

Щукина Анна Александровна

**Клиническое значение определения мочевых биомаркеров
подоцитарной дисфункции у больных сахарным диабетом**

3.1.32. Нефрология

3.1.19. Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Бобкова Ирина Николаевна

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Шестакова Марина Владимировна

Официальные оппоненты:

Волгина Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры

Демидова Татьяна Юльевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится «12» сентября 2023 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023__ года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Поражение почек - одно из наиболее тяжелых сосудистых осложнений сахарного диабета (СД), которое во всем мире является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и тесно ассоциируется с высокой частотой сердечно-сосудистых катастроф [IDF Diabetes Atlas 2022]. В связи с прогрессирующим течением хронической болезни почек (ХБП) при СД и непринятого для данной категории больных рутинного морфологического исследования нефробиоптата особую актуальность приобретают поиск информативных биомаркёров, отражающих ранние, еще не выявляемые клинически изменения в почке, а также разработка методов неинвазивной оценки выраженности процессов склерозирования почечной ткани.

По современным представлениям развитие альбуминурии/протеинурии (АУ/ПУ) и нефросклероза при СД тесно связано с дисфункцией подоцитов – ключевых компонентов гломерулярного барьера. В эксперименте установлено, что воздействие на эти клетки различных ассоциированных с СД факторов (гипергликемии, внутриклубочковой гипертензии, оксидативного стресса и др.) приводит к повреждению комплекса адгезивных белков, закрепляющих подоциты на базальной мембране клубочка (БМК), перестройке актинового цитоскелета, усиленному апоптозу подоцитов с последующим их отслоением от БМК, результатом чего является прогрессирующее нарушение гломерулярной проницаемости, обеднение общего пула подоцитов в клубочке (подоцитопения) с последующим развитием гломерулосклероза [Lassén, Daehn, 2020; Samsu, 2021; Zeng, Szeto, 2021].

В настоящее время появились методики, позволяющие определять в моче слущенные подоциты, подоцитарные белки и факторы фиброангиогенеза, что представляет большой интерес для оценки локально-почечных процессов. Клинические исследования подобного направления при СД немногочисленны, выполнены на разнородных группах, результаты их еще нуждаются в обобщении и более глубоком осмыслении [Jim и др., 2012; Miner, 2020; Nakamura и др., 2000].

Вместе с тем, подход к клинической оценке поражения почек у больных СД с использованием соответствующих мочевых биомаркёров представляется перспективным, поскольку открывает новые возможности ранней диагностики, мониторинга течения и оценки риска прогрессирования поражения почек, что в целом позволит оптимизировать тактику ведения больных СД и отдалить развитие ТПН.

Степень разработанности темы

Неинвазивные методы оценки раннего поражения почек при СД, пригодные для клинической практики, пока еще не разработаны. С этой целью по-прежнему проводится определение АУ, хотя предшествующие морфологические и клинические исследования уже продемонстрировали, что обнаружение повышенного альбумина в моче больных СД «пропускает» структурные и функциональные нарушения, развивающиеся задолго до повышения экскреции альбумина с мочой, также была показана низкая информативность микроальбуминурии и как предиктора прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [Li и др., 2021]. Полученные экспериментальные данные о вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД сфокусировали научный интерес к этим клеткам, но результаты эксперимента не могут быть полностью перенесены в клинические условия. За последнее десятилетие активизировались исследования, в том числе отечественные, по оценке у больных СД разного спектра маркеров повреждения почек, включая подоцитарные [Яркова Н.Я. 2017, Зураева З.Т. 2019, Михалева О.В. 2019], однако выполнены они на разном методическом уровне и с разными методологическими подходами, результаты их не всегда однозначны, что диктует необходимость дальнейшей разработки данного научного направления и определяет актуальность выполнения настоящей диссертационной работы.

Цель исследования

Установить значение экскретируемых с мочой биомаркеров подоцитарной дисфункции и фиброангиогенеза для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек у больных СД.

Задачи исследования

У больных СД 1 и 2 типа

1. Исследовать уровень экскреции с мочой структурных белков подоцитов (нефрина, подоцина, миндина) и маркера «внутриклеточного стресса» (белка теплового шока 27) в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и клинических проявлений поражения почек.
2. Определить уровень в моче маркеров фиброангиогенеза (сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и коллагена IV типа) в сопоставлении с выраженностью нефринурии/подоцинурии.
3. Оценить специфичность и чувствительность изученных мочевых тестов в выявлении поражения почек и рассчитать пороговые диагностические значения для наиболее информативных из них.

4. Установить частоту выявления диагностически значимых уровней мочевых биомаркёров у пациентов без традиционных признаков ХБП, оценить их значение для ранней диагностики поражения почек.
5. Уточнить информативность изученных мочевых биомаркеров для оценки риска прогрессирования поражения почек.

Научная новизна

В клинических условиях у больных СД на разных этапах поражения почек, отличающихся выраженностью нарушения проницаемости гломерулярного фильтра (уровень АУ/ПУ) и почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации), проведена оценка подоцитарного повреждения на основании определения уровня в моче структурно-функциональных белков подоцитов, маркёров клеточного стресса и фиброангиогенеза в сопоставлении со степенью компенсации гликемии, метаболическими и гемодинамическими нарушениями. Ранее подобные исследования проводились преимущественно в эксперименте.

Оценена информативность мочевых уровней структурных белков подоцитов для диагностики поражения почек у больных СД без традиционных признаков ХБП.

В проспективном исследовании оценено прогностическое значение мочевых биомаркёров подоцитарной дисфункции и фиброгенеза, установлены их уровни, отражающие риск прогрессирования ХБП.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов разработан метод ранней (доклинической) диагностики поражения почек при СД и его неинвазивного мониторинга с использованием доступного материала – мочи путем определения в ней спектра биомаркеров, отражающих разные патогенетические звенья развития ДН. Определение уровня в моче нефрина и коллагена IV типа позволяет выделять среди больных СД пациентов с повышенным риском прогрессирования нефропатии.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования: 1 часть - одномоментное исследование мочевых биомаркеров у 74 больных СД 1 и 2 типа в зависимости от степени поражения почек, оценка их клинической и диагностической значимости для развития и прогрессирования ХБП; 2 часть – проспективное исследование, оценка прогностического значения изученных мочевых тестов у 20 случайно отобранных пациентов, участвовавших в нашем исследовании, в течение ближайших 3-х лет в зависимости от исходно выявляемого уровня биомаркеров в моче.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен поиск и отбор научной литературы по теме диссертации. Отбор пациентов для исследования, обследование, наблюдение за ними в течение 3 лет выполнялись лично Щукиной А.А. Автор овладел методикой иммуноферментного анализа ИФА (ELISA) с целью определения нефрина и подоцина в моче. Ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов с СД и группы контроля, проведение статистического анализа полученных результатов, обсуждение результатов исследования в научных публикациях и их внедрение в практику выполнены непосредственно автором.

Внедрение результатов работы в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс в отделении нефрологии Университетской клинической больницы № 3 клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, а также внедрены в учебный процесс на циклах повышения квалификации, занятиях со студентами кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «Нефрология».

Положения, выносимые на защиту

1. У больных СД 1 и 2 типа повышена экскреция с мочой структурно-функциональных подоцитарных белков, факторов внутриклеточного стресса и фиброангиогенеза, уровень которых прямо коррелирует с длительностью СД, выраженностью гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ), а также с проявлениями ХБП (уровнем АУ/ПУ,СКФ).

2. Из спектра изученных маркеров показатели нефрина и коллагена в моче обладают лучшей специфичностью и чувствительностью для оценки поражения почек при СД. Установлены пороговые диагностические значения нефрина $>7,18$ нг/ед Сг мочи и коллагена $>12,88$ нг/ед Сг мочи, достоверно указывающие на поражение почек.

3. Диагностические концентрации нефрина и коллагена в моче выявляются в среднем у 20% больных СД еще в отсутствии классических проявлений ХБП, даже при небольшой (менее 5 лет) длительности болезни, и ассоциируются с неудовлетворительным контролем гликемии и артериальной гипертензии (АГ), ожирением, что обосновывает целесообразность определения данного спектра биомаркеров для ранней, доклинической диагностики поражения почек у больных СД, особенно имеющих несколько факторов риска ХБП.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полно отражен объем анамнестических, клинических и лабораторных исследований, достаточным количеством обследованных, а также применением специальных методов исследования (определение методом иммуноферментного анализа в моче уровня маркеров подоцитарного повреждения- нефрина, подоцина, миндина, БТШ-27, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и коллагена IV типа). Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала с помощью пакета статистических программ «STATISTICA Basic», v10,0. Для оценки предсказательной способности мочевых концентраций исследуемых наборов применялась логистическая регрессия и построение ROC- кривой, программа MedCalc, Stat.Soft., Бельгия.

Апробация диссертационной работы состоялась 25 ноября 2022 г. на очередном научно-методическом заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 51 Международном конгрессе Европейской ассоциации нефрологов и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), Амстердам, Нидерланды (31 мая - 3 июня 2014 г.), на 53 Международном конгрессе ERA-EDTA, Вена (21 - 24 мая 2016 г.), объединенном съезде научного общества нефрологов России IX съезд (НОНР), Москва (31 октября - 1 ноября 2019 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 8 печатных работ, из них 3 оригинальные научные статьи по результатам исследования в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 статья входит в издания, индексируемые в международных базах Scopus, Web of Science; 3 иные публикации и 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты диссертационной работы соответствует паспорту научной специальности 3.1.32. Нефрология, в частности пунктам 3,4,8 и паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, в частности пунктам 5,7.

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 122 печатные страницы на русском языке, структура работы: введение, четыре главы, в которых последовательно изложены обзор литературы, методология, результаты исследования и обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Для наглядности представлен иллюстративный материал - 40 рисунков, 16 таблиц. Источниками являются 26 отечественных и 127 иностранных, всего 153 научных труда, указанных в списке литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проведено на базе Университетской Клинической Больницы (УКБ) №3 «Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева» Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с 09.2013 по 03.2019 гг. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Локальный этический комитет (ЛЭК) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова постановил одобрить исследование на заседании от 13 ноября 2013 г (выписка из протокола № 11-33).

Общая характеристика обследованных больных

В настоящее исследование вошло 74 больных СД 1 и 2 типа и 15 здоровых добровольцев. Критерием включения в исследование были: диагноз сахарный диабет, установленный на основании рекомендаций ВОЗ (1999-2013 гг.), возраст от 18 до 79 лет включительно. Из исследования исключались пациенты: с декомпенсированным СД (уровень HbA_{1c}>10%); ПУ более 3 г в сутки; гематурией; выраженным снижением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15мл/мин/1,73м²); острыми воспалительными заболеваниями любой этиологии; острым повреждением почек; острыми сердечно-сосудистыми катастрофами в момент наблюдения и в течение 1 года до обследования; сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA; тяжелой АГ выше 180/110 мм рт.ст. на момент исследования; ишемической болезнью почек; нефролитиазом; беременные.

Уровни исследованных мочевых биомаркеров сравнивали в группах больных СД, разделенных в зависимости от отсутствия или наличия признаков поражения почек, оцениваемых с помощью традиционных лабораторных показателей - уровню АУ (соотношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи), ПУ, расчётной СКФ.

В I группу (СД без ХБП) вошли 37 пациентов (СД 1 типа – 11, СД 2 типа - 26) с АУ < 30 мг/г креатинина мочи (мг/г Сг мочи) и СКФ выше 60 мл/мин. Мужчины составили 49% (n=18), женщины 51 % (n=19). Средняя длительность СД в этой группе составила 12,0 ±10 лет. АГ была

выявлена более чем у половины пациентов данной группы - 67,5% (n=25). Длительность СД в первой группе была в среднем на 2 года меньше, чем во второй.

Во II группу (СД с ХБП) вошли 37 человек (больные СД 1 типа - 19, СД 2 типа - 18) с повышенной АУ (30-300 мг/г Сг мочи) или ПУ и/или СКФ <60 мл/мин. Мужчины составили 51 % (n=19), женщины 49 % (n=18). Средняя длительность СД 15,7±9,07 лет. АГ в этой группе встречалась чаще - у 75,6 % (n=28) больных.

Группы пациентов с СД были сравнимы по уровню гликированного гемоглобина, индексу массы тела, показателям липидного обмена и уровню систолического АД (Таблица 1).

Группу контроля представили 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными: 6 мужчин (40%) и 9 женщин (60%) в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст 35±15,4 лет).

Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных пациентов с сахарным диабетом

Показатели	Группа I (n=37)	Группа II (n=37)	P-I-II
Возраст (лет)	52±16	49±16	>0,05
НbA1c (%)	8,2 [7,5;9,0]	8,00 [7,7;9,0]	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	28,1 [26,4;38,1]	27,6 [24,8;30,9]	>0,05
Мочевая кислота (мкмоль/л)	313,0 [250;402]	283,0 [245;394]	>0,05
ХС (ммоль/л)	5,0 [4,2;5,9]	4,93 [4,09;5,88]	>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,2 [2,2;3,7]	3,10 [2,01;3,51]	>0,05
Сист. АД (мм рт.ст.)	130,0 [120,0;140,0]	130,0 [120,0;150,0]	>0,05
Длительность СД (лет)	12,0±10,2	15,7±9,07	>0,05
АУ (мг/г Сг мочи)	9,00 [6,0;12,0]	55,0 [65,0;315,0]	<0,05
ПУ (г/л)	-	0,5 [0,3;1,0]	<0,05
СКФ ≥90 мл/мин (% б-ных)	72	54	
СКФ 89-60 мл/мин (% б-ных)	28	18	
СКФ <60 мл/мин (% б-ных)	0	28	

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, принятое для отделения нефрологии и для пациентов с СД. Уровень гликированного гемоглобина (НbA1c%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): СКФ (мл/мин/1,73м²).

Для оценки размеров почек, исключения аномалий развития, нефролитиаза всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование почек. Больные осмотрены окулистом, невропатологом, кардиологом с целью диагностики микрососудистых и макрососудистых осложнений.

Специальные методы исследования

Наряду с общеклиническим обследованием, принятым для отделения нефрологии и для пациентов с СД, в моче методом иммуноферментного анализа (ИФА) на базе клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ№3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) были определены:

- *маркеры подоцитарной дисфункции*
 - структурно-функциональные белки нефрин, подоцин
 - регулирующий состояние цитоскелета подоцитов цитокин миндин;
- *маркер «клеточного стресса»*
 - защитный внутриклеточный белок теплового шока 27 (БТШ-27), экспрессия которого увеличивается в клетке в ответ на повреждение;
- *маркеры фиброангиогенеза*
 - продуцируемый подоцитами ангиогенный, антиапоптотический фактор VEGF
 - профиброгенный цитокин TGF- β 1;
- *компонент экстрацеллюлярного матрикса*
 - коллаген IV типа.

Спектр изученных мочевых показателей и методы их определения представлены в Таблице 2.

Таблица 2- Изученные у пациентов с сахарным диабетом мочевые биомаркеры и методы их определения

Биомаркеры в моче	Метод определения, наборы реактивов для исследования	Количество
Подоцин	ИФА, «USCN» (США)	74
Нефрин	ИФА, «USCN» (США)	74
Миндин	ИФА, «USCN» (США)	74
БТШ-27	ИФА, «BCM Diagnostics» (США)	74
Коллаген IV типа	ИФА, «BCM Diagnostics» (США)	64
VEGF	ИФА, «BCM Diagnostics» (США)	64
TGF β -1	ИФА, «BCM Diagnostics» (США)	64

Методы статистической обработки

Статистический анализ данных проводили на персональном компьютере при помощи пакета программ «STATISTICA Basic», v10,0, StatSoft, США. Поскольку большинство исследуемых величин имели отличное от нормального распределение (которое рассчитывали согласно тесту Колмогорова-Смирнова) оценивали медиану, разброс величин по отношению к медиане характеризовали показателем интерквартильного размаха (25%, 75% перцентиль), куда

входят 50% всех полученных показателей [Герасимов А.Н., Медицинская статистика, 2007]. При сравнении двух групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$; при уровне $p > 0,05$, но $< 0,1$ говорили о наличии тенденции. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями, применялся непараметрический метод ранговой корреляции. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Достоверными считали корреляции с $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводился методом бинарной логистической регрессии [Герасимов А.Н., Медицинская статистика, 2007].

Для оценки предсказательной способности мочевых биомаркеров был использован ROC-анализ (программа MedCalc, Stat.Soft, Бельгия). Оценка качества модели проводилась в соответствии с экспертной шкалой для значений площади под кривой, AUC (Таблица 3). Оптимальное значение концентрации (отбор оптимального предела cut-off) для каждого биомаркера устанавливали на основании максимального значения индекса Юдена – соотношение правдоподобия для положительных и отрицательных результатов.

Таблица 3-Экспертная шкала для оценки площади под ROC-кривой

Площадь под ROC-кривой	Качество теста
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мочевые биомаркеры подоцитарного повреждения и клеточного стресса

У больных СД нами выявлено достоверное, по сравнению с группой контроля, повышение экскреции с мочой подоцитарных белков нефрина, подоцина и регулирующего состояние актинового цитоскелета и формы ножек подоцитов белка миндина (Таблица 4). Уровни данных маркеров в моче у больных с СД 1 и 2 типа не отличались, указывая на общность механизмов повреждения подоцитов при диабете.

Таблица 4 -Уровень экскреции с мочой биомаркеров подоцитарной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Ме [25; 75%]

Подгруппы обследованных	Мочевые биомаркеры (нг/ед Сг мочи)		
	Нефрин	Подоцин	Миндин
СД 1 типа, n=30	7,76 [6,32;10,08]	2,09 [1,65;2,88]	0,314 [0,214;0,385]
СД 2 типа, n=44	7,06 [5,83;7,87]	2,43[1,70;2,89]	0,420[0,281;0,754]
Здоровые, n=15	5,51 [5,20;5,80]	1,34[1,12;1,73]	0,145 [0,131;0,229]
p (СД1-здоровые)	p<0,05	p<0,05	p<0,001
p (СД2-здоровые)	p<0,05	p<0,001	p<0,001
p (СД1-СД2)	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Наряду с подоцитарными белками у больных СД в повышенном количестве экскретировался в мочу внутриклеточный белок БТШ-27 (Рисунок 2). Его уровень в моче у пациентов с поражением почек был достоверно выше, чем у пациентов с нормоальбуминурией и сохранной СКФ. Это находит объяснение в свете современных представлений об участии БТШ-27 в поддержании цитоскелета богатых актином почечных клеток, включая подоциты. Ранее в эксперименте было показано, что в условиях гипергликемии и оксидативного стресса происходит фосфорилирование БТШ-27, вследствие чего снижается колокализации этого белка с актиновыми филаментами, меняется структура цитоскелета и форма ножек подоцитов, развивается ПУ [Jakhotia и др., 2018; Sanchez-Niño и др., 2012]. В подтверждение этого у больных СД нами установлены взаимосвязи между уровнями в моче БТШ-27 и основных структурно-функциональных белков подоцитов - нефрина ($r=0,45$; $p<0,001$) и подоцина ($r=0,24$; $p=0,034$).

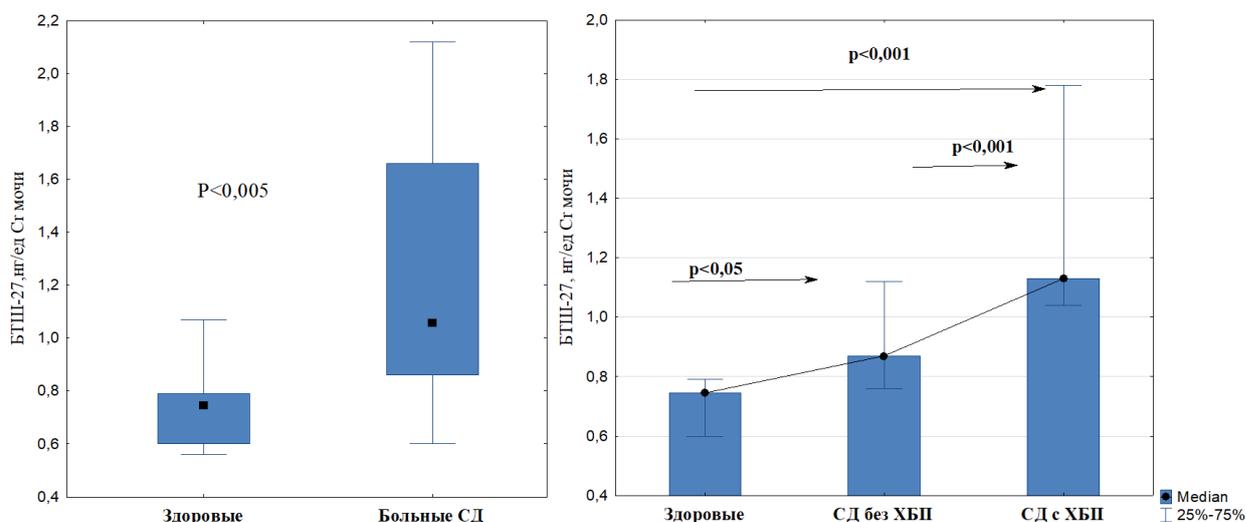


Рисунок 2 - Показатель экскреции с мочой БТШ-27 в общей группе пациентов с сахарным диабетом и в подгруппах без и с ХБП

Взаимосвязь уровней подоцитарных маркеров в моче с особенностями течения сахарного диабета

Величина экскреции маркеров подоцитарного повреждения зависела от степени компенсации гликемии: выявлены прямые достоверные корреляции между уровнем в моче нефрина, подоцина, миндина, БТШ-27 и величиной гликозилированного гемоглобина (Таблица 5). На уровень подоцитарных белков в моче прямое влияние оказывала длительность СД. У пациентов с длительностью СД менее 5 лет связи нефрина и миндина с уровнем гликозилированного гемоглобина были сильными и высоко достоверными, что указывает на ключевую роль гипергликемии в формировании подоцитарной дисфункции даже при непродолжительном течении СД и обосновывает необходимость поддержания целевых показателей HbA1c% с самого дебюта заболевания.

Таблица 5 - Взаимосвязи мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции с выраженностью гликемии и длительностью сахарного диабета

Показатели	Мочевые биомаркеры (нг/ед Сг мочи)			
	нефрин	подоцин	миндин	БТШ-27
СД				
HbA1c (%)	r=0,84p=0,001*	r=0,3 p=0,004	r=0,30 p=0,005 r=0,70 p=0,009*	r=0,25 p=0,037
Длительность СД (годы)	r=0,25 p=0,02	r=0,26 p=0,032	r=0,26 p=0,02	r=0,29 p=0,002

*- при длительности СД менее 5 лет

На уровень подоцитарных белков в моче также оказывали влияние выраженность и длительность АГ. Это наиболее четко прослеживалось у больных СД 2 типа, у которых АГ часто предшествовала развитию ХБП. Так, были выявлены прямые достоверные связи уровней нефрина, миндина и БТШ-27 с систолическим АД (r=0,33, p<0,05; r=0,688, p<0,006; r=0,45, p=0,007 соответственно), уровень миндина в моче коррелировал с длительностью АГ (r=0,26, p=0,02), наибольшую силу эта связь имела при длительном (более 15 лет) течении СД (r=0,55, p=0,039). Полученные результаты дают основание считать, что помимо гипергликемии, важная роль в повреждении подоцитов при СД принадлежит гемодинамическим нарушениям.

Взаимосвязь уровней подоцитарных маркеров в моче с проявлениями ХБП

Средний уровень подоцитарных биомаркеров в моче у больных СД с клинически явным поражением почек был достоверно выше, чем у пациентов без признаков ХБП (Рисунок 3).

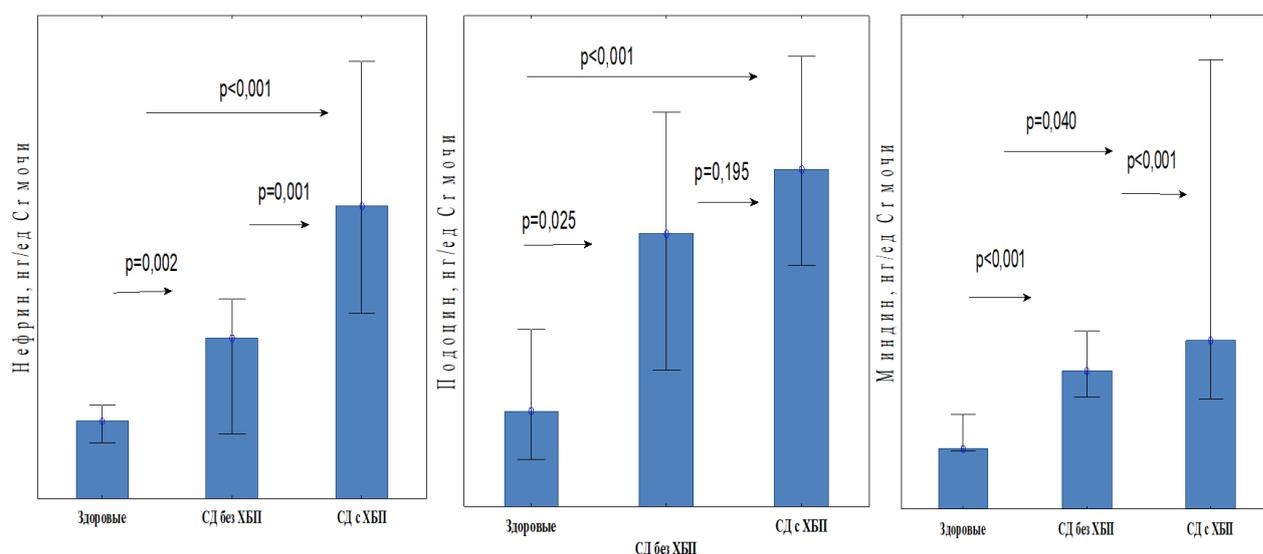


Рисунок 3 - Экскреция подоцитарных маркеров с мочой в общей группе пациентов с сахарным диабетом и в подгруппах без и с ХБП

У больных СД величина экскреции с мочой основных структурных подоцитарных белков, как ключевых регуляторов проницаемости гломерулярного барьера, прямо коррелировала с клиническими проявлениями ХБП, в частности, с величиной АУ и ПУ (Таблица 6).

Мочевые показатели нефрина, подоцина и миндина прямо коррелировали с уровнем креатинина сыворотки крови и обратно со СКФ (Таблица 6), наиболее тесные статистически значимые взаимосвязи этих маркеров со СКФ отмечались при длительном (более 15 лет) течении СД ($r=-0,74$ $p<0,05$; $r=-0,72$ $p<0,05$ и $r=-0,58$ $p<0,05$ соответственно), что указывает на роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в механизмах развития гломерулосклероза.

Таблица 6 - Взаимосвязь мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции с традиционными маркерами ХБП у пациентов с сахарным диабетом

Показатели ХБП	Мочевые биомаркёры, нг/ ед Сг мочи		
	Нефрин	Подоцин	Миндин
Альбуминурия, (мг/г Сг мочи)	$r=0,38$, $p<0,001$	$r=0,28$, $p<0,001$	$r=0,42$, $p<0,05$
Протеинурия, (г/л)	$r=0,42$, $p<0,001$	$r=0,56$, $p<0,05$	$r=0,6$, $p<0,05$
Креатинин, (мкмоль/л)	$r=0,48$, $p<0,001$	$r=0,45$, $p<0,05$	$r=0,42$, $p<0,05$
СКФ, (мл/мин/1,73 м ²)	$r=-0,46$, $p<0,05$	$r=-0,39$, $p<0,05$	$r=-0,37$, $p<0,05$

Биомаркеры фиброангиогенеза в моче пациентов с сахарным диабетом

По современным представлениям продукция подоцитами ангиогенного, антиапоптотического фактора VEGF является важным механизмом сохранения целостности гломерулярного барьера и поддержания пула подоцитов в клубочке [Kuppe и др., 2018; Nguyen и др., 2022].

В нашем исследовании в общей группе больных СД средний уровень VEGF в моче был достоверно выше, чем у здоровых, но не различался в группах СД без и с поражением почек (Таблица 7).

При отдельном рассмотрении больных СД с поражением почек в зависимости от выраженности традиционных проявлений ХБП оказалось, что у пациентов с высокой АУ или ПУ и сохранной функцией почек (ХБП С1-С2, А1-А3) средний уровень VEGF в моче был выше, чем в группе без поражения почек, но снижался при развитии почечной недостаточности (ХБП С3) и альбуминурии А3 (Рисунок 4). Эти изменения экскреции VEGF сочетались с высоким уровнем в моче нефрина, который был наиболее высоким у больных СД с ПУ и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ХБПС3А3) (Рисунок 4), что, по нашему мнению, может отражать тяжесть повреждения и снижение «выживаемости» подоцитов на выраженных стадиях ХБП, косвенно указывая на развитие в клубочках подоцитопении и активацию механизмов фиброгенеза.

Таблица 7 - Уровень экскреции с мочой биомаркеров фиброангиогенеза у пациентов сахарным диабетом в подгруппах без и с ХБП. Ме [25; 75%]

Подгруппы обследованных	Мочевые биомаркеры		
	VEGF, пг/ед Сг мочи	TGF-β-1, нг/ед Сг мочи	Коллаген IV типа, нг/ед Сг мочи
Группа I (СД без ХБП) n=37	76,87 [70,89;87,67]	0,69 [0,47;0,89]	11,39 [8,96;12,8]
Группа II (СД с ХБП) n=37	72,67 [68,65;89,34]	1,07[0,87;1,33]	24,1 [15,54;32,9]
Здоровые n=15	63,3 [58,79;75,07]	0,425[0,35;0,52]	5,85 [5,27;8,09]
p (гр I-здоровые)	<0,05	<0,05	<0,001
p (гр II-здоровые)	<0,05	<0,001	<0,001
p (гр I- II)	>0,728	<0,05	<0,001

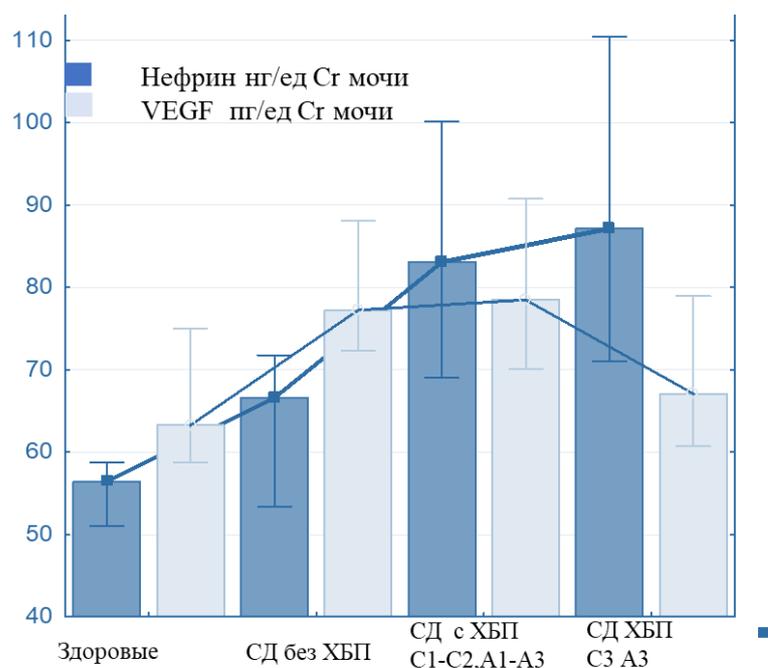


Рисунок 4 - Экскреция с мочой нефрина и VEGF у пациентов с сахарным диабетом на разных стадиях поражения почек

В подтверждение активации локально-почечных механизмов фиброгенеза при СД мы выявили у данных больных увеличение экскреции с мочой профиброгенного фактора роста TGF- β 1 и компонента экстрацеллюлярного матрикса - коллагена IV типа (Таблица 7), коррелирующее с уровнем HbA1c% ($r=0,34$ $p<0,01$ – для TGF- β 1; $r=0,36$ $p=0,001$ – для коллагена) и длительностью СД ($r=0,28$ $p<0,01$ - для коллагена). С показателем экскреции TGF- β 1 у больных СД, независимо от его типа, коррелировал также уровень систолического АД ($r=0,32$ $p<0,01$), что в целом указывает на многофакторность механизмов фиброгенеза в почке при СД.

У больных СД с ХБП уровни в моче TGF- β 1 и коллагена IV типа были достоверно выше, чем в подгруппе СД без поражения почек (Таблица 7), и коррелировали с выраженностью проявлений ХБП. Так, нами установлены прямые статистически значимые взаимосвязи между мочевым уровнем TGF- β 1 и выраженностью ПУ ($r=0,45$ $p<0,001$), между показателями экскреции TGF- β 1, коллагена и уровнем сывороточного креатинина ($r=0,37$ $p<0,01$ и $r=0,54$ $p<0,01$ соответственно).

Нами выявлены достоверные связи мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции с маркерами фиброангиогенеза (Таблица 8), что, с одной стороны, подтверждает роль повреждения подоцитов в цепи патогенетических событий от нарушения проницаемости гломерулярного фильтра к гломерулосклерозу при СД, с другой стороны, обосновывает использование данных мочевых тестов для оценки местных молекулярно - клеточных реакций в почке.

Таблица 8 - Корреляции между мочевыми биомаркерами подоцитарной дисфункции и факторами фиброангиогенеза у пациентов с сахарным диабетом

Маркеры подоцитарной дисфункции	Маркеры фиброангиогенеза		
	TGF- β	Коллаген IV типа	VEGF
Нефрин	r=0,48 p<0,001	r=0,58 p<0,001	r=0,35p<0,01
Подоцин	r=0,34 p<0,01	r=0,48 p<0,001	P>0,05
Миндин	r=0,37 p<0,001	r=0,60 p<0,001	r=0,45 p<0,001
БТШ-27	r=0,34 p<0,01	r=0,63 p<0,001	r=0,67 p<0,001

Оценка информативности исследуемых биомаркеров для диагностики поражения почек при сахарном диабете

С целью оценки информативности исследуемых мочевых биомаркеров для диагностики поражения почек при диабете мы провели однофакторный логистический регрессионный анализ (Таблица 9). При выборе наиболее значимых и репрезентативных маркеров для явного поражения почек при СД мы учитывали не только величину коэффициента регрессии (B), достоверность (p), но и разброс показателей в 95 % доверительном интервале, что позволило нам выделить среди всех показателей в моче уровень нефрина и коллагена.

Таблица 9 - Результаты однофакторного регрессионного анализа исследуемых мочевых биомаркеров

Показатель в моче	B	Значимость, p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
Нефрин	0,920	<0,001	2,51	1,59-3,95
Коллаген	0,711	<0,001	2,16	1,06-1,27
БТШ-27	2,72	<0,001	15,27	2,9-79,20
Подоцин	0,386	0,112	1,47	0,91-2,36
Миндин	2,12	0,008	8,40	1,7-40,80
VEGF	0,042	0,078	1,04	0,99-1,09
TGF- β	2,09	0,0055	8,11	1,85-35,30

Для выбранных наиболее информативных мочевых маркеров - нефрина и коллагена - мы провели определение их пороговых концентраций (оптимальных порогов отсечения), максимально чувствительных и специфичных для выявления поражения почек (Таблица 10). Их устанавливали на основании максимальных значений индекса Юдена – соотношения правдоподобия для положительных и отрицательных результатов. Для нефрина

диагностическая концентрация составила 7,18 нг/ед Сг мочи, для коллагена IV типа - 12,88 нг/ед Сг мочи (Рисунок 6).

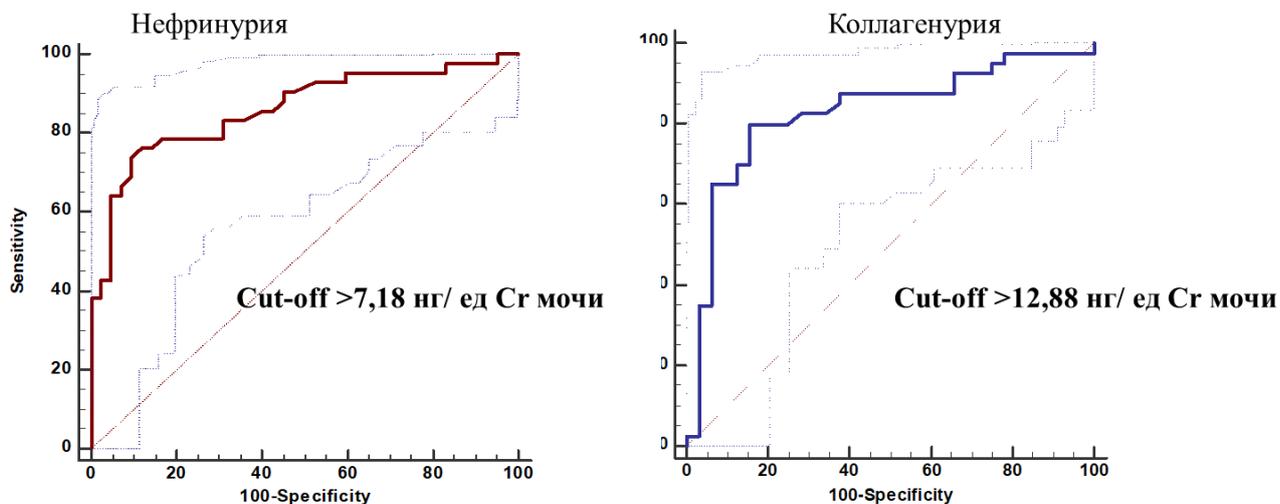


Рисунок 6 - Чувствительность и специфичность показателей нефрина и коллагена в моче для клинически явного поражения почек

Таблица 10 - Диагностически значимые концентрации нефрина и коллагена в моче для диагностики поражения почек у пациентов с СД

Показатель	Cut-off	Чувствительность,%	Специфичность,%	Индекс Юдена
нефрин	>7,18	76,2%	88,1%	0,642
коллаген	>12,88	80,00	84,37	0,643

Мочевые тесты в ранней диагностике поражения почек при сахарном диабете

Диагностически значимый уровень нефрина в моче (>7,18 нг/ед Сг мочи) выявлялся у 75 % больных СД с достоверной ХБП и у 22% больных СД без традиционных признаков поражения почек (нормальный уровень АУ, сохранная функция почек) (Рисунок 7). Диагностически значимый уровень коллагена в моче (>12,88 нг/ед Сг мочи) выявлялся у 85% больных СД с явным поражением почек и у 16% больных СД без него (Рисунок 7). Причем оказалось, что диагностически значимая нефринурия у больных СД без ХБП выявлялась даже при небольшой длительности заболевания (менее 5 лет), тогда как превышающая пороговый уровень коллагенурия выявлялась при более длительном течении диабета. На наш взгляд, эти данные отражают раннее вовлечение подоцитов как ключевого звена развития повышенной АУ/ПУ при СД и активацию механизмов фиброгенеза при более длительном течении болезни.

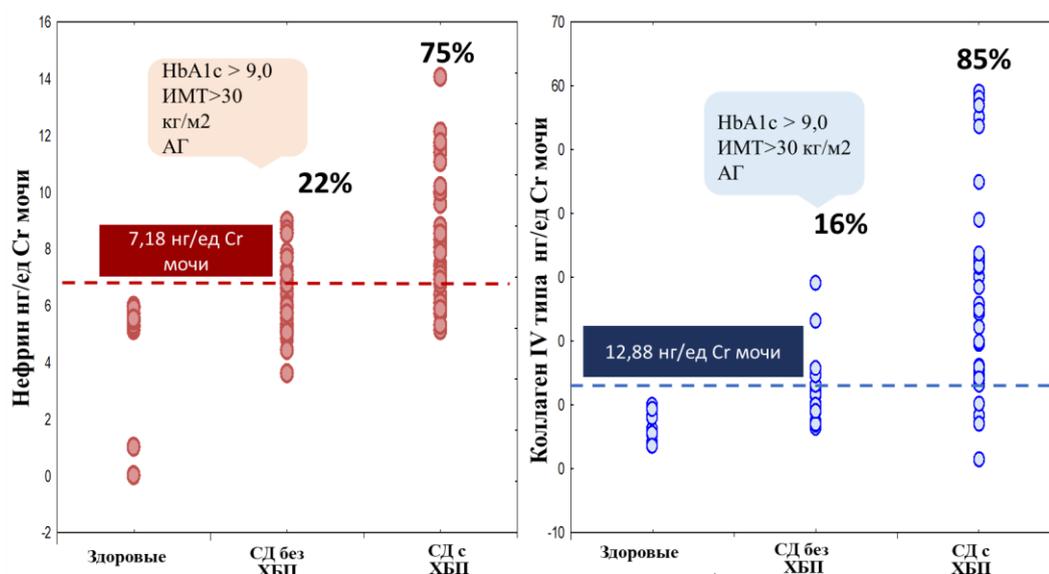


Рисунок 7- Частота выявления диагностически значимого уровня нефрина и коллагена в моче пациентов с сахарным диабетом с традиционными признаками ХБП и без них

Таким образом, примерно у каждого пятого больного СД в отсутствии общепринятых проявлений ХБП выявлялись признаки повреждения ключевых компонентов фильтрационного барьера – подоцитов, и наблюдалась активация локально-почечных процессов фиброгенеза. Использование вышеназванных мочевых биомаркеров позволяет проводить раннюю диагностику поражения почек, когда традиционно используемые диагностические тесты не информативны.

В нашем исследовании среди больных с диагностически значимой нефринурией и коллагенурией оказались пациенты с неудовлетворительным контролем глюкозы крови, наличием таких традиционных факторов риска ХБП, как ожирение (ИМТ более 30 кг/м²), повышенный уровень систолического АД. По нашему мнению, эти данные еще раз подтверждают установленное в эксперименте повреждающее воздействие на подоцит не только гипергликемии и конечных продуктов гликозилирования, но и других ассоциированных с СД факторов - системной и внутриклубочковой гипертензии, оксидативного стресса, адипокинов и т.д.

Прогностическое значение изученных мочевых тестов при сахарном диабете

Для оценки прогностического значения изученных мочевых тестов у 20 случайно отобранных пациентов с СД, участвовавших в нашем исследовании, мы отследили характер течения ХБП в ближайшие 3 года в зависимости от исходно выявляемого уровня нефрина и коллагена в моче.

Неблагоприятным прогнозом считали развитие у пациентов повышенной АУ или ПУ и /или переход ХБП в следующую стадию. Благоприятным прогнозом считали стабильное течение ХБП или уменьшение АУ и ПУ.

Ожидаемо, что среди больных с исходно низкими уровнями нефрина и коллагена в моче и стабильным течением ХБП были пациенты с компенсированным СД. Прогрессирование ХБП отмечалось лишь у одного больного старшей возрастной группы с длительным течением СД (Таблица 12).

Среди пациентов с высокой нефринурией и/или коллагенурией и последующей прогрессией ХБП оказались пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии, не приверженные к лечению СД и АГ, исходно имевшие и сохранявшие в течение 3 лет высокий ИМТ. В тоже время 4 больных с исходно высокими уровнями в моче нефрина и коллагена, которым удалось достичь целевых показателей HbA1c%, АД и липидного спектра, демонстрировали в ближайшие 3 года стабильное течение ХБП (Таблица 12)

Таблица 12 - Анализ течения ХБП и клиническая характеристика обследованных больных СД в зависимости от исходного уровня в моче нефрина и коллагена

Показатель в моче	Течение ХБП в ближайшие 3 года	
	Стабильное	Ухудшение
коллаген > 12,8 нг/ед Сг мочи нефрин > 7,18 нг/ ед Сг мочи	n=4 Достижение целевых показателей HbA1c%, липидного обмена, АД	n=7 Исходно высокий ИМТ, недостижение целевых показателей HbA1c%, АД
коллаген > 12,8 нг/ед Сг мочи нефрин > 7,18 нг/ ед Сг мочи	n=8 Достижение целевых показателей HbA1c, липидного обмена, АД	n=1 Длительность СД более 25 лет

Для оценки того, насколько наличие неблагоприятного исхода ХБП связано с присутствием в наблюдаемой группе больных СД определенного фактора (высокий уровень нефрина и коллагена в моче), мы произвели расчет отношения шансов. Анализ показал, что шанс развития в ближайшие 3 года повышенной АУ или ПУ и /или перехода ХБП в следующую стадию был достоверно в 14 раз выше у больных СД с исходно высокими уровнями в моче нефрина (более 7,18 нг/ед Сг мочи) и коллагена (более 12,88 нг/ ед Сг мочи) (ОШ=14, 95% ДИ 1,25-156,62, p=0,032) (Рисунок 8, Таблица 13).

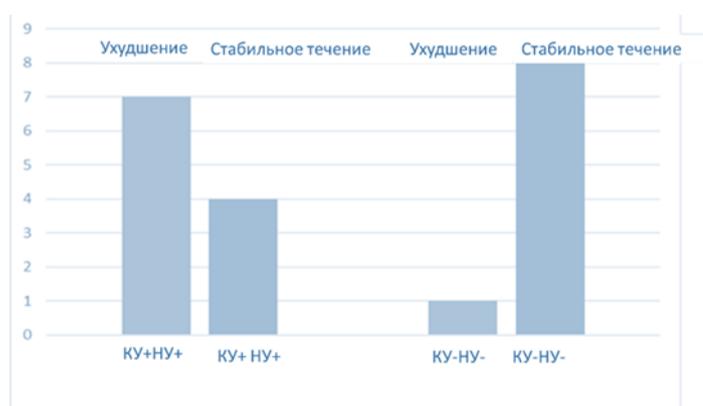


Рисунок 8 - Риск ускоренного развития поражения почек при диабете у пациентов с положительной нефринурией и коллагенурией

Таблица 13 - Отношение шансов ускоренного развития поражения почек при диабете у больных с положительной нефринурией и коллагенурией

Оценка риска			
ОШ	95% доверительный интервал		достоверность
	Н	В	p
14,0	1,252	156,610	0,0322

Это является дополнительным аргументом в пользу современной стратегии ведения больных СД, основанной на многофакторном управлении болезнью, ранней интенсификации сахароснижающей терапии с предпочтительным назначением препаратов с дополнительными нефропротективными эффектами с целью снижения риска развития и прогрессирования ХБП.

Диагностически значимая нефринурия (более 7,18 нг/ед Сг мочи) у больных СД без ХБП выявлялась даже при небольшой длительности заболевания, тогда как превышающая пороговый уровень коллагенурия (более 12,88 нг/ед Сг мочи) выявлялась только при течении диабета более 5 лет (Рисунок 9). На наш взгляд, эти данные отражают раннее вовлечение подоцитов как ключевого звена развития АУ/ПУ при СД и активацию механизмов фиброгенеза при более длительном течении болезни.

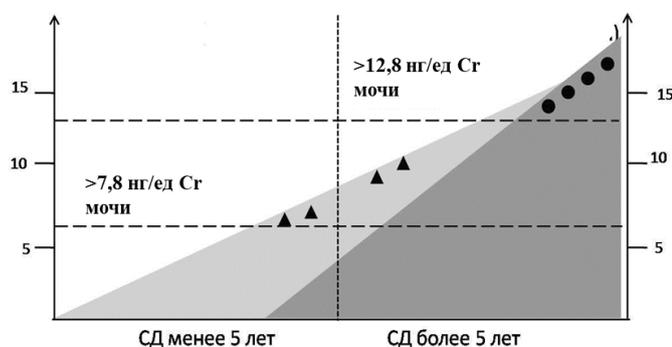


Рисунок 9 - Выявление положительной нефринурии и коллагенурии у пациентов без традиционных маркеров ХБП в зависимости от длительности СД

ВЫВОДЫ

1. У больных СД, независимо от его типа, выявляется повышенная экскреция с мочой комплекса биомаркёров, отражающих повреждение подоцитов (нефрина, подоцина, миндина, белка теплового шока 27). Выраженность этих изменений прямо взаимосвязана с уровнем гликемии (HbA1c%), длительностью сахарного диабета, тяжестью и длительностью артериальной гипертонии. У больных СД с поражением почек уровни в моче маркеров подоцитарного повреждения выше, чем у пациентов без ХБП, и коррелируют с выраженностью альбуминурии/протеинурии и дисфункции почек.

2. Наряду с изменением функции подоцитов у больных СД отмечается активация механизмов фиброангиогенеза в почке, характеризующаяся повышенной экскрецией с мочой TGF- β 1, коллагена IV типа и VEGF. Уровень TGF- β 1 и коллагена IV типа в моче больных СД увеличивается по мере роста выраженности АУ/ПУ и сывороточного креатинина, тогда как экскреция с мочой антиапоптотического VEGF снижается по мере ухудшения функции почек, что наряду с высокой персистирующей нефринурией свидетельствует о прогрессирующем подоцитарном повреждении.

3. Из спектра изученных мочевых биомаркеров наиболее информативными для выявления поражения почек являются нефрин (специфичность – 88,1%, чувствительность – 76,2% , AUC=0,642) и коллаген IV типа (специфичность – 84,37 %, чувствительность – 89%, AUC=0,643). Пороговыми диагностическими значениями (отражающими достоверное поражение почек) являются уровни в моче нефрина - выше 7,18 нг/ ед Сг мочи, коллагена IV типа - выше 12,88 нг/ ед Сг мочи.

4. У больных СД в отсутствии традиционных признаков ХБП диагностически значимые концентрации нефрина выявляются в 22% случаев, а коллагена - в 16,6%, причем высокая нефринурия - даже при небольшой длительности заболевания, тогда как повышенная коллагенурия, как правило, при длительном течении диабета. К группе риска раннего поражения почек при СД относятся больные с неудовлетворительным контролем гликемии, ожирением, артериальной гипертензией.

5. У пациентов с персистирующим высоким уровнем в моче нефрина (более 7,18 нг/ ед Сг мочи) в комбинации с коллагеном (более 12,88 нг/ ед Сг мочи) риск неблагоприятного исхода ХБП в ближайшие 3 года (нарастание альбуминурии/протеинурии и/или перехода ХБП в следующую стадию) в 14 раз выше, чем у пациентов с низкими показателями нефрина и коллагена в моче, что указывает на необходимость интенсификации лечения СД и строгой модификации факторов риска ХБП в этой группе пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с СД 1 и 2 типа для раннего выявления поражения почек помимо оценки традиционных маркеров ХБП рекомендовано с момента установления диагноза определение уровня экскреции с мочой нефрина и коллагена IV типа, целесообразен их ежегодный контроль для оценки риска прогрессирующего течения ХБП. Проведение данных тестов особенно показано пациентам с неудовлетворительным контролем гликемии и артериальной гипертензии, ожирением.

2. Выявление у пациентов с СД без традиционных признаков ХБП нефринурии более 7,18 нг/ ед Сг мочи или коллагенурии более 12,88 нг/ ед Сг мочи указывает на формирующееся поражение почек, характеризующееся нарушением функции подоцитов и

активацией в почке механизмов фиброгенеза. Выявление данного уровня мочевых биомаркеров диктует необходимость более строгого контроля гликемии, выявления и устранения дополнительных факторов риска ХБП.

3. Персистирование у больных СД неблагоприятного спектра мочевых биомаркеров (нефринурии более 7,18 нг/ед Сг мочи в сочетании с коллагенурией более 12,88 нг/ ед Сг мочи) является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на высокий риск развития в ближайшие 3 года повышенной альбуминурии/ стойкой протеинурии и/или перехода ХБП в следующую стадию. Пациентам группы риска показана ранняя интенсификация сахароснижающей и нефропротективной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., **Щукина А.А.** Повреждение подоцитов при сахарном диабете. **Сахарный диабет**. 2014; 17 (3):39-50 DOI: 10.14341/DM2014339-50 [**Scopus, Web of Science**] (обзорная статья)
2. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., **Щукина А.А.** Диабетическая нефропатия - фокус на повреждение подоцитов. **Нефрология**. 2015;19 (2):33-40
3. **Щукина А.А.**, Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Викулова О.К., Зураева З.Т. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. **Терапевтический архив** (архив до 2018г.), 2015;87(10):62-66. Doi: 10.17116/terarkh2015871062-66 [**Scopus, Web of Science**]
4. **A. Schukina**¹, I. Bobkova, M. Shestakova, O. Vikulova, Z. Zuraeva and O. Mikhaleva. Significance of urinary markers of podocytes damage in patients with diabetes mellitus (dm). *Nephrology Dialysis Transplantation*. May 2016;31(suppl_1):i483-i483 DOI:10.1093/ndt/gfw193.05
5. Бобкова И.Н., **Щукина А.А.**, Шестакова М.В. Клиническое значение определения экскреции с мочой нефрина и подоцина у больных сахарным диабетом. **Клиническая фармакология и терапия**. 2017;(5)
6. Бобкова И.Н., **Щукина А.А.**, Шестакова М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. **Нефрология**. 2017;21(2):33-40
7. Bobkova I, Chebotareva N, **Schukina A**, Kamyshova E, Bobrova L New Insights into the Molecular Mechanisms of Podocytes Injury in Diabetes. *J Clin Exp Nephrol* Vol.3 No.3: 17. (Онлайн 2018) DOI: 10.21767/2472-5056.100068
8. **Щукина А.А.**, Бобкова И.Н., Боброва Л.А., Шестакова М.В. Определение биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброгенеза в моче больных сахарным диабетом. **Нефрология** 2019; 23(приложение 1): 87 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия
АУ - альбуминурия
БМК – базальная мембрана клубочка
БТШ-27 - белок теплового шока-27
ДАД- диастолическое артериальное давление
ДН - диабетическая нефропатия
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМТ - индекс массы тела
ИФА - иммуноферментный анализ
КБ - капсула Боумена-Шумлянского
КУ - коллагенурия
ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
МНУ - миндинурия
НОНР - научное общество нефрологов России
НУ - нефринурия
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ПДУ - подоцинурия
ПУ – протеинурия
рСКФ- расчетная СКФ
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ - скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ТГ- триглицериды
ТПН - терминальная почечная недостаточность
УКБ- университетская клиническая больница
ХБП - хроническая болезнь почек
ХПН - хроническая почечная недостаточность
ХС - общий холестерин
СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)- эпидемиологическая формула для расчета скорости клубочковой фильтрации
ЕРА-ЕDТА - Европейская ассоциация нефрологов и Европейская ассоциации диализа и трансплантации
HbA1c – гликированный гемоглобин
NУНА-Национальная классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов
TGF-β1 - трансформирующий фактор роста β1
VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста