УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК [616.12+616.61]:616.379-008.64-036-085(043.5)

**ВАСИЛЬКОВА**
**Ольга Николаевна**

# РЕНОКАРДИАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: КОНЦЕПЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2025

Научная работа выполнена в учреждениях образования «Белорусский государственный медицинский университет» и «Гомельский государственный медицинский университет»

| | |
|---|---|
| **Научный консультант:** | **Мохорт Татьяна Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» |
| **Официальные оппоненты:** | **Солнцева Анжелика Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»<br>**Данилова Лариса Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии Института повышения квалификации врачей и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»<br>**Снежицкий Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» |
| **Оппонирующая организация:** | Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» |

Защита состоится 21 мая 2025 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон +375 17 302-16-21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ апреля 2025 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.10,
кандидат медицинских наук, доцент Е. И. Шишко

# ВВЕДЕНИЕ

Проблема ренокардиальных взаимоотношений – одна из ключевых в диабетологии, что обусловлено устойчивым ростом количества пациентов с коморбидными ренальными и кардиоваскулярными поражениями. Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в свою очередь являются независимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) [Reiss A. B. et al., 2018; Vallianou N. G. et al., 2019; Malhotra R. et al., 2021; Yamada S. et al., 2023]. Анализ базы данных NHANES выявил, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) распространенность ХБП при наличии повышенных значений артериального давления (АД) составляет 43%, что в 7 раз превышает значения у лиц без СД [Li F. et al., 2023]. При этом увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности наблюдается даже при умеренном снижении функции почек и особенно выражено у пациентов с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией [Schefold J. C. et al., 2016; Collins A. J. et al., 2017; Schuett K. et al., 2023]. ССЗ являются причиной смерти более половины пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, поэтому ХБП считают эквивалентом ССЗ [Ahmadmehrabi S. et al., 2018; Cozzolino M. et al., 2018]. Большое количество неблагоприятных исходов приводит к инвалидизации и ограничению трудоспособности пациентов, что влечет значительные финансовые затраты систем здравоохранения и социального обеспечения. Как правило, сочетание поражения почек и сердечно-сосудистой системы (ССС) требует назначения более сложной комплексной терапии. Возможность ранней диагностики и профилактики сочетанной ренокардиальной патологии (кардиоренальный синдром (КРС)) и СД, решение ряда социальных проблем и поиск путей снижения расходов, связанных с реабилитацией пациентов данной категории, подчеркивают актуальность и необходимость изучения данной проблемы.

Актуальность изучения региональных особенностей распространенности ХБП, хронической сердечной недостаточности (ХСН) при СД обусловлена имеющимися отличиями распространенности составляющих КРС при СД в разных странах. Спорными являются структурно-геометрические характеристики сердца, что обусловлено наличием пяти типов КРС и их динамикой при прогрессии ХБП [Di Lullo L. et al., 2017; Bishop N. C. et al., 2023]. Раннее обнаружение и лечение патологии почек замедляет или предотвращает развитие терминальной

ХБП, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но рутинно используемая оценка СКФ по клиренсу креатинина в ряде случаев имеет ограничения [Inker L. A. et al., 2021; Chen S. et al., 2022]. Неточности возникают при оценке СКФ по клиренсу креатинина у пациентов острым повреждением почек, с высоким уровнем развития мышечной массы и сниженным уровнем мышечной массы (пациенты с ампутированными конечностями, с тяжелыми миодистрофическими синдромами). В качестве альтернативного маркера рассматривается цистатин С, однако его роль в прогнозе КРС при СД неоднозначна и требует дальнейшего изучения [Elsayed M. S. et al., 2019; Swolinsky J. S. et al., 2021].

С целью выявления новых подходов к диагностике повреждения миокарда и почек у пациентов с СД при бесспорном понимании роли традиционных маркеров необходимо изучение новых биомаркеров, вклад которых в настоящее время является спорным. Неоднозначны данные по вкладу генетической составляющей в развитие ренокардиальных взаимоотношений при СД 1 и 2 типов.

Для определения групп повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД необходимо различать факторы влияния на патологический процесс и их взаимосвязь [Birkeland K. I. et al., 2020]. Однако до настоящего времени отсутствуют четко определенные методы оценки риска прогрессирования ренокардиальной дисфункции и модели прогнозирования риска развития ХСН при СД и ХБП. Несмотря на большое количество опубликованных в последние годы исследований, посвященных изучению влияния ХБП на прогноз ХСН, влияние функционального состояния почек на клинические особенности ССЗ при СД остается не изученным в полной мере [Savira F. et al., 2020].

Функциональное состояние почек учитывается при выборе тактики медикаментозной глюкозоснижающей терапии [Arnouts P. et al., 2014; Shanmugasundaram M. et al., 2021], поэтому оценка влияния современных гипогликемизирующих препаратов на уровни потенциальных маркеров прогрессии ренокардиальных взаимоотношений представляет научный интерес.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Связь работы с научными программами (проектами) и темами

Работа выполнена в рамках задания «Разработка и внедрение в практическое здравоохранение Гомельской области системы профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом на разных стадиях диабетической нефропатии» (сроки

выполнения: 2013–2015 годы, № государственной регистрации 20140 от 17.05.2013) и научно-исследовательской работы Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Поиск новых маркеров эффективности нефропротекции при сахарном диабете 2 типа» (сроки выполнения: 2017–2019 годы, № государственной регистрации М17РМ-113 от 01.06.2017).

Тема диссертационного исследования соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь и приоритетному профилактическому направлению социально значимых заболеваний у лиц трудоспособного возраста, определенному Национальными программами демографической безопасности Республики Беларусь на 2016–2020, 2021–2025 годы.

**Цель, задачи, объект и предмет исследования**

**Цель исследования:** разработать методы стратификации ренокардиальных нарушений при сахарном диабете и хронической болезни почек на основании изучения механизмов формирования дисфункции эндотелия сосудов, структурно-функциональных изменений миокарда, метаболических и генетических факторов для повышения эффективности оказания медицинской помощи при сахарном диабете.

**Задачи исследования:**

1. Провести оценку ренокардиальных взаимодействий с изучением особенностей структурно-геометрических изменений сердца и атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с СД в зависимости от стадии ХБП.

2. Оценить клиническую значимость цистатина С в прогнозировании ренокардиальных нарушений у пациентов с СД.

3. На основании изучения содержания цитокинов (TNF-α, IL-6, RANTES, MIG), факторов роста (VEGF-A, FGF-23) в сыворотке крови пациентов с СД и анализа их диагностической значимости предложить новые биомаркеры для оценки нарушений ренокардиальных взаимодействий.

4. Выделить ранние маркеры, отражающие выраженность диабетической нефропатии (ДН), на основании изучения подоцина, молекулы повреждения почек 1 (KIM-1), липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), в моче пациентов с СД.

5. По результатам оценки генетических маркеров (пять полиморфных маркеров потенциальных генов – кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): C(-344)T гена CYP11B2, I/D гена ACE, G1883A гена REN, C1166A гена AGTR1, C3123A гена AGTR2) определить

наиболее вероятные ассоциации для прогрессирования ренокардиальных дисфункций.

6. Разработать модель прогнозирования риска развития сердечной недостаточность (СН) на основании выделения клинико-функциональных и лабораторных маркеров для стратификации групп повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД.

7. Провести анализ влияния ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) на уровни цитокинов (TNF-α, IL-6, RANTES), факторов роста (VEGF-A, FGF-23) в биологических средах, а также ранних маркеров повреждения почек (подоцина и KIM-1) у пациентов с СД 2 типа для обоснования оптимизации терапии.

**Объект исследования:** 449 пациентов с СД (126 мужчин, 323 женщины), в том числе 133 – с СД 1 типа (60 мужчин, 73 женщины) и 316 – с СД 2 типа (67 мужчин, 249 женщин), 65 человек группы сравнения.

**Предмет исследования:** показатели углеводного обмена; маркеры функции почек; маркеры прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 1 и с СД 2 типа и ХБП.

**Научная новизна**

В ходе исследования существенно расширены представления о патогенезе ренокардиальных нарушений у пациентов с СД на основе изучения ранних предикторов кардиальной и почечной патологии.

Получены новые данные о распространенности ренокардиальных нарушений у пациентов с СД и выявлены отличия, характерные для СД 1 и 2 типов.

Впервые показано, что полиморфный вариант TT гена CYP11B2 ассоциирован с высоким риском развития ХСН, ХБП, субклинического атеросклероза при СД 2 типа.

Получены новые данные о роли цистатина С в диагностике начинающейся ДН при СД 2 типа.

Впервые проведен комплексный сравнительный анализ показателей, обеспечивающих регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий при СД: вычислены оптимальные значения для FGF-23 и IL-6 на основании максимальной чувствительности и специфичности, ассоциирующиеся с риском развития и прогрессирования сочетанной патологии почек и сердца.

Выполнена комплексная оценка показателей, регулирующих почечную и кардиальную функции, у пациентов с СД с различными стадиями ХБП и оценена их роль в развитии ренокардиального синдрома.

Определена роль подоцина и цистатина С в качестве маркеров ДН.

Впервые продемонстрированы нефропротективные свойства вилдаглиптина, выраженные в снижении маркера клубочкового повреждения – подоцина.

Разработан алгоритм диагностики, оценки прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений при СД [3–А; 49–А].

Разработан подход к оптимальному применению методов диагностики, лечения и медицинской профилактики, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни пациентов.

**Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с СД при снижении функции почек повышен риск развития мультифокального атеросклеротического поражения сосудов и прогрессирования структурно-геометрического ремоделирования миокарда, что является значимым фактором прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии. У пациентов с СД чаще диагностируется гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (57,7%) по сравнению с пациентами без СД (35,4%), при этом частота ее выявления возрастает с ранних стадий ХБП (при ХБП 3 – 79,1%) и достигает 100% при ХБП 5. Среди вариантов структурного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) преобладает вариант концентрического. Снижение СКФ сопровождается увеличением уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) и предсердного натрийуретического пептида (NTproBNP) и частоты встречаемости СН с достижением максимального уровня при ХБП 5 (97,6%).

2. Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови у пациентов с СД является предиктором развития сердечно-сосудистой патологии и преклинической ренальной дисфункции. Разработанный алгоритм прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, основанный на выделении клинико-функциональных (индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина комплекс интима-медиа (КИМ)) и лабораторных (BNP и NTproBNP) маркеров, позволяет определять группы высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД для ранней диагностики и терапии.

3. Установлена связь между повышением уровней провоспалительных цитокинов и маркеров фиброгенеза (VEGF-A, FGF-23, RANTES, TNF-α, IL-6, MIG, CRP) и риском развития и прогрессирования сочетанной патологии почек и сердца при СД, а также определена ключевая роль IL-6 и FGF-23. Доказано повышение риска прогрессирования СН при уровне IL-6 ≥3,1 мг/мл и FGF-23 ≥0,9 пкмоль/л и риска снижения СКФ при уровне IL-6 ≥2,6 мг/мл и FGF-23 ≥0,9 пкмоль/л.

4. У пациентов с СД выявляются патологические уровни гломерулярных и тубулоинтерстициальных биомаркеров на ранних стадиях ХБП: повышение мочевой экскреции подоцина и сывороточного уровня цистатина С, которые коррелируют со степенью выраженности ДН, определенной стандартными диагностическими тестами – соотношение альбумин/креатинин (А/К) и расчетная скорость клубочковой фильтрации по креатинину ($рСКФ_{CKD\text{-}EPI}$).

5. Риск сочетанного развития ССЗ и ХБП у пациентов с СД ассоциирован с носительством аллеля Т и генотипа ТТ/СТ полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2, что указывает на участие генетических факторов, кодирующих процессы воспаления и атеросклероза, в патогенезе ренокардиальных нарушений.

6. На основании оценки механизмов формирования сочетанного ренокардиального поражения и выделения наиболее значимых маркеров (цистатина С, С-реактивного белка (CRP), гомоцистеина, IL-6, А/К) предложен метод прогнозирования вероятности развития СН у пациентов с СД 2 типа.

7. Адъювантное использование иНКТГ-2 (эмпаглифлозина) у пациентов с СД 2 типа в течение 6 месяцев ассоциировано со снижением экскреции маркера тубулоинтерстициального повреждения KIM-1, регрессией ИММЛЖ и уменьшением концентрации NTproBNP, являющегося маркером прогрессии СН, а иДПП-4 (вилдаглиптина) приводит к снижению экскреции маркера клубочкового повреждения подоцина.

**Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором на основании патентно-информационного поиска обозначена проблема, определена идея, сформулированы гипотезы, поставлены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проведены отбор пациентов, анкетирование и осмотр, сформированы группы исследования. Соискателем выполнены статистическая обработка и анализ полученных результатов, формулировка выводов, разработка практических рекомендаций, написаны главы диссертации. Основные результаты диссертации представлены в научных публикациях, посвященных кардиоренальным взаимоотношениям пациентов с СД [1–А–48–А] (личный вклад – 85%). Особенности диагностики ДН и развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП у пациентов с СД отражены в утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкциях по применению «Метод диагностики диабетической нефропатии» (регистрационный № 020-0321 от 21.05.2021), «Метод

прогнозирования вероятности развития сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» (регистрационный № 039-0522 от 23.12.2023), «Алгоритм диагностики, оценки прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете» (регистрационный № 143-1114 от 20.01.2015) и в патенте «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у пациента с сахарным диабетом» (регистрационный № 21239, МПК7 A61B10/00, G01N 33/50, № a20150311 от 08.06.2015) [49–А–51–А] (вклад диссертанта – 83%).

**Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, Россия, 2013, 2015); конгрессе международной федерации диабета (Мельбурн, Австралия, 2013; Ванкувер, Канада, 2015); конгрессе Европейской ассоциации по гипертензии (2015, 2018, 2022, 2023); Европейском эндокринологическом конгрессе (2015, 2019, 2020, 2022); конгрессе Европейского общества атеросклероза (2015, 2016, 2022, 2023); международном симпозиуме «Иммуномодуляция кардиоренальной функции» (Шеньчжень, Китай, 2015); 9-м международном конгрессе ассоциации по изучению гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (Тель-Авив, Израиль, 2016; Сиэттл, США, 2018); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Белорусский эндокринологический форум: современные лечебно-диагностические технологии в клинической практике» (п. Лесной, Беларусь, 2019); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы» (Минск, Беларусь, 2023).

По результатам исследования разработаны автором и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь три инструкции по применению; соискателем получен патент на изобретение, выданный Национальным центром интеллектуальной собственности.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения Республики Беларусь – 21 акт внедрения, в образовательную деятельность – 7 актов внедрения.

**Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликованы 52 научные работы, в том числе 1 монография объемом 10,46 авторского листа; 23 статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (8,59 авторского листа), 9 из которых – в зарубежных журналах; 24 тезиса докладов на международных и республиканских конференциях, 3 инструкции по применению, 1 патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на русском языке на 344 страницах компьютерного текста, состоит из перечня условных сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, шести глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, библиографического списка (416 источников), списка публикаций соискателя ученой степени (52 источника), приложений. В диссертации содержится 173 таблицы и 91 рисунок (94 страницы).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы и методы исследования

Научная работа выполнена на кафедре эндокринологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» и на кафедре внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», клинической базой которого является ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»). Исследование проводилось после рассмотрения и одобрения этическим комитетом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» и получения информированного согласия пациентов. Обследованы 499 пациентов с СД (126 мужчин, 323 женщины): с СД 1 типа – 133 (60 мужчин, 73 женщины), с СД 2 типа – 316 (67 мужчин, 249 женщин) в возрасте от 25 до 80 лет, которые составили основную исследуемую группу. В группу сравнения (n=65) включены пациенты без нарушений углеводного обмена из числа добровольцев, сопоставимые по возрасту и полу с участниками основной группы.

Исследование включало три основных этапа:

**1-й этап** – одномоментное поперечное исследование с целью изучения патогенетических механизмов формирования и прогрессии ренокардиальных взаимоотношений, включающее несколько блоков:

- блок 1: общеклиническое обследование с оценкой показателей почечной функции;

● блок 2: лабораторная оценка маркеров повреждения почек, формирования дисфункции эндотелия сосудов, цитокинов и других метаболических параметров;

● блок 3: инструментальное исследование состояния ССС;

● блок 4: молекулярно-генетический анализ.

**2-й этап** – 24-недельное проспективное обсервационное исследование с целью изучения влияния терапии иДПП-4 (вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут) и иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сут) на динамику уровней цитокинов (TNF-α, IL-6, RANTES, MIG), факторов роста (VEGF-A, FGF-23) в сыворотке крови, а также ранних маркеров повреждения почек (подоцина и KIM-1, NGAL) в моче пациентов с СД 2 типа и ранними стадиями ДН при добавлении к терапии «гликлазид+метформин» для выделения клинико-патофизиологических паттернов ДН, характеризующихся различной чувствительностью к препаратам с нефропротективными свойствами.

**3-й этап** – разработка методов стратификации ренокардиальных нарушений при СД и ХБП.

Все включенные в исследование пациенты проходили клиническое обследование в соответствии с действующими протоколами диагностики и лечения СД и ХБП. Для оценки жалоб, клинических симптомов использована разработанная индивидуальная регистрационная карта, которая включала данные опроса, осмотра и результаты лабораторного и инструментального исследования. Биохимическое исследование крови проводили иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Architect C8000 (США). Расчет СКФ выполнялся по стандартной формуле CKD-EPI. Экскрецию альбумина с мочой, соотношение А/К определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе Beckman Coulter (США). NTproBNP и BNP определяли на автоматическом лабораторном анализаторе ABBOTT Architect i2000SR (США) с использованием оригинальных тест-систем. Интерлейкин-6 определяли на автоматическом лабораторном анализаторе Cobas 6000 (Швейцария) для иммунологических и фотометрических тестов Roche Diagnostics (Германия) с использованием оригинальных тест-систем. Анализ плазменных и мочевых биомаркеров проводился методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем: FGF-23 (C-Terminal) (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия), TNF-α (Human TNF alpha Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), MIG (Human MIG Instant ELISA, eBioscience, Австрия), VEGF-A (Human VEGF-A Platinum ELISA,

eBioscience, Австрия), RANTES (Human RANTES Instant ELISA, eBioscience, Австрия), KIM-1 в моче (human) Elisa Kit (Enzo Life Sciences (ELS) AG, Швейцария), подоцин в моче (Cloud-Clone Corp., США).

Генотипирование по изучаемым полиморфным локусам проводили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов аллель-специфичными праймерами, синтезированными «Праймтех» (Беларусь). Изучались полиморфизмы C(-344)T полиморфизма гена CYP11B2, I/D гена ACE, G1883A гена REN, A1166C гена AGTR1 и C3123A гена AGTR2.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате VIVID 9 (General Electric Medical Systems) (США) с цветным картированием на тканевом и энергетическом режимах.

С целью оценки состояния сосудистого русла выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов нижних конечностей и брахиоцефальных артерий на аппарате VIVID 9.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета smSTATA 14.2 for Mac (Revision 29 Jan 2018) и программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия) в соответствии с требованиями концепции доказательной медицины. Применяли методы описательной статистики, достоверность различий средних величин оценивалась с помощью соответствующих параметрических и непараметрических тестов. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями определялись с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Оценку корреляционной зависимости проводили путем построения корреляционной сети с помощью программы Cytoscape 3.5.1 (США) и приложения к программе Metscape 3.1.3 с установлением порогов коэффициента корреляции >0,7 и >0,3.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось методом логистической регрессии с использованием коэффициента $R^2$ Найджелкерка. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводилось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с применением критерия Данна с поправкой Холма. Диагностическая точность биомаркеров оценивалась посредством анализа характеристических кривых (ROC-анализ).

## Результаты собственных исследований

### Особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с СД в зависимости от стадии ХБП

Высокий риск развития ССЗ при ХБП обусловлен сочетанным действием традиционных и обусловленных уремией, нетрадиционных, факторов. В первую очередь это раннее развитие ГЛЖ и ремоделирование ЛЖ. Установлено, что у пациентов с СД чаще выявляется ГЛЖ (57,7%) по сравнению с пациентами без СД (35,4%), при этом частота выявления начинает значимо возрастать на ранних стадиях ХБП (при ХБП 3 – 79,1%) и достигает 100% при ХБП 5.

Процессы структурно-геометрического ремоделирования сердца в группе пациентов с СД выявлены у 67,4%, в том числе концентрическая ГЛЖ – у 134 (29,8%), концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 44 (9,8%), эксцентрическая ГЛЖ – у 125 (27,8%) пациентов, у 146 (32,5%) обследованных – нормальная геометрия ЛЖ.

Между группами пациентов с СД 1 типа и с СД 2 типа обнаружены существенные расхождения в характере ремоделирования ЛЖ. У пациентов с СД 1 типа выявлены следующие варианты структурно-геометрического ремоделирования сердца: концентрическая ГЛЖ – у 19 (25%), концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 19 (14%), эксцентрическая ГЛЖ – у 26 (19,5%) пациентов, у 63 (47%) – нормальная геометрия ЛЖ. В группе пациентов с СД 2 типа нормальный тип геометрии отмечен у 78 (24,7%) пациентов, эксцентрическая гипертрофия – 32,6% (n=103), другие виды – концентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ – зарегистрированы в 34,8% (n=110) и в 7,9% (n=25) случаев.

При выделении групп пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП тенденция к увеличению частоты концентрической ГЛЖ возрастала с 20% при ХБП 1 до 79,5% при ХБП 5. При СД 1 типа концентрическая гипертрофия также была диагностирована у большинства пациентов (66,7%) с ХБП 5, притом что на начальных стадиях ХБП распространенность составляла от 12 до 18,5%.

Множественный линейный регрессионный анализ продемонстрировал независимое от участия других факторов влияние на величину ИММЛЖ при СД 1 типа креатина (B=0,134, p<0,001), при СД 2 типа – креатинина (B=0,101, p<0,001) и цистатина С (B=8,178, p=0,007), что подтверждает их самостоятельное патогенетическое значение и позволяет определить креатинин в качестве общего маркера увеличения ИММЛЖ при СД 1 типа и СД 2 типа, а цистатин С как маркер при СД 2 типа.

Уровни НУП в зависимости от стадии ХБП у пациентов с СД 1 и 2 типа

При оценке распространенности ХСН отмечено возрастание уровней BNP (23,45 (15,72–27,80) пг/мл при ХБП 1 и 346,95 (255,03–462,20) пг/мл при ХБП 5) и NTproBNP (78,60 (54,23–112,30) нг/л при ХБП 1 и 738,75 (593,20–966,95) нг/л при ХБП 5) (p=0,0001) при снижении СКФ, при этом частота встречаемости ХСН-сФВ в целом у пациентов с СД составила 39,9% с максимальной частотой при ХБП 5 (97,6%).

Анализ результатов исследований у пациентов с СД 1 типа и с СД 2 типа выявил существенные различия в уровнях BNP и NTproBNP в зависимости от стадии ХБП с минимальными значениями при ХБП 1 и максимальными – при ХБП 5 (p<0,001, p<0,001 соответственно) (рисунки 1, 2).

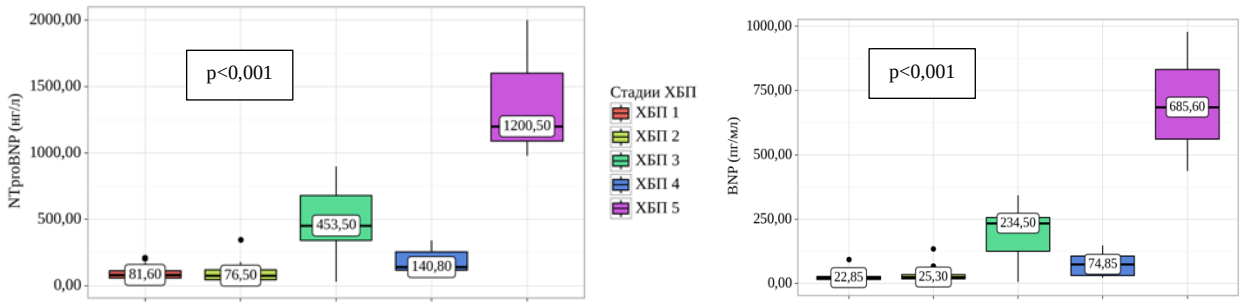


**Рисунок 1 – Уровни NTproBNP и BNP у пациентов с СД 1 типа в зависимости от стадии ХБП**

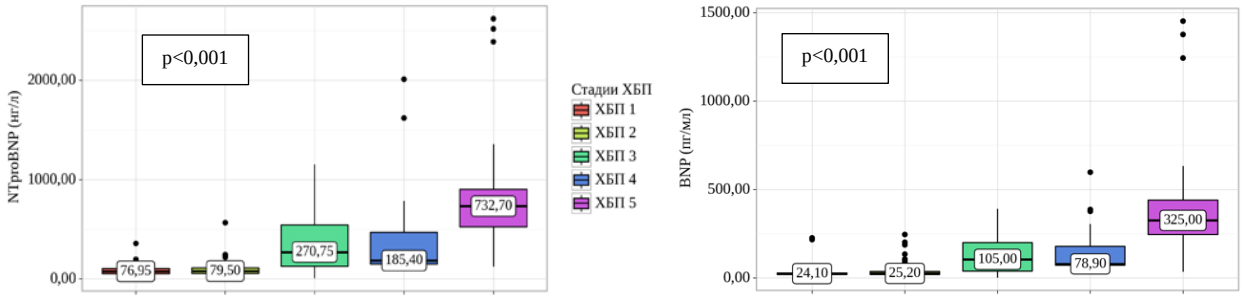


**Рисунок 2 – Уровни NTproBNP и BNP у пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП**

## Структурно-функциональные изменения артерий у пациентов с СД и ХБП: клинико-инструментальная оценка

Сравнительный анализ состояния правой и левой общей сонной артерии (СА) показал различия в толщине КИМ у пациентов с СД и группы сравнения (0,90 [0,80; 1,00] мм и 0,90 [0,85; 1,00] мм против 0,80 [0,62; 0,90] мм и 0,80 [0,67; 0,90] соответственно, p=0,001). Тенденция к утолщению КИМ наблюдалась и при снижении рСКФ. Даже у пациентов с ХБП 1 отмечалось

достоверное увеличение размеров толщины КИМ с обеих сторон (0,83 [0,75; 0,9] мм и 0,9 [0,76; 1,00] мм) против 0,80 [0,62; 0,90] мм и 0,80 [0,67; 0,90] мм, p=0,0001 в группе сравнения. Межгрупповые различия в толщине КИМ прослеживались у пациентов с СД на всех стадиях ХБП, достигая максимума при ХБП 5.

По данным УЗИ сосудов поражение двух сосудистых бассейнов отмечалось при СД у 22% пациентов, в группе сравнения – у 2% пациентов. Начиная с ХБП 3 частота мультифокального атеросклероза (МФА) возрастала и достигала 67% при ХБП 5. Интересен тот факт, что и у пациентов с СД и ХБП 1, т. е. при рСКФ >90 мл/мин/1,72 м$^2$, распространенность МФА составляла 11%, что превышает почти в 4 раза аналогичные показатели в группе сравнения.

Методом бинарной логистической регрессии определены факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза в группе с СД (рисунок 3). В результате регрессионного анализа продемонстрировано, что снижение уровня рСКФ <60 мл/мин/1,72 м$^2$ увеличивает шанс утолщения КИМ в 2 раза (ОШ 2,725; 1,221–6,080, p=0,014), а снижение уровня рСКФ <30 мл/мин/1,72 м$^2$ в 31 раз (ОШ 30,683; 3,633–259,045, p=0,002).

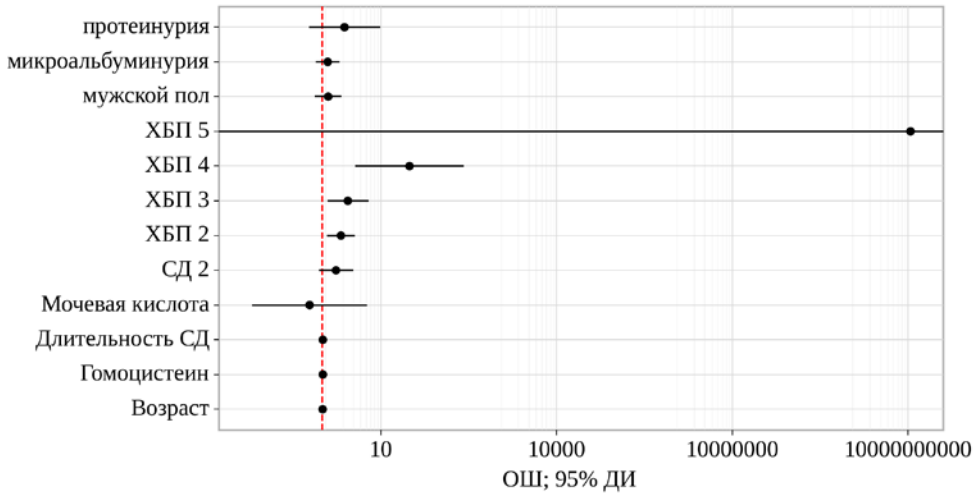


**Рисунок 3 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов риска утолщения КИМ**

Диагностическая значимость креатинина в качестве предиктора утолщения КИМ составила 76 мкмоль/л (ROC AUC=0,74, чувствительность 69,82%, специфичность 65,85%) (рисунок 4).

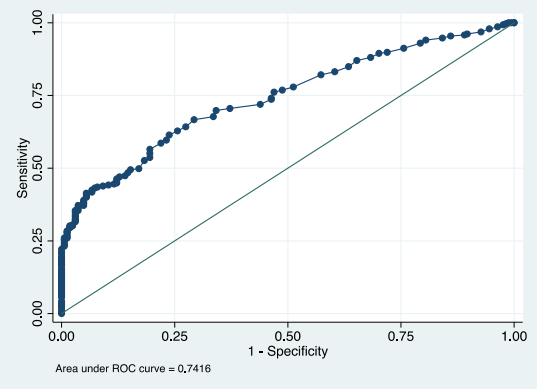


**Рисунок 4 – ROC-кривая диагностической ценности определения креатинина для прогнозирования утолщения КИМ у пациентов с СД**

**Математическая модель прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с СД**

В ходе исследования предложена математическая модель «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом» (патент № 21239 от 08.06.2015, Пат. 21239 Республика Беларусь МПК7 A61B10/00, G01N 33/50). Изобретение предназначено для предварительной диагностики и повышения информативности и точности предварительной диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СД.

С целью построения модели, позволяющей прогнозировать риск развития ИБС, проведен многофакторный регрессионный анализ пошаговым методом. При анализе переменных, вошедших в модель, учитывались уровни их значимости и отсутствие тесной корреляционной взаимосвязи факторов-предикторов по показателям толерантности и VIF (variance inflation factor). Для определения пороговых значений количественных предикторов проведен ROC-анализ.

Модель прогнозирования риска развития ИБС у пациентов с СД имеет следующий вид:

$$S=A_1+A_2+A_3+A_4+A_5+A_6+A_7+A_8+A_9,$$

где $A_1$=0, если возраст пациента не более 48 лет, $A_1$=23, если возраст пациента более 48 лет;

$A_2$=0, если длительность СД не более 11 лет, $A_2$=5, если длительность СД более 11 лет;

$A_3$=0, если САД не более 130 мм рт. ст., $A_3$ =25, если САД более 130 мм рт. ст.;

$A_4$=0, если ДАД не более 80 мм рт. ст., $A_4$=28, если ДАД более 80 мм рт. ст.;

$A_5$=0, если уровень креатинина не более 115 ммоль/л, $A_5$=8, если уровень креатинина более 115 ммоль/л;

$A_6$=0, если уровень HbA1c не более 7%, $A_6$=9, если уровень HbA1c более 7% нмоль/л;

$A_7$=0, если уровень ТГ не более 1,7 ммоль/л, $A_7$=2, если уровень ТГ более 1,7 ммоль/л;

$A_8$=0, если уровень ХС ЛПНОП не более 0,55 ммоль/л, $A_8$=10, если уровень ХС ЛПНОП более 0,55 ммоль/л;

$A_9$=0, если уровень ХС ЛПВП более 1,32 ммоль/л, $A_9$=4, если уровень ХС ЛПВП не более 1,32 ммоль/л.

При значении S более 44 прогнозируется высокий риск развития ИБС, при значении S, равном 44 или менее, – низкий.

**Оценка уровня цистатина С в качестве раннего маркера ДН**

У пациентов с СД независимо от типа отмечено повышение цистатина С при сопоставлении с пациентами группы сравнения: 1,01 мг/л против 0,72 мг/л ($p<0,001$) и 0,78 мг/л против 0,72 мг/л ($p<0,001$) соответственно.

Межгрупповые различия в уровне цистатина С отмечены у пациентов с СД и различными стадиями ХБП: при ХБП 1 (0,72 [0,61; 0,85] мг/л) с достижением максимума при ХБП 5 (3,70 [3,14; 4,12] мг/л).

Корреляционный анализ продемонстрировал значимую связь уровней креатинина и цистатина С ($r=0,73$, $p<0,05$), А/К и цистатина С ($r=0,54$, $p<0,05$), рСКФ и цистатина С ($r=-0,83$, $p<0,05$). Кроме того, концентрация альбумина в моче достоверно коррелировала с уровнями цистатина С у пациентов с нормоальбуминурией ($r=0,25$, $p<0,05$) и у пациентов с микроальбуминурией ($r=0,21$), в то время как с уровнем креатинина корреляция наблюдалась только у пациентов с макроальбуминурией ($r=0,63$, $p<0,05$). Таким образом, даже незначительные изменения ренальной функции, определяемые с помощью цистатина С, были параллельны степени альбуминурии, даже на стадии нормоальбуминурии.

Проведенный логистический анализ продемонстрировал значимость и цистатина С, и креатинина в прогнозировании снижения СКФ: при увеличении креатинина на 1 мкмоль/л шансы снижения СКФ увеличивались в 1,286 раза; при увеличении цистатина С на 1 мг/л шансы снижения СКФ возрастали в 8,944 раза. Вместе с тем на процесс прогрессирования ХБП влиял возраст пациентов (при увеличении возраста на 1 год шансы снижения СКФ увеличивались в 1,217 раза) и уровень мочевой кислоты (при увеличении уровня мочевой кислоты на 1 ммоль/л шансы снижения СКФ увеличивались в 4,750 раза) (рисунок 5).

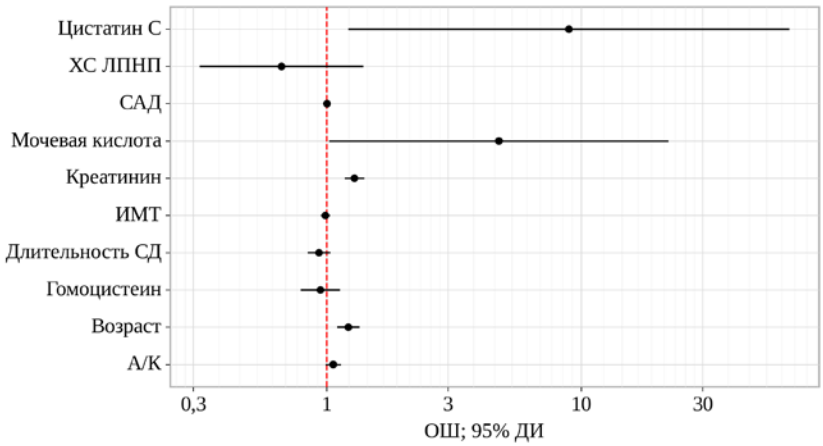


**Рисунок 5 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов ХБП при СД**

Для прогнозирования снижения СКФ у пациентов с СД и цистатин С, и креатинин имели схожую диагностическую значимость (AUC=0,957, 95% ДИ 0,935; 0,978 и AUC=0,987, 95% ДИ 0,979; 0,995). При пограничном уровне СКФ 90 мл/мин/1,73 м$^2$ значения AUC ROC составляли для цистатина С 0,905, для креатинина – 0,707. Вероятно, для обнаружения начинающейся при СД нефропатии цистатин С является более чувствительным маркером, чем креатинин. При уровне цистатина С ≥0,83 мг/л чувствительность составила 81,34%, специфичность 80,38%, в том числе при СД 2 типа при уровне цистатина С ≥0,83 мг/л прогнозировалось снижение СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м$^2$ с чувствительностью 82,73%, специфичностью 77,63% (AUC=0,888). При СД 1 типа данная связь отсутствовала.

**Анализ уровня цистатина С и структурно-геометрическое ремоделирование сердца у пациентов с** СД

Уровни цистатина С были значимо выше у пациентов с СД и наличием ГЛЖ, чем у пациентов с СД без ГЛЖ (1,15 [0,87; 2,28] против 0,81 [0,68; 0,96] мг/л, p<0,0001). Обнаружена корреляционная связь между цистатином С, ИММЛЖ (r=0,53, p<0,0001) и массой миокарда ЛЖ (r=0,51, p<0,0001). Следует отметить, что при низких значениях цистатина С преобладала нормальная геометрия ЛЖ (у 61,5% пациентов с СД), при этом частота концентрического ремоделирования уменьшалась по мере увеличения уровня цистатина С, а частота развития концентрической ГЛЖ увеличивалась с возрастанием концентрации цистатина С и достигала 55,4% при самом высоком квартиле цистатина С (p<0,001) (рисунок 6).

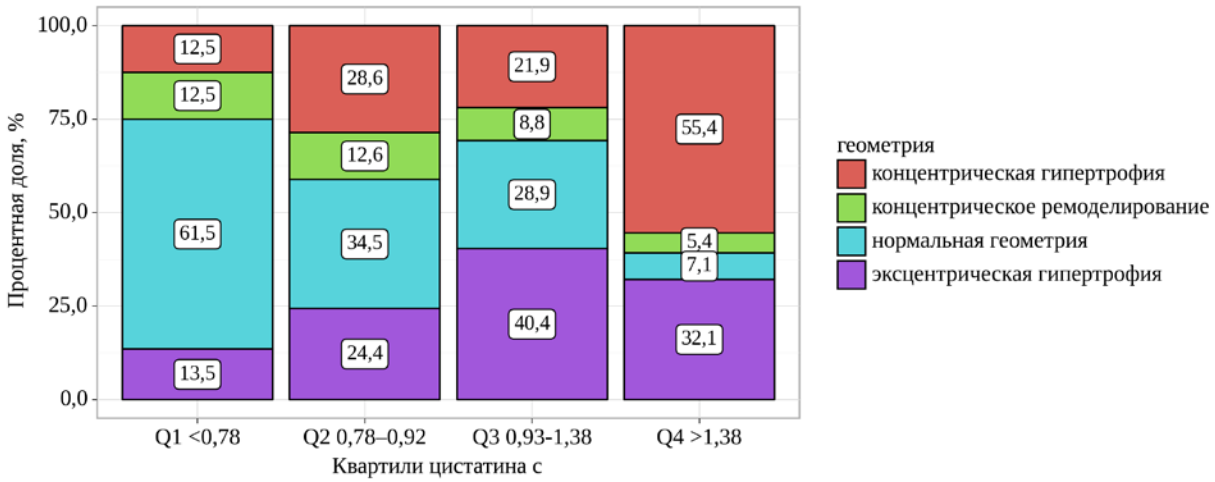


**Рисунок 6 – Зависимость типа ремоделирования миокарда от уровня цистатина С**

Множественный линейный регрессионный анализ подтвердил роль цистатина С и СКФ в качестве предикторов ГЛЖ у пациентов с СД (ß=8,267, p=0,001 и ß=-0,297, p<0,001 соответственно). Это свидетельствует о том, что повышение цистатина С и снижение СКФ независимо от традиционных факторов риска предсказывают развитие ГЛЖ у пациентов с СД.

Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что шансы ГЛЖ возрастали в 2,274 раза при наличии у пациентов СД 2 типа. При уровне цистатина С 0,78–0,92 мг/л шансы развития ГЛЖ увеличивались в 2,544 раза, при уровне 0,93–1,38 мг/л – в 2,331 раза, при уровне >1,38 – в 3,309 раза. При увеличении креатинина на 1 мкмоль/л шансы развития ГЛЖ возрастали в 1,012 раза.

При выполнении ROC-анализа выявлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови ≥0,9 мг/л с чувствительностью 73% и специфичностью 57% позволяет прогнозировать развитие ГЛЖ у пациентов с СД и ХБП (p<0,0001) (ROC AUC=0,772) с различиями в зависимости от типа СД (при СД 2 типа: ≥0,9 мг/л с чувствительностью 73% и специфичностью 56% (AUC=0,754), при СД 1 типа: ≥0,81 мг/л с чувствительностью 76% и специфичностью 68% (AUC=0,741)).

### Оценка уровня цистатина С как фактора риска развития СН

Достоверные различия в уровнях BNP и NTproBNP наблюдались у пациентов с СД с уровнями цистатина С более 0,93 мг/л (32,20 [19,85; 69,35] пг/мл и 104,25 [57,70; 210,08] нг/л соответственно). При сравнении фракции выброса (ФВ) ЛЖ между квартилями цистатина С у пациентов с СД различия получены только в отношении самого высокого квартиля

(>1,38 мг/л), тем не менее при межгрупповом сравнении ФВ ЛЖ имела тенденцию к снижению.

Методом логистической регрессии определены факторы, ассоциированные с развитием ХСН в группе пациентов с СД и начальными стадиями ХБП. В результате регрессионного анализа продемонстрировано прогностическое значение именно цистатина С, а не креатинина при ХСН у пациентов с СД и СКФ>60 мл/мин/1,72 м$^2$ (при увеличении цистатина С на 1 мг/л шансы развития ХСН увеличивались в 7,085 раза, при увеличении длительности СД на 1 год шансы развития ХСН увеличивались в 1,043 раза).

При проведении ROC-анализа установлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови ≥0,96 мг/л с чувствительностью 84% и специфичностью 75% позволяет прогнозировать повышение НУП у пациентов с СД и начальными стадиями ХБП (при СКФ >60 мл/мин/1,72 м$^2$) (AUC=0,843), в том числе при СД 2 типа уровень цистатина С ≥0,89 мг/л с чувствительностью 64% и специфичностью 58% (AUC=0,647). При СД 1 типа у пациентов с СКФ >60 мл/мин ни креатинин, ни цистатин С не являлись предикторами повышения НУП.

Результаты исследования уровня цистатина С как фактора атерогенеза

Толщина КИМ возрастала с увеличением уровня цистатина С как в правой СА (от 0,81 [0,70; 0,90] мм до 1,00 [0,90; 1,10] мм), так и в левой (от 0,90 [0,70; 0,90] мм до 1,00 [0,90; 1,10] мм).

Корреляционный анализ показал связь цистатина С с возрастом пациентов (r=0,38, p<0,05), уровнем гомоцистеина (r=0,50, p<0,05), ТГ (r=0,38, p<0,05), КИМ (r=0,50, p<0,05) и слабую связь с ХС ЛПНП (r=0,22, p<0,05), САД (r=0,23, p<0,05), ДАД (r=0,16, p<0,05).

Для выявления ведущих факторов, влияющих на толщину КИМ СА у пациентов с СД, проведен множественный регрессионный анализ с выбором в качестве зависимой переменой толщины КИМ, в качестве независимых переменных – параметры, которые могут оказать потенциальное влияние на развитие атеросклеротической бляшки – возраст, уровни САД и ДАД, гомоцистеин, содержание ХС ЛПНП, ТГ и цистатина С. В результате данного анализа основными факторами, влияющими на толщину КИМ, признаны гомоцистеин (ß=0,003; p=0,009), увеличение концентрации цистатина С (ß=0,060, p<0,0001), а также уровни САД и ДАД и уровни ХС ЛПНП.

В результате логистического регрессионного анализа продемонстрировано, что шанс утолщения КИМ увеличивался в 2,041 раза при уровне цистатина С 0,93–1,38 мг/л и в 10,386 раза при уровне цистатина

С >1,38 мг/л. Кроме того, наличие СД 2 типа было ассоциировано с риском утолщения КИМ (ОШ 2,025; 1,208–3,394, p=0,007).

При проведении ROC-анализа выявлено, что уровень цистатина С ≥0,87 мг/л с чувствительностью 70% и специфичностью 59% позволяет прогнозировать утолщение КИМ (ROC AUC=0,720), в том числе при СД 2 типа уровень цистатина С ≥0,87 мг/л с чувствительностью 75% и специфичностью 42% (AUC=0,644), при СД 1 типа – ≥0,78 мг/л с чувствительностью 72% и специфичностью 68% (AUC=0,779).

**Математическая модель прогнозирования риска развития ХСН у пациентов с СД 2 типа**

Для ранней диагностики кардиальных событий у пациентов с СД 2 типа предложена математическая модель прогнозирования риска развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (инструкция по применению «Метод прогнозирования вероятности развития сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» [51–А].

Для анализа полученных данных проведен отбор предикторов методом двойного логарифмирования. Балльная шкала получена методом категориальной регрессии с последующим определением критических точек отсечения методом ROC-анализа. Относительные риски развития рассчитаны в статистической среде WinPepi. В модель включены предикторы, изолированное влияние которых на развитие ХСН определено как значимое (p<0,05) или как устойчивая тенденция (<0,10). Методом категориальной регрессии определен суммарный вклад каждого предиктора – показатель важности. Балльная оценка получена путем умножения коэффициента важности на 100 и округлением до целого.

Далее был проведен расчет риска развития ХСН (∑) у пациентов с СД 2 типа путем вычисления суммы баллов по формуле:

$$\sum = В + ДСД2 + ЦисС + СРБ + ГЦ + ИЛ\text{-}6 + А/К,$$

где В – возраст;
ДСД2 – длительность СД 2 типа;
ЦисС – цистатин С;
СРБ – С-реактивный белок;
ГЦ – гомоцистеин;
ИЛ-6 – интерлейкин-6;
А/К – соотношение альбумин/креатинин.

Сумма баллов (∑≥77) определена критерием прогноза высокого риска ХСН.

**Ранние маркеры в формировании и прогрессировании ХБП у пациентов с СД**

Анализ проведенных исследований показал: уровни VEGF-A, FGF-23, RANTES, TNF-α, MIG, CRP, hsCRP, IL-6, подоцина, KIM-1, гомоцистеина у пациентов с СД достоверно выше, чем в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения, Me [25; 75]

| Показатель | Основная группа, n=155 | Группа сравнения, n=21 | p |
|---|---|---|---|
| VEGF-A, пг/мл | 365,28 [233,58; 765,50] | 237,30 [149,20; 305,40] | <0,001 |
| FGF-23, пмоль/л | 1,09 [0,39; 6,04] | 0,57 [0,19; 2,19] | 0,034 |
| RANTES, нг/мл | 82,99 [65,60;120,21] | 60,30 [52,75; 69,10] | <0,001 |
| TNF-α, пг/мл | 12,42 [7,8; 20,0] | 9,8 [3,89; 11,20] | 0,001 |
| MIG, пг/мл | 167,50 [89,70; 675,60] | 95,42 [59,80; 114,30] | <0,001 |
| CRP, мг/л | 5,2 [2,1; 8,5] | 1,1 [0,9; 1,6] | <0,001 |
| hsCRP, мг/л | 6,3 [3,1; 10,1] | 1,9 [1,2; 2,7] | <0,001 |
| IL-6, мг/мл | 3,14 [1,7; 9,1] | 1,5 [1,5; 1,7] | <0,001 |
| Подоцин, нг/мл | 0,49 [0,3; 1,84] | 0,24 [0,14; 0,30] | <0,001 |
| KIM-1, пг/мл | 566,7 [289,16; 975,84] | 122,3 [102,1; 245,3] | <0,001 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 11,2 [8,0; 16,5] | 7,3 [6,7; 8,3] | <0,001 |

Начиная со стадии ХБП 3, отмечено увеличение уровней гомоцистеина, IL-6, hsCRP, CRP, MIG, с ХБП 4 – уровней VEGF-A, FGF-23, RANTES (p=0,0001).

Выявлена достоверная сильная корреляция уровня сывороточного креатинина и FGF-23 (r=0,71, p<0,001), креатинина и IL-6 (r=0,70, p<0,001) и умеренная с подоцином (r=0,66, p<0,001), hsCRP (r=0,59, p<0,001), CRP (r=0,56, p<0,001), гомоцистеином (r=0,58, p<0,001), RANTES (r=0,49, p<0,001) и MIG (r=0,55, p<0,001).

На основании проведенного логистического анализа выполнено построение прогностической модели вероятности снижения функции почек в зависимости от уровней VEGF-A, FGF-23, RANTES, подоцина, KIM-1, TNF-α, MIG, Il-6 методом бинарной логистической регрессии. ROC-анализ подтвердил диагностическую значимость FGF-23 (AUC=0,84), IL-6 (AUC=0,76) и подоцина (AUC=0,83) для прогрессирования ХБП. Так, при уровне FGF-23 ≥0,9 пкмоль/л для снижения рСКФ чувствительность и специфичность составили 77,8 и 75,4%, при уровне IL-6 ≥2,3 мг/мл – 69,54 и 67,79%, при уровне подоцина ≥0,39 нг/мл – 78,9 и 73,9% соответственно

(рисунок 7). При СД 2 типа для снижения рСКФ при уровне IL-6 (AUC=0,75) 2,3 мг/мл чувствительность и специфичность составили 72,2% и 60,0%; при уровне подоцина 0,39 нг/мл (AUC=0,83) – 78,9 и 68,1% соответственно (рисунок 8).

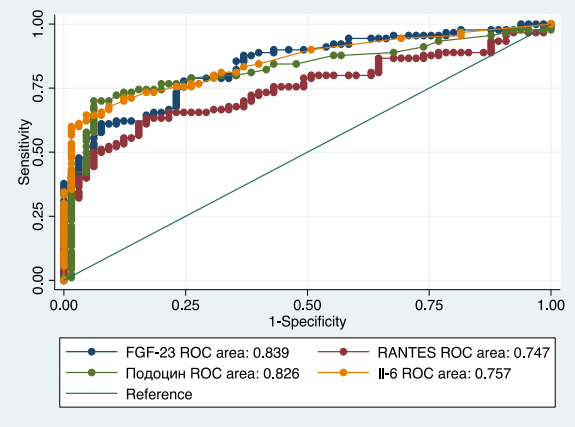


**Рисунок 7 – Результаты анализа FGF-23, подоцина, RANTES и IL-6 с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для прогнозирования снижения рСКФ у пациентов с СД**

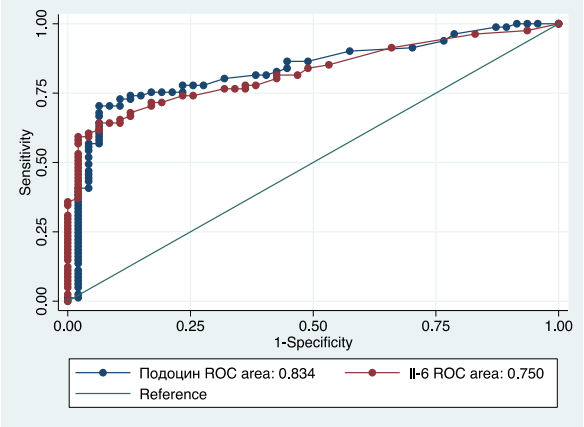


**Рисунок 8 – Результаты анализа подоцина, IL-6 с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для прогнозирования снижения рСКФ**

### Ранние маркеры поражения сердца у пациентов с СД

Пациенты с ГЛЖ и СД характеризовались более высоким содержанием уровней VEGF-A, FGF-23, RANTES, TNF-α, MIG, CRP, hsCRP, IL-6, подоцина, KIM-1, гомоцистеина, BNP, NTproBNP по сравнению с группой сравнения (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения в зависимости от наличия ГЛЖ, Me [25; 75]

| Показатель | Основная группа, n=155 | | Группа сравнения, n=21 | p |
|---|---|---|---|---|
| | пациенты с ГЛЖ, n=103 | пациенты без ГЛЖ, n=52 | | |
| VEGF-A, пг/мл | 420,14* [225,27; 786,6] | 351,38* [256,15; 613,62] | 237,30 [149,20; 305,40] | 0,0026 |
| FGF-23, пмоль/л | 2,45* [0,65; 7,43] | 0,57^ [0,24; 1,28] | 0,57 [0,19; 2,19] | 0,0001 |
| RANTES, нг/мл | 87,35* [70,84; 132,7] | 74,18^ [50,84; 90,29] | 60,30 [52,75; 69,10] | 0,0001 |
| TNF-α, пг/мл | 14,32* [8,68; 21,1] | 10,53^ [6,57; 16,07] | 9,8[3,89; 11,20] | 0,0009 |
| MIG, пг/мл | 260,50 [107,18; 876,70] | 110,35*^ [70,24; 193,75] | 95,42 [59,80; 114,30] | 0,0001 |

Продолжение таблицы 2

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CRP, мг/л | 7,2*[3,3; 9,5] | 2,45*^[1,45; 5,0] | 1,1 [0,9; 1,6] | 0,0001 |
| hsCRP, мг/л | 8,9*[5,0; 11,4] | 3,5*^ [2,43; 5,63] | 1,9 [1,2; 2,7] | 0,0001 |
| IL-6, мг/мл | 5,6* [1,8; 11,4] | 1,8*^ [1,6; 3,2] | 1,5 [1,5; 1,7] | 0,0001 |
| Подоцин, нг/мл | 0,9* [0,32;2,19] | 0,35*^ [0,3;0,75] | 0,24 [0,14; 0,30] | 0,0001 |
| KIM-1, пг/мл | 543,7* [267,7; 1004,3] | 583,08* [414,41; 898,04] | 122,3 [102,1; 245,3] | 0,0001 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 11,5* [8,7; 18,7] | 8,5*^ [7,2; 12,7] | 7,3 [6,7; 8,3] | 0,0001 |

Примечание – достоверность различий показателей: * – $p<0,01$ по отношению к группе сравнения; ^ – $p<0,05$ по отношению к подгруппе пациентов с ГЛЖ.

При сравнении уровней провоспалительных цитокинов и факторов роста у пациентов с СД и группой сравнения доказано, что при СД 1 типа уровни VEGF-A, подоцина, KIM-1, TNF-α были выше, чем в группе сравнения (311,620 (240,055–613,620) пг/мл против 237,300 (149,200–305,400) пг/мл, $p=0,011$; 0,330 (0,270–1,025) нг/мл против 0,240 (0,140–0,300) нг/мл, $p<0,001$; 452,310 (206,535–722,520) пг/мл против 122,300 (102,100–245,300) пг/мл, $p=0,002$; 12,300 (8,000–22,050) против 9,800 (3,890–11,200), $p=0,019$ соответственно), в то время как при СД 2 типа наблюдалась достоверная разница в уровнях VEGF-A, FGF-23, RANTES, подоцина, KIM-1, TNF-α, MIG, hsCRP, гомоцистеина, IL-6 (409,050 (231,980–766,200) пг/мл против 237,300 (149,200–305,400), $p<0,001$; 1,175 (0,390–6,500) пмоль/л против 0,570 (0,190–2,190), $p=0,025$; (84,314 (67,845–120,350) нг/мл против 60,300 (52,750–69,100) нг/мл, $p<0,001$; 0,615 (0,320–1,892) нг/мл против 0,240 (0,140–0,300) нг/мл, $p<0,001$; 631,470 (322,290–999,135) пг/мл против 122,300 (102,100–245,300) пг/мл, $p<0,001$; 12,460 (7,772–19,650) пг/мл против 9,800 (3,890–11,200) пг/мл, $p=0,003$; 195,970 (95,720–676,050) пг/мл против 95,420 (59,800–114,300), $p<0,001$; 5,100 (2,605–8,900) мг/л против 2,350 (1,340–3,555) мг/л, $p<0,001$; 10,400 (7,900–14,425) мкмоль/л против 7,600 (6,300–9,800) мкмоль/л, $p<0,001$; 2,310 (1,700–5,200) мг/мл против 1,700 (1,500–2,500) мг/мл, $p<0,001$ соответственно).

Пациенты с СД и ХСН-сФВ имели более высокие концентрации VEGF-A, FGF-23, RANTES, MIG, CRP, hsCRP, IL-6, подоцина, гомоцистеина ($p<0,05$), чем пациенты без ХСН, однако не выявлено различий по уровням TNF-α и KIM-1 ($p>0,05$). При этом при СД 1 типа уровни KIM-1, hsCRP, гомоцистеина, IL-6 были повышены у пациентов с ХСН-сФВ ($p=0,014$, $p=0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). При СД 2

типа при оценке уровней FGF-23, RANTES, подоцина, MIG, hsCRP, IL-6 в зависимости от наличия ХСН-сФВ выявлены существенные различия (p<0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001 соответственно).

Выявлена достоверная положительная корреляция ИММЛЖ с FGF-23, VEGF-A, RANTES, MIG, CRP, hsCRP, IL-6, подоцином, гомоцистеином, креатинином, IL-6, но не с KIM-1.

Множественный регрессионный анализ подтвердил ассоциацию ИММЛЖ с FGF-23 (ß=11,48, p=0,04) и MIG (ß=0,01, p=0,02), NTproBNP с IL-6 (ß=17,00, p<0,001) и А/К (ß=3,51, p=0,01), несмотря на сильное влияние креатинина.

ROC-анализ показал большую диагностическую значимость IL-6 (AUC=0,768) для утолщения ИММЛЖ, IL-6 (AUC=0,749) и FGF-23 (AUC=0,758) для увеличения концентрации НУП. Так, при уровне IL-6 (AUC=0,768) ≥0,9 пкмоль/л чувствительность и специфичность для увеличения ИММЛЖ составили 73 и 68% (рисунок 9). При уровне FGF-23 (AUC=0,758) ≥0,9 пкмоль/л чувствительность и специфичность для повышения BNP и NTproBNP составили 73,0 и 68,2%. При уровне IL-6 (AUC=0,749) ≥2,13 мг/мл чувствительность и специфичность для увеличения концентрации NTproBNP составили 68,2 и 67,4% (рисунок 10). При СД 2 типа ROC-анализ прогнозировал повышение уровней BNP и NTproBNP при уровне FGF-23 >0,9 пкмоль/л (чувствительность 73,8% и специфичность 70,8%) и при уровне IL-6 >2,13 мг/мл (чувствительность 71,9% и специфичность 60,0%).

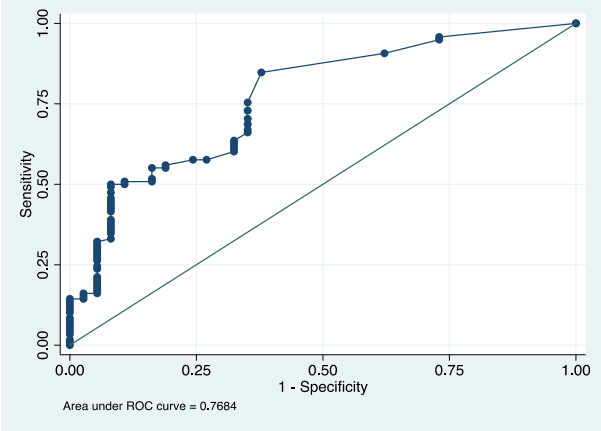


**Рисунок 9 – Результаты анализа уровня IL-6 с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для прогнозирования ГЛЖ у пациентов с СД**

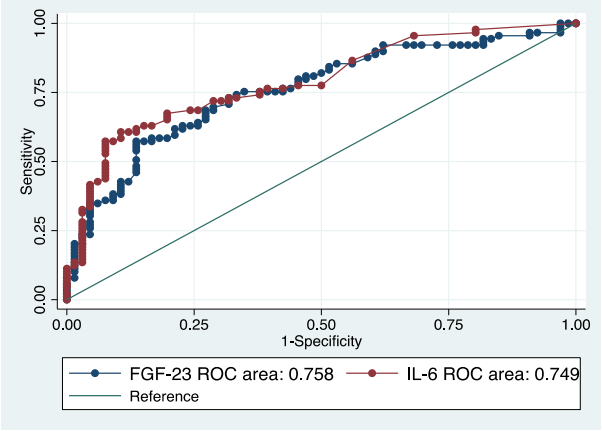


**Рисунок 10 – ROC-анализ определения** диагностической значимости FGF-23, IL-6 **для прогнозирования повышения BNP и NTproBNP, являющихся маркерами развития СН у пациентов с СД**

**Клиническая значимость полиморфизма генов РААС в прогнозе ренокардиальных нарушений при СД: роль С(-344)Т полиморфизма CYP11B2**

Носители патологического генотипа ТТ имели более высокий уровень гомоцистеина (10,5 [8,3; 15,1] мкмоль/л) и FGF-23 (3,22 [0,77; 7,60] пмоль/л) как в основной группе, так и в группе сравнения (8,3 [7,54; 10,9] мкмоль/л и 2,4 [2,19; 2,6] пмоль/л соответственно), чем носители нейтрального генотипа СС.

Генотип ТТ был ассоциирован с риском развития ХСН (3,991; 1,914–8,331), субклиническим атеросклерозом (4,040; 2,010–8,117) и ХБП (11,566; 3,935–34,022), при этом связь с риском развития ХБП и субклинического атеросклероза получена для гетерозигот СТ (3,264; 1,049–10,155 и 2,046; 1,017–4,116 соответственно) (таблица 3).

Таблица 3 – Логистический регрессионный анализ полиморфизма С-344Т гена CYP11B2 различных проявлений ренокардиальных взаимоотношений при СД

| CYP11B2 С-344Т | ХБП | | ХСН | | Атеросклероз | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | AOR | 95% ДИ | AOR | 95% ДИ | AOR | 95% ДИ |
| ТТ | 11,566 | 3,935–34,022* | 3,991 | 1,914–8,331* | 4,040 | 2,010–8,117* |
| СТ | 3,264 | 1,049–10,155* | 0,846 | 0,372–1,921 | 2,046 | 1,017–4,116* |

Примечание –* – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

Кроме того, у носителей ТТ генотипа с СД 2 типа риск развития ХБП увеличивался в 7,035 раза, риск развития ХСН – в 3,991 раза, субклинического атеросклероза – в 4,058 раза, а при носительстве СТ генотипа риск субклинического атеросклероза был выше в 3,373 раза.

**Оценка влияния иДПП-4 и иНГЛТ-2 на состояние почечной функции и маркеров повреждения почек у пациентов с СД 2 типа**

За 6 месяцев наблюдения во всех трех исследуемых группах пациентов с СД 2 типа не произошло значимого изменения креатинина сыворотки, рСКФкр и А/К (p>0,05). Однако добавление вилдаглиптина к гликлазиду и метформину (группа Г+М+В) пациентам с СД 2 типа за 6 месяцев привело к значимому снижению уровня цистатина С (-0,1 [-0,22; -0,04], p=0,001), что отразилось на существенном повышении рСКФцис (5 [2; 15], p=0,001) и рСКФкр-цис (7 [4; 24], p=0,005). При добавлении эмпаглифлозина к гликлазиду и метформину (группа Г+М+Э) также отмечалось значимое изменение уровня цистатина С (-0,14 [0,17; -

0,09], p<0,0001) и соответственное повышение рСКФцис (8 [4; 10], p<0,001) и рСКФкр-цис (13 [7; 17], p=0,0008) (рисунок 11).

В группах Г+М+В и Г+М+Э продемонстрированно значимое снижение маркеров почечного повреждения KIM-1 и подоцина по сравнению с группой Г+М. Однако статистически значимые изменения, обнаруженные в ходе терапии, были выявлены для KIM-1 в группе Г+М+Э (679,76 [423,2; 951,61] пг/мл исходно против 323,8 [244,16; 453,32] пг/мл через 6 месяцев, p<0,005) и для подоцина в группе Г+М+В (0,48 [0,32; 0,58] нг/мл исходно против 0,3 [0,27; 0,34] нг/мл через 6 месяцев, p<0,05) (рисунок 12).

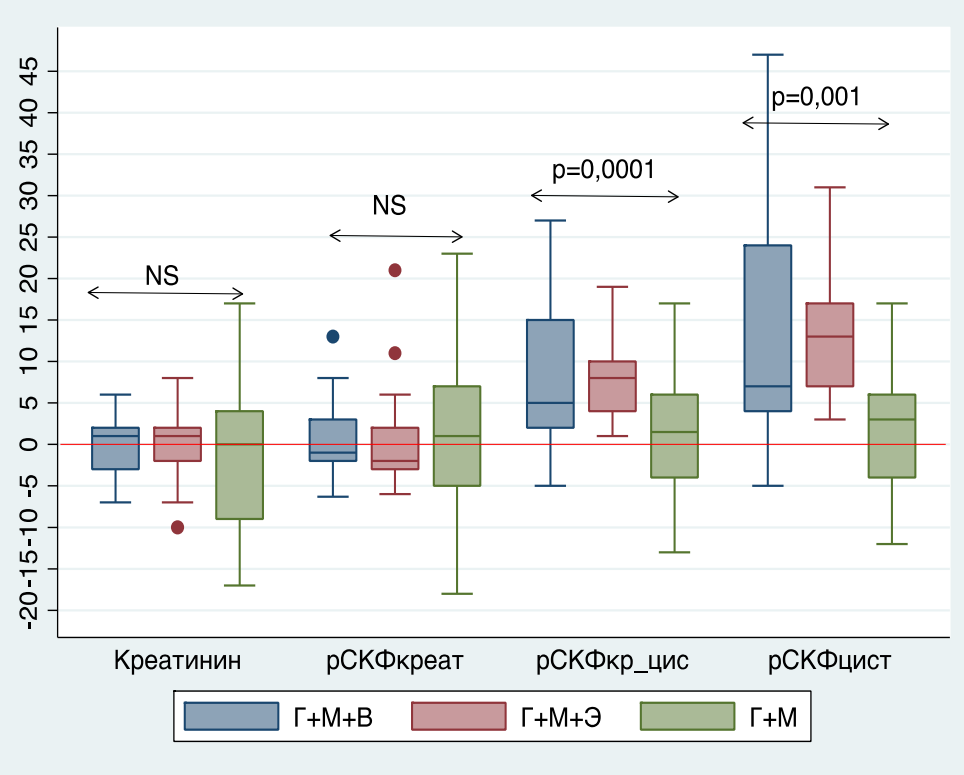


**Рисунок 11 – Динамика изменения показателей почечной функции в группах Г+М+В, Г+М+Э, Г+М за 6 месяцев наблюдения**

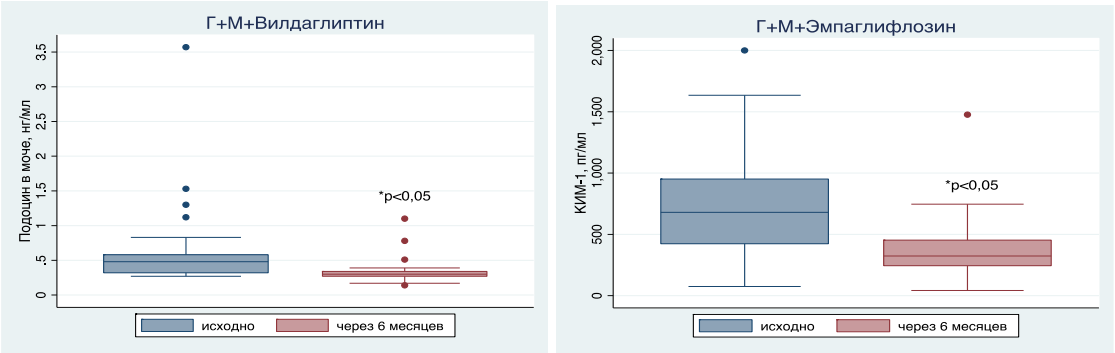


**Рисунок 12 – Динамика изменения концентрации подоцина и KIM-1 сыворотки крови в группах Г+М+В или Г+М+Э за 6 месяцев наблюдения**

В группе Г+М+В снижение экскреции подоцина и повышение рСКФцис и рСКФкр-цис, ассоциированное со значимым уменьшением цистатина С сыворотки крови, не зависели от глюкозоснижающего действия вилдаглиптина. Улучшение показателей контроля гликемии также значимо не повлияло на динамику экскреции KIM-1 у пациентов группы Г+М+Э, однако снижение выделения этого маркера было ассоциировано со снижением HbA1c (r=0,58, p=0,002). При этом динамика гликемии натощак и постпрандиальной гликемии не оказывала существенного влияния на изменение уровня экскреции KIM-1.

В регрессионном анализе с пошаговым включением переменных, в котором динамика изменившегося почечного показателя являлась зависимой переменной, при поиске значимых ковариат в группе Г+М+В также не выявлено значимой взаимосвязи с улучшением компенсации СД 2 типа. Согласно результатам регрессионного анализа для группы Г+М+Э снижение экскреции KIM-1 на 28% зависело от снижения HbA1c (β=207,74, $R^2$=0,28, p=0,013).

В регрессионном анализе с пошаговым включением номинальных переменных показано, что табакокурение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология и прием иАПФ/БРА (по отдельности) не оказывали значимого влияние на реализацию выявленных почечных эффектов эмпаглифлозина и вилдаглиптина.

**Кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина**

Проанализированы маркеры сердечной функции и структурно-функциональные показатели миокарда ЛЖ у пациентов трех групп терапии исходно и через 6 месяцев.

Значимые изменения, связанные с уменьшением ИММЛЖ (121 [118; 122] г/м$^2$ против 118 [116; 121] г/м$^2$), произошли в группе пациентов, дополнительно получавших эмпаглифлозин в дозе 25 мг в сутки в течение 6 месяцев (рисунок 13). Кроме того, в этой группе терапии отмечалось снижение NTproBNP по сравнению с исходным уровнем (23,5 [16,7; 33,3] пг/мл против 31 [24,3; 46,2] пг/мл, p=0,03) (рисунок 14). По остальным показателям достоверных изменений не отмечено, однако имелась тенденция к увеличению ФВ ЛЖ в группе Г+М+Э (p=0,06).

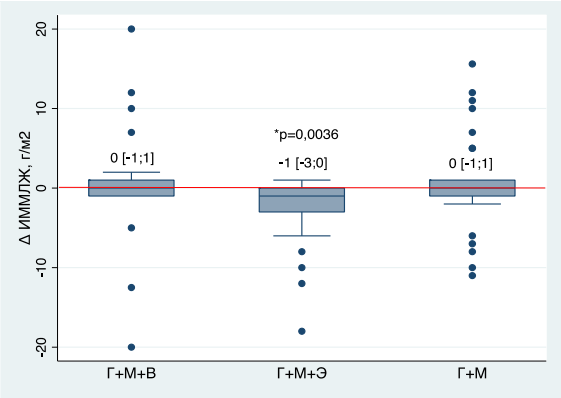


**Рисунок 13 – Динамика изменения ИММЛЖ в группах Г+М+В, Г+М+Э, Г+М за 6 месяцев наблюдения**

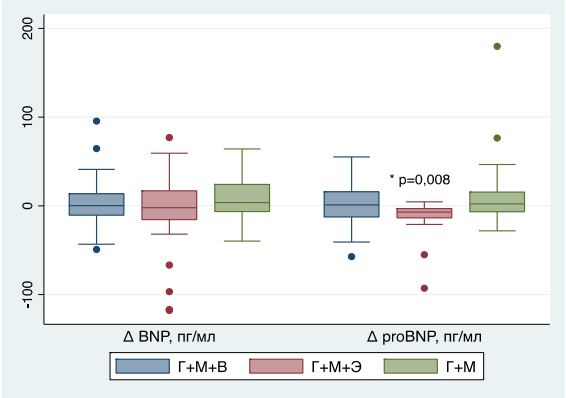


**Рисунок 14 – Динамика изменения BNP и NTproBNP в группах Г+М+В, Г+М+Э, Г+М за 6 месяцев наблюдения**

В регрессионном анализе с пошаговым включением переменных, в котором динамика изменившихся НУП и ИММЛЖ являлась зависимой переменной, при поиске значимых ковариат в группе Г+М+Э также не выявлено достоверной взаимосвязи с улучшением компенсации СД 2 типа. В регрессионном анализе с пошаговым включением номинальных переменных показано, что курение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология и прием иАПФ/БРА (по отдельности) не оказывали значимого влияние на реализацию выявленных кардиальных эффектов эмпаглифлозина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с СД 2 типа чаще диагностируется ГЛЖ (67,4%) по сравнению с пациентами с СД 1 типа (34,6%), при этом шансы развития ГЛЖ при СД 2 типа выше в 3,91 раза, чем при СД 1 типа (95% ДИ: 2,55–5,99, p<0,001). Среди различных вариантов структурного ремоделирования значимо преобладает концентрическое ремоделирование ЛЖ с частотой встречаемости на поздних стадиях ХБП 79,5% при СД 2 типа и 66,7% при СД 1 типа. Множественный линейный регрессионный анализ продемонстрировал независимое от участия других факторов влияние на величину ИММЛЖ при СД 1 типа креатинина (ß=0,134, p<0,001), а при СД 2 типа креатинина (ß=0,101, p<0,001) и цистатина С (ß=8,178, p=0,007), что подтверждает их самостоятельное патогенетическое значение [1–А; 4–А; 17–А; 24–А; 32–А; 34–А; 36–А].

2. У пациентов с СД по данным УЗИ отмечаются более высокие значения толщины КИМ при сопоставлении с группой сравнения на всех стадиях ХБП. Поражение двух сосудистых бассейнов при СД выявлено

у 22% пациентов основной группы исследования. У пациентов с СД и ХБП 1 распространенность МФА составляла 11%, что превышало почти в 4 раза аналогичные показатели в группе сравнения. Выявлено возрастание частоты МФА начиная с ХБП 3 и достижение 67% при ХБП 5. При использовании метода регрессионного анализа продемонстрировано, что снижение уровня рСКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ увеличивает шанс утолщения КИМ в 2 раза (ОШ 2,725; 1,221–6,080, p=0,014), а снижение уровня рСКФ <30 мл/мин/1,73 м$^2$ – в 31 раз (ОШ 30,683; 3,633–259,045, p=0,002) [1–А; 2–А; 6–А; 21–А; 29–А; 30–А; 35–А; 43–А; 46–А].

3. Показана роль цистатина С в качестве надежного маркера ренокардиальных нарушений при СД: уровень цистатина С ≥0,83 мг/л с чувствительностью 81%, специфичностью 80% ассоциировался с начинающейся нефропатией при СД (AUC=0,905), в том числе при СД 2 типа при уровне цистатина С ≥0,83 мг/л прогнозировалось снижение СКФ <90 мл/мин/1,73 м$^2$ с чувствительностью 82,73% и специфичностью 77,63% (AUC=0,888), при СД 1 типа данная связь отсутствовала. Уровень цистатина С ≥0,9 мг/л с чувствительностью 73% и специфичностью 57% позволял прогнозировать развитие ГЛЖ у пациентов с СД и ХБП (AUC=0,754), в том числе при СД 2 типа с уровнем цистатина С ≥0,9 мг/л с чувствительностью 73% и специфичностью 56% (AUC=0,754), при СД 1 типа ≥0,81 мг/л с чувствительностью 76% и специфичностью 68% (AUC=0,741). Уровень цистатина С ≥0,96 мг/л с чувствительностью 84% и специфичностью 75% позволял прогнозировать повышение НУП у пациентов с СД и начальными стадиями ХБП (при СКФ >60 мл/мин/1,73 м$^2$) (AUC=0,843), в том числе при СД 2 типа ≥0,89 мг/л с чувствительностью 64% и специфичностью 58% (AUC=0,647), при СД 1 типа у пациентов с СКФ >60 мл/мин креатинин и цистатин С не являлись предикторами повышения НУП. Уровень цистатина С ≥0,87 мг/л с чувствительностью 72% и специфичностью 52% позволял прогнозировать утолщение КИМ при СД (AUC=0,844), в том числе при СД 2 типа ≥0,87 мг/л с чувствительностью 75% и специфичностью 42% (AUC=0,644), при СД 1 типа ≥0,78 мг/л с чувствительностью 72% и специфичностью 68% (AUC=0,779) [1–А; 4–А; 15–А; 17–А; 20–А; 22–А; 29–А; 30–А; 33–А; 44–А].

4. У пациентов с СД и сердечно-сосудистой патологией преимущественно диагностируется повышенный уровень провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, прогрессирующий по мере ухудшения функции почек. Частота встречаемости высоких уровней FGF-23 и IL-6 возрастает с увеличением тяжести сердечно-сосудистой патологии и выраженности структурно-геометрического ремоделирования миокарда, что

позволяет использовать данные показатели в качестве маркера сердечно-сосудистого риска при СД. В результате ROC-анализа были продемонстрированы пограничные значения IL-6 – ≥2,13 мг/мл (чувствительность и специфичность модели составили 72 и 60% соответственно) и FGF-23 – ≥0,9 пкмоль/л (чувствительность и специфичность модели – 74 и 71% соответственно), ассоциированные с увеличением уровней BNP и NTproBNP при СД 2 типа [1–А; 3–А; 7–А–10–А; 12–А; 13–А; 16–А; 23–А; 25–А–28–А; 31–А; 37–А; 38–А; 40–А–42–А; 48–А].

5. Установлено, что риск развития ренокардиальных нарушений у пациентов с СД 2 типа ассоциирован с полиморфизмом С(-344)Т гена CYP11B2 (носительство генотипа ТТ – с риском ХСН (3,991; 1,914–8,331), субклинического атеросклероза (4,058; 1,565–10,517) и ХБП (7,035; 2,255–21,933), при этом связь с риском развития субклинического атеросклероза была продемонстрирована для гетерозигот СТ (3,373; 1,197–9,507) [1–А; 5–А; 19–А; 39–А; 45–А].

6. У пациентов с СД 2 типа добавление вилдаглиптина (100 мг/сут) к терапии гликлазидом и метформином в течение 6 месяцев сопровождалось улучшением гликемического контроля, повышением показателей фильтрационной функции почек, рассчитанных с применением цистатина С, и уменьшением экскреции подоцина. Данные почечные эффекты не зависели от улучшения гликемического контроля и были одинаковыми вне зависимости от анамнеза курения, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, приема иАПФ/БРА и гиполипидемических препаратов. Добавление эмпаглифлозина (25 мг/сут) к гликлазиду и метформину наряду с оптимизацией гликемического контроля приводило к увеличению показателей фильтрационной функции почек, рассчитанных по цистатину С, снижению экскреции маркеров канальцевого повреждения KIM-1, более выраженному при устранении повышенных значений HbA1c, регрессии ИММЛЖ и снижению концентрации NTproBNP, которые не зависели от глюкозоснижающих свойств препарата и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, приема иАПФ/БРА, гиполипидемических препаратов и табакокурения [1–А; 11–А; 14–А; 18–А; 47–А].

## Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Выявленная высокая частота встречаемости ренокардиальных взаимоотношений у пациентов с СД позволяет обосновать необходимость их ранней диагностики и выделения групп пациентов для превентивной терапии [49–А; 50–А].

2. С целью определения риска ХСН с сохраненной ФВ у пациентов с СД 2 типа предлагается использовать формулу, учитывающую возраст, длительность СД 2 типа, уровни цистатина С, CRP, гомоцистеина, IL-6, А/К: ∑=Возраст+Длительность СД 2 + Цистатин С + CRP + Гомоцистеин + IL-6 + А/К, в которой при возрасте <61 года присваивается 0 баллов, при возрасте ≥61 года – 6 баллов; при длительность СД 2 типа <6 лет – 0 баллов, при длительности ≥6 лет – 3 балла; при уровне цистатина С <0,8 мг/л – 0 баллов, при уровне цистатина С ≥0,8 – 45 баллов; при уровне CRP <3,01 мг/л – 0 баллов, при уровне CRP ≥3,01 мг/л – 10 баллов; при уровне гомоцистеина <9,71 мкмоль/л – 0 баллов, при уровне гомоцистеина ≥9,71 мкмоль/л – 13 баллов; при уровне А/К <3,0 мг/ммоль – 0 баллов, при уровне А/К ≥3,0 мг/ммоль – 14 баллов.

При значении ∑≥77 риск следует оценивать как высокий.

Чувствительность и специфичность метода составили 76,2 и 73,3% соответственно. Относительный риск развития ХСН при ∑≥77 составил 7,48 (95% ДИ=2,56–15,69, p<0,0001) [22–А; 51–А].

3. Предложенный способ прогнозирования риска развития ИБС у пациентов с СД позволяет провести предварительную диагностику данного заболевания и обеспечить ее точность [52–А].

4. Генетическое обследование пациентов с СД 2 типа с оценкой полиморфизма С(-344)Т гена CYP11B2 позволяет определять пациентов группы риска сочетанного развития сердечно-сосудистой патологии и ХБП, требующих более активного наблюдения и обследования для выявления патологии на ранних стадиях [19–А].

5. Большая частота встречаемости МФА у пациентов с СД свидетельствует о необходимости обязательной ультразвуковой диагностики периферических артерий. По данным УЗИ распространенность МФА начиная с ХБП 3 составляет 20% и достигает 67% при ХБП 5. У пациентов с СД и ХБП 1 распространенность МФА составляет 11%, что превышает почти в 4 раза аналогичные показатели в группе сравнения [21–А].

6. Определение уровня FGF-23 и IL-6 у пациентов с СД может быть рекомендовано для оценки сердечно-сосудистого риска для данной категории пациентов независимо от типа СД [23–А].

7. Обнаруженные нефропротективные эффекты вилдаглиптина и эмпаглифлозина при СД 2 типа позволяют инициировать дальнейшие исследования с изучением сочетанного эффекта данных препаратов [18–А].

8. Подтвержденное влияние эмпаглифлозина на маркеры СН (NTproBNP), а вилдаглиптина на показатели фильтрационной функции почек позволяет рекомендовать их использование при ренокардиальных нарушениях при СД 2 типа [14–А].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

**Монография**

1–А. Василькова, О. Н. Кардиоренальный синдром в диабетологии : монография / О. Н. Василькова ; под ред. Т. В. Мохорт. – СПб. : Сциентиа, 2019. – 182 с.

**Статьи в рецензируемых журналах**

2–А. Role of dyslipidemia, chronic kidney disease and hypertension on carotid atherosclerosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus / V. Vasilkova, T. Mokhort, E. Naumenko, M. Zshmailik // Gerontologija. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 158–165.

3–А. Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, О. П. Грошева, Н. А. Филипцова, М. В. Жмайлик // Здравоохранение. – 2014. – № 11. – С. 20–23.

4–А. Структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек / О. Н. Василькова, Е. П. Науменко, И. Ю. Пчелин, К. К. Зекенова, Т. В. Мохорт // Лечебное дело. – 2014. – № 2. – С. 46–52.

5–А. Влияние I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на диабетическую нефропатию / О. Н. Василькова, А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, И. Б. Тропашко, К. К. Зекенова, М. В. Жмайлик, Т. В. Мохорт // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2. – С. 35–40.

6–А. Клиническая оценка факторов риска каротидного атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным хронической болезнью почек / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, Е. П. Науменко, И. Ю. Пчелин, Н. В. Худякова // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 57–62.

7–А. Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете / Н. В. Худякова, И. Ю. Пчелин, А. Н. Шишкин, Н. В. Иванов, О. Н. Василькова // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 6. – С. 20–27.

8–А. Факторы, ассоциированные с гипергомоцистеинемией, у пациентов с абдоминальным ожирением / И. Ю. Пчелин, Д. В. Маршалко, А. Н. Шишкин, О. Ю. Н. Василькова, Н. В. Худякова, Т. Г. Кулибаба, И. Ю. Лукьянова, Л. А. Слепых, М. А. Шевелева // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 5. – С. 744–755.

9–А. Инсулиноподобный фактор роста-1 и хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О. Н. Василькова,

Т. В. Мохорт, Е. П. Науменко, Л. Е. Коротаева, Н. А. Филипцова // Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 3–9.

10–А. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста-1 и эхокардиографических параметров у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без клинических проявлений хронической сердечной недостаточности / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, И. Ю. Пчелин, В. К. Байрашева, Е. П. Науменко, Л. Е. Коротаева, Н. А. Филипцова // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 29–39.

11–А. Short-term renal and metabolic effects of low dose vildagliptin treatment added-on insulin therapy in non-proteinuric patients with type 2 diabetes: open-label randomized prospective study / V. K. Bayrasheva, I. Y. Pchelin, V. A. Dobronravov, A. Y. Babenko, S. G. Chefu, I. S. Shatalov, V. N. Vasilkova, N. V. Hudiakova, A. N. Ivanova, P. A. Andoskin, E. N. Grineva // Archives of Endocrinology and Metabolism. – 2020. – Vol. 64, № 4. – P. 418–426.

12–А. Связь фактора роста фибробластов (FGF-23) со структурно-функциональными изменениями миокарда при диабетической болезни почек / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, И. Ю. Пчелин // Лечебное дело. – 2020. – № 2. – С. 34–39.

13–А. Ранние и альтернативные маркеры развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, Л. Е. Коротаева, Ю. И. Ярец, И. Ю. Пчелин, В. К. Байрашева, О. Н. Шестовец, Я. А. Боровец, Е. П. Науменко, Н. А. Филипцова // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 1122–1127.

14–А. Кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина: клинико-инструментальная оценка структурно-функциональных показателей сердца и сердечных маркеров у пациентов с СД 2 типа / О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, В. К. Байрашева, Я. А. Боровец, Ю. И. Ярец, Я. Л. Навменова, Е. П. Науменко, Т. В. Мохорт // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2021. – № 2. – С. 91–98.

15–А. Значимость цистатина С в ранней диагностике диабетической нефропатии / О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Е. П. Науменко, Я. А. Боровец, Ю. И. Ярец, Л. Е. Коротаева, И. А. Васюхина, Т. В. Мохорт // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 79–85.

16–А. Association between serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels and chronic kidney disease in diabetic patients / V. N. Vasilkova, T. V. Mokhort, I. Y. Pchelin,

V. K. Bayrasheva, E. P. Naumenko, L. E. Korotaeva, N. A. Filiptsova // Journal of Renal Injury Prevention. – 2021. – Vol. 10, № 1. – URL: https://www.bsmu.by/upload/iblock/838/erw00c6b92l1j54eu03o5swzf2vp9u1x/20210928185738irn.pdf (date of access: 10.01.2025).

17–А. Взаимосвязь цистатина С и структурно-геометрических параметров сердца у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, И. Ю. Пчелин, Ю. И. Ярец, Л. Е. Коротаева // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 5. – С. 734–745.

18–А. Нефропротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина / О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Я. А. Боровец, Я. Л. Навменова, Т. В. Мохорт // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2022. – № 1. – С. 53–61.

19–А. Клиническая значимость полиморфизма С(–344)Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) в прогнозе кардиоренального синдрома при сахарном диабете / О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Я. А. Боровец, И. А. Васюхина, Т. В. Мохорт // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 48–55.

20–А. Василькова, О. Н. Цистатин С как маркер активного развития атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Т. В. Мохорт // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – № 21. – С. 26–32.

21–А. Особенности структурных изменений артерий у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Е. П. Науменко, Т. В. Мохорт // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22, № 3. – 181–187.

22–А. Василькова, О. Н. Алгоритм диагностики сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, И. Г. Савастеева // Juvenis Scientia. – 2023. – Т. 9, № 6. – С. 18–29.

23–А. The role of inflammatory markers and growth factors in progression of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus / V. Vasilkova, I. Pchelin, V. Bayrasheva, N. Khudyakova, I. Savasteeva, T. Mokhort // Journal of Renal Injury Prevention. – 2024. – Art.e32188.

24–А. Особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от стадии хронической болезни почек / О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Я. Л. Навменова, Я. А. Боровец, Ю. И. Ярец, Т. В. Мохорт // Проблемы здоровья и экологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 49–58.

**Тезисы докладов и материалы конференций**

25–А. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide level in type 2 diabetic patients / V. Vasilkova, T. Mokhort, E. Naumenko, M. Zmailik // Endocrine Abstracts. – 2017. – Vol. 49 : 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, 20–23 May 2017. – EP511. – URL: https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0049/abstract-book/ (date of access: 13.01.2025).

26–А.Василькова, О. Н. Диагностическая значимость уровня мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек / О. Н. Василькова // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 3 [Актуальные вопросы кардиологии: междисциплинарный консенсус при коморбидной патологии : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 19 мая 2017 г.]. – С. 425–428.

27–А. Association between systolic dysfunction and inflammation in diabetic patients with chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, E. Naumenko, M. Zmailik // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 263. – P. e191.

28–А. Association of C-reactive protein and interleukin-6 with chronic kidney disease in patients with diabetes type 2 / V. Vasilkova, T. Mokhort // World Allergy Organization Journal. – 2017. – Vol. 10, suppl. 1 : WAO International Scientific Conference (WISC 2016) abstracts : Jerusalem, 6–9 Dec. 2016. – P. 14.

29–А. Relation between subclinical atherosclerosis and cystatin C in patients with diabetes type 2 / V. Vasilkova, T. Mokhort, Y. Borovec, N. Filiptsova // ICDM 2018 : 2018 Intern. congr. of diabetes a. metabolism, Seoul, 11–13 Oct. 2018 / Korean Diabetes Assoc. – Seoul, 2018. – P. 57.

30–А. Association cystatin C with the presence of carotid atherosclerosis in patients with diabetes type 2 and chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, I. Pchelin, V. Bayrasheva, N. Filiptsova // Endocrine Abstracts. – 2018. – Vol. 56 : 20th European Congress of Endocrinology, Barcelona, 19–22 May 2018. – P. 436. – URL: https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/abstract-book// (date of access: 13.01.2025).

31–А. Association between serum insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein 3 and estimated glomerular filtration rate in patients with diabetic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, N. Filiptsova, N. Halupka // 9th International Congress of the Growth hormone and IGF research, Seattle, Washington, 14–17 Sept. 2018 : abstr. – 2018. – P. 12.

32–А. Assessment of cardiovascular risk in diabetic patients with chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, N. Filiptsova, E. Naumenko // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, suppl. 1. – P. e193.

33–А. Cystatin C is associated with the presence of carotid atherosclerosis

in patients with diabetes type 2 and chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, N. Filiptsova, E. Naumenko // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, suppl. 1. – P. e10–e11.

34–A. Increased risk of incident cardiovascular disease in diabetic patients with chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, A. Naumenka, N. Filiptsova // 18th International Congress of Endocrinology : Cape Town, 1–4 Dec. 2018 / Soc. for Endocrinology, Metabolism a. Diabetes of South Africa. – [Cape Town], 2018. – P. 155.

35–A. Assessment of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in patients with diabetes / V. Vasilkova, T. Mokhort, E. Naumenko, N. Filiptsova // Atherosclerosis Supplements. – 2018. – Vol. 32 : International Symposium on Atherosclerosos (ISA) : Toronto, 9–12 June 2018. – P. 72.

36–A. Relationship between left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk factors in patients with diabetes and chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, I. Pchelin, V. Bayrasheva, M. Zmailik, E. Naumenko // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 275 – P. e213. – URL: https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(18)30978-X/abstract (date of access: 13.01.2025).

37–A. Effect of insulin-like growth factor-1 level on chronic kidney disease in type 2 diabetes patients / V. Vasilkova, T. Mokhort, N. Filiptsova, N. Halupka // SICEM 2018 : 6th Seoul intern. congr. of endocrinology a. metabolism, Seoul, 19–22 April 2018 / Korean Endocrine Soc. – [Seoul], 2018. – P. 045.

38–A. Role of brain natriuretic peptide and N-probrain natriuretic peptide in diabetic patients with chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, E. Naumenko, N. Filiptsova, N. Halupka // SICEM 2018 : 6th Seoul intern. congr. of endocrinology a. metabolism, Seoul, 19–22 April 2018 / Korean Endocrine Soc. – [Seoul], 2018. – P. 046.

39–A. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism and angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) gene A1166C polymorphism and diabetic kidney disease / V. Vasilkova, I. Pchelin, Y. Borovets, E. Naumenko, N. Filiptsova, T. Mokhort // Endocrine Abstracts. – 2019. – Vol. 63 : 21st European Congress of Endocrinology, Lyon, 18–21 May 2019. – P917.

40–A. Василькова, О. Н. Ассоциация подоцина и натрийуретических пептидов при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек / О. Н. Василькова, Я. А. Боровец // Боткинские чтения : Сборник тезисов. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2022 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 45. – EDN LVHSLU.

41–А. Association between interleukin-6 and renal function in patients with diabetes mellitus// V. Vasilkova, T. Mokhort, I. Pchelin, Y. Borovets // Endocrine Abstracts. – 2022. – Vol. 81 : 24th European Congress of Endocrinology, Milan, 21–24 May 2022. – P246. – URL: https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0081/ea0081ep246/ (date of access: 13.01.2025).

42–А. Association between inflammatory markers and progression of diabetic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, I. Pchelin // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2022. – Vol. 37, suppl. 3 : 59th ERA Congress, 19–22 May 2022 : congress abstracts, Paris, 19–22 May 2022. – P. i460. – URL: https://academic.oup.com/ndt/issue/37/Supplement_3 (date of access: 13.01.2025).

43–А. Predictors of increased carotid intima-media thickness in patients with diabetes type 2 and chronic kidney disease / V. Vasilkova, T. Mokhort, Y. Borovets, Y. Yarets, L. Korotaeva, I. Pchelin // Atherosclerosis. – 2022. – Vol. 355 – P. e212. – URL: https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(22)00889-9/fulltext (date of access: 13.01.2025).

44–А. Association between serum levels of cystatin C and natriuretic peptides / V. Vasilkova, T. Mokhort, Y. Yarets, L. Korotaeva // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, suppl. 1. – P. e185.

45–А. Role of the T(-344)C polymorphism of aldosterone synthase gene CYP11B2 in the development of cardiorenal syndrome in patients with diabetes mellitus / V. Vasilkova, I. Savasteeva, Y. Borovets, T. Mokhort // Journal of Hypertension. – 2023. – Vol. 41, suppl. 3. – P. e195.

46–А. Structural and functional changes in arteries in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease / V. Vasilkova, Y. Borovets, E. Naumenko, I. Savasteeva, T. Mokhort // Atherosclerosis. – 2023. – Vol. 379, suppl. 1. – S108.

47–А. Vasilkova, V. Comparison of cardioprotective effects of empagliflozin and vildagliptin / V. Vasilkova, I. Pchelin, T. Mokhort // Endocrine Abstracts. – 2023. – Vol. 90 : 25th European Congress of Endocrinology 2023, 13–16 May 2023, Istanbul. – EP267.

48–А. Vasilkova, V. The association of fibroblast growth factor-23 and cardiorenal syndrome in patients with diabetes mellitus / V. Vasilkova, I. Pchelin, T. Mokhort // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2023. – Vol. 38, suppl. 1 : 60th ERA Congress, 15–18 June 2023 : congress abstracts, Milan, 15–18 June 2023. – P. i621. – URL: https://academic.oup.com/ndt/issue/38/Supplement_1?page= (date of access: 13.01.2025).

**Инструкции по применению**

49–А. Алгоритм диагностики, оценки прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете : инструкция по применению № 143-1114 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20 янв. 2015 г. / авт.: Т. В. Мохорт, А. В. Рожко, О. Н. Василькова, О. П. Грошева ; учреждение-разраб.: Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека, Белорус. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2014. – 10 с.

50–А. Метод диагностики диабетической нефропатии : инструкция по применению № 020-0321 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21 мая 2021 г. / авт.: Ю. И. Ярец, О. Н. Василькова, А. В. Рожко, Т. В. Мохорт ; учреждение-разраб.: Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека, Гомел. гос. мед. ун-т, Белорус. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2021. – 6 с.

51–А. Метод прогнозирования вероятности развития сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа : инструкция по применению № 039-0522 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23 дек. 2022 г. / авт.: О. Н. Василькова, И. Г. Савастеева, Т. В. Мохорт ; учреждение-разраб.: Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека, Белорус. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2022. – 5 с.

**Патент**

52–А. Патент BY 21239, МПК7 A61B 5/02, A61B10/00, G01N 33/50 : № a 20150311 : заявлено 08.06.2015 : опубл. 30.08.2017 / Науменко Е. П., Василькова О. Н., Савастеева И. Г., Мохорт Т. В. ; заявитель Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека // Афіцыйны бюлетэнь. Таварныя знакі і знакі абслугоўвання. Назвы месцаў паходжання тавараў. – 2017. – № 4. – С. 61. – URL: https://ncip.by/upload/iblock/718/7188d7cdabbdee3a10c25f247591ed98.pdf (дата обращения: 15.01.2025).

# РЭЗЮМЭ

**Васількова Вольга Мікалаеўна**

## Рэнакардыяльныя ўзаемаадносіны пры цукровым дыябеце: канцэпцыя прагназавання і аптымізацыі тэрапіі

**Ключавыя словы:** цукровы дыябет (ЦД), хранічная хвароба нырак (ХХН), сардэчна-сасудзістыя захворванні (ССЗ), хранічная сардэчная недастатковасць (ХСН), інтэрлейкін-6 (IL-6), фактар росту фібрабластаў (FGF-23)

**Мэта даследавання:** распрацаваць метады стратыфікацыі рэнакардыяльных парушэнняў пры цукровым дыябеце і хранічнай хваробе нырак на падставе вывучэння механізмаў фарміравання дысфункцыі эндатэлію сасудаў, структурна-функцыянальных змяненняў міякарда, метабалічных і генетычных фактараў для павышэння эфектыўнасці аказання медыцынскай дапамогі пры цукровым дыябеце.

**Метады даследавання:** клінічны, лабараторны, ультрагукавы, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** У ходзе даследавання даказана ўзаемасувязь павышанага ўзроўню цыстаціна С з прэклінічнай рэнальнай дысфункцыяй, з колькаснымі і якаснымі паказчыкамі таўшчыні комплексу інтым-медыя агульнай соннай артэрыі, маркерамі, якія вызначаюць рызыку СН, структурна-геаметрычным рэмадэліраваннем левых аддзелаў сэрца, што дазваляе вызначыць цыстацін С як больш адчувальны маркер у параўнанні з крэатынінам і прапанаваць яго выкарыстанне ў якасці надзейнага маркера прагрэсавання рэнакардыяльных узаемадзеянняў у пацыентаў з парушэннем вугляводнага абмену. Упершыню даказана, што павышаны ўзровень цыстаціна С і крэатыніну ў спалучэнні з паліморфным варыянтам ТТ гена CYP11B2 асацыяваны з высокай рызыкай развіцця не толькі сардэчнай дысфункцыі, але і ХХН. Устаноўлены ўдзел празапаленчых цытакінаў FGF-23 і IL-6 у развіцці і прагрэсаванні паталогіі нырак і сэрца пры ЦД, паказана здольнасць іДПП-4 (вілдагліптыну) і іНГЛТ-2 (эмпагліфлазіну) не толькі паляпшаць паказчыкі глікемічнага профілю пры ЦД 2 тыпу, але і аказваць плейатропныя эфекты на сэрца і ныркі, што пацвярджаецца зніжэннем экскрэцыі маркераў клубочкавага і тубулаінтэрстыцыянальнага пашкоджання нырак, рэгрэсіяй ІММЛЖ, зніжэннем канцэнтрацыі NTproBNP.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** З мэтай аптымізацыі прагнозу пацыентам з ЦД і рэнакардыяльнымі парушэннямі неабходны комплексны падыход для ранняй дыягностыкі і вылучэнні груп пацыентаў для прэвентыўнай тэрапіі.

**Галіна прымянення:** эндакрыналогія, нефралогія, кардыялогія, тэрапія, агульная ўрачэбная практыка.

# РЕЗЮМЕ

## Василькова Ольга Николаевна

## Ренокардиальные взаимоотношения при сахарном диабете: концепция прогнозирования и оптимизации терапии

**Ключевые слова:** сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), интерлейкин-6 (IL-6), фактор роста фибробластов (FGF-23)

**Цель исследования:** разработать методы стратификации ренокардиальных нарушений при сахарном диабете и хронической болезни почек на основании изучения механизмов формирования дисфункции эндотелия сосудов, структурно-функциональных изменений миокарда, метаболических и генетических факторов для повышения эффективности оказания медицинской помощи при сахарном диабете.

**Методы исследования:** клинический, лабораторный, ультразвуковой, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** В ходе исследования доказана взаимосвязь повышенного уровня цистатина С с преклинической ренальной дисфункцией, с количественными и качественными показателями толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, маркерами, определяющими риск сердечной недостаточности, структурно-геометрическим ремоделированием левых отделов сердца, что позволяет определить цистатин С как более чувствительный маркер по сравнению с креатинином и предложить его использование в качестве надежного маркера прогрессирования ренокардиальных взаимодействий у пациентов с нарушением углеводного обмена. Впервые доказано, что повышенный уровень цистатина С и креатинина в сочетании с полиморфным вариантом TT гена CYP11B2 ассоциированы с высоким риском развития не только сердечной дисфункции, но и ХБП. Установлено участие провоспалительных цитокинов FGF-23 и IL-6 в развитии и прогрессировании патологии почек и сердца при СД, показана способность иДПП-4 (вилдаглиптина) и иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина) не только улучшать показатели гликемического профиля при СД 2 типа, но и оказывать плейотропные эффекты на сердце и почки, что подтверждается снижением экскреции маркеров клубочкового и тубулоинтерстициального повреждения почек, регрессией ИММЛЖ, снижением концентрации NTproBNP.

**Рекомендации по использованию.** С целью оптимизации прогноза пациентам с СД и ренокардиальными нарушениями необходим комплексный подход для ранней диагностики и выделения групп пациентов для превентивной терапии.

**Область применения:** эндокринология, нефрология, кардиология, терапия, общая врачебная практика.

**SUMMARY**

**Vasilkova Volha Nikolaevna**

**Renocardial relationships in diabetes mellitus: concept of prediction and optimization of therapy**

**Key words:** diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), cardiovascular diseases (CVD), chronic heart failure (CHF), interleukin-6 (IL-6), fibroblast growth factor (FGF-23)

**Purpose of the study:** to develop methods for stratifying renocardial disorders in diabetes and CKD based on studying the mechanisms of formation of vascular endothelial dysfunction, structural and functional changes in the myocardium, metabolic and genetic factors to improve the efficiency of medical care for diabetes.

**Research methods:** clinical, laboratory, ultrasound, statistical.

**The results obtained and their novelty.** The study proved the relationship between increased levels of serum cystatin C and preclinical renal dysfunction, with quantitative and qualitative indicators of the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery, markers that determine the risk of heart failure, structural and geometric remodeling of the left heart, which makes it possible to determine cystatin C, as a more sensitive marker compared to creatinine and suggest its use as a reliable marker of the progression of renocardial interactions in patients with impaired carbohydrate metabolism. For the first time, it has been proven that elevated levels of cystatin C and creatinine in combination with the TT polymorphic variant of the CYP11B2 gene are associated with a high risk of developing not only cardiac dysfunction, but also CKD. The participation of pro-inflammatory cytokines FGF-23 and IL-6 in the development and progression of kidney and heart pathology in diabetes has been established and the ability of the DPP-4 inhibitor (vildagliptin) and NGLT-2 (empagliflozin) not only to improve the glycemic profile in type 2 diabetes, but and have pleiotropic effects on the heart and kidneys, as evidenced by a decrease in the excretion of markers of glomerular and tubulointerstitial kidney damage, regression of LVMI and a decrease in NTproBNP concentrations.

**Recommendations for use**. To optimize the prognosis, patients with diabetes and renocardial disorders require an integrated approach for early diagnosis and identification of groups of patients for preventive therapy.

**Area of application:** endocrinology, nephrology, cardiology, therapy, general medical practice.

Научное издание

**ВАСИЛЬКОВА Ольга Николаевна**

**РЕНОКАРДИАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: КОНЦЕПЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ**

**Автореферат**
**диссертации на соискание ученой степени**
**доктора медицинских наук**

**по специальности 14.01.02 – эндокринология**

Подписано в печать 02.04.2025.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная 80 г/м$^2$. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 2,33. Уч.-изд. л. 2,19. Тираж 60 экз. Заказ № 224.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.