

На правах рукописи

Берстнева Светлана Вячеславовна

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ
РИСКА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ: ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С
ГИПОТИРЕОЗОМ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Рязань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Урясьев Олег Михайлович**

Официальные оппоненты:

Болотова Елена Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Маркова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета

Булгакова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой современного здравоохранения в связи с высоким ростом заболеваемости и смертности. С 1990 года распространенность ХБП увеличилась более, чем на 29% и составляет, по данным исследования глобального бремени болезней, от 8 до 16%, при этом уровень смертности по причине терминальной почечной недостаточности увеличился более, чем на 40% (Global Burden of Disease Study, 2017).

Сахарный диабет (СД) является лидирующей причиной ХБП в мире и одной из главных причин развития почечной недостаточности (European Renal Association Registry Annual Report, 2019). Наличие СД 2 типа увеличивает риск развития ХБП в 2,6 раза, а риск смерти из-за почечной патологии – в 3 раза (KDIGO, 2020). По данным Федерального регистра СД за период 2010–2022 гг. частота ХБП при СД 2 типа увеличилась более, чем в 3,5 раза (с 5,2% до 19%).

Серьезной проблемой современной медицины является коморбидность. Проявления сопутствующих заболеваний оказывают влияние на клиническую симптоматику, создают трудности в диагностике, способствуют развитию и прогрессированию осложнений основного заболевания (Турсунов М.М., 2016; Оганов Р.Г., 2019).

Наряду с СД и ХБП заболевания щитовидной железы (ЩЖ) имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. При этом среди пациентов с СД частота гипофункции ЩЖ значительно выше, чем в общей популяции: по данным разных авторов при СД 1 типа – до 35% (Umpierrez G.E., 2003), при СД 2 типа – до 12,5% и более (Radaideh A-R.M. et al., 2004; Swamy R.M. et al., 2012; Elgazar E.H. et al., 2019).

Несмотря на то, что проблема коморбидности широко освещается в современной литературе, в настоящее время имеется небольшое количество публикаций о частоте, развитии и прогрессировании ХБП при сочетанной

патологии – СД и первичном гипотиреозе (ПГ) (Сазонова Е.Г., 2013; Mansournia N. et al., 2017). Не изучены варианты развития (альбуминурический и неальбуминурический фенотипы) ХБП при СД 2 типа в сочетании с ПГ. Не оценена роль метаболических (нарушений углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности (ИР)), гемодинамических факторов (артериальной гипертензии (АГ)), а также эндотелиальной дисфункции (ЭД), патологии ангиогенеза и других факторов риска и прогрессирования ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ. Данные о взаимосвязи ожирения, метаболического синдрома (МС) и активности интраабдоминальной жировой ткани с формированием и прогрессированием ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом немногочисленны и достаточно противоречивы. Недостаточно изучены кардиоренальные взаимоотношения при диабетической болезни почек и гипофункции ЩЖ. Не определены возможности использования новых маркеров раннего повреждения почек, а также преимущественного выбора сахароснижающих препаратов при коморбидной патологии – СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Как указывалось выше, данные работ зарубежных авторов, посвященных частоте сочетания двух самых распространенных эндокринных заболеваний – СД и ПГ (манифестного и субклинического), очень разнообразны, они зависят от гендерных и этнических различий выборки. При этом в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации по данной тематике (Терещенко И.В. и др., 2014; Дробышева Е.С. и др., 2022), что также определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования

Изучить частоту, клинико-метаболические, генетические аспекты и факторы риска ХБП при СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом для оптимизации ранней диагностики ХБП, сахароснижающей терапии и скрининга дисфункции ЩЖ при СД 2 типа.

Задачи исследования

1. Изучить частоту, структуру, клинико-метаболические фенотипы ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ; оценить частоту и возрастно-половые характеристики гипотиреоза при СД 2 типа.

2. Провести комплексную оценку метаболических и гемодинамических факторов риска и прогрессирования ХБП: нарушений углеводного, липидного обмена, ИР, ЭД, патологии ангиогенеза, АГ; оценить их прогностическую значимость в развитии разных фенотипов ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

3. Изучить роль генетических факторов – полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – *I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT*, а также полиморфизмов генов, кодирующих состояние эндотелиальной функции, – *T-786C* гена *eNOS3* и *Lys198Asn* гена *EDN1* в развитии диабетической нефропатии (ДН) при СД 2 типа и в сочетании с гипотиреозом.

4. Установить взаимосвязь ожирения, МС и активности интраабдоминальной жировой ткани с формированием и прогрессированием ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

5. Исследовать частоту сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоренальные (ренокардиальные) взаимоотношения у пациентов с ХБП, СД 2 типа и гипофункцией ЩЖ.

6. Разработать метод прогнозирования риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СД 2 типа, гипофункцией щитовидной железы, имеющих ХБП стадии С1–С3б.

7. Провести оценку индекса коморбидности (ИК), выявить факторы, способствующие увеличению ИК у пациентов с ХБП, СД 2 типа и гипофункцией ЩЖ.

8. Оценить качество жизни (КЖ) пациентов с сочетанной патологией – СД 2 типа, ХБП и ПГ в зависимости от степени компенсации функционального

состояния ЩЖ и коморбидной патологии, выявить ассоциацию параметров КЖ с факторами риска и прогрессирования ХБП.

9. Проанализировать изменения параметра цистатина С при ХБП и кардиоренальном синдроме (КРС) и возможность его использования в качестве маркера ранней диагностики патологии почек при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ.

10. Исследовать эффективность применения препарата группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) алоглиптина в терапии пациентов с СД 2 типа, ХБП и сопутствующим гипотиреозом.

11. Провести анализ эффективности заместительной терапии гипотиреоза при СД 2 типа и ХБП.

12. Разработать предложения по проведению скрининга дисфункции ЩЖ у пациентов с СД 2 типа и ХБП.

Научная новизна исследования

Впервые использован комплексный анализ клинико-метаболических, генетических аспектов, оценка частоты и факторов риска развития и прогрессирования ХБП при коморбидной патологии – СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом для решения проблемы – оптимизации ранней диагностики ХБП, сахароснижающей терапии и скрининга дисфункции ЩЖ при СД 2 типа.

Впервые в отечественной литературе изучена частота и структура диабетического поражения почек при коморбидной патологии – СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ; оценена частота разных фенотипов ХБП – классической альбуминурической ДН и нормоальбуминурической ХБП (НАУ-ХБП); определена значимость ПГ как фактора риска ДН и НАУ-ХБП) при СД 2 типа.

Впервые в отечественной литературе оценена частота функциональных нарушений ЩЖ у пациентов с СД 1 и 2 типа, изучены возрастно-половые особенности сочетания СД 1 и 2 типа с гипотиреозом.

Впервые проведена комплексная оценка факторов риска и прогрессирования ХБП: нарушений углеводного, липидного обмена, ИР и

индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), дисфункции эндотелия, патологии ангиогенеза при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом. Выполнена оценка прогностической значимости указанных нарушений, а также параметров тиреоидного гормонального спектра, ряда показателей инструментальных методов обследования для определения риска формирования разных фенотипов ХБП (классической альбуминурической ДН и НАУ-ХБП) при коморбидной патологии – СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Продемонстрирована связь ожирения и активности интраабдоминальной жировой ткани с формированием ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Впервые исследованы изменения параметра цистатина С при ХБП и КРС у пациентов с СД 2 типа и гипотиреозом; определены ограничения в использовании цистатина С в качестве маркера ранней диагностики патологии почек при гипофункции ЩЖ и СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Впервые проведена комплексная оценка индекса коморбидности, параметров КЖ и факторов, влияющих на показатели физического и психического компонентов КЖ, у пациентов с коморбидной патологией – ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Впервые исследована эффективность применения препарата класса иДПП-4 алоглиптина в терапии пациентов с СД 2 типа, ХБП и гипофункцией ЩЖ.

Впервые на основании комплексного анализа определены категории пациентов с СД 2 типа, рекомендуемые для проведения скрининга функционального состояния ЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования показывают частоту и структуру диабетического поражения почек у пациентов с СД 2 типа и гипофункцией ЩЖ, а также частоту функциональных нарушений ЩЖ при СД 1 и 2 типа, гендерные и возрастные особенности сочетания СД с гипотиреозом.

Полученные данные значительно расширяют представления о негативном влиянии гипофункции ЩЖ на метаболические, гемодинамические факторы риска и прогрессирования ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Результаты молекулярно-генетических исследований – выявление распределения частот аллелей и генотипов, а также ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты РАС и функции эндотелия, позволяют дополнить представления о влиянии генетических факторов (полиморфизма *I/D* гена *ACE* и *T-786C* гена *eNOS3*), на формирование ДН при СД 2 типа и ПГ.

Результаты изучения изменения уровня цистатина С при ХБП позволили рекомендовать его для использования в клинической практике в качестве маркера ранней диагностики функциональной патологии почек и КРС при СД 2 типа, но, в то же время, продемонстрировали ограничение в использовании данного показателя при наличии гипофункции ЩЖ.

Оценена значимость клинических и метаболических параметров (углеводного, липидного обмена, ИР), ЭД, АГ, альбуминурии (АУ), тиреоидного гормонального спектра, ожирения и активности интраабдоминального жира (ИАЖ) при прогнозировании риска развития разных фенотипов ХБП (ДН и НАУ-ХБП) у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа и ПГ.

Предложен метод прогнозирования риска развития ИМ у пациентов с диабетической болезнью почек и гипофункцией ЩЖ.

Изучение эффективности применения препарата группы иДПП-4 алоглиптина в составе комбинированной сахароснижающей терапии, а также проведенный анализ результатов заместительной терапии ПГ позволили разработать рекомендации по оптимизации медикаментозной коррекции метаболических нарушений у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и ПГ.

На основании комплексного анализа эпидемиологических характеристик коморбидной патологии – сочетания СД и тиреоидной дисфункции определены категории пациентов с СД 2 типа для проведения скрининга функционального состояния ЩЖ: рекомендована оценка тиреоидного гормонального спектра

пациентам с СД 2 типа, имеющим факторы риска – женский пол, пожилой возраст, отягощенный семейный анамнез, ДН, НАУ-ХБП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отмечается статистически значимое повышение частоты ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ в сравнении с пациентами с СД 2 типа без тиреоидной патологии. При этом при коморбидной патологии НАУ-ХБП выявляется в 2 раза чаще альбуминурической ДН. Изучение распространенности дисфункции ЩЖ при СД демонстрирует высокую частоту ПГ у пациентов с СД 2 типа.

2. Ассоциированные с гипотиреозом состояния – дислипидемия, ИР, ожирение, АГ, ЭД, – оказывают дополнительное отрицательное влияние и синергично повышают риск развития и прогрессирования разных фенотипов ХБП (ДН и НАУ-ХБП) у пациентов с СД 2 типа и ПГ.

3. Изученные полиморфные маркеры *I/D* гена *ACE*, носительство D-аллеля и наличие DD генотипа, а также полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3* и носительство аллеля С и СС генотипа ассоциированы с развитием ДН у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с гипотиреозом.

4. Снижение функции почек и прогрессирование АУ при СД 2 типа в сочетании с ПГ ассоциировано с наличием и степенью ожирения, толщиной и гормональной активностью ИАЖ – показателями лептина и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1).

5. Сочетание ПГ и СД 2 типа способствует увеличению частоты кардиоваскулярной патологии и ХБП. При этом наибольшая ассоциация сердечно-сосудистой и ренальной патологии отмечается при нормоальбуминурической форме ХБП.

6. Наличие сопутствующего ПГ и ХБП при СД 2 типа приводит к повышению индекса коморбидности при ХБП стадии С3а и С3б. При этом ИК ассоциирован с уровнем креатинина, СКФ, индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии (ОТ), толщиной ИАЖ, параметрами липидного обмена, сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF-A), уровнем свободного Т4

(св.Т4), показателем эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), рядом показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), эхокардиографии (Эхо-КГ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК).

7. Коморбидная патология (наличие ХБП и ПГ) оказывает значительное отрицательное влияние на КЖ пациентов с СД 2 типа. Ухудшение ряда параметров КЖ ассоциировано с показателями углеводного и липидного обмена, СКФ и стадией ХБП, АУ, VEGF-A, показателем ЭЗВД, наличием и стадией диабетической ретинопатии, ИМ (в анамнезе), ИМТ и толщиной ИАЖ, показателями цитокинов и адипокинов – лептина, интерлейкина 6 (IL-6), РАІ-1, индексом НОМА-IR. Достижение компенсации гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа и ХБП приводит к статистически значимому улучшению как физического, так и психического компонентов КЖ.

8. Полученные результаты исследования цистатина С подтверждают целесообразность использования данного показателя для диагностики ранних стадий ХБП и КРС у пациентов с СД 2 типа, но ставят под сомнение его использование у пациентов с сопутствующим снижением функции ЩЖ в связи с возможной гиподиагностикой ХБП, что требует дополнительного изучения.

9. Опыт применения препарата иДПП-4 алоглиптина в комбинированной терапии СД 2 типа у пациентов с ХБП в сочетании с гипофункцией ЩЖ демонстрирует его эффективность в улучшении показателей углеводного обмена (со статистически значимым снижением постпрандиальной гликемии), липидного спектра, ЭЗВД, значимого уменьшения толщины ИАЖ, уровня адипокинов (лептина и РАІ-1) и индекса функциональной активности β -клеток НОМА- β .

10. Заместительная терапия препаратами левотироксина с достижением эутиреоза способствует улучшению функционального состояния почек у пациентов с СД 2 типа, ХБП и гипофункцией ЩЖ: значимому снижению уровня креатинина, показателей липидного спектра, ИР, уменьшению толщины и гормональной активности ИАЖ, повышению СКФ, улучшению параметров КЖ.

11. Данные, полученные при изучении частоты, возрастных и гендерных особенностей, вариантов развития ХБП при СД 2 типа в сочетании с ПГ, позволяют рекомендовать скрининговое исследование тиреоидного гормонального спектра следующим пациентам с СД 2 типа: женского пола, пожилого возраста, имеющим отягощенный семейный анамнез (патологию ЩЖ) по женской линии, а также ДН и НАУ-ХБП.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы терапевтического и эндокринологического отделений ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязани; нефрологического отделения «Городской клинической больницы № 11» г. Рязани. Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основывается на глубоком анализе фактического материала, достаточном количестве наблюдений с использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных результатов с применением стандартных методик современной медицинской статистики. Полученные выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования. Автором проанализирован достаточный объем отечественных и иностранных источников литературы.

Основные результаты работы доложены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения» (Санкт-Петербург, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2012); Всероссийской научной конференции «Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения», посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина (Рязань, 2013); Ежегодной научной конференции,

посвященной 70-летию основания РязГМУ им. акад. И.П. Павлова (Рязань, 2013); II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014); Межрегиональной научной конференции с международным участием РязГМУ им. акад. И.П. Павлова (Рязань, 2014); Международной научно-практической конференции «Наука и образование в жизни современного общества» (Тамбов, 2015); VII Всероссийском конгрессе «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016); V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2016); Symposium of the International Atherosclerosis Society «Anitschkow Days» (Санкт-Петербург, 2016); II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2016); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2016); VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2017); 12th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (Санкт-Петербург, 2017); VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018); IV Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Рязань, 2018); III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 2019); XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, 2020); XV Национальном конгрессе терапевтов (с международным участием) (Москва, 2020); Ежегодной научной конференции РязГМУ имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания вуза на Рязанской земле (Рязань, 2020); VII Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи», посвященной памяти профессора

В.Н. Абросимова «Мещерские встречи» (Рязань, 2020); IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной году науки и технологий в Российской Федерации (Рязань, 2021); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы терапии и общей врачебной практики» (Рязань, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Избранные вопросы внутренних болезней» (Рязань, 2021); IX Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи, посвященной памяти профессора В.Н. Абросимова «Мещерские встречи» (Рязань, 2022), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022); Научно-образовательной конференции «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2022); X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонафицированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2023); XVIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023); Межкафедральной апробации ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 18.09.2023).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 46 научных трудов, их них – 1 монография, 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 6 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных

Scopus и Web of Science. Получен 1 патент РФ на изобретение, внедрено 2 рационализаторских предложения.

Личный вклад соискателя

Непосредственное участие автора заключалось в анализе состояния научной проблемы, планировании и организации исследования, формировании цели и задач, разработке дизайна и методологии всех этапов работы, проведении исследования, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, оформлении их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации с формулировкой научных положений и выводов.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 366 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, семь глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 101 рисунком. Список использованной литературы включает 559 источников, в том числе 173 отечественных и 386 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и клинической базе кафедры – ГБУ РО «Областная клиническая больница». Пациенты включались в исследование с учетом правил GCP (Good clinical practice, Качественной Клинической практики), после подписания информированного согласия, одобренного Локальным этическим комитетом РязГМУ.

Обследовано 604 пациента с диагнозом сахарного диабета 1 и 2 типа, госпитализированных в период 2013–2020 гг.

Исследование проводилось по нескольким направлениям в несколько этапов (Рисунок 1):

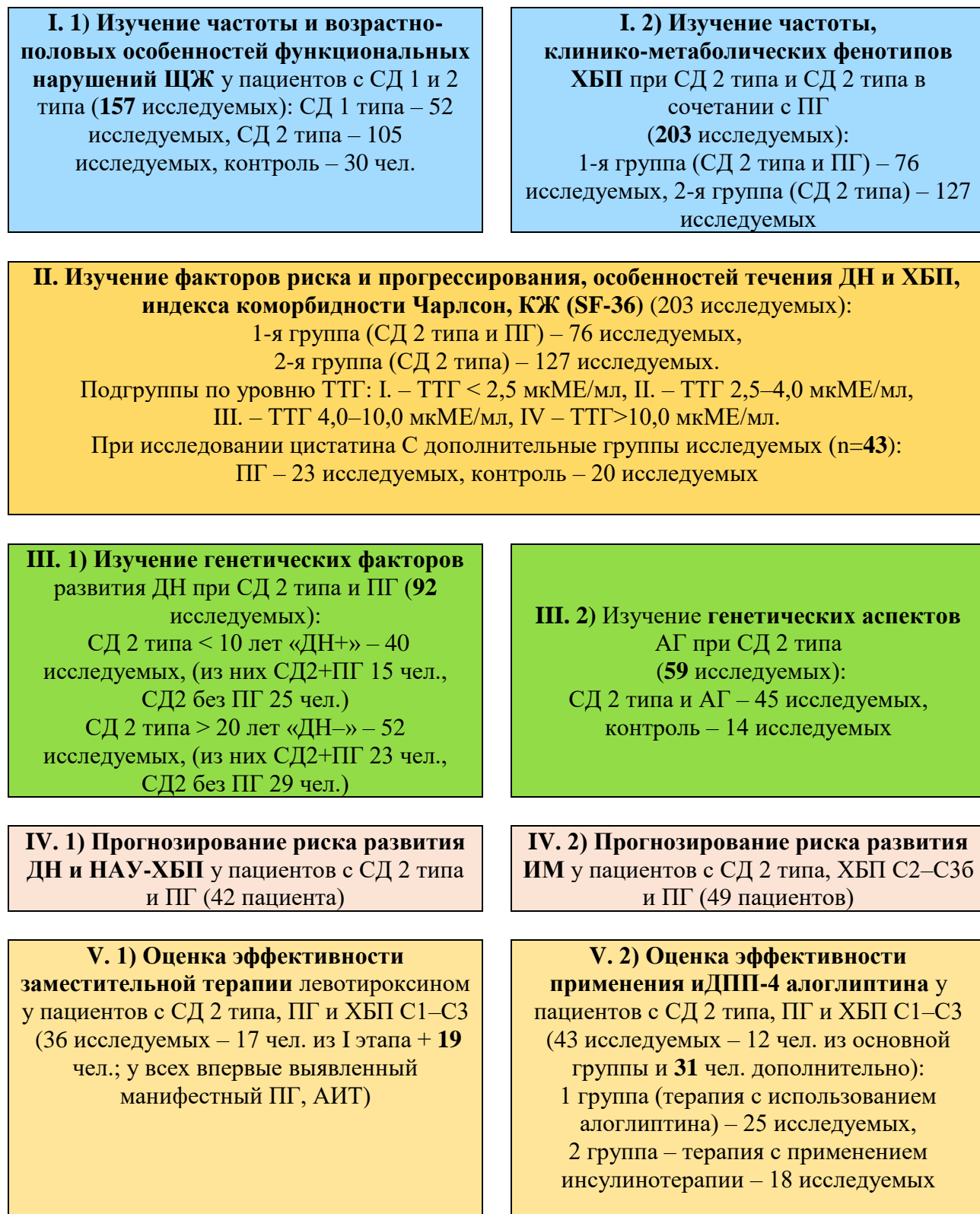


Рисунок 1 – Схема направлений и этапов исследования

Критерии включения в исследование: СД 1 и 2 типа, подписанное добровольное информированное согласие; дополнительно для группы СД2+ПП – наличие диагноза первичного манифестного гипотиреоза.

Критерии исключения: возраст старше 75 лет, острые заболевания почек и мочевыводящих путей и хронические заболевания почек и мочевыводящих путей в стадии обострения, ХБП С4–С5 стадии, цирроз печени и патология печени алкогольного и вирусного генеза, онкологическая патология в анамнезе в течение предыдущих 5 лет, в течение 12 месяцев до включения – нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); беременность, вегетарианство, ампутации конечностей, при анкетировании – неспособность понять вопросы и ответить на них.

Проведены: **клинические методы обследования** – оценка антропометрических данных: рост, вес, ИМТ, ОТ, окружность бедер.

Лабораторные исследования: общеклиническое обследование; исследование показателей углеводного обмена – глюкоза плазмы натощак (ГПН), постпрандиальная гликемия (ППГ), гликированный гемоглобин (HbA1c); липидного обмена – общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды; аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), С-реактивный белок (СРБ) (количественным методом), АУ (в утренней порции мочи). СКФ рассчитывали по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании уровня креатинина – СКD-EPI-creat, 2009 и уровня цистатина – СКD-EPI-cys, 2012 (калькулятор, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm). Исследование тиреотропного гормона (ТТГ), св.Т4, св.Т3 и инсулина (с расчетом индекса ИР НОМА–IR и показателя функциональной активности β -клеток НОМА- β) выполнено методом иммунофлуоресцентного анализа («Алкор Био», Санкт-Петербург) на аппарате Awareness Technology I. Лептин, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α), PAI-1, VEGF-A, эндотелин 1 (Э-1) и цистатин С

определяли методом иммуноферментного анализа («Имуноферментный планшетный анализатор STAT FAX 2100»). Идентификацию полиморфных маркеров *I/D* гена *ACE*, *M234T* гена *AGT*, *T-786C* гена *eNOS3*, *Lys198Asn* гена *EDN1* проводили методом полимеразной цепной реакции с применением стандартных наборов праймеров («Литех»-«SNP», Москва). Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ (зав лабораторией – доцент Никифоров А.А.).

Инструментальное исследование включало электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек с определением толщины ИАЖ, подкожного жира (ПКЖ), УЗИ ЩЖ, ультразвуковую доплерографию АНК и БЦА, СМАД. Оценку ЭЗВД проводили с помощью манжеточной пробы по методике D. Celermajer с соавт. (1992).

Изучение качества жизни (КЖ) проведено с использованием русскоязычной валидированной версии опросника SF-36 (SF-36 Medical Outcomes Study 36-item short form health survey); оценивали 8 шкал: «Физическое функционирование» (ФФ), «Ролевое физическое функционирование» (РФ), «Ролевое эмоциональное функционирование» (РЭ), «Боль» (Б), «Общее здоровье» (ОЗ), «Жизнеспособность» (ЖС), «Социальное функционирование» (СФ), «Психическое здоровье» (ПЗ). Коморбидность (полиморбидность) оценивали с помощью ИК Чарлсон.

Статистический анализ выполнен с использованием программы «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков представлено в виде медианы, с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me [Q25; Q75]. Качественные признаки представлены в виде частот или долей (в %). Для выявления различий между независимыми группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более независимых групп количественных данных применяли критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении двух зависимых групп (до и после лечения) использовался W-критерий Вилкоксона. Оценку взаимосвязи количественных признаков рассчитывали с

помощью коэффициента корреляции r Спирмена. Относительный риск вычисляли как показатель отношения шансов (ОШ) с помощью онлайн-калькулятора (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Для оценки диагностической точности предикторов и расчета их пороговых значений применяли ROC-анализ (MedCalc® Statistical Software version 20.104). Для прогнозирования риска развития ИМ применялся метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия, когда уровень значимости составлял 95%, то есть $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП: частота, структура, клинико-метаболические фенотипы при СД 2 типа и гипотиреозе

Частота патологии почек у обследованных пациентов с СД 2 типа составила $51,46 \pm 3,48\%$ (включала ДН, НАУ-ХБП, ХБП на фоне мочекаменной болезни и хронического пиелонефрита). При межгрупповом сравнении отмечено статистически значимое повышение частоты ХБП в 1-й группе (СД2+ПГ) – $64,47 \pm 5,49\%$ в сравнении со 2-й группой (СД2) – $44,88 \pm 4,41\%$ ($p = 0,0059$). Следует отметить, что при этом частота ДН различалась незначительно в 1-й и 2-й группах, а НАУ-ХБП выявлялась в 2 раза чаще у пациентов с коморбидной патологией – $32,89 \pm 5,39\%$, без патологии ЩЖ – $16,54 \pm 3,3$ ($p = 0,0103$). В целом патология почек чаще встречалась среди женщин в обеих группах, но различия не достигали степени статистической значимости.

Вероятность развития ХБП у пациентов с сопутствующим ПГ была более, чем в 2 раза выше в сравнении с СД 2 типа без патологии ЩЖ: ОШ=2,229 (95%ДИ 1,241–4,003). При этом для ДН ОШ=1,273 (95%ДИ 0,621–2,609), а для НАУ-ХБП ОШ=2,474 (95%ДИ 1,267–4,833).

В 1-й группе формирование ДН отмечалось значимо раньше: длительность СД у пациентов с ДН составила в 1-й группе 11,0 [8,0;15,0] лет, во 2-й группе – 15,0 [11,0;18,0] лет, соответственно ($p = 0,0377$).

Изучение частоты, возрастно-половых особенностей сочетания СД и ПГ

Выявлена высокая частота гипотиреоза у пациентов с СД 1 типа ($32,69 \pm 6,50\%$) и СД 2 типа ($25,71 \pm 4,27\%$) в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена ($3,33 \pm 3,28\%$) – $p < 0,0001$ и $p = 0,0001$, соответственно. Частота манифестного гипотиреоза составила при СД 1 типа $25,0 \pm 6,0\%$, СД 2 типа – $16,19 \pm 3,59\%$ ($p = 0,2096$), субклинического – $7,69 \pm 3,70\%$ и $9,52 \pm 2,86\%$ ($p = 0,6961$).

Во всех группах процент выявленной тиреоидной дисфункции у женщин был значимо выше, в том числе, при СД 2 типа гипотиреоз встречался в 3 раза чаще, чем у мужчин – $32,00 \pm 5,39\%$ и $10,00 \pm 5,48\%$ ($p = 0,0051$), соответственно. При СД 1 типа риск развития манифестного гипотиреоза был более, чем в 4,5 раза выше, а при СД 2 типа – в 2 раза выше у женщин: ОШ=4,714 (95% ДИ 1,921–24,131) и ОШ=2,066 (95% ДИ 1,548–7,784), соответственно. На заболевания ЩЖ у близких родственников указали 23 пациента с СД и ПГ ($52,27 \pm 7,53\%$).

Полученные данные о высокой частоте ПГ позволяют рекомендовать скрининговое исследование тиреоидного гормонального спектра всем больным СД 1 типа, а также пациентам с СД 2 типа, имеющим факторы риска – женский пол, пожилой возраст, отягощенный семейный анамнез, а также наличие ХБП.

Изучение факторов риска и прогрессирования ХБП при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза. Метаболические факторы: особенности углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентность

Установлено значимое повышение уровня HbA1c, ГПН, ППГ у пациентов 1-й группы (СД2+ПГ) в сравнении со 2-й группой (СД2), что в целом согласуется с литературными данными и объясняется увеличением ИР у пациентов с СД 2 типа при сопутствующем гипотиреозе (Brenta G., 2009; Guzel S. et al., 2013). При этом уровень НОМА-IR в 1-й группе в два раза значимо превышал значение во 2-й группе. При оценке показателей липидов в 1-й группе выявлено статистически значимое повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, а также снижение ХС ЛПВП (Таблица 1).

Таблица 1 – Основные параметры в группах пациентов СД2+ПГ и СД2

Показатель	1-я гр. (СД2 + ПГ) n=76	2-я гр. (СД 2) n=127	p
Возраст, лет	60,5 [55,0;66,0]	59,0 [53,5;63,0]	0,4119
Длительность СД, лет	11,0 [5,0;16,0]	10,0 [7,0;14,0]	0,6209
Муж./жен., чел.	21/55	38/89	–
ИМТ, кг/м ²	32,42 [27,88; 36,0]	32,35 [28,3;35,15]	0,8918
ТТГ, мкМЕ/мл	5,51 [2,93;11,08]	1,655 [1,26;2,5]	<0,0001
св.Т4, пмоль/л	12,7 [10,8;14,1]	13,85 [12,3;15,8]	0,0405
НbА1с, %	8,9 [7,9;11,3]	8,0 [7,1;9,0]	0,0254
ГПН, ммоль/л	9,0 [8,0;11,0]	7,8 [6,9;8,7]	<0,0001
ППГ, ммоль/л	12,0 [9,6;13,0]	9,0 [8,0;11,0]	<0,0001
НОМА-IR	5,7 [3,14;8,32]	2,83 [1,9;9,36]	0,0270
ОХС, ммоль/л	6,29 [5,55;7,43]	5,75 [5,0;6,6]	0,0012
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,84 [3,38;4,58]	3,41 [2,8;4,0]	0,0062
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,89;1,22]	1,27 [1,05;1,46]	0,0062
Триглицериды, ммоль/л	2,27 [1,76;2,8]	1,635 [1,225;2,15]	0,0013
АУ, мг/л	16,0 [5,0;50,0]	5,5 [0;20,0]	0,0181
Креатинин, мкмоль/л	88,0 [78,0;99,0]	85,5 [72,0;95,0]	0,0440
СКФ-creat, мл/мин/1,73кг/м ²	59,0 [50,0;72,0]	66,0 [54,0;81,0]	0,0282
Цистатин, нг/мл	1058,0 [976,55; 1110,0]	1282,5 [1087,0;1417,0]	0,0321
СКФ-cys, мл/мин/1,73кг/м ²	67,0 [63,0;74,0]	51,5 [45,0;65,0]	0,0272
Гемоглобин, г/л	135,0 [126,0;146,0]	133,0 [124,0;144,0]	0,2689
ЭЗВД (Δd), %	11,95 [4,44;17,71]	14,96 [12,51;21,02]	0,0392
Э-1, фмоль/мл	1,2 [0,6;1,8]	0,8 [0,8;1,0]	0,1799
VEGF-A, пг/мл	457,21 [272,96;683,49]	395,22 [299,82;714,72]	0,8676
РАI-1, нг/мл	61,7 [44,9;82,3]	45,7 [21,3;67,4]	0,0469
Лептин, нг/мл	23,4 [12,9;27,35]	15,6 [12,0;23,9]	0,1573
TNF- α , пкг/мл	39,76 [37,7;43,52]	39,37 [36,74;41,8]	0,7940
IL-6, нг/мл	5,21 [4,77;6,28]	4,93 [4,64;6,15]	0,9244
ИБ ДАДн (гипер.), %	88,89 [83,19;90,34]	70,83 [50,0;77,50]	0,0132
ИБ ДАД24 (гипер.), %	85,97 [76,39;92,92]	72,85 [42,99;85,86]	0,0164

Не отмечено значимой корреляции СКФ с НbА1с, но при анализе по стадиям ХБП во 2-й группе пациенты с СЗб имели наибольший уровень НbА1с – 9,0 [8,4;9,5] %, с СКФ>90 мл/мин/1,73м² наименьший – 7,55 [6,95;8,55] %

($p=0,0471$). В 1-й группе указанная тенденция не прослеживалась, что позволяет предположить влияние других факторов, связанных с гиподисфункцией ЦЖ.

При анализе по причинам ХБП максимальные показатели HbA1c – 9,1 [8,6;9,7] %, ППГ – 9,7 [8,0;11,1] ммоль/л, ОХС – 6,19 [5,19;7,09] ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,63 [3,18;4,24] ммоль/л и наименьший уровень ХС ЛПВП – 1,1 [1,04;1,42] ммоль/л выявлены у пациентов с ДН.

Дисфункция эндотелия, анемия, нарушение системы фибринолиза

При выполнении пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии после декомпрессии (Δd) был статистически значимо ниже у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й группой (Таблица 1). При анализе в подгруппах, выделенных по уровню ТТГ, наилучшие результаты показателя ЭЗВД (Δd) были отмечены при ТТГ от 0,4 до 2,5 мкМЕ/мл (подгруппа I) – 19,18 [18,92;19,44] %, наименьший показатель – при ТТГ более 10,0 мкМЕ/мл (подгруппа IV) – 8,89 [2,22;11,11] % ($p=0,0163$). Уровень Э-1 также значимо различался в указанных подгруппах – 1,0 [0,60;1,55] фмоль/мл и 3,1 [2,87;3,20] фмоль/мл, соответственно ($p=0,0485$). В 1-й группе выявлена корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и ЭЗВД (Δd): $r= -0,4604$, $p=0,0411$.

Оценка связи ИР и ЭД выявила значимую зависимость между ЭЗВД (Δd) и НОМА-IR: $r= -0,4464$ ($p=0,0343$). Оценка связи показателей липидного спектра с функциональным состоянием эндотелия показала статистически значимую корреляционную зависимость Δd и уровня ХС ЛПНП: $r= -0,4246$ ($p=0,0419$),

При анализе параметров функции эндотелия при разных стадиях ХБП максимальные нарушения ЭЗВД отмечены при ХБП С3б: Δd – 9,52 [2,5;15,6] % в сравнении с Δd 23,96 [20,41;27,5] % при СКФ >90 мл/мин/1,73м² (суммарно в обеих группах) ($p=0,0373$).

Э-1, как фактор констрикции выносящей артериолы клубочков, в 1-й группе коррелировал с СКФ: $r= -0,4182$ ($p=0,0434$) и с АУ: $r=0,4140$ ($p=0,0141$). При анализе по причине ХБП уровень Э-1 был выше при ДН 1-й группе: 1,4 [1,32;1,9] фмоль/мл, при НАУ-ХБП составил 0,8 [0,6;1,4] фмоль/мл ($p=0,0470$).

Частота анемии значимо различалась у пациентов с наличием ХБП в сравнении с пациентами без ренальной патологии и в 1-й ($p=0,0357$), и во 2-й группе ($p=0,0146$). Уровень гемоглобина был наименьшим у пациентов с ХБП С3б стадии как суммарно в обеих группах, так и в каждой группе. При этом, в подгруппе с ДН отмечена наибольшая частота анемии ($22,73\pm 2,4\%$), в подгруппе с мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом анемии выявлено не было, что согласуется с литературными данными (Шестакова М.В. и др., 2008). Выявлена отрицательная корреляция уровня гемоглобина с ТТГ в 1-й группе: $r=-0,3932$, $p=0,0385$.

В 1-й группе отмечен статистически значимо более высокий уровень показателя РАИ-1 – $61,7 [44,9;82,3]$ нг/мл в сравнении со 2-й группой – $45,7 [21,3;67,4]$ нг/мл ($p=0,0469$), что не противоречит литературным данным и может указывать на более выраженные нарушения в системе фибринолиза при СД 2 типа в сочетании с ПГ. Не было выявлено корреляционной зависимости РАИ-1 от уровня ТТГ, однако при анализе в подгруппах, выделенных по уровню ТТГ, выявлены значимые различия – в I и III ($p=0,0355$) и в I и IV ($p=0,0428$) подгруппах. Выявлена статистически значимая корреляционная связь уровня РАИ-1 с показателем СКФ-creat ($r=-0,6126$, $p=0,0260$), ОХС ($r=0,5357$, $p=0,0483$) и TNF-а ($r=0,4650$, $p=0,0337$) в 1-й группе.

Факторы патологического ангиогенеза при нефро-ретиальном синдроме

Частота диабетической ретинопатии (ДР) в 1-й группе (СД2+ПГ) составила $22,22\pm 8,15\%$, что в два раза превышало показатель во 2-й группе (СД2) – $11,43\pm 3,8\%$, но данные были статистически незначимы ($p=0,2331$). При этом, в структуре ХБП ДР значимо чаще встречалась при альбуминурической ДН в сравнении с НАУ-ХБП как при наличии ($p=0,0145$), так и отсутствии ПГ ($p<0,0001$), что подтверждает общность патогенетических механизмов развития данных осложнений СД и формирование нефро-ретиального синдрома.

При оценке функции почек уровень креатинина, АУ и VEGF-А были статистически значимо выше у пациентов с наличием ДР, а показатель СКФ-creat – значимо ниже, чем у пациентов без ДР (суммарно в обеих группах).

Наибольшие показатели VEGF-A отмечены при ДР 3 стадии (пролиферативной) – 1164,31 [922,50;1442,60] пг/мл.

Обнаружена корреляционная связь VEGF-A с уровнем АУ у пациентов с СД 2 типа и ДР: $r=0,4285$ ($p=0,0326$). Максимальный уровень VEGF-A выявлен при СКФ 60–89 мл/мин/1,73м² – 846,48 [714,72;915,78] пг/мл, минимальный – у пациентов с ХБП С3б – 180,76 [148,23;568,67] пг/мл ($p=0,0034$), что, вероятно, связано с уменьшением неоваскуляризации в клубочках при прогрессировании гломерулосклероза.

Артериальная гипертензия как фактор риска ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом

При анализе параметров СМАД выявлена связь показателей с нарушением функции почек: в 1-й группе величина утреннего подъема систолического АД (ВУП САД) и ВУП диастолического АД (ДАД) были значимо выше при ХБП С3б в сравнении с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м²; суточный индекс (СИ) САД и СИ ДАД значимо различались при СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м², что свидетельствует о нарушении суточного ритма АД (Рисунок 2).

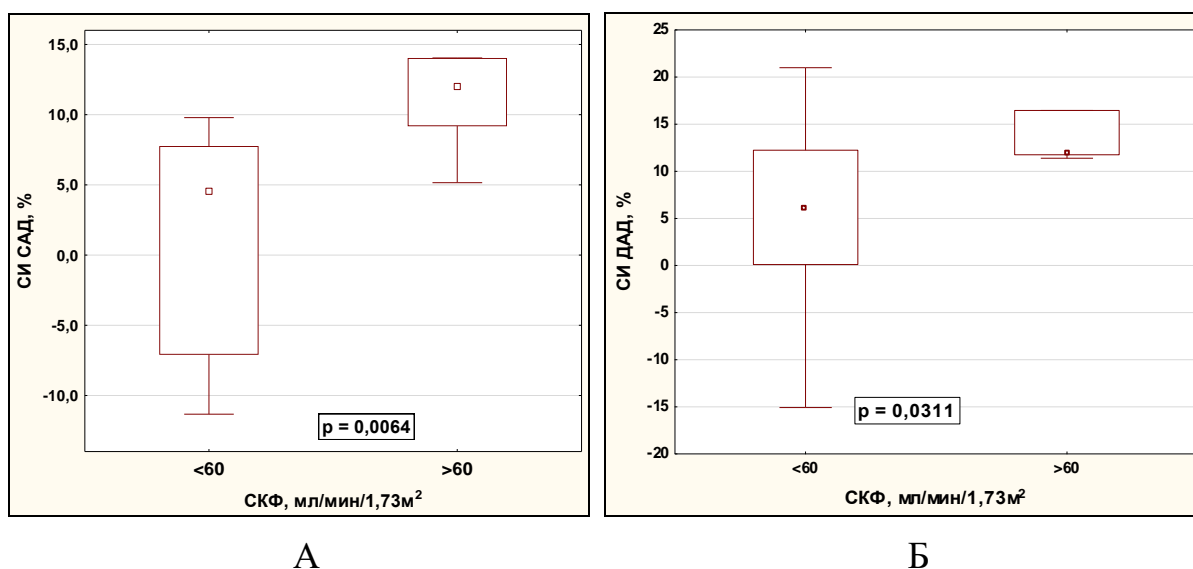


Рисунок 2 – Показатели СИ САД (А) и СИ ДАД (Б) у пациентов с СД 2+ПГ при СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м²

АУ была связана с индексом времени (ИВ) ДАДн (гипер.) в 1-й ($r=0,4348$, $p=0,0411$) и 2-й ($r=0,7468$, $p=0,0021$) группах.

ИВ ДАД (гипер.) был значительно повышен у пациентов обеих групп и был статистически значимо выше в 1-й группе в ночное время и за 24 часа (Таблица 1), что подчеркивает преимущественно диастолический характер АГ при гипофункции ЩЖ.

При сравнительном анализе показателей СМАД в подгруппах с НАУ-ХБП и ДН явных различий на фоне антигипертензивной терапии не было обнаружено.

Прогнозирование риска развития разных фенотипов ХБП у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа и гипофункцией щитовидной железы

При прогнозировании риска развития НАУ-ХБП у пациентов с СД 2 типа и ПГ, нормоальбуминурией, СКФ > 60 мл/мин/1,73м² в течение 5-летнего наблюдения при хорошем, очень хорошем и среднем качестве ROC-модели при статистической значимости установлено, что возраст пациентов (≥ 64 лет), длительность СД 2 типа (≥ 11 лет), гемодинамические показатели – СИ САД ($\leq 8,7\%$) и СИ ДАД ($\leq 10,0\%$), имеющийся уровень креатинина ($\geq 87,0$ мкмоль/л) и СКФ ($\leq 70,0$ мл/мин/1,73м²) являются предикторами развития НАУ-ХБП и могут применяться в оценке вероятности ее развития у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПГ.

Для альбуминурической формы ХБП при СД2 и ПГ в качестве предикторов можно использовать следующие параметры: СИ САД ($\leq 4,5\%$), СИ ДАД ($\leq 5,1\%$), а также уровень св.Т3 ($\leq 3,6$ мкМЕ/мл), что, возможно, обусловлено его более выраженным вазодилатирующим эффектом в сравнении с Т4.

Оценка генетических факторов диабетической нефропатии при СД 2 типа и гипотиреозе

Продемонстрирована ассоциация между носительством D-аллеля и генотипа DD полиморфизма *I/D гена ACE* и ДН при с СД 2 типа. Напротив, аллель I и генотип II встречались значимо реже при ДН (Таблица 2), что указывает на их возможную протективную роль в развитии ДН при СД 2 типа. У пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием гипофункции ЩЖ статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 2 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *ACE* у пациентов с СД 2 типа с диабетической нефропатией

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		p	ОШ	
	ДН «+»	ДН «-»		значение	95% ДИ
Аллель I, %	38,75±5,45	58,65±4,83	0,0069	0,446	0,246–0,809
Аллель D, %	61,25±5,45	41,35±4,83	0,0069	2,242	1,236–4,067
Генотип II, %	15,0±5,65	34,62±6,60	0,0263	0,333	0,118–0,942
Генотип ID, %	47,50±7,90	48,08±6,93	0,9561	0,977	0,428–2,230
Генотип DD, %	37,50±7,65	17,31±5,25	0,0322	2,867	1,095–7,504

Проведенный сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма *M235T* гена *AGT* не выявил значимых различий у пациентов с наличием и отсутствием ДН в обследуемой популяции, в том числе с наличием и отсутствием гипотиреоза.

Соотношение генотипов ТТ, ТС и СС и аллелей Т и С показало ассоциацию генотипа СС и аллеля С полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3* с ДН при СД 2 типа как в общей группе (Таблица 3), так и у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом. При этом у пациентов с ДН и сопутствующим гипотиреозом частота носительства генотипа СС (53,33±12,88%) и мутантного аллеля С (66,67±8,61%) была несколько выше, чем у пациентов с СД 2 типа и ДН без патологии ЩЖ: СС – 36,00±9,60% (p=0,2877) и С – 52,00±7,07% (p= 0,1960), соответственно.

Таблица 3 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *eNOS3* у пациентов с СД 2 типа с диабетической нефропатией

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		p	ОШ	
	ДН «+»	ДН «-»		значение	95% ДИ
Аллель Т, %	43,75±5,55	62,50±4,75	0,0111	0,476	0,258–0,845
Аллель С, %	56,25±5,55	37,5±4,75	0,0111	2,143	1,183–3,881
Генотип ТТ, %	27,50±7,06	42,31±6,85	0,1357	0,517	0,213–1,254
Генотип ТС, %	32,50±7,41	40,38±6,80	0,4354	0,711	0,300–1,685
Генотип СС, %	40,0±7,75	17,31±5,25	0,0174	3,185	1,223–8,296

Не было выявлено различий в распределении частот генотипов и аллелей гена *Lys198Asn* гена *EDN1* у пациентов с СД 2 типа с ДН. Вместе с тем, в группе ДН «+» обнаружена положительная корреляция уровня Э-1 с АУ ($r=0,4600$, $p=0,0442$). Следует отметить, что генотип *AsnAsn* в 3 раза чаще встречался у пациентов с СД 2 типа и ПГ в сравнении с пациентами с СД 2 типа без патологии ЩЖ – в группе ДН «+»: $60,0\pm 12,65\%$ и $20,00\pm 8,00\%$ ($p=0,0111$), в группе ДН «-»: $56,52\pm 10,34\%$ и $17,24\pm 7,01\%$ ($p=0,0022$), соответственно.

Сочетание трех мутантных аллелей в гомозиготном состоянии у пациентов с ДН наблюдалось в $30,0\pm 7,25\%$ случаев, в группе ДН «-» лишь у $7,69\pm 3,70\%$ ($p=0,0074$). В $67,5\pm 7,41\%$ случаев это сочетание было представлено генотипами *DD* гена *ACE*, *CC* гена *eNOS3* и *AspAsp* гена *EDN1*. Риск развития ДН в этом случае возрастал в 5 раз: ОШ=5,143 (95% ДИ 1,5–17,487).

Ожирение, метаболический синдром, активность интраабдоминальной жировой ткани при диабетической болезни почек и гипотиреозе

Значимых различий в показателях ИМТ и ИАЖ в 1-й и 2-й группах выявлено не было (Таблица 1). Однако у пациентов 1-й группы с ожирением 3 степени отмечался наибольший уровень ТТГ – $7,15 [3,8;10,25]$ мкМЕ/мл, без ожирения – $3,29 [1,81;8,05]$ мкМЕ/мл ($p=0,0226$). Увеличение толщины ИАЖ у женщин в 1-й группе имело место в $88,16\pm 3,71\%$ случаев, во 2-й – в $90,55\pm 2,60\%$ ($p=0,5984$), у мужчин – у $100,0\%$ в обеих группах. Уровень лептина значимо не различался в группах (Таблица 1), но был максимальным у пациентов с ожирением 3 степени и показал связь с рядом показателей – с ИМТ, ОТ, ИАЖ, ПКЖ в обеих группах, с ХС ЛПНП – в 1-й группе, креатинином и ИК Чарлсон – во 2-й группе. Следует отметить, что уровень РАІ-1 показал значимую связь только с показателем ИАЖ в отличие от лептина, продемонстрировавшего корреляцию со всеми параметрами жирового обмена, что согласуется с мнением авторов, рекомендующих рассматривать уровень РАІ-1 как один из параметров МС (Исакова Д.Н., 2014). Наибольшие показатели ИМТ, толщины ИАЖ, ПКЖ, уровня лептина, ІІ-6 и РАІ-1 выявлены в подгруппе IV (ТТГ > 10,0 мкМЕ/мл).

Снижение СКФ было более выражено у пациентов с ожирением 3 степени. В 1-й группе у пациентов с ХБП С3б выявлены наибольшие показатели: ИМТ (33,6 [32,97;39,53] кг/м²), ИАЖ (63,0 [48,0; 66,0] мм), лептина (41,66 [37,3;57,18] нг/мл), НОМА-IR (5,83 [3,55;7,82]), TNF- α (39,37 [37,62;41,12] пкг/мл); а также цистатина С – 1282,5 [1187,5;1383,5] нг/мл во 2-ой группе.

Показатель СКФ показал значимую корреляцию с ИМТ ($r = -0,4951$, $p = 0,0213$), РАИ-1 ($r = -0,6126$, $p = 0,0260$) и лептином ($r = -0,3932$, $p = 0,0434$) в 1-й группе; а АУ – с ОТ: $r = 0,3103$ ($p = 0,0455$), ИАЖ: $r = 0,3474$, ($p = 0,0302$) и TNF- α : $r = 0,5930$ ($p = 0,0421$). При этом ассоциация АУ с ПКЖ не была статистически значимой, в отличие от ИАЖ.

Отмечено умеренное повышение частоты неалкогольной жировой болезни печени (**НАЖБП**) (*как составляющей МС*) в 1-й группе – $53,95 \pm 5,72\%$ (включала стеатогепатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)) в сравнении со 2-й группой – $40,94 \pm 4,36\%$ ($p = 0,0719$). При этом частота НАСГ различалась статистически значимо – $18,42 \pm 4,45\%$ и $7,09 \pm 2,28\%$ ($p = 0,0417$) в 1-й и 2-й группе, соответственно. Вероятность развития НАЖБП при СД 2 типа и ПГ составила для НАСГ – ОШ=2,961 (95% ДИ 1,213–7,224).

При оценке возможной *взаимосвязи НАЖБП и ХБП* не выявлено значимой ассоциации АУ, креатинина, СКФ с косым вертикальным размером правой доли печени и печеночными ферментами. При различных фенотипах ХБП (ДН и НАУ-ХБП) указанные показатели также значимо не различались.

Изучение кардиоренальных взаимоотношений при СД 2 типа и ПГ

В 1-й группе (СД2+ПГ) в сравнении со 2-й группой (СД2), отмечено статистически значимое увеличение частоты АГ – $80,26\%$ и $67,72\%$ ($p = 0,0435$), ишемической болезни сердца: стенокардии напряжения (ИБС:СН) – $43,42\%$ и $29,92\%$ ($p = 0,0449$), при анализе данных ЭКГ – значимое увеличение частоты синусовой брадикардии; по данным Эхо-КГ – увеличение толщины межпредсердной перегородки (МПП) у женщин, а также значимое превышение числа пациентов (в %) с увеличением толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) – $75,0\%$ и $58,27\%$ ($p = 0,0123$) и времени изоволюмического расслабления

левого желудочка (IVRT) – 25,0% и 4,72% ($p=0,0002$), соответственно. Выявлена корреляционная связь фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с уровнем св.Т4 ($r=0,3551$, $p=0,0461$).

При анализе данных УЗДГ БЦА в 1-й группе толщина комплекса интимомедиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) была значимо больше с обеих сторон в сравнении с 2-й группой (Рисунок 3), также выявлена значимо большая величина (%) стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) и наружной сонной артерии (справа), подключичной (слева) и позвоночной артерии и гемодинамически значимого стеноза (ГЗС) ВСА с обеих сторон.

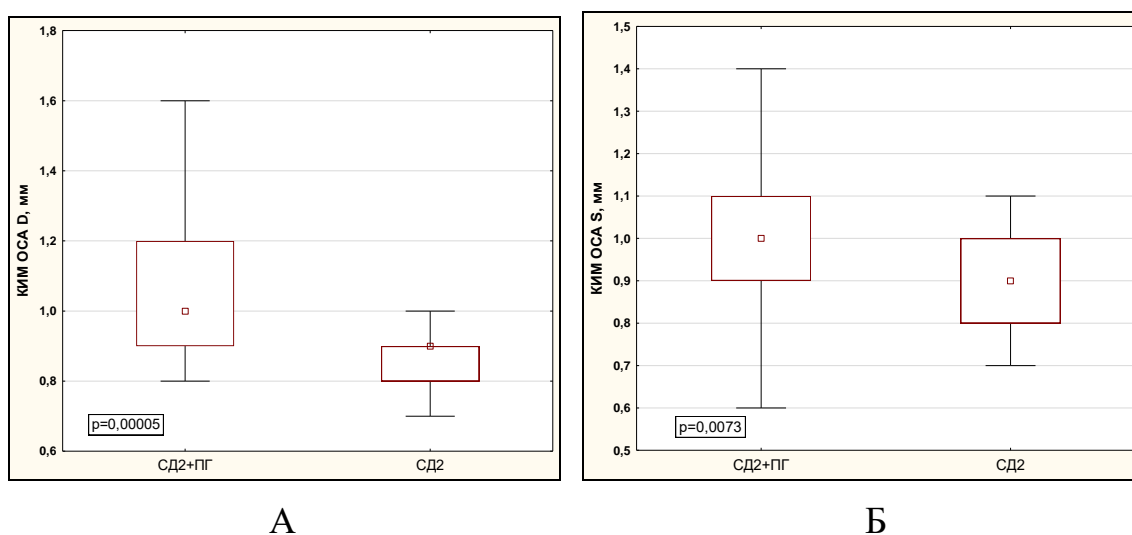


Рисунок 3 – Толщина КИМ ОСА справа (D) (А) и слева (S) (Б) у пациентов с СД 2 типа и СД2+ПГ

При анализе показателей УЗДГ АНК отмечено более выраженное статистически значимое двухстороннее стенозирование поверхностной бедренной артерии, подколенной и задней большеберцовой артерии (ЗББА), а также значимое превышение (%) гемодинамически незначимого стеноза (ГНС) и ГЗС подколенной, ГНС общей бедренной артерии (справа) и ЗББА (двухстороннее) у пациентов с СД 2 типа и ПГ в 1-й группе.

При оценке частоты стенозирующего атеросклероза в разных сосудистых бассейнах наибольший показатель выявлен в БЦА у пациентов 1-й группы (84,21%), и он значимо отличался от 2-й группы (59,06%) ($p=0,00005$). Частота

стенозов АНК значимо не различалась ($p=0,3902$). Распространенность мультифокального атеросклероза (сочетанного стенозирования в бассейнах БЦА и АНК) также была значимо выше в 1-й группе – 72,37% и 58,27% ($p=0,0377$), соответственно. Выявлена ассоциация толщины КИМ ОСА в 1-й группе с возрастом, ОТ, окружностью бедер, ОХС, ХС ЛПНП, ИАЖ, ПКЖ, НОМА-IR, ФВЛЖ, а также уровнем ТТГ ($r=0,3617$, $p=0,0414$) и СКФ ($r=-0,4621$, $p=0,0200$).

При оценке *взаимосвязи ХБП и патологии сердечно-сосудистой системы (ССС)* в 1-й группе отмечено значимое увеличение частоты ИБС:СН (51,02%) и фибрилляции предсердий (8,16%) у пациентов с ХБП в сравнении с пациентами без патологии почек – 26,33% ($p=0,0476$) и 0,0% ($p=0,0404$), соответственно. Наибольшая частота ХСН отмечена при НАУ-ХБП – 31,25% в сравнении с альбуминурическим вариантом ДН – 4,0% ($p=0,0372$).

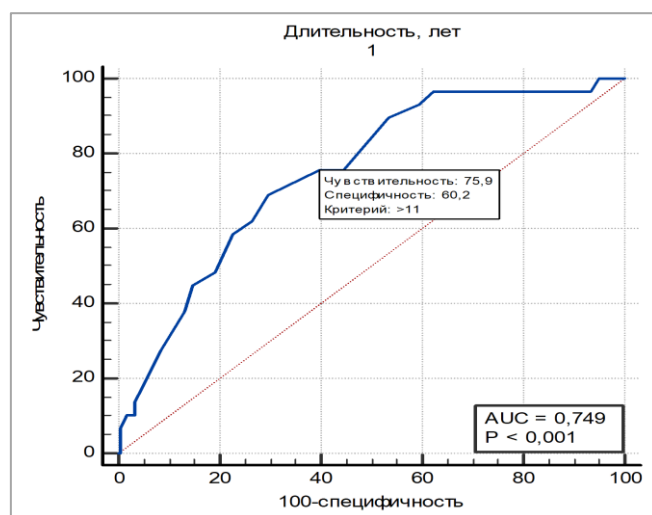
При оценке результатов Эхо-КГ у пациентов 1-й группы, имеющих ХБП, толщина МЖП, МПП, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) были значимо больше, а ФВЛЖ меньше, чем у пациентов той же группы без нарушения функции почек.

При *прогнозировании риска ИМ у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–С3б и первичным гипотиреозом*, не имеющих в анамнезе ИМ, при трехлетнем наблюдении получены следующие результаты (Таблица 4, Рисунок 4).

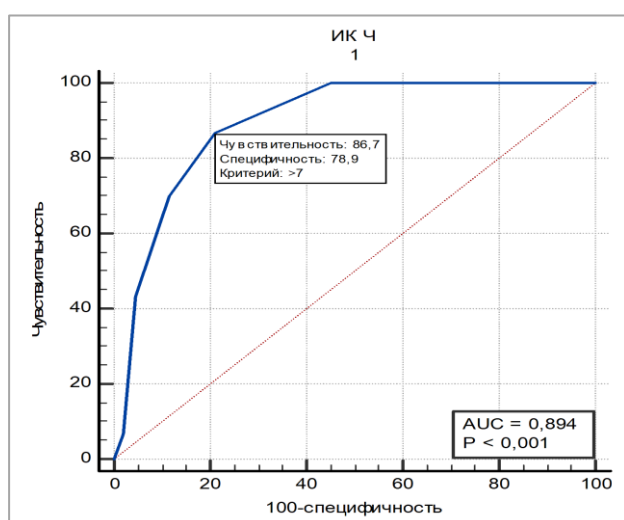
Таблица 4 – ROC-анализ показателей при прогнозировании риска развития инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–3б и гипотиреозом

Критерий	Значение критерия (cut-off)	Площадь под кривой (AUC)	p	95% ДИ	Индекс Юдена	Ч., %	С., %
Длительность СД, лет	≥ 11	0,749	$<0,001$	0,684–0,806	0,3913	75,9	60,2
ИК Чарлсон, баллы	≥ 7	0,894	$<0,001$	0,845–0,931	0,6561	86,7	78,9
ТТГ, мкМЕ/мл	$\geq 3,57$	0,718	$<0,001$	0,623–0,800	0,5193	81,8	70,1
СКФ, мл/мин/1,73м ²	≤ 52	0,838	$<0,001$	0,779–0,886	0,6404	83,3	80,7
ХС ЛПНП, моль/л	$\geq 3,98$	0,809	$<0,001$	0,714–0,884	0,5831	95,5	62,9
НbA1c, %	$\geq 9,1$	0,670	0,029	0,579–0,752	0,3782	73,3	64,5

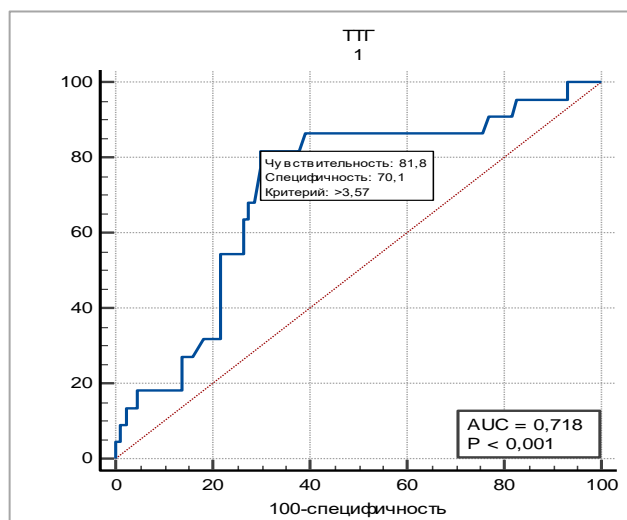
Примечание – Ч. – чувствительность, С. – специфичность



А



Б



В

Рисунок 4 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости риска развития ИМ от длительности СД 2 (А), ИК Чарлсон (Б) и уровня ТТГ (В) у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–С3б и ПГ

Для оценки возможности прогнозирования риска развития ИМ применялся метод бинарной логистической регрессии.

Уравнение регрессии: $Z = -10,60334 + 0,19115xX_1 + 0,74515xX_2 + 0,17335xX_3$,

где X_1 – длительность СД, лет; X_2 – индекс коморбидности Чарлсон, баллы; X_3 – ТТГ, мкМЕ/мл.

Расчет вероятности развития ИМ: $P = \frac{1}{1+e^{-Z}}$,

где P – вероятность развития ИМ; e – основание натурального логарифма (число Эйлера: 2,718); Z – значение, полученное в уравнении регрессии.

Изучение цистатина С как маркера ранней диагностики патологии почек и кардиоренального синдрома при СД 2 типа и гипотиреозе

Наибольшие показатели цистатина С были выявлены во 2-й группе пациентов (СД 2 типа), они статистически значимо превышали уровень в 1-й группе (СД2+ПГ) и контроле (у лиц без СД и патологии ЩЖ). Различия в 1-й и контрольной группах также были статистически значимы ($p=0,0061$). Уровень цистатина С у пациентов с изолированным ПГ (группа 3) был ниже, чем в контроле, но различия были статистически незначимы (Рисунок 5).

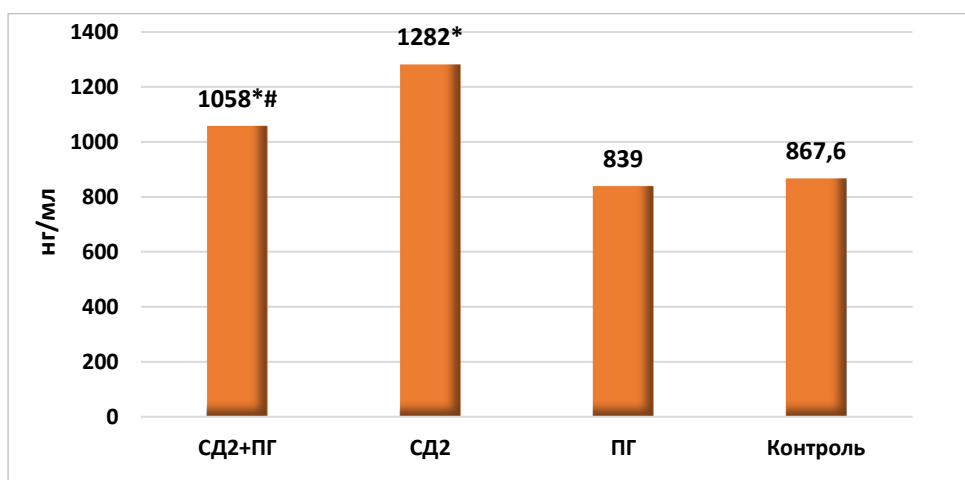


Рисунок 5 – Показатели цистатина С в группах пациентов

Примечание – * – различия статистически значимы с группой контроля; # – различия статистически значимы с группой СД2

При оценке соотношения между показателями СКД-ЕРІ-creat и СКД-ЕРІ-cys выявлена значимая положительная связь, но только во 2-й группе: $r=0,6024$ ($p=0,0086$). Диапазон различий во 2-й группе у 70,10% составил менее 10 мл/мин. Напротив, в 1-й группе почти у трети пациентов разница составила 11–20 мл/мин. В связи с более низкими показателями цистатина С у пациентов 1-й группы СКФ-cys ≥ 60 мл/мин/1,73м² определялась у большинства пациентов (82,9%) в сравнении с СКФ-creat (32,9%) ($p<0,0001$), что могло привести к гиподиагностике ХБП. Во 2-й группе различия не были статистически значимы.

Цистатин С как маркер кардиоренального синдрома

В 1-й группе пациентов (СД2+ПГ) выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем цистатина С и показателем ДАД ($r=0,4958$, $p=0,0044$), толщиной

стенки аорты (по данным Эхо-КГ) ($r=0,7595$, $p=0,0028$). Отмечено значимое повышение уровня цистатина С у пациентов со стенокардией напряжения ($p=0,0125$) и ИМ (в анамнезе) ($p=0,0002$).

Связь показателя с МС подтверждается корреляцией с толщиной ИАЖ ($r=0,5858$, $p=0,0483$), уровнем инсулина ($r=0,7129$, $p=0,0062$), НОМА-IR ($r=0,7519$, $p=0,0030$), лептина ($r=0,5116$, $p=0,0089$), ассоциация с системным воспалением – связью с показателем С-реактивного белка ($r=0,3700$, $p=0,0246$).

При прогнозировании риска развития ИМ при трехлетнем наблюдении проведен ROC-анализ у пациентов с СД 2 типа без патологии ЩЖ, имеющих ХБП С1–С3б, без ИМ в анамнезе. Пороговое значение Цистатина С в точке cut-off составило 998,0 нг/мл, площадь под кривой – 0,819, чувствительность – 87,5%, специфичность – 77,78%, 95%ДИ 0,6552–0,8348 ($p=0,0023$).

Оценка индекса коморбидности у пациентов с ХБП, СД 2 типа и первичным гипотиреозом

Частота заболеваний и состояний, учитываемых при расчете ИК Чарлсон, представлена в Таблице 5.

Выявлено значимое повышение ИК в 1-й группе (СД2+ПГ) в сравнении со 2-й группой (СД2) (Рисунок 6А), при этом показатель ИК не зависел от причины ПГ, не отмечено значимых различий и в показателях ИК в 4-х подгруппах, выделенных по уровню ТТГ. В целом ИК был выше у женщин в обеих группах, однако различия были статистически значимы только во 2-й группе. ИК показал связь с длительностью СД: в 1-й группе $r=0,3376$ ($p=0,0022$), во 2-й группе $r=0,3549$ ($p=0,0040$). Анализ показателя в зависимости от стадии ХБП показал рост ИК к стадии С3а и С3б в обеих группах (Рисунок 6Б).

В 1-й группе отмечена статистически значимая корреляционная связь ИК с уровнем креатинина ($r=0,6264$, $p<0,00001$), СКФ-creat ($r= -0,6928$, $p<0,00001$), СКФ-cys ($r= -0,8093$, $p=0,0014$), ИМТ ($r=0,4899$, $p=0,0187$), ОТ ($r=0,4152$, $p=0,0441$), толщиной ИАЖ ($r=0,4501$, $p=0,0420$), уровнем VEGF-A ($r=0,4180$, $p=0,0302$), рядом параметров СМАД (ВУП САД, ВУП ДАД и СИ САД), Эхо-КГ, УЗДГ БЦА и АНК.

Таблица 5 – Частота заболеваний и состояний, учитываемых при расчете индекса коморбидности Чарлсон

Заболевание (состояние)	Частота заболеваний (состояний)
Инфаркт миокарда в анамнезе	19 (9,36%)
Сердечная недостаточность	27 (13,30%)
Поражение периферических артерий	98 (48,28%)
ОНМК с минимальными остаточными явлениями	14 (6,90%)
Бронхиальная астма	9 (4,43%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (2,46%)
Коллагенозы	4 (1,97%)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	5 (2,46%)
Легкое поражение печени	71 (34,98%)
СД без органичных поражений	102 (50,25%)
ОНМК с гемиплегией	2 (0,99%)
Умеренная или тяжелая ХБП	81 (39,90%)
СД с органичными поражениями	101 (49,75%)
Злокачественная опухоль без метастазов	3 (1,48%)

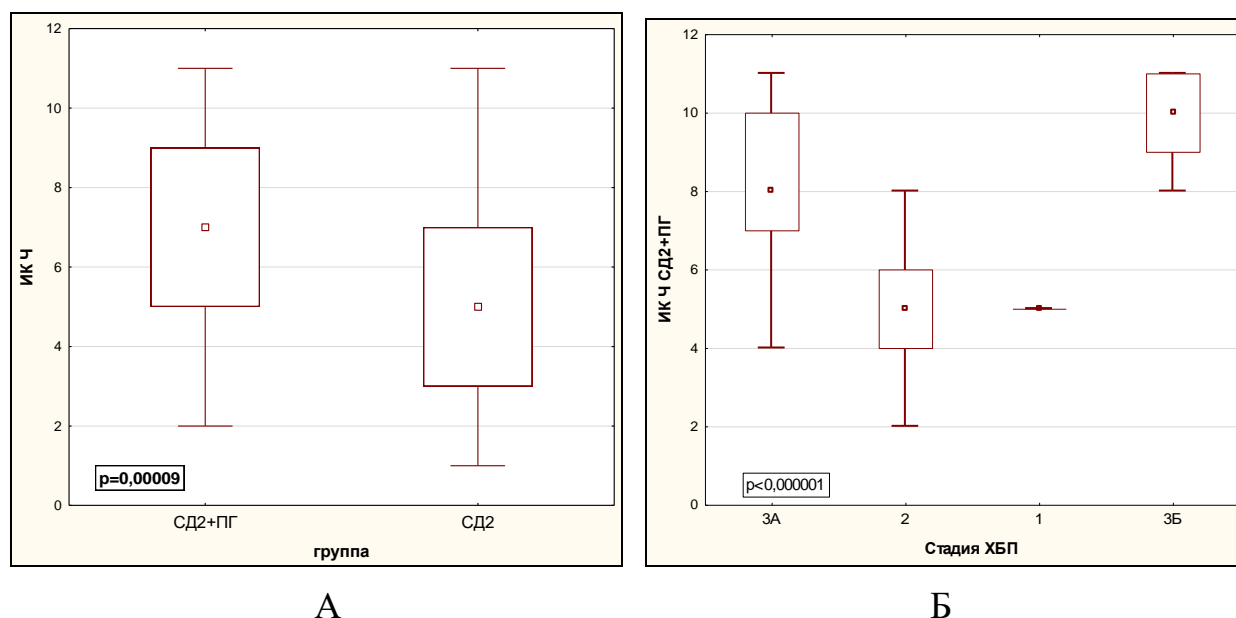


Рисунок 6 – Показатель ИК Чарлсон в группах пациентов СД2+ПГ и СД2 (А); показатель ИК Чарлсон у пациентов с разными стадиями ХБП в группе СД2+ПГ (Б)

Изучение качества жизни пациентов с ХБП при СД 2 типа и ПГ

В 1-й группе (СД2+ПГ) отмечено значимое снижение КЖ по шкале ЖС и тенденция к снижению по шкале Б, ПЗ, ОЗ, ФФ в сравнении со 2-й группой (Рисунок 7А). Практически по всем шкалам в обеих группах параметры КЖ выше у мужчин (за исключением СФ).

Параметры по шкале ФФ как в 1-й (Рисунок 7Б), так и во 2-й группе показали значимые различия у пациентов с наличием и отсутствием ХБП. Уровень креатинина был связан с параметрами ОЗ, СФ и Б; СКФ-creat – ОЗ, ФФ и СФ; АУ – ОЗ и РФ в 1-й группе. Факторы риска и прогрессирования ХБП, такие, как длительность СД, ухудшение показателей углеводного, липидного обмена, системного воспаления, ЭЗВД, патологического ангиогенеза (VEGF-A), АГ, ИР, ожирение, активность адипокинов (лептина, IL-6, PAI-1) были ассоциированы с ухудшением параметров КЖ.

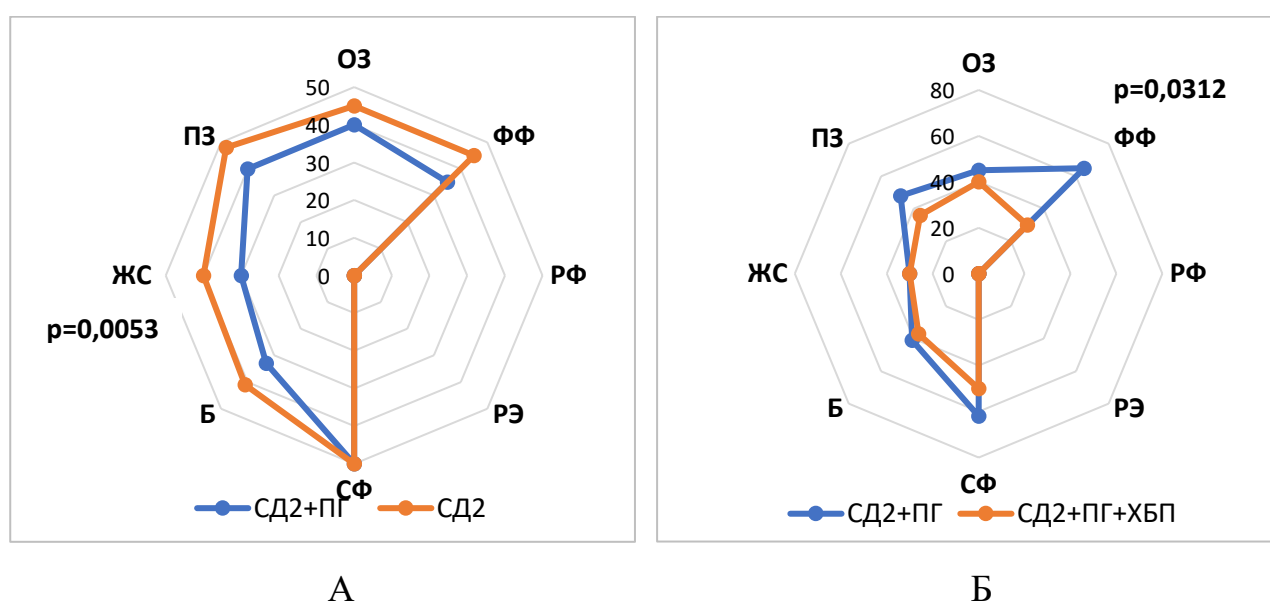


Рисунок 7 – КЖ пациентов в группах СД2+ПГ и СД2 (А) и с наличием и отсутствием ХБП в 1-й группе (СД2+ПГ) (Б)

Оценка эффективности применения алоглиптина в терапии пациентов с СД 2 типа, ХБП и сопутствующим первичным гипотиреозом

Пациенты с СД 2 типа, ХБП и ПГ, не достигшие целевых показателей углеводного обмена при терапии препаратами сульфонилмочевины (гликлазид МВ в дозе 90-120 мг/сут., глимепирид 4 мг/сут. в сочетании с метформинном 2000-

2500 мг/сут.), были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, длительности СД, ИМТ, уровню HbA1c, показателям липидного профиля, АД, АУ и СКФ (отбирались случайно): в 1-й группе к лечению добавлен алоглиптин (25 мг/сут.), во 2-й (сравнения) инициирована инсулинотерапия базальным компонентом – аналогами инсулина (инсулин гларгин, детемир, деглудек). Интенсификация терапии проведена в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД» (11-й выпуск, 2023).

За время наблюдения (24 недели) в обеих группах отмечено улучшение параметров углеводного обмена: снижение HbA1c в 1-й группе на 0,75% ($p=0,0765$), во 2-й – на 1,1% ($p=0,0474$). В 1-й группе выявлено значимое снижение ППГ ($p=0,0343$), ОХС ($p=0,0187$), увеличение НОМА- β на 16,4 усл. ед. ($p=0,0455$), а также явная тенденция к уменьшению ХС ЛПНП и НОМА-IR. Во 2-й группе следует отметить тенденцию к снижению ГПН ($p=0,0517$), вероятно, обусловленную эффектом базального инсулина. ИМТ значимо не изменился, но в 1-й группе отмечена тенденция к снижению ИМТ ($-1,54$ кг/м²), а во 2-й группе – умеренное увеличение ИМТ на фоне инсулинотерапии ($+1,96$ кг/м²). В 1-й группе выявлено значимое уменьшение толщины ИАЖ ($p=0,0477$), при этом динамики ПКЖ не было отмечено. По результатам СМАД в 1-й группе отмечена тенденция к снижению ИВ САД₂₄ (гипер.) и повышению СИ ДАД. При анализе динамики уровня адипокинов выявлено значимое снижение лептина ($p=0,0066$) и РАИ-1 ($p=0,0047$) в 1-й группе. Значимых изменений Э-1 и ЭЗВД не отмечалось. Медиана АУ на фоне терапии снизилась с 20,0 до 5,0 мг/л в 1-й группе ($p=0,4111$), во 2-й несколько возросла – с 0,0 до 20,0 мг/л ($p=0,2691$). Значимого изменения СКФ за период наблюдения в обеих группах не отмечено.

Эффективность заместительной терапии ПГ при СД 2 типа и ХБП

При наблюдении за пациентами с СД 2 типа, ХБП С1–С3б и впервые выявленным манифестным ПГ (АИТ) на фоне терапии левотироксином в дозе 50–125 мкг/сут. в течение 6 месяцев были получены следующие результаты (Таблица 6). Улучшение ряда параметров КЖ представлено на Рисунке 8.

Таблица 6 – Динамика основных показателей у пациентов с СД 2 типа, ХБП и ПГ на фоне терапии левотироксином

Показатель	до лечения	6 мес.	р
ТТГ, мкМЕ/мл	12,3 [8,7;17,8]	2,6 [1,8;4,0]	0,00013
св.Т4, пмоль/л	7,8 [6,42;9,0]	13,0 [11,34;15,2]	0,0004
ИМТ, кг/м ²	33,42 [27,88;36,0]	32,34 [26,3;35,15]	0,7525
НbA1c, %	9,5 [8,55;11,1]	8,5 [8,0;9,2]	0,7700
ОХС, ммоль/л	6,67 [6,06;7,9]	5,13 [4,52;5,84]	0,0013
ТГ, ммоль/л	2,83 [2,37;5,45]	2,49 [1,54;3,28]	0,1336
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,58 [3,62;5,05]	3,42 [3,1;3,86]	0,1336
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,80 [0,79;0,99]	1,04 [0,99;1,33]	0,2482
Креатинин, мкмоль/л	104,5 [99,0;115,0]	96,0 [84,5;98,0]	0,0015
СКФ-creat, мл/мин/1,73м ²	49,5 [43,0;55,0]	54,0 [51,5;69,0]	0,0094
АУ, мг/л	12,5 [0,0;50,0]	5,0 [0,0;6,0]	0,0629
НОМА-IR	5,7 [3,51;6,2]	2,4 [2,21;2,81]	0,0431
Лептин, нг/мл	15,66 [14,9;25,18]	13,47 [9,55;14,83]	0,0442
IL-6, нг/мл	5,0 [4,77;6,15]	4,28 [4,14;4,48]	0,2482
ЭЗВД (Δd), %	11,1 [9,2;11,9]	11,6 [9,8;12,3]	0,6624
ИАЖ, мм	60,0 [56,0;89,2]	58,0 [49,0;62,0]	0,0117
ИБ ДАДн (гипер.), %	85,7 [80,5;88,3]	77,1 [64,0;80,0]	0,0272
ИБ ДАД24 (гипер.), %	77,0 [72,9;85,8]	69,4 [58,8;75,4]	0,0433

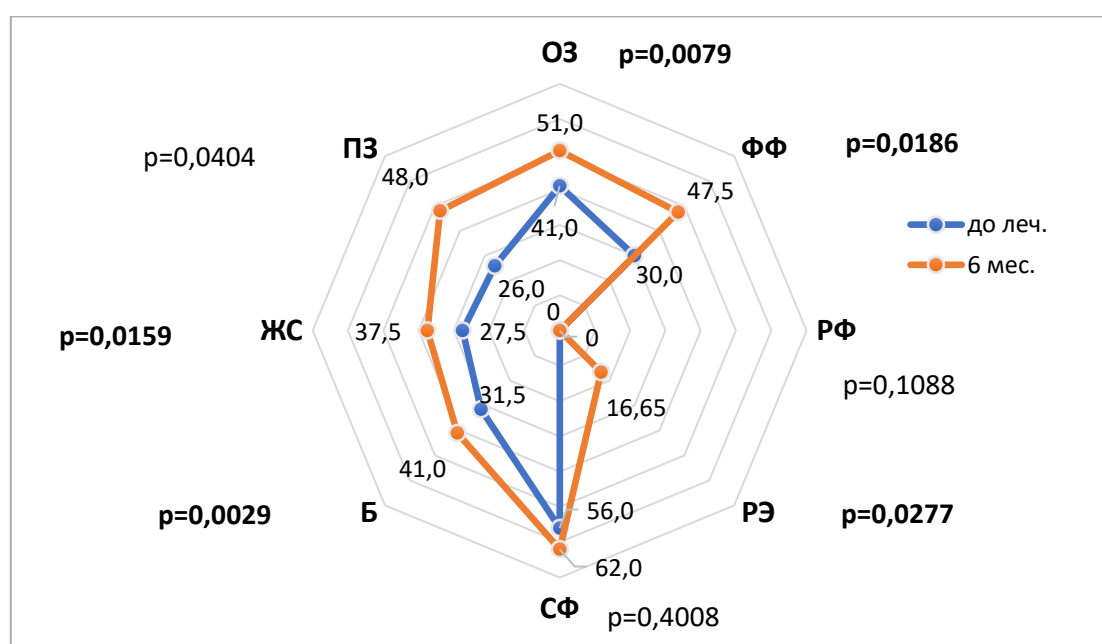


Рисунок 8 – Динамика показателей КЖ на фоне терапии левотироксином у пациентов с СД 2 типа, ХБП и ПГ

Данные Эхо-КГ продемонстрировали значимое изменение таких показателей, как толщина МЖП – с 12,5 [12,0;14,0] до 11,0 [10,0;12,0] мм ($p=0,0484$), МПП – с 13,5 [12,5;14,0] до 12,0 [11,0;12,5] мм ($p=0,0232$), ФВЛЖ – с 60,5 [60,0;61,5] до 64,0 [61,0;64,5] % ($p=0,0319$), ММЛЖ – с 302,0 [256,5;304,0] до 226,0 [204,0;248,5] г ($p=0,0181$) на фоне достижения компенсации ПГ.

ВЫВОДЫ

1. Установлено повышение частоты хронической болезни почек при сочетании сахарного диабета 2 типа с первичным гипотиреозом в сравнении с пациентами без тиреоидной патологии – $64,47 \pm 5,49\%$ и $44,88 \pm 4,41\%$, соответственно ($p=0,0059$). При этом, при указанной коморбидной патологии нормоальбуминурический вариант хронической болезни почек выявлялся в 2 раза чаще ($32,89 \pm 5,39\%$) в отличие от классической альбуминурической диабетической нефропатии – $16,54 \pm 3,3\%$ ($p=0,0103$).

Выявлена высокая частота гипотиреоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($25,71 \pm 4,27\%$) в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена ($3,33 \pm 3,28\%$), $p=0,0001$; при этом у женщин с сахарным диабетом 2 типа гипотиреоз встречался в 3 раза чаще, чем у мужчин – $32,00 \pm 5,39\%$ и $10,00 \pm 5,48\%$ ($p=0,0051$), соответственно.

2. При изучении метаболических и гемодинамических факторов риска развития и прогрессирования хронической болезни почек выявлено статистически значимое повышение параметров углеводного обмена (гликированного гемоглобина, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии), липидного обмена (общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов со снижением ХС ЛПВП), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, показателей суточного мониторирования артериального давления (индекса времени САД в ночное время и индекса времени ДАД в ночное время и за 24 часа), функции эндотелия (эндотелий-зависимой вазодилатации – Δd), уровня альбуминурии при сахарном диабете 2 типа в сочетании с первичным

гипотиреозом в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 2 типа без патологии щитовидной железы.

Проведенный ROC-анализ свидетельствуют о том, что возраст пациентов (≥ 64 лет), длительность сахарного диабета 2 типа (≥ 11 лет), гемодинамические показатели – суточный индекс САД ($\leq 8,7\%$) и ДАД ($\leq 10,0\%$), имеющийся уровень креатинина (≥ 87 мкмоль/л) и СКФ–creat (≤ 70 мл/мин/1,73м²) являются предикторами 5-летнего развития НАУ-ХБП и могут применяться в оценке вероятности ее развития у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

Для оценки вероятности развития альбуминурического варианта хронической болезни почек в указанной группе пациентов такими параметрами являются: суточный индекс САД ($\leq 4,5\%$) и ДАД ($\leq 5,1\%$), а также уровень свободного трийодтиронина ($\leq 3,6$ мкМЕ/мл).

3. Анализ полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты ренин–ангиотензиновой системы и состояние эндотелиальной функции, продемонстрировал ассоциацию D-аллеля и генотипа DD полиморфизма *I/D* гена *ACE*, а также аллеля C и генотипа CC полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3* с развитием диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

4. При сахарном диабете 2 типа и гипофункции щитовидной железы установлена статистически значимая связь скорости клубочковой фильтрации с индексом массы тела: $r = -0,4951$ ($p = 0,0213$), уровнем адипокинов – лептина: $r = -0,3932$ ($p = 0,0434$), ингибитора активатора плазминогена 1 типа: $r = -0,6126$, ($p = 0,0260$). Показатель альбуминурии коррелировал с окружностью талии: $r = 0,3103$ ($p = 0,0455$), толщиной интраабдоминального жира: $r = 0,3474$ ($p = 0,0302$), фактором некроза опухоли α : $r = 0,5930$ ($p = 0,0421$).

Параметры индекса массы тела и толщины интраабдоминального жира были статистически значимо выше у пациентов с хронической болезнью почек стадии С3б в сравнении с пациентами, имеющими СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² ($p = 0,0489$ и $p = 0,0448$, соответственно).

5. При сочетании первичного гипотиреоза и сахарного диабета 2 типа в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 2 типа без гипофункции щитовидной железы отмечено увеличение частоты кардиоваскулярной патологии – артериальной гипертензии – 80,26% и 67,72% ($p=0,0435$), ишемической болезни сердца: стенокардии напряжения – 43,42% и 29,92% ($p=0,0449$), мультифокального атеросклероза – 72,37% и 58,27% ($p=0,0377$) с преимущественным стенозированием в бассейне брахиоцефальных артерий – у 84,21% и 59,06% ($p=0,00005$), а также диастолической дисфункции левого желудочка – 25,0% и 4,72% ($p=0,0002$), соответственно.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом в сочетании с хронической болезнью почек выявлено увеличение частоты стенокардии напряжения – 51,02% и фибрилляции предсердий – 8,16% в сравнении с пациентами без патологии почек – 26,33% ($p=0,0476$) и 0,0% ($p=0,0404$), соответственно. Наибольшая частота сердечной недостаточности отмечена при нормоальбуминурической хронической болезни почек (31,25%) в сравнении с альбуминурическим вариантом (4,0%), $p=0,0372$.

6. Проведенный ROC-анализ свидетельствуют о том, что длительность сахарного диабета 2 типа (≥ 11 лет), индекс коморбидности Чарлсон (≥ 7 баллов), показатель тиреотропного гормона ($\geq 3,57$ мкМЕ/мл), СКФ-crea (≤ 52 мл/мин/1,72м²), уровень ХС ЛПНП ($\geq 3,98$ ммоль/л), HbA1c ($\geq 9,1\%$) являются предикторами развития инфаркта миокарда и могут применяться при его прогнозировании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипофункцией щитовидной железы, имеющих хроническую болезнь почек стадии C1–C3b.

7. Выявлено повышение индекса коморбидности Чарлсон при сахарном диабете 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом – 6,5 [4,5;8,5] баллов в сравнении с 4,5 [2,5;6,5] баллами ($p=0,00009$) при сахарном диабете 2 типа без патологии щитовидной железы, а также при наличии хронической болезни почек (8,0 [7,0;10,0] и 5,0 [4,0;6,0], $p<0,00001$) со статистически значимым увеличением индекса коморбидности при СКФ <60 мл/мин/1,73м² – 9,0 [7,0;10,0] баллов в сравнении с СКФ >60 мл/мин/1,73м² – 5,0 [4,0;6,0] баллов ($p<0,00001$).

Отмечена статистически значимая корреляционная связь индекса коморбидности с уровнем креатинина, скоростью клубочковой фильтрации, индексом массы тела, окружностью талии, толщиной интраабдоминального жира, сосудистым эндотелиальным фактором роста, суточным индексом САД, рядом параметров эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

8. У пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза отмечено статистически значимое снижение качества жизни по шкале «Жизнеспособность» в сравнении с пациентами без тиреоидной патологии – 30,0 и 40,0 баллов, соответственно ($p=0,0053$); при указанной коморбидной патологии и наличии хронической болезни почек – по шкале «Физическое Функционирование» в сравнении с пациентами без патологии почек – 30,0 и 65,0 баллов, соответственно ($p=0,0312$).

Ухудшение параметров качества жизни коррелирует с длительностью сахарного диабета, показателями углеводного и липидного обмена, уровнем креатинина, скоростью клубочковой фильтрации, альбуминурией, уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста, показателем эндотелий-зависимой вазодилатации, наличием и стадией диабетической ретинопатии, инфарктом миокарда (в анамнезе), индексом массы тела и толщиной интраабдоминального жира, показателями цитокинов и адипокинов (лептина, интерлейкина 6, ингибитора активатора плазминогена 1 типа), индексом инсулинорезистентности.

Достижение компенсации гипотиреоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек приводит к значимому улучшению как физического (по шкалам «Общее здоровье», «Жизнеспособность», «Боль», «Физическое Функционирование»), так и психического (шкала «Ролевое эмоциональное Функционирование», «Психическое здоровье») компонентов качества жизни.

9. Полученные результаты исследования цистатина С подтвердили целесообразность использования данного показателя для диагностики ранних

стадий хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа, но ставят под сомнение его использование у пациентов с сопутствующим снижением функции щитовидной железы в связи с возможной гиподиагностикой хронической болезни почек.

При анализе кардиоренальных взаимоотношений при сравнительном анализе пациентов с наличием и отсутствием кардиоваскулярной патологии отмечено значимое повышение уровня цистатина С у пациентов со стенокардией напряжения ($p=0,0125$) и постинфарктным кардиосклерозом ($p=0,0002$), выявлена корреляция цистатина С с рядом параметров суточного мониторирования артериального давления и эхокардиографии.

10. Опыт применения препарата ингибитора дипептидилпептидазы 4 алоглиптина в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с гипофункцией щитовидной железы показал его эффективность в улучшении показателей углеводного обмена с преимущественным влиянием на снижение уровня постпрандиальной гликемии ($p=0,0343$), липидного спектра – общего холестерина ($p=0,0187$), уменьшения толщины интраабдоминальной жировой ткани ($p=0,0477$), уровня адипокинов – лептина ($p=0,0066$) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа ($p=0,0047$) и повышения индекса функциональной активности β -клеток НОМА- β ($p=0,0455$) через 24 недели.

11. Заместительная терапия левотироксином с достижением эутиреоза способствует улучшению функционального состояния почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек и гипофункцией щитовидной железы: значимому снижению уровня креатинина ($p=0,0015$), повышению скорости клубочковой фильтрации ($p=0,0094$), также улучшению ряда эхокардиографических показателей – толщины межжелудочковой ($p=0,0484$) и межпредсердной перегородки ($p=0,0232$), фракции выброса левого желудочка ($p=0,0319$), массы миокарда левого желудочка ($p=0,0181$), снижению факторов риска и прогрессирования хронической болезни почек – улучшению липидного обмена (снижению общего холестерина, $p=0,0013$), снижению

индекса инсулинорезистентности ($p=0,0431$), концентрации адипокинов – лептина ($p=0,0442$), толщины интраабдоминального жира ($p=0,0117$), ряда параметров суточного мониторинга артериального давления – Индекса времени гипертензии диастолического артериального давления в ночное время ($p=0,0272$) и за 24 часа ($p=0,0433$), а также повышению ряда параметров качества жизни через 6 месяцев.

12. Исследование частоты, структуры, возрастно-половых характеристик и факторов риска коморбидных заболеваний – хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа и первичном гипотиреозе позволяет рекомендовать проведение скринингового исследования тиреоидного гормонального спектра следующим пациентам с сахарным диабетом 2 типа: женского пола, пожилого возраста, имеющим отягощенный семейный анамнез, альбуминурическую диабетическую нефропатию и нормоальбуминурический вариант хронической болезни почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня цистатина С следует использовать в клинической практике в качестве маркера ранней диагностики функциональных нарушений патологии почек и кардиоренального синдрома при сахарном диабете 2 типа.

2. Рекомендуется выполнение оценки полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной функции, – *I/D* гена *ACE*, *T-786C* гена *eNOS3*, для выделения групп риска развития диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы.

3. Рекомендуется использовать разработанный метод прогнозирования риска развития инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа, хронической болезни почек и гипотиреозе, с использованием показателей длительности сахарного диабета, индекса коморбидности Чарлсон и уровня тиреотропного гормона.

4. Опыт применения препарата алоглиптин показал его эффективность в улучшении показателей углеводного, липидного обмена, функциональной активности β -клеток, эндотелий-зависимой вазодилатации, активности интраабдоминальной жировой ткани, что позволяет рекомендовать препарат в комбинированной сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек в сочетании с гипотиреозом.

5. Разработаны предложения по проведению скрининга дисфункции щитовидной железы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. Исследование тиреоидного гормонального спектра для выявления гиподисфункции щитовидной железы следует рекомендовать следующим пациентам с СД 2 типа: женского пола, пожилого возраста, имеющим отягощенный семейный анамнез, а также осложненным диабетической нефропатией (или нормоальбуминурической формой хронической болезни почек).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изменение тиреоидного спектра и неврологических проявлений у больных первичным гипотиреозом / И.И. Дубинина, Т.В. Карапыш, **С.В. Берстнева**, Л.В. Азимкова. – Текст: непосредственный // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. – Приложение. – С. 103-104. – (Содерж. журн.: Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с Междунар. участием «Алмазовские чтения» (СПб., 19-21.05.2011)).
2. Дубинина, И.И. Влияние комплексной терапии на показатели метаболизма, тиреоидного спектра и неврологических проявлений дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом / И.И. Дубинина, Т.В. Карапыш, **С.В. Берстнева**. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы медицинской биохимии: сборник науч. трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции «Биохимические научные чтения памяти акад. РАН Е.А. Строева». – Рязань, 2012. – С. 217-222.
3. Влияние микронизированного фенофибрата на динамику параметров липидного спектра и эндотелина-1 у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом / **С.В. Берстнева**, И.И. Дубинина, О.М. Урясьев [и др.]. – Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения: сборник тезисов Всероссийской науч. конференции, посвящ. 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина. – Рязань, 2013. – С. 164-167. – (Соавт.: А.А. Никифоров, О.Д. Горелова, Л.Н. Черноусова).
4. Клинико-метаболические особенности сахарного диабета 2 типа в сочетании с гипотиреозом / И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**, Л.В. Твердова [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса

«Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – Москва, 2013. – С. 87. – (Соавт.: М.Н. Кузин, Т.О. Горбунова).

5. Особенности артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом / И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**, В.В. Баранов, И.С. Полянская. – Текст: непосредственный // Материалы ежегодной науч. конференции, посвящ. 70-летию основания РязГМУ им. акад. И.П. Павлова. – Рязань, 2013. – С. 15-17.

6. Соловьева, А.В. Интраабдоминальный жир – фактор риска поражения гепатобилиарной системы при метаболическом синдроме / А.В. Соловьева, **С.В. Берстнева**, В.В. Пронкина. – Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 10. – С. 48-49.

7. Особенности артериальной гипертензии, эндотелин-1 и полиморфизм *Lys198Asn* гена *EDN1* у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом / **С.В. Берстнева**, Л.В. Никифорова, М.Н. Кузин, И.И. Дубинина. – Текст: непосредственный // Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии». – Москва, 2014. – С. 420.

8. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, **С.В. Берстнева**, А.А. Никифоров. – Текст: непосредственный // Материалы межрегиональной науч. конференции с Междунар. участием РязГМУ им. акад. И.П. Павлова. – Рязань, 2014. – С. 22-24.

9. **Берстнева, С.В.** Ассоциация полиморфного маркера *T-786C* гена *NOS3* с нарушением эндотелиальной функции и жесткости артерий у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом / С.В. Берстнева, И.И. Дубинина, В.В. Пронкина. – Текст: непосредственный // Материалы VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – Москва, 2015. – С. 32.

10. **Берстнева, С.В.** Нарушение системы фибринолиза у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом / С.В. Берстнева, О.М. Урясьев, И.И. Дубинина – Текст: непосредственный // **Земский врач**. – 2015. – № 1 (25). – С. 49-53.

11. Особенности течения сахарного диабета 2 типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом / **С.В. Берстнева**, И.И. Дубинина, К.М. Кузина, Н.Ф. Носова. – Текст: непосредственный // Наука и образование в жизни современного общества: сборник науч. трудов по материалам Междунар. науч.-практ. конференции. – Тамбов, 2015. – С. 25-27.

12. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, **С.В. Берстнева**, А.А. Никифоров. – Текст: непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2016. – № 4. – С. 42-55.

13. Дубинина, И.И. Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа / И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (спец. вып.). – С. 27. – (Содерж. журн.: Материалы V Междунар. форума кардиологов и терапевтов (Москва, 2016)).

14. Дубинина, И.И. Сахарный диабет и гипотиреоз. Аспекты коморбидности / И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**. – Текст: непосредственный // **Эндокринология: новости, мнения, обучение**. – 2016. – № 3. – С. 54-60.

15. Ингибитор активатора плазминогена 1 типа в оценке функциональной активности интраабдоминальной жировой ткани у больных полиэндокринопатией / **С.В. Берстнева**, И.И. Дубинина, А.В. Соловьева, В.В. Пронкина. – Текст: непосредственный // Материалы VII Всероссийского конгр. эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра». – Москва, 2016. – С. 348.

16. Липотоксичность и висцеральная жировая ткань при полиэндокринопатии: сахарный диабет 2 типа и гипотиреоз / И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**, А.В. Соловьева, Л.В. Никифорова. – Текст: непосредственный // Трансляционная медицина: научно-практический журнал. – 2016. – Приложение № 2. – С. 29. – (Содерж. журн.: Тезисы Всероссийской конференции с Междунар. участием «Командный подход в современной эндокринологии» (СПб., 26-28 мая 2016 г.)).
17. Нарушение функции эндотелия при коморбидной патологии – сахарный диабет 2 типа и первичный гипотиреоз / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, **С.В. Берстнева**, А.А. Никифоров. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста: материалы II Всероссийской науч. конференции студентов и молодых специалистов. – Рязань, 2016. – С. 153-154.
18. Новые маркеры в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / **С.В. Берстнева**, И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, А.А. Никифоров. – Текст: непосредственный // Материалы ежегодной науч. конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова. – Рязань, 2016. – С. 393-395.
19. Урясьев, О.М. Исследование цистатина С при хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / О.М. Урясьев, И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**. – Текст: непосредственный // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2016. – № 4. – С. 536-539.
20. Solovjova, A. The indices of lipid and carbohydrate metabolism and local fat depot in patients with metabolic syndrome (report abstract) / A. Solovjova, **S. Berstneva**. – Text: visual // Symposium materials of the International Atherosclerosis Society «Anitschkov Days». – St. Petersburg, 2016. – P. 249.
21. **Берстнева, С.В.** Нарушение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией при полиэндокринопатии – сахарный диабет и гипотиреоз / С.В. Берстнева. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (спец. вып.). – С. 56-57. – (Содерж. журн.: Материалы VI Междунар. форума кардиологов и терапевтов (Москва, 2017)).
22. **Берстнева, С.В.** Цистатин С в диагностике кардиоренального синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / С.В. Берстнева. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (спец. вып.). – С. 55-56. – (Содерж. журн.: Материалы VI Междунар. форума кардиологов и терапевтов (Москва, 2017)).
23. Генетические аспекты диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа / **С.В. Берстнева**, И.И. Дубинина, Ю.Ю. Бяловский [и др.]. – Текст: непосредственный // **Медицинский альманах**. – 2017. – № 6. – С. 140-144. – (Соавт.: А.А. Никифоров, А.С. Приступа).
24. Solovjova, A.V. NAFLD and intraabdominal fat thickness in patients with metabolic syndrome / A.V. Solovjova, **S.V. Berstneva**. – Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т.1, № 1 (Приложение). – P. 35-36. – (Cont.: 12ht Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress).
25. **Берстнева, С.В.** Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа / С.В. Берстнева, А.В. Шаханов, С.В. Янкина. – Текст: непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 420-428.
26. **Берстнева, С.В.** Коморбидные состояния: сахарный диабет и патология щитовидной железы / С.В. Берстнева. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (спец. вып.). – С. 13-14. – (Содерж. журн.: Материалы IV межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов).

27. Дубинина, И.И. Заместительная терапия левотироксином при сахарном диабете и гипотиреозе / И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**. – Текст: непосредственный // **Эффективная фармакотерапия**. – 2018. – № 8. – С. 28-33.
28. Опыт применения алоглиптина в лечении больных коморбидной патологией: сахарный диабет 2 типа и гипотиреоз / И.И. Дубинина, **С.В. Берстнева**, М.Н. Кузин, Л.В. Никифорова. – Текст: непосредственный // Материалы VIII Всероссийского диабетологического конгресса с Междунар. участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века». – Москва, 2018. – С. 281-282.
29. Коморбидные состояния: сахарный диабет и первичный гипотиреоз / **С.В. Берстнева**, И.И. Дубинина, М.Н. Кузин, В.В. Пронкина. – Текст: непосредственный // Материалы III Всероссийской конференции с Междунар. участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции». – Москва, 2019. – С. 13.
30. Diseases of the hepatobiliary system in persons with abdominal obesity / O.M. Uryasev, **S.V. Berstneva**, A.V. Solovieva [et al.]. – Text: visual // **Pakistan Journal of Medical & Health Sciences**. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 1101-1102. – (Co-auth.: V.A. Lunyakov, E.M. Shurpo).
31. **Берстнева, С.В.** Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом / С.В. Берстнева, О.М. Урясьев, И.И. Дубинина. – Текст: непосредственный // Материалы Ежегодной науч. конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, посвящ. 70-летию основания вуза на Рязанской земле. – Рязань, 2020. – С. 30-32.
32. **Берстнева, С.В.** Эпидемиологические аспекты коморбидной патологии - сахарный диабет и первичный гипотиреоз / С.В. Берстнева. – Текст: непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2020. – № 2. – С. 154-163.
33. Особенности мультифокального атеросклероза при коморбидной патологии – сахарный диабет и первичный гипотиреоз / **С.В. Берстнева**, А.В. Соловьева, И.И. Дубинина [и др.]. – Текст: непосредственный // **Терапия**. – 2020. – Приложение. – С. 12. – (Содерж. журн.: Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов с Междунар. участием (Москва, 18-20.11.2020)). – (Соавт.: М.С. Якушина, В.В. Пронкина, Л.Н. Бордюкова).
34. **Berstneva, S.V.** Association of renin-angiotensin system genes polymorphisms with hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus / S.V. Berstneva, O.M. Uryasev, A.V. Solovieva. – Text: visual // **Pakistan Journal of Medical & Health Sciences**. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 1106–1108.
35. **Берстнева, С.В.** Патология ангиогенеза в развитии и прогрессировании диабетических микроангиопатий / С.В. Берстнева, И.И. Дубинина, О.М. Урясьев – Текст: непосредственный // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2021. – Т.16, № 3. – С. 273-277.
36. Кардиоренальные взаимоотношения при сахарном диабете 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы / **С.В. Берстнева**, О.М. Урясьев, А.В. Соловьева [и др.]. – Текст: непосредственный // **Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний**. – 2021. – Т. 9, № 32. – С. 27-35. – (Соавт.: И.И. Дубинина, С.В. Фалетрова).
37. Патологический ангиогенез при нефро-ретиальном синдроме у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипофункцией щитовидной железы / **С.В. Берстнева**, О.М. Урясьев, И.И. Дубинина, А.А. Никифоров. – Текст: непосредственный // Сборник тезисов Ежегодной науч. конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, посвящ. году науки и технологий в Российской Федерации. – Рязань, 2021. – С. 6-7.
38. Хроническая болезнь почек при коморбидной патологии – сахарном диабете 2-го типа и первичном гипотиреозе / **С.В. Берстнева**, О.М. Урясьев, И.И. Дубинина, А.В. Соловьева. – Текст: непосредственный. – СПб.: Эко-Вектор, 2021. – 175 с.

39. Оценка качества жизни пациентов с коморбидной патологией – сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек в сочетании с гипофункцией щитовидной железы / **С.В. Берстнева**, О.М. Урясьев, О.Ю. Лазарева, В.А. Луняков. – Текст: непосредственный // Всероссийский терапевтический конгресс с Междунар. участием «Боткинские чтения»: сборник тезисов. – СПб., 2022. – С. 33.
40. Оценка коморбидности при сахарном диабете 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом / **С.В. Берстнева**, О.М. Урясьев, И.И. Дубинина [и др.]. – Текст: непосредственный // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – Москва, 2022. – С. 21. – (Соавт.: А.В. Соловьева, М.Н. Кузин, Т.П. Ермилова).
41. Применение ингибитора дипептидилпептидазы 4 алоглиптина при сахарном диабете 2 типа у пациентов с хронической болезнью почек и гипофункцией щитовидной железы / **С.В. Берстнева**, О.М. Урясьев, М.Н. Кузин, К.М. Кузина. – Текст: непосредственный // **Эффективная фармакотерапия**. – 2022. – Т. 18, № 32. – С. 6-14.
42. Эпидемиологические и метаболические аспекты, факторы риска хронической болезни почек при коморбидной патологии – сахарный диабет 2 типа и первичный гипотиреоз / **С.В. Берстнева**, О.М. Урясьев, И.И. Дубинина, А.А. Никифоров. – Текст: непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 63-74.
43. **Берстнева, С.В.** Особенности формирования диабетических ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы / С.В. Берстнева, О.М. Урясьев, А.В. Соловьева. – Текст: непосредственный // **Терапия**. – 2023. – № 7 (Приложение). – С. 61. – (Содерж. журн.: Сборник тезисов XVIII Национального конгресса терапевтов (Москва, 20-22.11.2023)).
44. **Берстнева, С.В.** Оценка эффективности заместительной терапии левотироксином у пациентов с первичным гипотиреозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / С.В. Берстнева, О.М. Урясьев, М.Н. Кузин. – Текст: непосредственный // **Сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с Междунар. участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение»**. – Москва, 2023. – С. 224.
45. Механизмы влияния гипофункции щитовидной железы на формирование патологии сердечно-сосудистой системы / О.М. Урясьев, **С.В. Берстнева**, С.И. Глотов, П.Л. Демина. – Текст: непосредственный // **Медицинский Совет**. – 2023. – Т. 17, № 9. – С. 122-129.
46. Патент RU №2802420 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 G01N 33/48. Способ прогнозирования риска развития инфаркта миокарда у пациентов с коморбидной патологией – сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек и гипофункцией щитовидной железы: №2022128315: заявл. 01.11.2022: опубл. 28.08.2023 / Урясьев О.М., Соловьева А.В., **Берстнева С.В.**; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст: непосредственный.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ПГ – первичный гипотиреоз
АД – артериальное давление	ПЗ – шкала «Психическое здоровье»
АИТ – аутоиммунный тиреоидит	ПКЖ – подкожный жир
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ППГ – постпрандиальная гликемия
АНК – артерии нижних конечностей	РАС – ренин-ангиотензиновая система
АСТ – аспартатаминотрансфераза	РФ – шкала «Ролевое физическое функционирование»
АУ – альбуминурия	

Б – шкала «Боль»
 БЦА – брахиоцефальные артерии
 ВСА – внутренняя сонная артерия
 ВУП – величина утреннего подъема
 ГЗС – гемодинамически значимый стеноз
 ГНС – гемодинамически незначимый стеноз
 ГПН – глюкоза плазмы натощак
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДН – диабетическая нефропатия
 ДР – диабетическая ретинопатия
 ЖС – шкала «Жизнеспособность»
 ЗББА – задняя большеберцовая артерия
 ИАЖ – интраабдоминальный жир
 ИБС: СН – ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения
 ИВ ДАД24 (гипер.) – индекс времени гипертензии ДАД за 24 часа
 ИВ ДАДн (гипер.) – индекс времени гипертензии ДАД в ночное время
 ИВ САД24 (гипер.) – индекс времени гипертензии САД за 24 часа
 иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4
 ИК – индекс коморбидности
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР – инсулинорезистентность
 КЖ – качество жизни
 КИМ – комплекс интима-медиа
 КРС – кардиоренальный синдром
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 МПП – межпредсердная перегородка
 МС – метаболический синдром
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 НАУ-ХБП – нормоальбуминурическая ХБП
 ОЗ – шкала «Общее здоровье»
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОСА – общая сонная артерия
 ОТ – окружность талии
 ОХС – общий холестерин
 ОШ – отношение шансов
 РЭ – шкала «Ролеевое эмоциональное функционирование»
 САД – систолическое артериальное давление
 св.Т3 – трийодтиронин свободный
 св.Т4 – тироксин свободный
 СД – сахарный диабет
 СИ ДАД – суточный индекс ДАД
 СИ САД – суточный индекс САД
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СМАД – суточное мониторирование АД
 ССС – сердечно-сосудистая система
 СФ – шкала «Социальное функционирование»
 ТТГ – тиреотропный гормон
 УЗДГ – ультразвуковая доплерография
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФФ – шкала «Физическое функционирование»
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
 ЩЖ – щитовидная железа
 Э-1 – эндотелин 1
 ЭД – эндотелиальная дисфункция
 ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация
 ЭКГ – электрокардиография
 Эхо-КГ – эхокардиография
 СКD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 Δd – прирост диаметра плечевой артерии
 HbA1c – гликированный гемоглобин
 НОМА-β – индекс функциональной активности β-клеток
 НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
 IL-6 – интерлейкин 6
 PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа
 TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
 VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста