квартилей Me [25% ÷ 75%], сравнение количественных данных в нескольких группах проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями (критерий Данна). Для исследования взаимосвязи между признаками использовался метод ранговой корреляции по Спирмену. Сравнение количественных данных внутри группы до и после лечения проводился с помощью W-критерия Вилкоксона.

Метод ROC – анализа использован для определения чувствительности и специфичности изучаемых биомаркеров. Критерием выбора оптимального диагностического порога отсечения являлось достижение максимального значения индекса Юдена (Youden Index). Сравнительная оценка информативности методов диагностики проводилась при помощи теста Делонга. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты одномоментного исследования

Оценка диагностической значимости биомаркеров у пациентов с СД2 проводилась в несколько этапов.

Алгоритм оценки диагностической значимости потенциальных биомаркеров ХБП у пациентов с СД2:

1. Оценка уровня биомаркеров в крови и моче у пациентов с СД 2 типа по сравнению с группой контроля здоровых лиц.
2. Оценка корреляционной взаимосвязи биомаркеров с традиционными маркерами ХБП (АУ, СКФ).
3. Оценка чувствительности и специфичности биомаркеров по сравнению с исследованием АУ.
4. Определение диагностического порога отсечения cut-off (норма по сравнению с патологией) для диагностики ХБП при СД2.
5. Выделение для стадии А1 панели биомаркеров с максимальными показателями на всех предыдущих этапах.

Диагностические различия и корреляция с традиционными маркерами ХБП (АУ, СКФ).

Клиническая характеристика пациентов с СД 2 и здорового контроля представлена в Таблица 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с СД2 и здорового контроля (МЕ [25;75], %). Данные представлены: Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], %.

	Контроль (n=40)	A1 (n=54)	A2 (n=26)	A3 (n=16)	p
возраст	61,97 [54,86; 69,11]	64,0 [53,00; 69,0]	64,20 [54,80; 68,78]	63,90[61,23; 67,73]	нд* нд ^Δ
Длительность СД2, лет	-	10,51 [4,5; 14,5]	11,0 [5,00; 16,5]	18,5 [12,5; 22,0]	нд** 0,034 ***
НьА1с, %	5,60 [5,30; 5,90]	8,20 [7,00; 9,40]	8,90 [7,9; 9,80]	8,50 [7,75; 9,35]	нд*
ИМТ, кг/м ²	29,9 [27,84; 33,99]	31,75 [27,76; 35,56]	31,79 [28,94; 41,49]	32,73 [28,87; 36,57]	нд* нд ^Δ
АД сист, мм рт. ст.	120,00 [117,50; 125,00]	130,00[130,00;1 45,00]	135,00[127,50; 147,50]	142,50 [130,00; 155,00]	нд*
АД диаст, мм рт. ст.	80,00[77,50; 82,50]	80,00 [76,00; 90,00]	80,00 [80,00; 90,00]	80,00 [80,00; 90,00]	нд *
ХС, ммоль/л	6,80 [5,90; 7,10]	5,34 [4,51; 6,73]	5,28 [4,37; 6,40]	5,05 [4,11; 5,79]	нд*

ТГ, ммоль/л	1,40 [0,80; 2,00]	2,00 [1,27; 2,36]	2,30 [1,53; 3,19]	2,28 [1,60; 4,01]	нд*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,30 [3,70; 5,00]	3,32 [2,48; 4,00]	3,10 [2,40; 4,20]	2,91 [2,50; 3,50]	нд*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,57 [1,20; 1,72]	1,08 [0,97; 1,29]	1,29 [1,00; 1,41]	0,99 [0,87; 1,46]	нд*
Мочевая кислота, мкмоль/л	338,00 [281,80; 406,60]	343,00 [283,49; 404,00]	371,00 [278,20; 434,00]	433,19 [365,15; 471,46]	нд*
Креатинин, мкмоль/л	71,80 [65,60; 75,40]	69,80 [61,10; 76,40]	77,15 [67,25; 109,05]	102,20 [72,70; 136,20]	нд** нд*** нд ^Δ
СКФ(ЕРІ), мл/мин/1,73м²	89,00 [79,00; 97,00]	89,50 [75,00; 98,00]	72,50 [60,00; 94,00]	58,00 [43,00; 93,00]	нд** нд*** нд ^Δ
Альбуминурия, мг/л	6,00 [4,00; 11,00]	9,00 [6,00; 12,00]	31,00 [22,50; 44,50]	327,50 [232,50; 650,20]	0,021** 0,001*** нд ^Δ
Альбумин/креатинин, мг/ммоль	0,72 [0,46; 1,25]	1,25 [0,81; 1,77]	3,56 [2,10; 6,13]	65,06 [41,00; 95,84]	0,027** <0,001*** нд ^Δ

*сравнение количественных данных в трех группах у пациентов с СД2 проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса.

** Сравнение между группами А1-А2.

*** Сравнение между группами А2-А3.

^Δ при сравнении группы контроля и А1.

Пациенты из группы СД были сопоставимы по основным клиническим параметрам: возрасту, ИМТ, НbА1с и отличались по заданному дизайном критерию – уровню АУ. Лица из группы контроля были сопоставимы с пациентами с СД по возрасту, ИМТ, показателям функции почек (СКФ и АУ) – с группой А1.

Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с СД2, включенных в одномоментную часть исследования, представлены в Таблица 2

Таблица 2. Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с СД2, включенных в одномоментную часть исследования.

Параметр	n - 96 (%)
Артериальная гипертония, %	82(85,4%)
Ишемическая болезнь сердца, %	36(37,5%)
Инфаркт миокарда, %	12(12,5%)
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	2 (1,8%)
Дислипидемия, %	92(95,8%)
Хроническая мочевиная инфекция, %	12(12,5%)
Гиперурикемия, %	46 (47,9%)

Исходная терапия пациентов с СД2 включенных в одномоментную часть исследования представлена в Таблица 3

Таблица 3. Исходная терапия пациентов с СД2, включенных в одномоментную часть исследования.

Сахароснижающая терапия	n - 96 (%)
ПССП	39 (40,9%)
Метформин - монотерапия	20 (20,5%)
СМ + Метформин	20 (20,5%)
Инсулинотерапия всего	57 (59,1%)
Инсулин - монотерапия	11 (11,4%)
Инсулин + Метформин/СМ	46 (47,7%)
Другая терапия	
Статины	92(95,8%)
Аспирин	76(79,2%)
иАПФ	59(61,5%)
БРА	24(25,0%)

Показатели уровня мочевых и плазменных биомаркеров пациентов с СД 2 и здорового контроля представлены в Таблица 4.

Таблица 4. Уровень мочевых и плазменных биомаркеров повреждения почек в группе здорового контроля и пациентов с СД2 на разных стадиях ХБП (МЕ [25;75], %).

Показатели мочи	Контроль (n=40)	A1 (n=54)	A2 (n=26)	A3 (n=16)	p (Kryskal-W)
нефрин, нг/мл,	0,12 [0,06;0,21]	0,38 [0,25;0,66]	0,48 [0,28;0,90]	0,24 [0,15;0,31]	p* <0,001 p** <0,001
нефрин/креат, нг/ммоль	0,02 [0,00;0,03]	0,07 [0,03;0,19]	0,13 [0,05;0,19]	0,04 [0,02;0,05]	p* <0,001 p** <0,001
NGAL , нг/мл	1,29 [0,66;1,86]	1,73 [1,38;3,88]	5,55 [2,29;9,37]	6,04 [3,90;15,92]	p* <0,001 p ^Δ <0,001
NGAL /креат, нг/ммоль	0,12 [0,06;0,20]	0,39 [0,21;0,76]	0,74 [0,39;1,04]	0,93 [0,51;2,49]	p* <0,001 p** 0,002
цистатин С, мг/л	0,24 [0,15;0,30]	0,88 [0,45;1,64]	1,65 [0,68;2,06]	2,51 [1,79;3,26]	p* <0,001 p** 0,003
цистатин С/креат, мкг/ммоль	0,03 [0,02;0,04]	0,14 [0,08;0,21]	0,17 [0,10;0,23]	0,33 [0,20;0,60]	p* <0,001 p** 0,001
уромодулин, нг/мл	3324 [2385;9102]	2118 [1206;2743]	1796 [1194;1902]	1496 [896;1760]	p* <0,001 p** 0,023
уромод /креат, нг/ммоль	418,87 [217,42;1247,55]	58,19 [154,84;526,37]	215,18 [139,48; 417,58]	252,39 [120,59;313,73]	p 0,074*
подоцин, нг/мл	0,28 [0,13;0,67]	0,19 [0,13;0,33]	0,72 [0,43;1,14]	0,18 [0,10;0,66]	p* <0,001 p ^Δ 0,027

подоцин/креат, нг/ммоль	0,04 [0,01;0,05]	0,03 [0,02;0,06]	0,08 [0,06;0,17]	0,02 [0,01;0,06]	p* 0,047 p ^Δ 0,022
КІМ-1, нг/мл	0,58 [0,34;0,87]	0,45 [0,27;0,61]	0,75 [0,59;2,26]	2,30 [0,85;4,08]	p* < 0,001 p** 0,999
КІМ-1 /креат, нг/ммоль	0,07 [0,03;0,09]	0,08 [0,21;0,76]	0,15 [0,07;0,24]	0,33 [0,11;0,56]	p* < 0,001 p ^Δ 0,02
Коллаген IV, мкг/л	2,88 [2,20;3,44]	1,75 [1,10;2,67]	1,56 [0,71;3,57]	3,74 [2,85;4,97]	p 0,001* p 0,193*
коллаген IV/креат, нг/ммоль	0,40 [0,29;0,49]	0,30 [0,20;0,36]	0,20 [0,11;0,27]	0,55 [0,43;0,76]	p* < 0,001 p ^Δ 0,050
Показатели плазмы	Контроль (n=40)	A1 (n=54)	A2 (n=26)	A3 (n=16)	p (Kryskal- W)
Цистатин С, мг/л	0,77 [0,69;0,99]	1,06 [0,91;1,32]	1,17 [1,00;1,75]	1,19 [1,12;1,64]	p* < 0,001 p** < 0,001
VEGF-A, пг/мл	52,23 [22,36;68,73]	101,44 [47,71;151,61]	115,57 [69,79;240,48]	56,02 [32,85;74,95]	p* < 0,001 p** 0,015
NGAL, нг/мл	26,63 [21,87;45,63]	27,57 [20,22;36,36]	49,82 [31,47;74,57]	68,10 [32,22;198,78]	p* < 0,001 p ^Δ 0,011
КІМ-1, нг/мл	100,80 [68,61;1029,85]	160,18 [68,81;415,14]	287,21 [187,27;636,57]	686,19 [320,22;1262, 51]	p* 0,002 p** 0,999
остеопонтин, нг/мл	59,31 [53,14;77,93]	97,43 [55,87;134,07]	81,42 [63,81;118,39]	123,71 [97,73;156,93]	p* 0,022 p** 0,065
ТІМР, нг/мл	170,67 [122,69;253,85]	209,14 [156,06;304,65]	109,43 [43,77;205,25]	217,52 [99,50;294,22]	p* 0,038 p** 0,892

*сравнение количественных данных в нескольких группах (проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса)

** сравнение группы контроля и А1

Δ сравнение группы контроля и А2 (апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Данна).

По аналогии с уровнем АУ оценивали не только уровень самого маркера, но его соотношение с креатинином, что в некоторых случаях повышало диагностическую значимость биомаркеров.

Корреляционная взаимосвязь

Согласно алгоритму диагностического поиска помимо статистически значимых различий с группой А1, оценивали корреляционную взаимосвязь всех маркеров, отобранных на первом этапе (Рисунок 4).

В нашей работе нефрин не только показал статистически значимые различия с группой контроля уже на стадии А1, но и имел выраженную корреляцию с альбуминурией ($r = 0,49$; $p < 0,01$, SRCC).

Помимо достоверных различий, выявленных на стадии А1 и увеличения NGAL/креатинин по мере прогрессирования ХБП, NGAL/креатинин имел статистически значимую корреляцию с уровнем альбуминурии ($r=0,453$; $p < 0,001$, SRCC) и соотношением альбумин/креатинина в моче ($r=0,428$; $p < 0,001$, SRCC).

Уровень уромодулина на стадии А1 был статистически значимо ниже группы здорового контроля и имел положительную корреляцию с СКФ ($r=0,283$; $p = 0,022$, SRCC).

При анализе корреляционных взаимосвязей была выявлена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем Цистатина С в моче и альбуминурией ($r = 0,301$; $p=0,007$, SRCC), а также креатинином крови ($r = 0,234$; $p= 0,038$, SRCC).

При оценке корреляционных взаимосвязей между уровнем Цистатина С в крови была выявлена статистически значимая связь с альбуминурией ($r = 0,338$; $p=0,002$, SRCC), с соотношением альбумин/креатинин мочи ($r = 0,375$; $p < 0,001$, SRCC), уровнем креатинина крови ($r = 0,437$; $p < 0,001$, SRCC) и с СКФ (EPI) ($r = -0,565$; $p < 0,001$, SRCC).

Цистатин С - единственный биомаркер, показавший статистически значимые различия между группой контроля и А1 у пациентов с СД2, как в моче, так и в плазме, уровень маркера в моче положительно коррелировал с альбуминурией, уровень маркера в плазме имел выраженную отрицательную корреляцию с СКФ.

Несмотря на то, что VEGF-А показал статистически значимые различия на стадии А1 по сравнению с группой контроля, VEGF-А на этом этапе был исключен из комплекса дальнейшей оценки, так как не имел статистически значимых корреляций ни с одним из классических маркеров ХБП.

Графики корреляционной взаимосвязи биомаркеров, отобранных на первом этапе диагностического поиска, с классическими маркерами поражения почек у пациентов с СД2 представлены на рисунке 4.

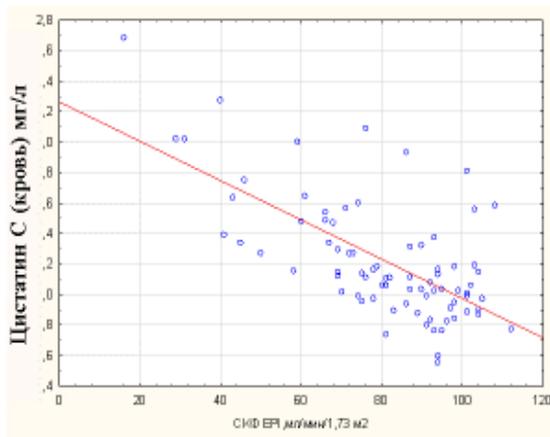
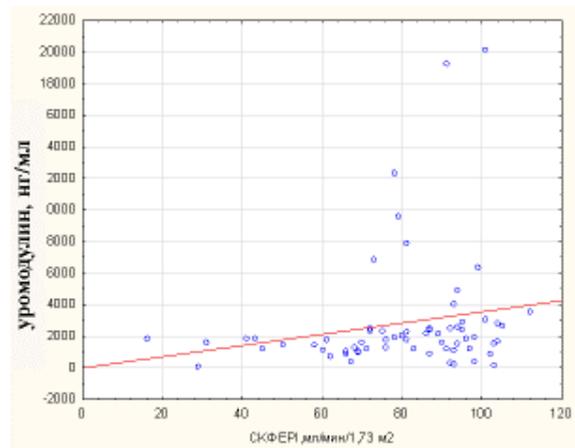
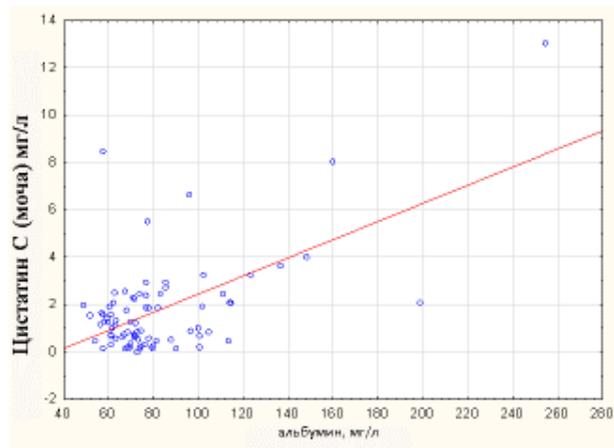
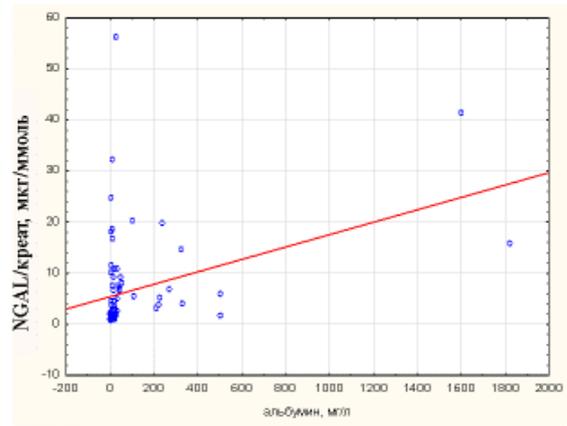
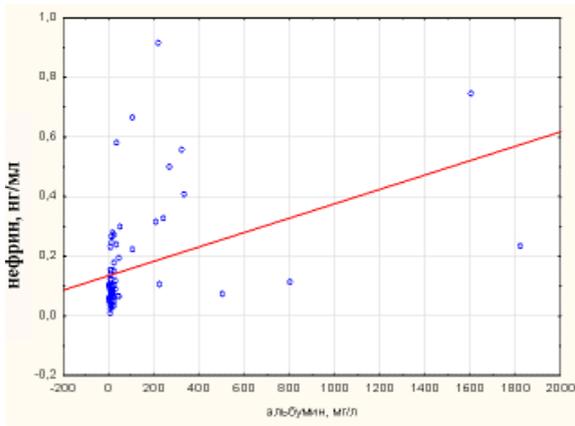


Рисунок 4. Графики корреляционной взаимосвязи биомаркеров, отобранных на первом этапе диагностического поиска, с классическими маркерами поражения почек у пациентов с СД2.

Оценка чувствительности и специфичности биомаркеров по сравнению с АУ.

Далее согласно алгоритму диагностического поиска, мы провели ROC-анализ, который позволил выделить более чувствительные и специфичные маркеры по сравнению с АУ в соответствии с наибольшими значениями индекса Юдена и показателями площади под ROC-кривой.

Сравнительные характеристики показателей чувствительности и специфичности мочевых и плазменных биомаркеров ХБП, отобранных на 2-м этапе диагностического поиска, по сравнению с исследованием альбуминурии представлены в

Таблица 55.

Таблица 5. Сравнительная характеристика ROC-кривых мочевых и плазменных биомаркеров ДН, показавших статистически значимые различия, в группе А1 и группе здорового контроля у больных с СД2 по сравнению с АУ.

биомаркер	чувствительность (%)	специфичность (%)	PPV* (%)	NPV* (%)	AUC	p ^Δ
NGAL/креат, нг/ммоль	85,11 (71,7 - 93,8)	75,0 (47,6 - 92,7)	90,91	63,17	0,835 (0,72-0,917)	0,1911
Уромодулин, нг/мл	72,73 (57,2 - 85,0)	63,16 (38,4 - 83,7)	82,02	50,05	0,614 (0,528-0,773)	0,6552
нефрин, нг/мл	96 (86,3 - 99,5)	70 (45,7 - 88,1)	88,88	87,52	0,894 (0,797-0,955)	0,0034
цистатин С мочи, мг/л	83,67 (70,3 - 92,7)	100,00 (73,5 - 100,0)	100	60,04	0,868 (0,757-0,941)	0,0280
цистатин С плазмы, мг/л	91,84 (80,4 - 97,7)	57,14 (34,0 - 78,2)	83,33	75,01	0,811 (0,70-0,895)	0,0131
альбумин, мг/л	72,00 (57,5-83,8)	52,38 (29,8 - 74,3)	78,24	44,03	0,605 (0,482-0,719)	-

*Положительные предсказательные значения (PPV) и отрицательные предсказательные значения (NPV) для теста определялись с помощью теоремы Байеса.

** AUC – показатель величины площади под кривой.

p^Δ - при сравнении с АУ.

Наибольшие значения чувствительности и специфичности были определены у 4-х биомаркеров: NGAL/креатинин, нефрин, цистатин С мочи и цистатин С плазмы. Данный этап позволил исключить из дальнейшего диагностического поиска уромодулин, ввиду отсутствия более высокой чувствительности и специфичности по сравнению с АУ.

Графики сравнения чувствительности и специфичности мочевых биомаркеров у пациентов с СД2 по сравнению с АУ на примере NGAL/креатинин в моче и Цистатина С мг/л в крови представлены на Рисунок 55 и 6, соответственно.

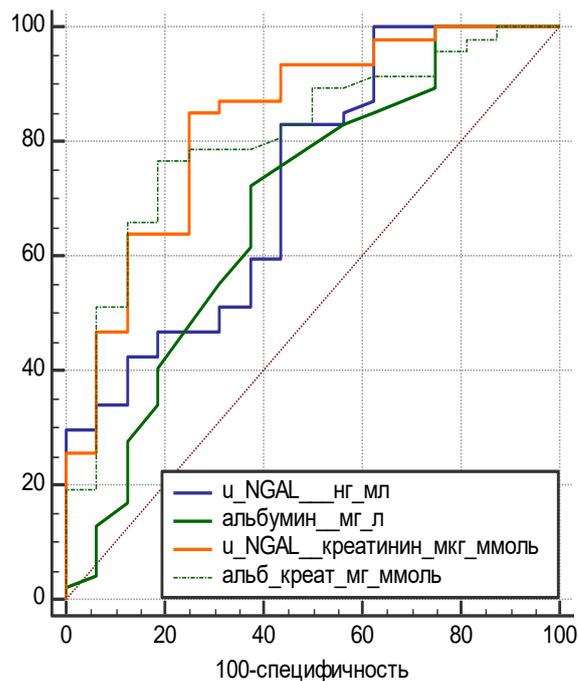


Рисунок 5. График чувствительности и специфичности NGAL/креатинин, нг/ммоль в моче у пациентов с СД2 по сравнению с АУ.

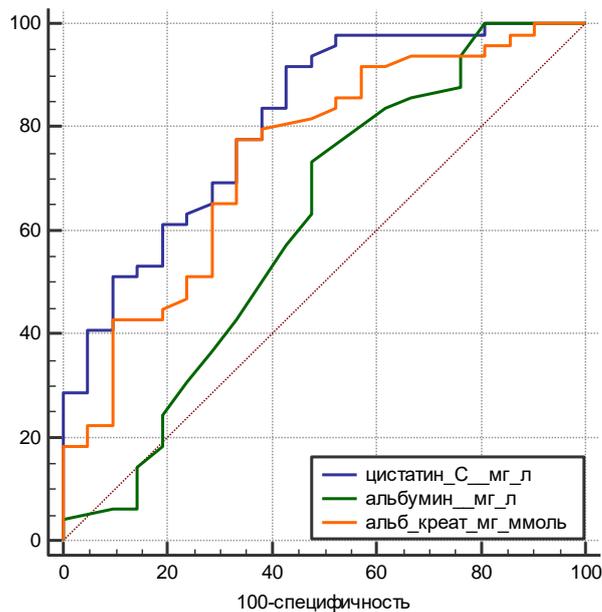


Рисунок 6. График чувствительности и специфичности Цистатина С мг/л в крови у пациентов с СД2 по сравнению с АУ.

Определение диагностического порога отсечения (cut-off) для нормы и патологии.

Критерием выбора оптимального порога отсечения (cut-off) являлось достижение максимального значения индекса Юдена. Значения оптимальных порогов отсечения отобранных на третьем этапе диагностического поиска бимаркеров представлены в Таблица 6.

Таблица 6. Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности мочевых и плазменных биомаркеров ХБП и значения оптимальных порогов отсечения (cut-off), показавших статистически значимые различия, в группе А1 и группе здорового контроля у больных с СД2.

биомаркер	cut-off	чувствительность (%)	специфичность (%)	индекс Юдена
NGAL/креатинин, нг/ммоль	>0,204	85,11 (71,7 - 93,8)	75,0 (47,6 - 92,7)	0,601
Уромодулин, нг/мл	≤2618	72,73 (57,2 - 85,0)	63,16 (38,4 - 83,7)	0,359
нефрин, нг/мл	>0,148	96 (86,3 - 99,5)	70 (45,7 - 88,1)	0,660
Цистатин С мочи, мг/л	>0,254	83,67 (70,3 - 92,7)	100,00 (73,5 - 100,0)	0,837
Цистатин С плазмы, мг/л	>0,775	91,84 (80,4 - 97,7)	57,14 (34,0 - 78,2)	0,4898

После проведенного статистического анализа, было установлено, что повышение мочевой экскреции NGAL, нефрина, цистатина С и уровня цистатина с в плазме крови обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению со стандартным тестом – АУ, что позволяет рассматривать их в качестве более информативных маркеров ранней диагностики диабетической болезни почек. При этом были рассчитаны оптимальные значения исследуемых биомаркеров для доклинической диагностики ХБП при СД2: NGAL/креатинин >0,204 нг/ммоль, нефрин >0,148 нг/мл, цистатин С мочи >0,254 мг/л; цистатин С плазмы >0,775 мг/л.

Выделение для стадии А1 комбинации биомаркеров с максимальными показателями на всех предыдущих этапах.

Таким образом, из 13-ти исследованных биомаркеров – кандидатов, ассоциированных с доальбуминурической стадией ХБП при СД2, поэтапно были выявлены 4 биомаркера, показавших статистически значимые различия с группой здорового контроля, корреляционную взаимосвязь со стандартными маркерами почечной функции и более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с альбуминурией, что позволило предложить данную панель биомаркеров для диагностики доклинического повреждения почек при СД2. В диагностическую панель включены нефрин - это классический клубочковый биомаркер, NGAL/креатинин - классический тубулярный биомаркер, цистатин С в плазме и моче - это маркер тубулогломерулярного повреждения.

Частота встречаемости единичных маркеров варьировала от 64,7 до 82%, частота всех 4 биомаркеров в группе А1 как панели составила 26% (рисунок 7). Большинство этих пациентов имели высокие показатели СКФ EPI >90 мл/мин/1.73 (57%), отражающие стадию гиперфилтации, которая предшествует стадии снижения СКФ, и высоконормальный уровень альбуминурии > 10 мг/л (71%).

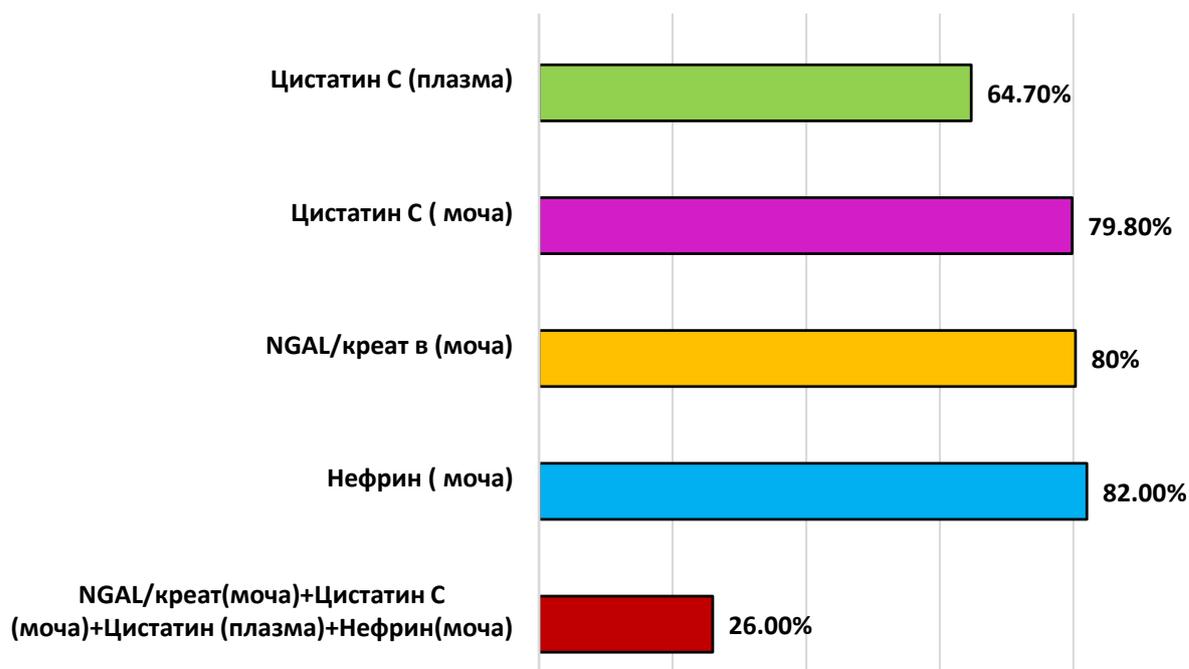


Рисунок 7. Частота встречаемости панели биомаркеров ХБП в группе А1 у пациентов с СД2.

Результаты проспективного исследования

Клиническая характеристика пациентов с СД2, включенных в проспективную часть исследования оценки нефропротективных эффектов иДПП4 представлена в Таблица 7.

Таблица 7. Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД2: межгрупповые (UMW) и внутригрупповые сравнения (TW) в начале терапии и через 6 месяцев после терапии иДПП4 (ME [25;75], %).

параметр	Контрольная группа, продолжившая предшествующую ССТ n=24	группа иДПП4 n=26	Межгрупповые различия p (Манн-Уитни)
Возраст (лет)			
исходные данные	64,4 [52,87;69,46]	64,0 [55,63; 69,0]	0,43
через 6 месяцев	64,9 [53,41;69,97]	64,5 [56,13; 68,59]	0,34
Длительность диабета (лет)			
исходные данные	10,8 [5,5; 14,5]	10,0 [4,9; 14,2]	0,08
через 6 месяцев	11,3 [6,1; 15,2]	10,6 [5,3; 14,9]	0,09
ИМТ(кг/м²)			
исходные данные	31,2 [29,25;35,82]	29,3 [27,73;35,3]	0,18

через 6 месяцев	31,56[29,48;37,72]	28,71[26,84;36,47]	0,16
р (Вилкоксон)**	0,102	0,021	
АД сист(мм.рт.ст.)			
исходные данные	130,0 [130,0;140,0]	130,0[130,0;145,0]	0,6
через 6 месяцев	130,0 [125,0; 135,0]	130,0 [125,0; 135,0]	0,51
р (Вилкоксон)**	0,065	0,016	
АД диаст(мм.рт.ст.)			
исходные данные	80,0 [80,0;90,0]	80,0 [70,0;80,0]	0,14
через 6 месяцев	80,0 [80,0;80,0]	80,0 [80,0;80,0]	0,60
р (Вилкоксон)**	0,433	0,179	
Гликированный гемоглобин (%)			
исходные данные	8,90 [7,9; 9,80]	8,20 [7,30;9,10]	0,07
через 6 месяцев	8,70 [7,65;10,10]	8,05 [6,70;8,70]	0,13
р (Вилкоксон)**	0,295	0,402	
Альбуминурия (мг/л)			
исходные данные	12,00 [9,00; 19,00]	11,00 [6,00;19,00]	0,27
через 6 месяцев	10,00 [6,50;18,00]	6,50 [4,00;19,00]	0,13
р (Вилкоксон)**	0,811	0,269	
альб/креат мг/ммоль			
исходные данные	2,1 [1,38; 3,1]	1,95 [1,00;2,35]	0,08
через 6 месяцев	1,88 [0,90;2,64]	1,47 [0,47;1,95]	0,092
р (Вилкоксон)**	0,983	0,349	
глик.гемоглоб, %			
исходные данные	9,20 [8,10; 9,80]	8,20 [7,30;9,10]	0,079
через 6 месяцев	8,70 [7,65;10,10]	8,05 [6,70;8,70]	0,13
р (Вилкоксон)**	0,295	0,402	
ХС, ммоль/л			
исходные данные	5,20 [4,63;6,14]	5,00 [4,10;6,11]	0,93
через 6 месяцев	5,10 [4,60;5,52]	4,40 [3,77;5,60]	0,22
р (Вилкоксон)**	0,332	0,043	
ХС ЛПНП, ммоль/л			
исходные данные	2,80 [2,45;3,73]	3,10 [2,17;3,81]	0,65
через 6 месяцев	2,75 [2,60;3,45]	2,25 [1,80;3,70]	0,42
р (Вилкоксон)**	0,420	0,029	
ХС ЛПВП, ммоль/л			
исходные данные	1,08 [0,98;1,30]	1,23 [0,93;1,43]	0,97
через 6 месяцев	1,14 [1,05;1,35]	1,28 [0,95;1,48]	0,94
р (Вилкоксон)**	0,112	0,353	
ТГ, ммоль/л			
исходные данные	2,36 [2,06;2,97]	1,79 [1,05;2,30]	0,015
через 6 месяцев	2,10 [1,70;3,10]	1,30 [0,90;2,20]	0,02
р (Вилкоксон)**	0,296	0,031	
Моч. к-та, мкмоль/л			
исходные данные	365,0 [274,1;423,2]	318,2 [262,0;404,0]	0,33
через 6 месяцев	316,6 [297,7;420,8]	298,3 [253,0;423,7]	0,83

p (Вилкоксон)**	0,102	0,055	
С-реактивный белок, мг/л			
исходные данные	2,05 [1,70; 3,50]	4,70 [2,00;8,40]	0,12
через 6 месяцев	1,66 [0,96;4,15]	2,48 [1,80;4,50]	0,49
p (Вилкоксон)**	0,910	0,024	
креатинин, мкмоль/л			
исходные данные	67,3[62,2;74,3]	73,2[61,6;87,5]	0,5
через 6 месяцев	68,7 [65,0;80,0]	72,4 [59,2;89,3]	0,80
p (Вилкоксон)**	0,017	0,955	
СКФ EPI (мл/мин/1.73 м²)			
исходные данные	91,00 [76,00;96,00]	87,00 [69,00;94,00]	0,52
через 6 месяцев	84,00 [68,00;92,00]	84,00 [69,00;93,00]	0,92
p (Вилкоксон)**	0,007	0,542	

* - межгрупповые различия, критерий Манн-Уитни.

** - внутригрупповые различия, критерий Вилкоксона.

При включении в исследование пациенты из двух групп были сопоставимы по основным клиническим параметрам: возрасту, ИМТ, показателям АД, уровням гликированного гемоглобина, АУ, СКФ и биохимическим показателям.

Оценивая внутригрупповые различия клинических показателей через 6 месяцев было выявлено статистически значимое снижение показателей ИМТ, АД сист. ХС, ТГ, С-реактивного белка в группе иДПП4, в то время как в контрольной группе изменений выявлено не было.

В группе иДПП4 СКФ осталась стабильной в течение всего периода наблюдения. В то время как в контрольной группе отмечалось статистически значимое снижение СКФ в пределах ХБП 2 стадии.

Межгрупповые и внутригрупповые различия биомаркеров мочи в контрольной группе и группе иДПП4 в начале исследования и через 6 месяцев после терапии представлены в Таблица 8.

Таблица 8. Динамика биомаркеров у пациентов с СД2 в начале терапии и через 6 месяцев после терапии иДПП4 и контрольной группе, межгрупповые (UMW) и внутригрупповые сравнения (TW), (ME [25;75], %).

параметр	Контрольная группа, продолжившая предшествующую ССТ n=24	Группа иДПП4 n=26	p (Манн-Уитни)*
NGAL/креатинин, нг/ммоль			
исходные данные	0,39 [0,27;0,75]	0,53 [0,27;1,32]	0,175
через 6 месяцев	0,59 [0,35;1,57]	0,40 [0,18;0,56]	0,048
p (Вилкоксон)**	0,109	0,023	
p (Вилкоксон)**	0,463	0,849	
Цистатин С мочи, мг/л			
исходные данные	0,87 [0,28;1,64]	1,33 [0,71;2,26]	0,104
через 6 месяцев	2,30 [2,27;2,33]	1,45 [1,07;2,36]	0,520

p (Вилкоксон)**	0,004	0,072	
Подоцин, нг/мл			
исходные данные	0,21 [0,13;0,71]	0,26 [0,15;0,46]	0,856
через 6 месяцев	0,97 [0,79;1,34]	0,26 [0,17;0,61]	<0,001
p (Вилкоксон)**	<0,001	0,527	
Нефрин, нг/мл			
исходные данные	0,37 [0,18;0,89]	0,46 [0,31;0,66]	0,385
через 6 месяцев	0,38 [0,26;0,66]	0,29 [0,16;0,38]	0,019
p (Вилкоксон)**	0,795	0,002	

* - межгрупповые различия, критерий Манн-Уитни.

** - внутригрупповые различия, критерий Вилкоксона.

Отмечались внутригрупповые различия у пациентов, получавших иДПП4 по сравнению с контрольной группой. Статистически значимая динамика была выявлена у двух из 4-х мочевых маркеров, показавших ассоциацию с ХБП в первой части исследования, и включенных в диагностическую панель (нефрин, NGAL/креатинин). В группе, получавшей иДПП4, отмечалось статистически значимое снижение исходно повышенных уровней нефрина и NGAL/креатинина, в то время как в группе без инкретинов данные маркеры статистически значимо не изменялись, при этом прослеживалась тенденция к увеличению показателя NGAL/креатинин.

В отношении еще одного маркера - подоцина - динамика до и после терапии носила иной характер, а именно: статистически значимое увеличение экскреции в контрольной группе по сравнению со стабильными показателями в группе иДПП4, что косвенно указывает на стабилизацию патологического процесса в группе терапии. Аналогичная динамика прослеживалась и у цистатина С мочи, однако при межгрупповых сравнениях, не достигавшая статистической значимости.

При анализе других биомаркеров мочи (коллагена IV, уромулина, КИМ-1) и плазменных биомаркеров статистически значимых различий до и после терапии выявлено не было.

Таким образом, добавление на доальбуминурической стадии ХБП к стандартной сахароснижающей терапии иДПП4 (вилдаглиптин 100 мг/сутки) у пациентов СД2 в течение 6 месяцев приводит к стабилизации стандартного маркера ХБП (СКФ) и положительной динамике патологических изменений клубочковых и тубулярных биомаркеров (нефрин, NGAL/креатинин, цистатин С, подоцин) без изменения уровня контроля гликемии, что свидетельствует о наличии дополнительного нефропротективного эффекта у данного препарата.

ВЫВОДЫ

1. У больных СД 2 типа изменения биомаркеров почечной дисфункции выявлены до развития классических лабораторных показателей повреждения почек на стадии нормоальбуминурии с сохранной СКФ (более 60 мл/мин/1.73 м²): отмечалось повышение мочевого экскреции NGAL/креатинина, нефрина и цистатина С, снижение мочевого экскреции уромодулина, повышение в плазме крови уровней цистатина С и VEGF-А, что указывает на нарушения как клубочкового, так и тубулоинтерстициального аппарата почек уже на доклинической стадии ХБП. Выявленные нарушения уровня биомаркеров коррелировали с уровнем АУ и СКФ и ухудшались по мере прогрессирования проявлений ХБП.
2. Установлено, что у 4-х из исследованных биомаркеров определяются более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с оценкой альбуминурии: NGAL/креатинин (чувствительность-85,11%; специфичность - 75,0%), нефрин (чувствительность-96%; специфичность-70%), цистатин С (чувствительность-83,67%; специфичность-100%) в моче; цистатин С плазмы (чувствительность-91,84%; специфичность-57,14%), что позволяет позиционировать их в качестве информативной панели ранней диагностики ХБП при СД 2 типа. Частота встречаемости данной панели из 4-х наиболее чувствительных и специфичных биомаркеров - 26%.
3. Определены диагностические пороговые значения панели биомаркеров для диагностики доклинической стадии ХБП при СД2 типа: NGAL/креатинин > 0,204 нг/ммоль, нефрин > 0,148 нг/мл, цистатин С (в моче) > 0,254 мг/л; цистатин С (в плазме) > 0,775 мг/л.
4. Проспективное контролируемое исследование выявило, что добавление в комплекс сахароснижающей терапии иДПП4 (вилдаглиптина) в течение 6 месяцев приводит к снижению уровня экскреции нарушенных биомаркеров и стабилизации уровня СКФ в группе лечения, без статистически значимого изменения контроля гликемии, что свидетельствует о наличии дополнительного нефропротективного эффекта, не зависящего от сахароснижающего эффекта препарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

У больных СД 2 типа целесообразно использовать исследование панели биомаркеров, включающей определение соотношения NGAL/креатинин, нефрина и цистатина С в моче и цистатина С в плазме крови с целью ранней диагностики ХБП, для более активного наблюдения и мониторинга данных пациентов.

Применение иДПП4 (вилдаглиптина) оказывает положительное действие на уровень экскреции ранних биомаркеров ХБП и приводит к стабилизации СКФ, что открывает дополнительные возможности превентивной нефропротекции на доклинической стадии ХБП.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций:

1. Клинический потенциал использования протеомного анализа в ранней диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий» (Москва 2015 г.).
2. Биомаркеры хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. VII Всероссийский конгресс эндокринологов. Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра (Москва 2016 г.).
3. Novel biomarkers of chronic kidney disease in diabetes. 18-й Конгресс Европейской ассоциации эндокринологов (ECE, Мюнхен 2016 г.).
4. Early biomarkers of chronic kidney disease in diabetic patients. 5-й Европейский конгресс по атеросклерозу (EAS, Инсбрук 2016 г.).
5. Predictive Biomarkers for Chronic Kidney Disease in Diabetes. 52-й Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD, Мюнхен 2016 г.).
6. Tubular and glomerular biomarkers of kidney injury on glucagon-like peptide-1 (glp-1) therapy in type 1 diabetic patients. 19-й Конгресс Европейской ассоциации эндокринологов (Мюнхен 2017).
7. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. Терапевтический архив, 2015, № 3, с. 62-66.
8. Негликемические эффекты инкретинов у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1-го типа и хронической болезнью почек. Терапевтический архив, 2015, № 10, с. 54-61.

9. Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа. Терапевтический архив, 2018, № 6, с. 59-64.

Список основных сокращений

HbA1c - гликированный гемоглобин

NGAL - нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокалин, u_NGAL биомаркер, оппределенный в моче

SRCC (Spearman rank correlation coefficient) - метод ранговой корреляции по Спирмену

TIM-1 - тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы-1

TW - тест Вилкоксона

KIM-1 - молекула почечного повреждения – 1

UMW - U-критерий Манна-Уитни

VEGF-A - фактор роста эндотелия сосудов

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

АУ - альбуминурия

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

ИМТ - индекс массы тела

СД1 - сахарный диабет 1 типа

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ХБП - хроническая болезнь почек

В тексте диссертации допущена опечатка в ед измерения NGAL/креатинин, исправлено на: нг/ммоль, соответствующие исправления внесены в автореферат.