

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Урясьев Олег Михайлович

Рязань – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 22 |
| 1.1. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете и гипофункции щитовидной железы: актуальность, современное состояние проблемы..... | 22 |
| 1.1.1. ХБП и сахарный диабет: аспекты коморбидности..... | 22 |
| 1.1.2. Сахарный диабет и первичный гипотиреоз | 28 |
| 1.1.3. ХБП при СД 2 типа и первичном гипотиреозе | 30 |
| 1.2. Факторы риска развития и прогрессирования ХБП при СД 2 типа ... | 32 |
| 1.2.1. Метаболические и гемодинамические факторы | 32 |
| 1.2.2. Дисфункция эндотелия, патология ангиогенеза | 37 |
| 1.2.3. Генетические факторы | 41 |
| 1.3. Роль гипофункции щитовидной железы в формировании диабетической болезни почек | 45 |
| 1.3.1. Гипотиреоз и почки | 45 |
| 1.3.2. Влияние гипотиреоза на факторы риска ХБП у пациентов с сочетанием СД 2 типа и гипофункцией щитовидной железы | 48 |
| 1.4. Ожирение, метаболический синдром и ХБП при СД 2 типа и гипотиреозе | 53 |
| 1.4.1. Механизмы влияния ожирения на формирование патологии почек ... | 53 |
| 1.4.2. Функциональная активность висцеральной (интраабдоминальной) жировой ткани при СД 2 типа и ХБП | 56 |
| 1.4.3. Ожирение, метаболический синдром, активность адипокинов при гипофункции щитовидной железы | 62 |
| 1.4.4. НАЖБП как составляющая метаболического синдрома при гипофункции щитовидной железы | 68 |
| 1.4.5. Патогенетические взаимосвязи НАЖБП и ХБП..... | 69 |
| 1.5. Нормоальбуминурическая ХБП при СД 2 типа и гипофункции щитовидной железы | 71 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 1.6. | Кардиоренальные взаимоотношения при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом | 74 |
| 1.6.1. | Патология сердечно-сосудистой системы при СД 2 типа..... | 74 |
| 1.6.2. | Механизмы влияния гипотиреоза на формирование патологии сердечно-сосудистой системы | 78 |
| 1.6.3. | Кардиоренальный синдром при СД 2 типа и гипотиреозе | 85 |
| 1.7. | Маркеры ранней диагностики ХБП и кардиоренального синдрома при СД 2 типа и гипофункции щитовидной железы | 89 |
| 1.7.1. | Цистатин С как маркер ХБП | 89 |
| 1.7.2. | Цистатин С как маркер кардиоренального синдрома | 90 |
| 1.8. | Качество жизни пациентов с ХБП, СД 2 типа и гипотиреозом | 93 |
| 1.9. | Принципы лечения ХБП у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы | 95 |
| 1.9.1. | Сахароснижающая терапия. Нейропротективный эффект препаратов класса инкретинов | 95 |
| 1.9.2. | Современные рекомендации по скринингу дисфункции щитовидной железы и коррекции первичного гипотиреоза при СД 2 типа и ХБП .. | 103 |
| | ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 107 |
| 2.1. | Объект исследования | 107 |
| 2.2. | Методы исследования | 116 |
| 2.3. | Статистический анализ | 122 |
| | ГЛАВА 3. ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, САХАРНОГО ДИАБЕТА И ГИПОТИРЕОЗА | 124 |
| 3.1. | ХБП: частота, структура, клиничко-метаболические фенотипы при СД 2 типа и гипотиреозе | 124 |
| 3.2. | Изучение частоты, возрастно-половых особенностей сочетания СД и гипотиреоза | 131 |
| | ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ – СД 2 ТИПА И ПЕРВИЧНОМ | |

| | |
|--|-----|
| ГИПОТИРЕОЗЕ | 135 |
| 4.1. Метаболические факторы: особенности углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентность | 135 |
| 4.2. Дисфункция эндотелия, анемия, нарушение системы фибринолиза ... | 137 |
| 4.3. Факторы патологического ангиогенеза при нефро-ретиальном синдроме | 145 |
| 4.4. Артериальная гипертензия как фактор риска ХБП: особенности течения, генетические аспекты | 151 |
| 4.4.1. Особенности течения артериальной гипертензии при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом | 151 |
| 4.4.2. Генетические факторы формирования артериальной гипертензии при СД 2 типа | 157 |
| 4.5. Оценка генетических факторов диабетической нефропатии при СД 2 типа и гипотиреозе | 160 |
| 4.6. Прогнозирование риска развития разных фенотипов ХБП (диабетической нефропатии и НАУ-ХБП) у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа и гипофункцией щитовидной железы..... | 167 |
| ГЛАВА 5. ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | 176 |
| 5.1. Ожирение и активность интраабдоминальной жировой ткани при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом | 176 |
| 5.2. Изучение роли ожирения и активности интраабдоминальной жировой ткани в формировании ХБП при СД 2 типа и гипотиреозе ... | 180 |
| 5.3. НАЖБП при СД 2 типа и гипотиреозе, оценка взаимосвязи НАЖБП и ХБП | 182 |
| ГЛАВА 6. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА И ГИПОФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | 187 |
| 6.1. Исследование патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом | 187 |

| | | |
|---|--|-----|
| 6.2. | Изучение кардиоренальных (ренокардиальных) взаимоотношений при коморбидной патологии – СД 2 типа и гипотиреозе | 198 |
| 6.2.1. | Прогнозирование риска инфаркта миокарда у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и гипофункцией щитовидной железы | 204 |
| ГЛАВА 7. ЦИСТАТИН С – МАРКЕР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК И КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ СД 2 ТИПА И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | | 210 |
| 7.1. | Цистатин С как маркер ХБП | 210 |
| 7.2. | Цистатин С как маркер кардиоренального синдрома | 213 |
| ГЛАВА 8. КОМОРБИДНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХБП ПРИ СД 2 ТИПА И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | | 217 |
| 8.1. | Оценка индекса коморбидности у пациентов с ХБП, СД 2 типа и первичным гипотиреозом | 217 |
| 8.2. | Изучение качества жизни пациентов с ХБП при СД 2 типа и гипотиреозе | 225 |
| ГЛАВА 9. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ | | 240 |
| 9.1. | Оценка эффективности применения иДПП-4 в терапии пациентов с диабетическим поражением почек и сопутствующим первичным гипотиреозом | 240 |
| 9.2. | Эффективность заместительной терапии гипотиреоза при СД 2 типа и ХБП | 244 |
| ГЛАВА 10. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | | 248 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | | 275 |
| ВЫВОДЫ | | 282 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | | 288 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | | 289 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | | 296 |

ВВЕДЕНИЕ

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% (в среднем 9–10%) [242, 321], при этом уровень смертности по причине терминальной почечной недостаточности увеличился более, чем на 40% [321].

Сахарный диабет (СД) является лидирующей причиной ХБП в мире [242]. Наличие СД 2 типа увеличивает риск развития ХБП в 2,6 раза, а риск смерти из-за почечной патологии – в 3 раза [367]. Доля СД среди всех случаев ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности составляет 20–30% в странах Европы, 45% в США, до 60% в странах Азии [51, 242].

В Российской Федерации по данным Регистра СД за 2010–2022г.г. частота ХБП при СД 1 типа увеличилась в 1,26 раза, при СД 2 типа – в 3,69 раза и составила 27,14% и 19,12%, соответственно [132]. По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при активном выявлении фактическая распространенность диабетического поражения почек в Российской Федерации у пациентов с СД 1 типа составляет 40,1%, при СД 2 типа – 39,3%, патологическая экскреция альбумина с мочой установлена у 42% при СД 1 типа и 46,2% при СД 2 типа [119].

Поражение почек при СД является результатом воздействия метаболических и гемодинамических факторов, модулируемых генетическими факторами. Основными патогенетическими механизмами являются: хроническая гипергликемия и неферментативное гликозилирование белков, артериальная гипертензия (АГ), активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), дислипидемия, эндотелиальная дисфункция (ЭД), анемия, патология ангиогенеза и другие [102]. При СД 2 типа имеют место дополнительные факторы риска

развития и прогрессирования повреждения почек: ожирение (в том числе висцеральное), инсулинорезистентность (ИР), более выражены изменения липидного профиля, АГ, нарушения эндотелиальной функции [104], патология сердечно-сосудистой системы (ССС) с развитием кардиоренального (ренокардиального) синдрома (КРС) [92].

В настоящее время известно, что при СД 2 типа изменения в почках более гетерогенны, чем при СД 1 типа и не ограничиваются формированием нодулярного (или тотального) гломерулосклероза с развитием классической альбуминурической формы диабетической нефропатии (ДН) [398]. Рост доли пациентов с нормоальбуминурической формой ХБП (НАУ-ХБП) при СД 2 типа [244] диктует необходимость поиска новых, наряду с альбуминурией (АУ), доклинических маркеров структурных и функциональных изменений в почках, что, возможно, улучшит прогнозирование развития почечной недостаточности [267]. Одним из таких маркеров является цистатин С, уровень которого позволяет диагностировать самые ранние изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [134, 266], а также прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения ренальной дисфункции при КРС [22, 493].

Серьезной проблемой современной медицины является коморбидность [84]. Проявления сопутствующих заболеваний оказывают влияние на клиническую симптоматику, создают трудности в диагностике, способствуют развитию и прогрессированию осложнений основного заболевания [9, 17, 80], создают проблемы для рациональной фармакотерапии [87]. У лиц с сочетанной патологией прогрессивно увеличивается трехлетняя смертность, при наличии двух и более заболеваний она достигает 82% [167]. Количество коморбидных состояний ожидаемо повышается с возрастом [64]: более чем у 50% пожилых пациентов встречается три и более хронических заболевания [331].

Наряду с СД и ХБП заболевания щитовидной железы (ЩЖ) имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. По данным различных эпидемиологических исследований распространенность манифестного гипотиреоза составляет в общей популяции до 10% [161, 559], субклинического –

до 15% [433]. Среди пациентов с СД частота гипофункции ЩЖ значительно выше: по данным разных авторов при СД 1 типа – до 35%, при СД 2 типа – до 12,5% и более [519].

Отмечено увеличение частоты ХБП при СД и сопутствующем гипотиреозе (как манифестном, так и субклиническом) [482]. В настоящее время известно, что гормоны ЩЖ играют важную роль в функционировании почек, в почках обнаружены специфические рецепторы к трийодтирону (Т3) и тироксину (Т4) [102]. Тиреоидные гормоны воздействуют на почечную функцию через преренальные и ренальные механизмы. Преренальные эффекты реализуются путем влияния на ССС и кровоснабжение почки; ренальные (прямые) определяются воздействием тиреоидных гормонов на СКФ, канальцевую секрецию и процессы реабсорбции [129].

Гипофункция ЩЖ оказывает влияние на формирование и течение ДН и ХБП при СД 2 типа также путем воздействия на факторы их патогенеза и прогрессирования. Известно, что состояние гипотиреоза сопровождается прибавкой массы тела [61], повышением ИР [42, 178, 354, 479] гипер- и дислипидемией [130], анемией [335], ЭД [296, 342], а также АГ [44, 477], активацией патологического ангиогенеза [357].

Доказанное влияние гипотиреоза на факторы риска и прогрессирования ДН и ХБП подтверждает мнение ряда авторов, рекомендующих активное выявление тиреоидной гипофункции у пациентов с СД 2 типа, осложненным ДН и ХБП, и диктует необходимость своевременной терапевтической коррекции гипотиреоза с достижением эутиреоидного состояния для уменьшения прогрессирования ХБП. Однако, при СД 2 типа не определены конкретные категории пациентов, подлежащих скринингу тиреоидной дисфункции. Такие маркеры как дислипидемия, метаболический синдром (МС) [24, 223], женский пол, пожилой возраст, плохой контроль СД, отягощенный семейный анамнез [263, 434, 480] и другие говорят в пользу проведения скрининга на гипотиреоз, что требует дополнительного изучения.

Достижение индивидуального целевого уровня гликемического контроля является наиболее важным аспектом лечения и профилактики прогрессирования ХБП у пациентов с СД, что убедительно доказано в крупнейших исследованиях (DCCT, UKPDS, ADVANCE). В настоящее время активно изучаются нефропротективные эффекты ряда классов препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (иДПП-4). В ряде доклинических и клинических исследований иДПП-4 продемонстрировали нефропротективное действие, связанное как с гликемическими, так и негликемическими эффектами [63, 82, 278, 279, 495]. При исследовании биоптатов почек пациентов с ДН обнаружено повышение экспрессии ДПП-4 на поверхности клеток эпителия и эндотелия в почечных клубочках и проксимальных канальцах [108, 275]. Это способствует реализации ГПП-1-независимых почечных эффектов иДПП-4.

Однако, имеется ограниченное количество исследований, посвященных взаимосвязи между гормонами ЩЖ и инкретиновой системой. Ряд авторов отмечают нарушение в системе инкретинового эффекта при гипотиреозе в виде снижения инкретинового ответа [347]. Все это подтверждает целесообразность изучения использования препаратов класса иДПП-4 у пациентов с ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ.

Несмотря на то, что проблема коморбидности широко освещается в современной литературе, в настоящее время имеются лишь единичные публикации о развитии и прогрессировании диабетической нефропатии и ХБП при сочетанной эндокринной патологии – СД и первичном гипотиреозе (ПГ) [129, 482], и данные работ достаточно противоречивы. 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, ИР), гемодинамических (АГ), а также ЭД, патологии ангиогенеза и других факторов риска и прогрессирования диабетической нефропатии и ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ. Данные о

взаимосвязи ожирения, МС и активности интраабдоминальной жировой ткани с формированием и прогрессированием ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом достаточно противоречивы. Недостаточно изучены кардиоренальные взаимоотношения при диабетической болезни почек и гипофункции ЩЖ. Не определены возможности использования новых маркеров раннего повреждения почек при коморбидной патологии – СД в сочетании с гипотиреозом.

Кроме того, данные работ зарубежных авторов, посвященных частоте сочетания двух самых распространенных эндокринных заболеваний – СД и ПГ (манифестного и субклинического), очень разнообразны: при СД 1 типа – до 35% [529], при СД 2 типа – до 12,5% и более [306], субклинического – от 8,6 до 31,0% [263, 306, 430], зависят от гендерных, этнических и других различий выборки. При этом в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации по данной тематике [56, 148], 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 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 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 (ССЗ) 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 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 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 НАУ-ХБП; определена значимость ПГ как фактора риска диабетической нефропатии и НАУ-ХБП при СД 2 типа.

Впервые в отечественной литературе оценена частота функциональных нарушений щитовидной железы 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 (НОМА-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 кардиоренальном синдроме у пациентов с СД 2 типа и гипотиреозе; 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 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 кардиоренального синдрома 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, АУ, тиреоидного гормонального спектра, ожирения и активности 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, диабетическую нефропатию, НАУ-ХБП.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач были использованы клинико-анамнестические, антропометрические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные методы исследования и психометрическое тестирование – оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey). Исследование проводилось по нескольким направлениям и этапам. В период с 2013 по 2019 гг. проведено поперечное неинтервенционное исследование; в 2018–2020 г.г. проводились проспективные исследования: 2016–2019 г.г. – оценка прогностической значимости риска развития ИМ у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и гипофункцией ЩЖ; 2015–2020 г.г. – оценка прогностической значимости риска развития ДН и НАУ-ХБП у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа и ПГ, в 2018 г. – интервенционные исследования – оценка эффективности сахароснижающей терапии с использованием препарата класса иДПП-4 алоглиптина и медикаментозной коррекции впервые выявленного первичного гипотиреоза препаратами левотироксина,

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы эндокринологического и терапевтического 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.

Основные положения, выносимые на защиту

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.

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.

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 первичным гипотиреозом.

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

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

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 СМАД, эхокардиографии (Эхо-КГ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК).

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), PAI-1, индексом ИР 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.

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.

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 PAI-1) и индекса функциональной активности β -клеток НОМА- β .

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.

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.

Степень достоверности 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.

Апробация работы

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); VI Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке –

время объединения усилий» (Москва, 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); VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, 2015); 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); 12ht 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); 15 Национальном конгрессе терапевтов (с международным участием) (Москва, 2020); Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. 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), Форуме терапевтов ЦФО (Воронеж, 2022); IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022); на 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); 18 Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023); на 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, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете и гипофункции щитовидной железы: актуальность, современное состояние проблемы

1.1.1. ХБП и сахарный диабет: аспекты коморбидности

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной медико-социальной и экономической проблемой здравоохранения для всех стран мира в связи с неуклонным ростом, значительным снижением качества жизни пациентов, высокой инвалидизацией, необходимостью проведения заместительной почечной терапии, а также ассоциацией с высоким риском развития других хронических заболеваний [134, 558].

По результатам метаанализов крупных когортных исследований распространенность ХБП в общей популяции варьирует от 7,0 до 18,7% [367], составляет в среднем 13,4% [323]; по данным исследования глобального бремени болезней – от 8,0 до 16,0% [242] и значительно чаще развивается в группах риска, к которым относятся пациенты с СД (до 40–50%) [119].

По данным Регистра СД в Российской Федерации за 2010–2022г.г. частота ХБП при СД 1 типа увеличилась на 5,6% (в 1,26 раза) – с 21,53% до 27,14%; при СД 2 типа – на 13,69% (в 3,69 раза) – с 5,18% до 19,12% [132] (Рисунок 1). По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России активного выявления фактическая частота диабетического поражения почек в России у пациентов с СД 1 типа составляет 40,1%, при СД 2 типа – 39,3%, патологическая экскреция альбумина с мочой установлена у 42% при СД 1 типа и 46,2% при СД 2 типа [119].

По данным исследования NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey II), отмечается увеличение риска смерти от любых причин на 68% и увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 51% при СКФ

менее 70 мл/мин/1,73м² по сравнению с расчетной СКФ более 90 мл/мин/1,73м² [329].

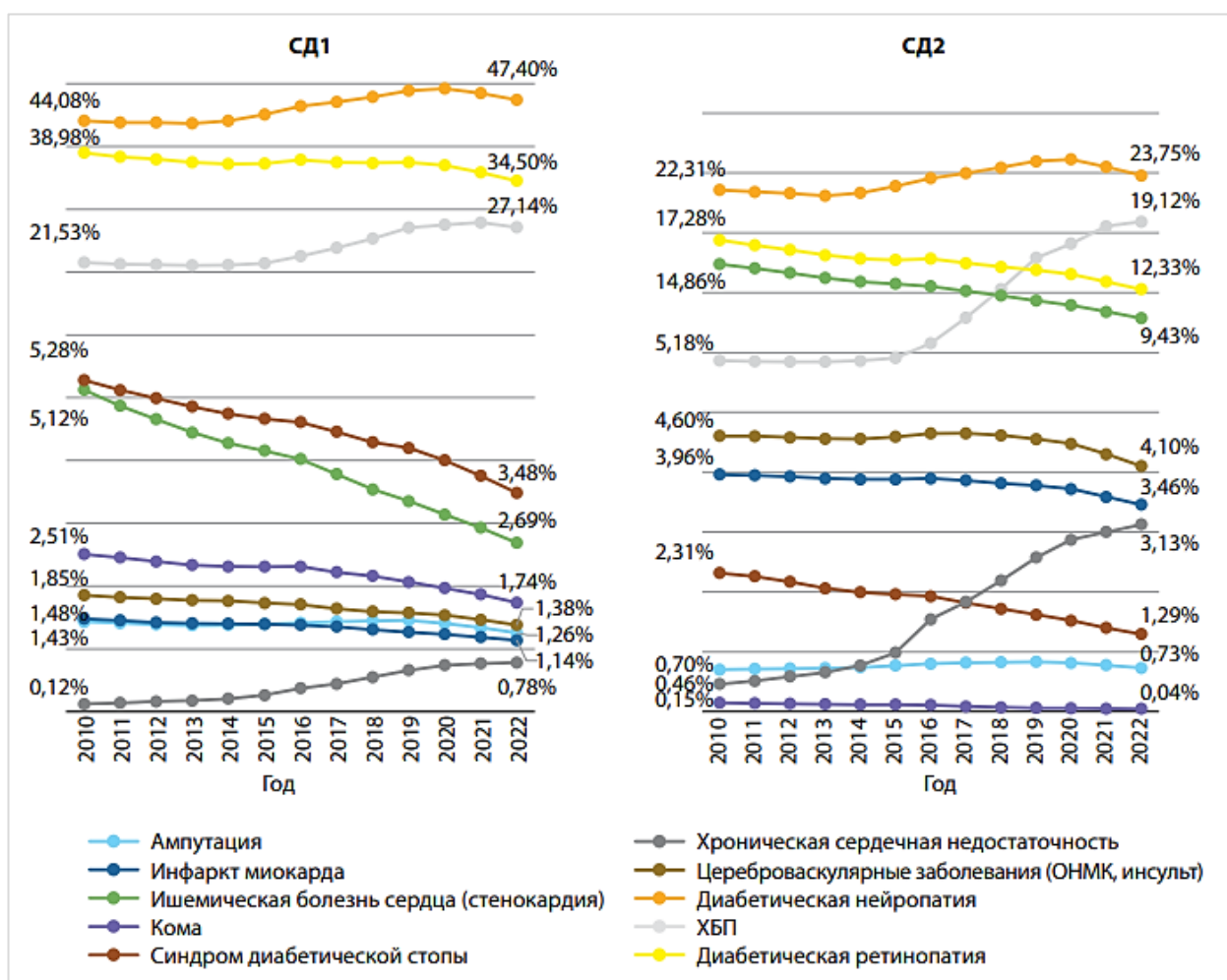


Рисунок 1 – Динамика частоты осложнений при СД 1 и 2 типа в Российской Федерации у взрослых пациентов (старше 18 лет) за 2010–2022 гг. по данным Регистра СД (Дедов И.И., 2023) [132]

Термин ХБП впервые предложен Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation) в 2002 году [398]. ХБП представляет собой наднозологическое понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, обобщающее повреждения почек или снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², сохраняющееся более 3-х месяцев, вне зависимости от первичного диагноза и имеющее последствия для здоровья [2, 134]. Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ как

наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэскреторных функций (стадии С1–С5) и уровню АУ (А1–А3) [2].

Одной из основных причин ХБП при СД является диабетическая нефропатия (ДН) (Таблица 1) – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового (или диффузного) гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности [2, 243].

Таблица 1 – Причины хронической болезни почек при сахарном диабете (Шестакова М.В., 2012) [165]

| Нозология | Частота встречаемости при СД, % |
|---|---------------------------------|
| Диабетическая нефропатия | 45 |
| Ишемическая нефропатия (стеноз почечных артерий) | 30 |
| Гипертензивная нефропатия (поражение ткани почек вследствие артериальной гипертензии) | 20 |
| Токсическая нефропатия (токсическое поражение почек вследствие воздействия лекарств или контрастных препаратов) | 15 |
| Мочевая инфекция | 60 |

Согласно регистру ERA–EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association), ДН является и наиболее частой причиной терминальной почечной недостаточности в странах Европы (Рисунок 2).

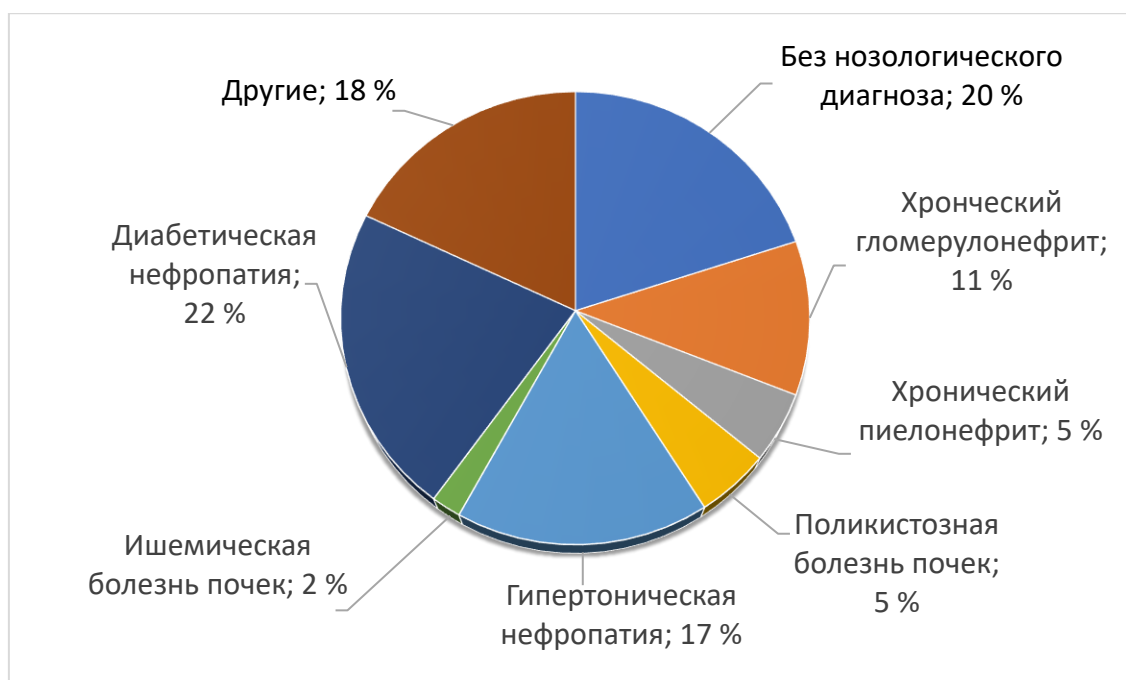


Рисунок 2 – Причины терминальной почечной недостаточности в странах Европы (регистр ERA–EDTA, 2018) [304]

Коморбидность является серьезной проблемой современной медицины. У лиц с сочетанной патологией прогрессивно увеличивается трехлетняя смертность. При наличии двух и более заболеваний она достигает 82% [167].

Проявления сопутствующих заболеваний могут искажать клиническое течение заболевания, создают определенные трудности в диагностике, способствуют развитию осложнений [17, 80]. Количество коморбидных состояний ожидаемо повышается с возрастом – с 10 % (в возрасте до 19 лет) до 80 % (у лиц 80 лет и старше). Более чем у 50% пожилых пациентов встречаются три и более хронических заболевания [331].

В большинстве публикаций коморбидность определяется как «сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени» [545].

В Клинической рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» конкретизированы термины полиморбидность, коморбидность и мультиморбидность: полиморбидность –

наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития; коморбидность – сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой, иногда – при наличии одного основного и ряда сопутствующих заболеваний; мультиморбидность – сочетание у одного пациента нескольких хронических заболеваний различного генеза [55, 79].

В настоящее время используются разные методы оценки коморбидности [64]. Индекс коморбидности Чарлсон учитывает возраст, а также количество и тяжесть коморбидных заболеваний, может применяться для оценки риска смерти от коморбидного заболевания [237].

Рост популяции больных СД и ХБП – одна из самых актуальных проблем современной медицины. По данным Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation, IDF) численность взрослых пациентов (в возрасте 20–79 лет) с СД в мире увеличилась с 285 млн в 2009 году до 537 млн в 2021 году (Рисунок 3). К 2030 г. по прогнозам их число будет составлять 643 млн, а к 2045 году – 783 млн человек, в основном за счет СД 2 типа [356].



Рисунок 3 – Распространенность СД в мире (IDF, 2022) [356]

Так же, как и во всем мире, в Российской Федерации отмечается высокий рост заболеваемости СД: количество пациентов с СД, находящихся на диспансерном учете, достигло 4 962 762 человек (3,42% населения). Из них СД 2 типа составляет 92,3% (4,5 млн) (данные Федерального регистра СД на 01.01.2023 г.) [132].

Наличие СД 2 типа увеличивает риск развития ХБП в 2,6 раза, а риск смерти из-за почечной патологии – в 3 раза [367]. СД является одной из главных причин развития почечной недостаточности [88]. По потребности в лечении гемодиализом и трансплантации почек пациенты с СД лидируют во многих странах мира. Так, в США и странах Азии ДН вышла на 1-ое место по потребности в заместительной почечной терапии (40–60%), в Европе – 20–30%. Учитывая темпы роста СД и данные о частоте ДН (в среднем 30%), к 2035 году ожидается рост популяции СД и ХБП в мире до 177,6 млн человек [104]. Согласно данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в регионах Российской Федерации распространенность диабетического поражения почек при активном скрининге составляет в среднем 43% [104]. Установлено, что у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа АУ обнаруживается в 15–40% случаев, протеинурия – в 7–10%, уремия – в 1% [135].

По данным Регистра СД в РФ отмечено увеличение распространённости ХБП в динамике за 2013 – 2018 гг.: при СД 1 типа на 2,9% (с 19,2% до 22,1%), – в 1,15 раза за 6 лет; при СД 2 типа – на 7,1% (с 5,0% до 12,1%) – в 2,4 раза за 6 лет. При этом чаще ХБП обнаруживалась у пациентов старшей возрастной группы (в возрасте более 65 лет): при СД 1 типа у 31%, при СД 2 типа – у 13,5% пациентов [30]. По данным Регистра СД в РФ на 01.01.2023 частота ДН в общей возрастной группе при СД 1 типа составила 22,8%, частота ДН и ХБП при СД 2 типа – 19,1% [132].

1.1.2. Сахарный диабет и первичный гипотиреоз

Наряду с СД заболевания ЩЖ имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. По данным различных эпидемиологических исследований распространенность манифестного гипотиреоза достаточно высока и составляет в общей популяции от 1,5 до 10 % [161, 559], в старшей возрастной группе – до 11% [110], субклинического гипотиреоза (СГ) – до 15% [435], что позволяет отнести гипотиреоз к наиболее часто встречающейся тиреоидной патологии [37]. Среди пациентов с СД частота гипофункции ЩЖ значительно выше: по данным разных авторов при СД 1 типа – до 35% [519], при СД 2 типа – до 12,5% и более [306], субклинического – от 8,6 до 31,0% [263, 306, 430, 432].

Ассоциация СД 1 типа с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома хорошо известна [182]. Антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину могут присутствовать у 25% пациентов с СД 1 типа уже на момент постановки диагноза СД [179]. Этим объясняется значительно большая распространенность ПГ среди пациентов с СД 1 типа. Кроме того, исследования показали общую генетическую предрасположенность СД 1 типа и АИТ [218]. К генам, показавшим ассоциацию с данной полиэндокринопатией, относятся человеческий антиген лейкоцитов класса II (HLA class II), цитотоксический антиген Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), протеин-тирозин-фосфатазный рецептор типа 22 (RTPN22), Хр локус гена FOXP3 (FOXP3) и другие [218, 362].

По данным В.И. Joffe et al. (Йоханнесбург) частота ПГ среди пациентов с СД 1 типа была почти в 2 раза больше, чем при СД 2 типа и составила 20,2% (при СД 2 типа – 11,8%) [361]. Наблюдение за пациентами с СД 1 типа в течение 18 лет показало развитие гипотиреоза у 18 из 58 пациентов (31%) в среднем через 10 лет от манифестации СД. При этом у пациентов с положительным титром АТ-ТПО вероятность развития гипотиреоза была в 17,9 раз выше, чем с отрицательным [519].

Однако, распространенность ПГ при СД 2 типа также выше, чем у лиц с нормогликемией. В литературе увеличивается количество публикаций, демонстрирующих сочетание тиреоидной патологии (в том числе АИТ) с СД 2 типа [182, 263, 364, 476, 521]. Среди возможных причин развития данной полиэндокринопатии рассматриваются следующие: снижение потребления йодированной соли пациентами с СД 2 типа с сердечно-сосудистой патологией, подавление тиреотропного гормона (ТТГ) при лечении метформином, влияние инсулиноподобного фактора роста [533], отсутствие гликемического контроля [361, 364], снижение концентрации несфатина – гипоталамического пептида, влияющего как на секрецию инсулина (путем активации инсулинового рецептора), так и на продукцию ТТГ (через мембранный потенциал нейронов тиреотропин-релизинг гормона) [402, 403]. Генетические факторы (полиморфизм дейодиназы), хронические инфекции, чаще имеющие место у пациентов с СД, также могут способствовать росту частоты АИТ и неаутоиммунной патологии ЩЖ у пациентов с СД 2 типа [217].

Исследования А-Р.М. Radaideh et al. показали, что распространенность дисфункции ЩЖ у пациентов с СД 2 типа составляет до 12,5% в отличие от 6,6% в здоровой популяции, а в структуре тиреоидной патологии наиболее распространенным заболеванием является СГ [520]. В публикации S. Sotak et al. указана достаточно большая распространенность гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа (26,7%) в сравнении с контролем (5%) [476]. Самые высокие показатели частоты тиреоидной дисфункции при СД 2 типа (это отмечают и сами авторы) представлены в публикации F. Jerkovich et al. (Аргентина) – 54,2%. При этом у 44,2% обследованных диагноз выявлен ранее, у 10% диагностирован впервые, наиболее частым функциональным нарушением являлся манифестный ПГ – 35,8% [431].

По данным Т.Ю. Юзвенко (Киев) гипотиреоз выявлялся в 2,4 раза чаще у пациентов с СД 2 типа, чем при СД 1 типа, что не согласуется с многочисленными данными других исследователей. Автор высказывает предположение о наличии факторов риска развития аутоиммунных изменений

при метаболических нарушениях, характерных для СД 2 типа, в частности, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, способствующих прогрессированию пролиферативных процессов в ткани ЩЖ [173].

В отечественной литературе в настоящее время имеются единичные публикации, содержащие эпидемиологические данные о распространенности тиреоидной патологии у лиц с нарушением углеводного обмена на территории Российской Федерации [56, 148]. По результатам исследования И.В. Терещенко с соавт. (2014) частота АИТ и гипотиреоза при СД 2 типа в Пермском регионе за 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза и составила 26,1% и 46,5%, соответственно [148].

Практически во всех публикациях отмечены гендерные различия в частоте тиреоидной патологии, в том числе ПГ, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа [263, 433]. В публикации В.И. Joffe et al. частота ПГ среди пациентов с СД 1 типа у женщин составила 30,9%, у мужчин – 10,1% при средней распространенности ПГ при СД 1 типа – 20,2% [361]. В исследовании L.A. Distiller гипотиреоз выявлен у 22,5% женщин и у 5,4% мужчин с СД 2 типа, в среднем – 11,8%, причем выше у представителей белой расы [277]. Отдельные авторы высказывают предположение о наличии причинно-следственной связи с возрастными гормональными изменениями эстрогенов и прогестерона, на фоне которых развиваются аутоиммунные нарушения [173].

Показана положительная корреляция частоты гипотиреоза с возрастом и массой тела при СД [263]. В работе N.Z. Khan et al. показана связь тиреоидной патологии, выявленной у пациентов с СД, с семейным анамнезом [480].

1.1.3. ХБП при СД 2 типа и первичном гипотиреозе

Эпидемиологические исследования показали, что среди пациентов с нарушением функции почек манифестный гипотиреоз встречается у 18–20% (значительно выше, чем в общей популяции), и его распространенность увеличивается с нарастанием степени тяжести нарушения почечной функции

[115, 250, 368]. Выявлено, что у лиц в возрасте старше 55 лет, имеющих гипотиреоз, выше вероятность развития ХБП для некомпенсированного гипотиреоза (ТТГ более 4 мкМЕ/мл) – ОШ=1,59; при ТТГ менее 4 мкМЕ/мл на фоне заместительной терапии – ОШ=1,12 [200].

В. Asvold et al. в результате обследования более 29 тысяч пациентов обнаружили у обследованных с СГ более высокую распространенность ХБП, чем у лиц с эутиреозом [214]. На фоне субклинической гипофункции ЩЖ у пациентов с ХБП отмечается более высокий уровень креатинина, более выраженная протеинурия и большее снижение СКФ, чем у пациентов с ХБП и нормальным тиреоидным статусом [530, 542].

Получены данные, что коррекция имеющегося гипотиреоза у пациентов с ХБП замедляет снижение темпов СКФ [368]. D. Shin et al. оценивали прогрессирование ХБП при СГ: проведение терапии левотироксином способствовало снижению темпов снижения СКФ (4,31 мл/мин/1,73м² в год против 1,08 мл/мин/1,73м² в год при заместительной терапии) [528].

В литературе высказывается мнение о более раннем появлении АУ и протеинурии при сочетании СД и гипотиреоза. В работе R. Gilles et al. пациенты с СД и протеинурией имели более высокие показатели ТТГ [525]. Исследование R. Srinidhi, целью которого было определение связи между тиреоидным статусом и уровнем НвА1с, креатинина и АУ у пациентов с СД 2 и ДН, выявило значимо более высокие уровни ТТГ в группе пациентов с ДН (4,3±1,6 мкМЕ/мл), а также статистически значимую отрицательную корреляционную связь между уровнем Т3 и АУ. Положительная корреляция между показателем ТТГ и НвА1с, креатинином и АУ также была обнаружена, но данные не были статистически значимы [526].

В иранской популяции наряду с высокой частотой СГ среди исследуемых с СД 2 типа (18,1%), распространенность ДН составила 41,2% у пациентов с СГ. Ассоциация СГ и ДН была статистически значимой (ОШ=3,23; 95% ДИ 1,42–7,37, p=0,005) [482].

Кроме того, было показано, что компенсация гипотиреоза приводит к улучшению функции почек при СД. При обследовании детей с компенсированным врожденным гипотиреозом (на фоне адекватной терапии препаратами левотироксина) не было отмечено значимых различий в уровне СКФ в сравнении со здоровыми детьми того же возраста и массы тела [272].

Изменение состояния почек, в свою очередь, также оказывает влияние на тиреоидную функцию. Уменьшение СКФ может приводить к снижению клиренса провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина 1 (IL-1), IL-6, СРБ, маркеров ЭД, молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1), которые вызывают ингибирование экспрессии 5-дейодиназы, что приводит к уменьшению периферической конверсии Т4 в Т3 и, следовательно, снижению концентрации Т3. Кроме того, уменьшение СКФ может приводить к снижению клиренса йода и формированию ПГ [91].

1.2. Факторы риска развития и прогрессирования ХБП при СД 2 типа

Поражение почек при СД является результатом воздействия метаболических и гемодинамических факторов, модулируемых генетическими факторами. Основными патогенетическими механизмами диабетической нефропатии, являющейся хроническим осложнением СД и одной из основных причин ХБП при СД, являются: неферментативное гликозилирование белков, активация полиолового пути метаболизма глюкозы, прямая глюкозотоксичность, окислительный стресс, ЭД и другие [104].

1.2.1. Метаболические и гемодинамические факторы

Гипергликемии отводится ведущая роль в формировании микро- и макрососудистых осложнений СД. Гипергликемия индуцирует неферментное гликирование белков, окислительный стресс, активирует протеинкиназу С,

факторы роста, вазоактивные факторы, цитокины, которые вызывают повреждение почек на клеточном уровне [135].

Установлено повышение *активности локальной РАС* при СД. Механизм патогенного действия ангиотензина II (АТ II) обусловлен его вазоконстрикторным эффектом, а также пролиферативной, прооксидантной и провоспалительной активностью. В настоящее время доказано влияние АТ II на углеводный обмен – секрецию инсулина и ИР [48].

Хроническая гипергликемия и повышение активности РАС повышают внутриклубочковую гипертензию, что ведет к функциональным и структурным изменениям в почках, индуцирует механическое раздражение структур клубочка, гиперпродукцию коллагена и развитие склеротических процессов. Повышается проницаемость базальной мембраны клубочка для компонентов плазмы – белков, липидов, которые откладываются в мезангии, что приводит к увеличению склерозирования [104].

Большинство авторов относят внутриклубочковую гипертензию, системную АГ, гипер- и дислипидемию, протеинурию, анемию, инфекцию мочевых путей к факторам прогрессирования ДН [104].

В настоящее время установлено, что мезангиальные клетки клубочков имеют на своей поверхности рецепторы к липопротеидам низкой плотности. Этим обусловлено их структурное сходство с гладкомышечными клетками артерий. Доказано наличие взаимосвязи между гиперлипидемией и появлением АУ при СД 1 и 2 типа, а также между гиперхолестеринемией и прогрессированием ДН [104].

Протеинурия является и симптомом, и фактором прогрессирования ДН. Фильтрация белков приводит к повреждению клеток мезангиума, развитию воспалительного процесса, склерозированию клубочков. Протеинурия также является значимым фактором риска кардиоваскулярных событий [104].

По мере прогрессирования ДН роль метаболических факторов уменьшается, возрастает значение гемодинамических факторов (внутриклубочковой гипертензии, системной АГ) [77]. *АГ – один из самых значимых факторов риска* и прогрессирования сосудистых осложнений СД, ДН и ХБП [226]. АГ

способствует нарастанию АУ и протеинурии, снижению СКФ, развитию склеротических изменений почечной ткани.

По данным эпидемиологических исследований при сочетании СД и АГ риск развития ИМ возрастает в 3–5 раз, инсульта – в 3–4 раза, полной потери зрения – в 10–20 раз, уремии – в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [135]. По данным Госрегистра СД в Российской Федерации, частота АГ у пациентов с СД 1 типа составляет 34%, при СД 2 типа – 67% [49]. По результатам скрининга, проведенного в рамках реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», частота АГ – 50% при СД 1 типа и 80–90% – при СД 2 типа [49].

В отличие от СД 1 типа, когда патогенез АГ на 80–90% связан с развитием ДН, при СД 2 типа АГ является составляющей МС. Гиперинсулинемия способствует активации симпатической нервной системы с увеличением сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), повышению реабсорбции натрия и жидкости в почках, внутриклеточному накоплению натрия и кальция. Кроме того, инсулин является митогенным фактором, активирующим пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосудов и повышению ОПСС. Активность локальной (почечной) РАС имеет большое значение в развитии системной и внутриклубочковой АГ при СД 1 и 2 типа. Гипергликемия также поддерживает высокую осмолярность крови, способствуя развитию гиперволемии и увеличению сердечного выброса (Рисунок 4) [104].

Клиническими особенностями АГ у пациентов с СД являются: нарушение суточного ритма артериального давления (АД), выявляемое при проведении суточного мониторирования АД (СМАД), ортостатическая гипотензия и высокая соль-чувствительность.

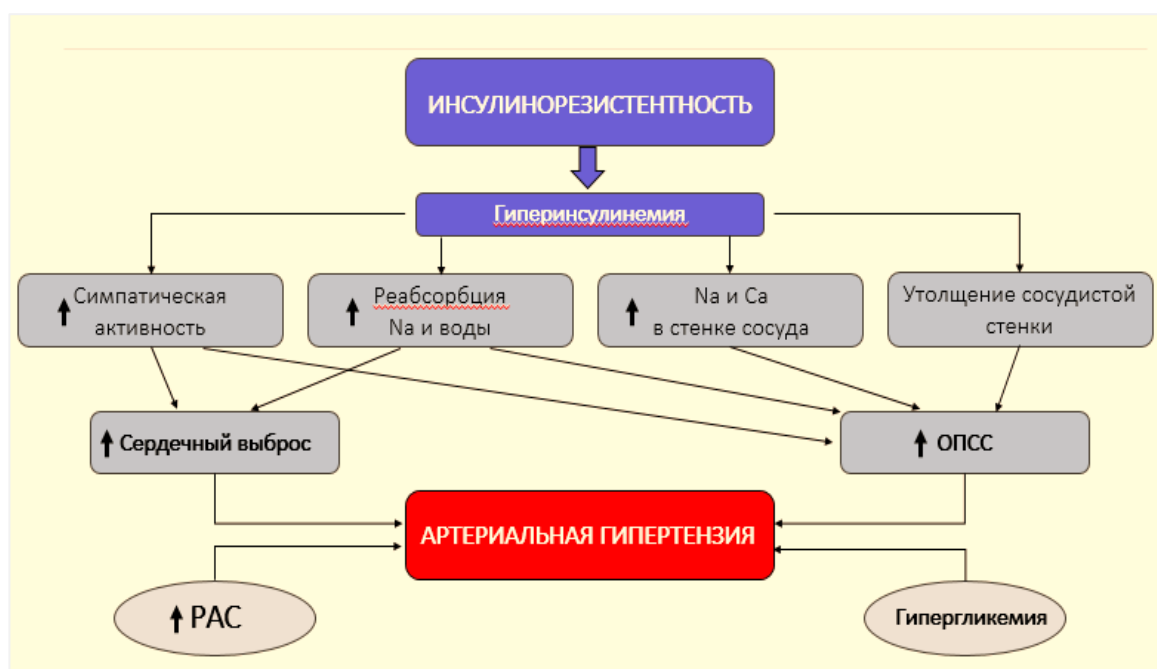


Рисунок 4 – Патогенез АГ при СД 2 типа (по Дедов И.И., 2006) [48]

Результаты исследований, проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, показали, что нарушения суточного ритма АД (профиль «нон-диппер» и «найт-пикер») при СД наблюдаются и у нормотензивных пациентов. Причиной нарушения суточного ритма АД считается автономная нейропатия, при которой снижается нормальная физиологическая способность сосудов к ауторегуляции тонуса, а также изменение ритма РАС [104]. В Дублинском исследовании (Dublin outcomes study) показано, что повышение систолического АД в ночное время на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск смертности от кардиоваскулярной патологии на 21% [515].

В свою очередь, развившаяся ДН способствует прогрессированию АГ при помощи следующих патогенетических механизмов: задержка натрия, активация РАС, гиперактивация симпатической нервной системы, нарушение ЭЗВД.

Анемия является и симптомом, и фактором прогрессирования ДН и ХБП. Наличие анемии приводит к почечной гипоксии, усиливающей интерстициальный фиброз и действие митогенных факторов, а также модифицирует экспрессию генов, регулирующих ангиогенез, проницаемость капилляров, вазомоторный ответ, гликолиз, апоптоз клеток [262]. Кроме того, анемия вызывает активацию

симпатической системы и РАС, что способствует развитию протеинурии и АГ у пациентов с ХБП [313]. Снижение продукции эритропоэтина – наиболее важная причина анемии при СД и ДН. По данным эпидемиологического исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), частота анемии при СД и ХБП С3–С4 была в 2 раза выше, чем у пациентов с таким же нарушением функции почек, не страдающих СД [209].

Оценка распространенности анемии у пациентов с ДН в зависимости от стадии ХБП и выраженности почечного повреждения выявила, что частота анемии увеличивается пропорционально увеличению АУ и снижению СКФ, достигая максимальной на стадии ХБП С4А2. Так, у пациентов с СД, имеющих АУ и СКФ >90 мл/мин/1,73м², частота анемии составила 19,7%, а при СКФ 15–29 мл/мин/1,73м² и протеинурии – 89,5% [164].

Установлено, что при сопоставимом снижении СКФ анемия при ДН более тяжелая, чем при другой почечной патологии. Так, по данным М.В. Шестаковой с соавт., при ДН анемия носит более выраженный характер, чем при хроническом гломерулонефрите: при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² уровень гемоглобина (Hb) составил 113,7 г/л при ДН и 122,5 г/л при хроническом гломерулонефрите ($p < 0,05$); при СКФ < 60 мл/мин/1,73м² Hb – 101,9 и 113,4 г/л соответственно ($p < 0,01$) [8].

Диабетическая ретинопатия (ДР) диагностируется у пациентов с протеинурией при СД 1 типа почти в 90% случаев, СД 2 типа – около 50%. В исследовании RENAAL наличие ДР было ассоциировано с риском прогрессирования патологии почек – удвоением концентрации креатинина плазмы и развитием терминальной почечной недостаточности. Наличие очевидной связи между наличием ДР и ДН привело к использованию в литературе термина «нефро-ретиальный синдром» [10]. В настоящее время ДР относят к факторам риска прогрессирования ДН и ХБП при СД 1 и 2 типа [102].

1.2.2. Дисфункция эндотелия, патология ангиогенеза

В настоящее время в патогенезе сосудистых осложнений СД доминирующее место отводят *эндотелиальной дисфункции* [126]. Эндотелиальные клетки сосудов рассматриваются не только как барьерный, но и мощный эндокринный орган, продуцирующий различные биологически активные вещества: сосудорасширяющие и сосудосуживающие, про- и антитромботические факторы, активаторы и ингибиторы фибринолиза, факторы роста и пролиферации и другие [32, 104].

Среди биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO), который в физиологических условиях не только служит мощным вазодилататором, но и модулирует высвобождение других вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, подавляет экспрессию провоспалительных генов [48]. Вследствие высокой нестабильности молекулы NO прямое измерение его концентрации в плазме затруднительно, поэтому для оценки NO-синтетической функции эндотелия часто используются непрямые методы: измерение уровня стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови и моче или ангиографические и УЗ-методики – инвазивные (например, с использованием ацетилхолина) и неинвазивные. Доступнее применение неинвазивной УЗ-методики, при которой вазомоторная функция коронарных артерий оценивается по состоянию плечевой или поверхностной бедренной артерии. Метод основан на способности эндотелия в условиях механической пробы с реактивной гиперемией высвободить NO, что, соответственно, приводит к вазодилатации. Нормальным ответом эндотелия считается прирост диаметра плечевой артерии (Δd) более 10% от исходного.

Известно, что конечные продукты гликирования, образующиеся при гипергликемии, взаимодействуют с белками базальной мембраны, что приводит к изменению ее структуры, снижению эластичности сосудистой стенки, уменьшению ответа на действие NO [6].

Рядом авторов отмечено, что при одинаковом уровне гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа нарушение функции эндотелия более выражено при СД 2 типа [6]. Отмечается, что дополнительными факторами, влияющими на формирование ЭД при СД 2 типа, (помимо гипергликемии) являются ИР и дислипидемия, более выражено влияние АГ. Высказывается мнение о патологическом воздействии высокого гидравлического давления на эндотелий сосудов, приводящего к механическому повреждению клеток эндотелия при АГ.

С позиций ЭД играет роль не только уменьшение продукции NO сосудистой стенкой, но также активация локальной секреции вазоконстрикторов – *эндотелина-1* (Э-1), АТ II и других. Э-1 – пептид эндотелиального происхождения, ему присущи следующие свойства: сосудосуживающее действие, стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток, ингибирование фибринолиза, стимуляция адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия, что способствует участию Э-1 в развитии воспаления и атеросклероза. Вазоконстрикторный эффект Э-1 выше, чем у норадреналина в 100 раз, в сравнении с АТ II – в 10 раз [90]. Механизм констрикции заключается во взаимодействии Э-1 с эндотелиновым рецептором-А, находящимся на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, далее происходит активация G-белков и фосфолипазы С с последующим повышением концентрации кальция в гладкомышечных сосудистых клетках и развитием вазоконстрикции. Выявлено повышение уровня Э-1 в крови у пациентов со стенокардией, инфарктом миокарда, АГ, СД [4, 90], а также с факторами риска ССЗ [28].

Э-1 и чувствительные к нему рецепторы обнаружены в эндотелии, в гладких мышцах сосудов, в нейронах, глие и в мезангиальных клетках почек, в стекловидном теле, сетчатке, хориоиде, радужке, цилиарном теле, во влаге передней камеры глаза [341]. Локальная ишемия и гипоксия являются факторами, способствующими переходу проэндотелина в Э-1 [496]. Выявлено повышение уровня Э-1 при ДР в слезной жидкости и сыворотке крови [143, 160].

При ДН показана роль Э-1 в развитии протеинурии, фиброза почечной ткани, клеточной пролиферации [219, 555], повреждении подоцитов [276]. В

экспериментальных моделях продемонстрировано уменьшение фиброза почечной ткани, а клинические исследования показали антипротеинурический эффект при использовании антагонистов рецепторов Э-1 у пациентов с ХБП [372].

Исследование Zeravica R. et al. показало повышение уровня Э-1 и корреляционную связь с показателем АУ, протеинурии и СКФ при СД 2 типа, осложненном ДН [424]. В другом исследовании концентрация Э-1 положительно коррелировала с уровнем протеинурии ($r=0,634$, $p=0,027$), но связь Э-1 и СКФ была статистически не значима [299].

Гипоксия и ишемия являются основными стимуляторами физиологического и *патологического ангиогенеза*. Индуцируемый гипоксией фактор 1 – Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1) стимулирует активность ангиогенных факторов, основным из которых является сосудистый эндотелиальный фактор роста – Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF). В условиях гипоксии происходит его активация, что приводит к делению, миграции эндотелиальных клеток и способствует образованию новых сосудов [104]. Гипергликемия при СД также повышает экспрессию VEGF [27]. Известно, что VEGF участвует в регуляции проницаемости сосудов, стимулирует экспрессию ингибитора PAI-1, сосудистых молекул адгезии, оказывает действие на систему NO [104]. Классическим примером процесса, в основе которого лежит патологический ангиогенез, является пролиферативная ДР.

При ДН, согласно литературным данным, также отмечается формирование неоваскуляризации клубочков, аналогичное процессу в сетчатке, но в основном на начальных стадиях ДН. Структурные изменения и степень неоваскуляризации клубочков зависят от VEGF, повышение экспрессии рецепторов VEGF-A наблюдается на ранних сроках формирования ДН. По мере прогрессирования ДН пролиферативная активность эндотелиоцитов и количество капилляров в клубочках снижаются в связи с формированием гломерулосклероза, что, соответственно, коррелирует со снижением уровня VEGF [18, 136]. В ряде работ выявлена связь генотипов, аллелей полиморфизмов гена VEGF с ДН [205].

В клубочках почек VEGF-A преимущественно экспрессируется в подоцитах, рецепторы VEGF-A обнаруживаются главным образом в эндотелии [379]. Считается, что новообразование коллатеральных сосудов происходит при повышении внутриклубочкового давления с целью его снижения [162]. Аналогично процессу неоваскуляризации в сетчатке при пролиферативной ДР, коллатеральные сосуды в клубочках почек неполноценны, структурная незрелость новообразованных сосудов может приводить к микроциркуляторным нарушениям, повышенной проницаемости для компонентов плазмы, появлению АУ и протеинурии [81, 428].

В экспериментальной работе F.C. Brosius et al. показано развитие нодулярного гломерулосклероза и прогрессирование АУ при повышении в плазме концентрации VEGF [225].

По данным И.А. Бондарь с соавт. ренальная экскреция VEGF-A была повышена и отрицательно коррелировала с СКФ, объемом мезангия и толщиной базальной мембраны клубочков у пациентов с СД 1 типа, АУ и протеинурией по сравнению с контролем, что позволило авторам предложить уровень экскреции VEGF-A в качестве маркера ранней диагностики ДН [18]. В работе M. Hanefeld et al. показана корреляция VEGF-A с гликированным гемоглобином (HbA1c), СРБ и соотношением альбумин/креатинин мочи [462]. И.Т. Муркамиловым с соавт. показана статистически значимая прямая связь концентрации VEGF-A с индексом жесткости сосудов и уровнем фибриногена и обратная связь – с СКФ [66].

По данным R. Osterby et al. при проведении биопсии почки у исследуемых с СД 2 типа с повышенной экскрецией альбумина при световой и электронной микроскопии образование новых сосудов чаще всего наблюдалось у пациентов с пролиферативной ДР, выявлена корреляция между выраженностью гломерулосклероза со стадией ДР [449].

Как известно, в настоящее время в офтальмологии успешно применяется интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза для лечения пролиферативной ДР, неоваскулярной глаукомы, диабетического макулярного отека [310, 439, 539]. При этом на сегодняшний день не разработаны методы

лечения ДН с использованием анти-VEGF препаратов. Более того, в некоторых исследованиях пациенты с ДН, получавшие интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF, показали противоположные результаты: повреждение почек, связанное с клубочковой микроангиопатией – утолщение стенки капилляров и базальной мембраны клубочков, прогрессирование протеинурии [550], снижение СКФ [192].

В эксперименте у мышей с дефицитом VEGF-A наблюдались явления тромботической микроангиопатии в капиллярах клубочков [191, 539]. Результаты других исследований, напротив, не выявили побочных действий терапии. Так, в работе R.A. O'Neill et al. показано, что длительное (в среднем 2,6 года) интравитреальное введение анти-VEGF препаратов не ухудшало СКФ и соотношение альбумин/креатинин мочи [307]. Существует мнение, что терапия, включающая анти-VEGF препараты, при ДН, в отличие от ДР, должна быть направлена на поддержание физиологических уровней VEGF-A, так как чрезмерное ингибирование VEGF-A может вызвать негативные побочные эффекты [459].

1.2.3. Генетические факторы

Как было отмечено, развитие ДН является результатом воздействия метаболических и гемодинамических факторов. Однако, при одинаковом гликемическом контроле и длительности заболевания ДН может иметь различные сроки возникновения и темпы прогрессирования, что указывает на значимое модулирующее действие генетических факторов. Выявление предрасполагающих и протективных вариантов генотипов и аллелей позволяет использовать их при прогнозировании риска на основе индивидуального генотипирования.

В качестве генов-кандидатов ДН и ХБП при СД изучаются гены, кодирующие факторы липидного обмена (ген *APOB*, ген *APOE*), регулирующие систему синтеза и секреции инсулина (ген *KCNJ11*, ген *PPARG*), гены

провоспалительных и проангиогенных продуктов (ген *TCF7L2*, ген *CCR5*, ген *VEGFA*, ген *EPO*), ген *HSPG2*, ген *NPHS1* и другие [104].

Известно, что в патогенезе ДН большое значение имеет активация локальной почечной РАС, приводящая к развитию системной и внутриклубочковой гипертензии. Механизм патогенного влияния АТ II при СД обусловлен вазоконстрикторным действием, пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью, стимуляцией синтеза цитокинов, факторов роста [48, 104]. Поэтому гены, кодирующие компоненты РАС, – ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и ген ангиотензиногена (*AGT*) представляют интерес как гены-кандидаты ДН и ХБП при СД.

Для гена *ACE* известно около 20 полиморфных вариантов, наиболее исследуемый из которых – полиморфизм, обусловленный инсерцией (наличием) или делецией (отсутствием) *Alu*-повтора (вставки блока из 287 пар нуклеотидов) в 16–м интроне. Повышенная экспрессия гена *ACE* имеет место при делеции *Alu*-повтора (генотип *DD*). В настоящее время выявлена ассоциация данного полиморфного маркера с ИМ при СД 1 и 2 типа [191], АГ [213, 394], с развитием ДН у пациентов с СД 1 типа [30] и СД 2 типа [177, 189], ХБП [470] в различных популяциях. Большинство авторов считают носительство *D*-аллеля независимым фактором риска развития ДН, но не во всех исследованиях обнаружена ассоциация данного полиморфизма с тяжестью ДН [189].

Показано, что носительство *D*-аллеля является независимым фактором риска ДН у пациентов с СД 1 и 2 типа в различных этнических группах. Так, при обследовании пациентов с СД 2 типа, проживающих в Тунисе, выявлена ассоциация генотипа *DD* с повышением соотношения альбумин/креатинин мочи, уровнем мочевины крови, общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [344], в курдской популяции – с АУ [437]. Данные метаанализа показали значимую ассоциацию *I/D* гена *ACE* с риском развития терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа в азиатской популяции: *D*-аллель – ОШ=1,32, *DD* генотип – ОШ=1,67, но у лиц белой расы – только для гомозигот *DD* [389]. Однако, в исследовании,

проведенном на московской популяции, не было получено ассоциации данного полиморфного маркера с развитием ДН и ХБП при СД 2 типа [124].

Ген ангиотензиногена (*AGT*) имеет более 30-ти полиморфных вариантов, одним из наиболее значимых является замена аминокислоты метионина на треонин в 235-м положении – *M235T*. По данным литературы в ряде популяций выявлена ассоциация генотипа ТТ с развитием АГ [547], ишемической болезни сердца (ИБС), риском ИМ [322]. Результаты исследований сцепленности гена *AGT* с развитием ДН до настоящего времени остаются крайне противоречивыми. Полученные отечественными учеными данные об отсутствии ассоциации гена *AGT* с ДН согласуются с результатами большинства зарубежных исследований, не подтвердивших наличие ассоциации маркера *M235T* с развитием ДН при СД 1 типа [211]. В то же время в ряде публикаций представлены данные, свидетельствующие об ассоциации полиморфизмов гена *AGT*, в том числе *M235T*, с риском развития и прогрессирования ДН и ХБП при СД 2 типа [450]. То есть данные литературы по этому вопросу достаточно противоречивы и, вероятно, зависят от этнических характеристик выборки.

Рядом авторов выявлен синергизм генов *ACE* и *AGT*: при совместном анализе маркеров *I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT* отмечалось преобладание более тяжелого поражения почек у лиц с генотипом ТТ при наличии у них ID и DD генотипов. На основании этого был сделан вывод о модулирующем влиянии ТТ генотипа на негативную роль D аллеля в прогрессировании почечной патологии [251], но это подтверждается не во всех публикациях.

Как было отмечено, в настоящее время в патогенезе развития микро- и макрососудистых осложнений СД доминирующее место отводят ЭД. NO играет важную роль в регуляции функционального состояния эндотелия и сосудистого тонуса. NO образуется из L-аргинина, его образование катализирует группа ферментов – синтазы оксида азота (NO-синтазы). Ген эндотелиальной NO-синтазы расположен на длинном плече 7 хромосомы (7q36.1) и состоит из 26 экзонов. Он имеет три изученных варианта полиморфизма: *G894T*, *4b/a*, и *T-786C*. В эксперименте установлено, что наличие аллеля С в положении 786 промотора

гена эндотелиальной NO-синтазы приводит к снижению его активности на 52%, а формирующийся в результате этого недостаток данного фермента является причиной снижения синтеза и высвобождения NO и дисфункции эндотелия [426]. Наличие аллеля С и генотипа СС является независимым фактором риска развития АГ [29], ИБС, ИМ в европейской популяции [297], ремоделирования миокарда при СД 2 типа [39], а также развития ДН у пациентов с СД 2 типа [207].

По данным мета-анализа 2014 года, в котором были проанализированы результаты 32-х исследований, была выявлена ассоциация трех полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы с развитием ДН: *4b/a*, *T-786C* и *G984T*. Полиморфизмы *4b/a* и *T-786C* показали значимую ассоциацию для всех генетических моделей. Это позволило сделать заключение, что ген *eNOS3* играет роль в развитии ДН [298].

Ген Э-1 (*EDN1*) расположен на хромосоме 6p24–23. Предполагают, что однонуклеотидный полиморфизм этого гена, приводящий к замене аминокислоты лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198 полипептидной цепи, обуславливает связь данного полиморфного маркера с повышением уровня Э-1 в плазме. Выявлено, что наиболее высокий уровень Э-1 в плазме характерен для носителей аллеля Asn, наименьший ассоциирован с генотипом LysLys [107]. Показана ассоциация полиморфизмов гена Э-1 с развитием АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [300, 337], хронической венозной недостаточности нижних конечностей [113], ХБП при СД [301].

Публикации результатов исследований полиморфизмов и ассоциации гена *EDN1* с развитием ХБП и сосудистых осложнений СД немногочисленны [301]. В ряде работ выявлена связь с формированием ДР у пациентов с СД 1 и 2 типа [283]. В работе О.А. Седашкиной с соавт. статистический анализ не показал значимых отличий при исследовании роли мутации *Lys198Asn* гена *EDN1* в формировании ХБП у детей. Однако в подгруппе с хроническим гломерулонефритом данный полиморфизм встречался чаще и ассоциировался с прогрессирующим течением заболевания [138]. Возможно, в перспективе может быть актуальным поиск других полиморфизмов гена *EDN1* (например,

полиморфного локуса rs5370 гена *EDN1* [12] и гена рецептора Э-1) в свете ассоциации с развитием и прогрессированием ДН и ХБП у пациентов с СД.

1.3. Роль гипофункции щитовидной железы в формировании диабетической болезни почек

1.3.1. Гипотиреоз и почки

В настоящее время известно, что гормоны ЩЖ играют важную роль в функционировании почек. В почках обнаружены специфические рецепторы к трийодтиронину (Т3) и тироксину (Т4) [102].

Тиреоидные гормоны воздействуют на почечную функцию через преренальные и ренальные механизмы. Преренальные эффекты реализуются путем влияния гормонов ЩЖ на ССС и кровоснабжение почки; ренальные (прямые) – определяются воздействием тиреоидных гормонов на СКФ, канальцевую секрецию и процессы реабсорбции [129].

Т3 и Т4 оказывают влияние на миокард: участвуют в экспрессии генов, контролирующих процессы деполяризации мембран, сокращение миоцитов, концентрацию внутриклеточного кальция, а также в функционировании адренергических путей [69].

Негеномное (прямое) действие тиреоидных гормонов на ССС проявляется влиянием на скорость вхождения ионов через мембрану миоцитов, на калиевые насосы саркоплазматического ретикулума, окислительное фосфорилирование в митохондриях. Установлено, что Т3 и Т4 способны увеличивать плотность β -адренорецепторов на поверхности кардиомиоцитов, поэтому развитие гипофункции ЩЖ обычно приводит к уменьшению сердечного выброса [111]. Т3 прямо воздействует на периферическую циркуляцию – на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, вызывая вазодилатацию [477], следовательно, при гипофункции ЩЖ отмечается повышение ОПСС.

Гемодинамические нарушения при гипотиреозе – отрицательный инотропный эффект, снижение объёма циркулирующей крови (ОЦК), повышение ОПСС приводят к вторичному ухудшению состояния почек – почечной вазоконстрикции, снижению ренального кровотока и СКФ [295, 371]. В исследовании С.М. Rhee et al. на каждые 10 мл/мин/1,73м² снижения СКФ риск гипотиреоза увеличивался на 18%, а уровень ТТГ повышался на 0,11 мкМЕ/мл [509]. По данным отечественных авторов, у пациентов с АГ уровень ТТГ прямо коррелировал с ухудшением фильтрационной функции почек [59]. G. Brenta et al. с помощью множественной линейной регрессии показали, что повышение ТТГ более 6 мкМЕ/мл при СГ является независимым предиктором снижения СКФ в пожилом возрасте у лиц с высоким риском ССЗ [382].

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, нарушению концентрационной функции, уменьшению экскреции мочевой кислоты. У 30% пациентов с декомпенсированным гипотиреозом была обнаружена гиперурикемия, связанная со снижением клиренса мочевой кислоты из-за нарушения активности гормонозависимых ферментов и снижения канальцевой секреции мочевой кислоты в среднем отделе проксимального канальца нефрона [102].

Одним из механизмов задержки жидкости и появления отеков при гипотиреозе является активация антидиуретического гормона (АДГ): происходит снижение чувствительности собирательных трубочек к АДГ, что приводит к увеличению обратного всасывания воды [129].

Основные эффекты влияния гипо- и гиперфункции ЩЖ на функцию почек представлены на Рисунке 5.

Гистологически при манифестном гипотиреозе выявляется утолщение базальной мембраны клубочков и канальцев, расширение мезангиального матрикса, наличие включений эпителиальных и интерстициальных клеток [420]. Считается, что эти изменения могут быть как обратимыми на фоне лечения, так и необратимыми [416]. В эксперименте у новорожденных крыс гипотиреоз

вызывает уменьшение размеров и массы почек, длины и диаметра канальцев и, в меньшей степени, объема клубочка [527].

| Гипотиреоз |  | Гипертиреоз |
|---|---|--|
| Снижение сократимости миокарда | | Повышение сократимости миокарда |
| Уменьшение сердечного выброса | | Увеличение сердечного выброса |
| Снижение частоты сердечных сокращений | | Повышение частоты сердечных сокращений |
| Повышение ОПСС |  | Снижение ОПСС |
| Снижение почечного кровотока |  | Повышение почечного кровотока |
| Снижение активности β -адренергических рецепторов почек | | Повышение активности β -адренергических рецепторов почек |
| Снижение активности РАС |  | Повышение активности РАС |
| Уменьшение фильтрационного давления | | Увеличение фильтрационного давления |
| Снижение СКФ | | Повышение СКФ |
| Уменьшение тубулогломерулярной обратной связи |  | Увеличение тубулогломерулярной обратной связи |
| Уменьшение трубчатой массы | | Увеличение трубчатой массы |
| Снижение активности Na/K-АТФазы | | Повышение активности Na/K-АТФазы |
| Снижение концентрационной функции | | Повышение концентрационной функции |

Рисунок 5 – Эффекты гипертиреоза и гипотиреоза на функцию почек
(по Мельник А.А., 2019) [91]

1.3.2. Влияние гипотиреоза на факторы риска ХБП у пациентов с сочетанием СД 2 типа и гипофункцией щитовидной железы

Гипофункция щитовидной железы оказывает влияние на формирование и течение ДН и ХБП также путем воздействия на факторы их патогенеза и прогрессирования, рассмотренные выше. Известно, что состояние гипотиреоза сопровождается увеличением ИР, гипер- и дислипидемией, анемией, ЭД, а также АГ, прибавкой массы тела.

Влияние тиреоидных гормонов *на углеводный обмен* неоднозначно. С одной стороны, они стимулируют глюконеогенез в печени, оказывая прямое действие на транскрипцию генов, и не прямое – центральный механизм через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты. С другой стороны, Т4 и Т3 стимулируют инсулинозависимый транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань, воздействуя на компоненты клеточной мембраны и регулируя экспрессию генов, влияющих на транспорт глюкозы. В скелетных мышцах индукция транспортера ГЛЮТ-4 приводит к увеличению транспорта глюкозы в мышцы, в печени тиреоидные гормоны повышают экспрессию транспортера глюкозы ГЛЮТ-2 [42, 302].

Содержание инсулина и С–пептида у пациентов с СД при сопутствующем гипотиреозе может быть нормальным, но чаще повышается, что связано с развитием инсулинорезистентности и повышением уровня свободных жирных кислот, уменьшением активности ряда ферментов метаболизма глюкозы. В исследовании J.M. Dora et al. было показано, что снижение экспрессии и активности дейодиназы 2-го типа ассоциировано с ИР [212].

При СД 1 типа в сочетании с гипотиреозом может наблюдаться увеличение эпизодов гипогликемии, связанное с уменьшением продукции глюкозы печенью, деградации инсулина и снижением потребности в инсулине [559], причем частота гипогликемий уменьшается на фоне заместительной терапии левотироксином [245].

При коморбидной патологии – сочетании СД 2 типа с ПГ в большинстве исследований, в том числе с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпа и расчетом индекса ИР НОМА-IR и Matsuda, показано более выраженное снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой тканях, обусловленное ИР [25, 178, 354, 359, 392, 479].

В исследовании S. Stanicka et al. оценивали секрецию инсулина, чувствительность к инсулину с применением эугликемического гиперинсулинемического клэмпа, а также уровень С-пептида и некоторых контринсулярных гормонов у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом и на фоне заместительной терапии левотироксином. При медикаментозной компенсации гипотиреоза отмечено значимое повышение индекса чувствительности к инсулину и скорости утилизации глюкозы, а также нормализация уровня глюкагона, адреналина, кортизола и гормона роста [354].

У большинства пациентов с гипотиреозом диагностируется *гиперлипидемия* [25, 130, 364, 538] – наблюдается повышение концентрации ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП [38, 112], что объясняется уменьшением скорости распада липидов вследствие снижения активности липопротеидлипазы [447], ухудшением экскреции атерогенных фракций липидов с желчью [93]. Кроме того, угнетается активность стеролсвязывающего регуляторного белка-2 [472].

В исследовании А.М. Канава выявлена ассоциация гипертиреотропинемии (более 5,5 мкМЕ/мл) с гиперхолестеринемией, а ТТГ менее 0,35 мкМЕ/мл – со сниженным уровнем ОХС [204]. В большом количестве публикаций отмечено нарушение липидного обмена при СГ [54, 100, 502].

В настоящее время известно, что *АГ* при ПГ встречается от 20% до 35% случаев и носит преимущественно диастолический характер. Это связано в основном с повышением ОПСС из-за избытка гликозаминогликанов и мукоидного отека сосудистой стенки, снижения ее эластичности, уменьшения прямого вазодилатирующего эффекта Т3 при недостатке тиреоидных гормонов [44, 67]. Среди причин указываются также: задержка натрия и воды за счет

повышения вазопрессина и натрийуретического пептида, увеличение концентрации норадреналина, снижение сердечного выброса, нарушение эндотелиальной функции [296, 477]. Большинство авторов отмечен низкорениновый характер АГ при гипотиреозе [139, 477].

Д.В. Килейниковым с соавт. установлено, что при декомпенсированном гипотиреозе отмечаются более высокие значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение суток, недостаточное снижение АД в ночные часы, преобладание нон-дипперов среди пациентов, а также наблюдается увеличение вариабельности АД в ночные часы. Высказано предположение, что указанные клиничко-функциональные признаки служат проявлением гиперволемии при ПГ и АГ [67]. В работе З.Р. Вахитовой с соавт. у пациентов с АГ и СГ установлено значимое увеличение САД и ДАД, показателей липидного спектра, ИМТ по сравнению с исследуемыми, имеющими АГ, но без нарушения функции ЩЖ; при этом отмечена положительная корреляция ТТГ с показателями ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП [21].

В работе Г.Б. Селивановой с соавт. при сравнительном анализе выявлены более высокие значения вариабельности ДАД в ночное время, показатели утреннего повышения САД с нарушением суточного ритма АД у пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью (ГБ) без функциональных нарушений ЩЖ [139, 140]. Достижение эутиреоза при проведении заместительной терапии левотироксином сопровождалось по данным суточного мониторинга АД (СМАД) снижением уровня САД днем в среднем на 8,5 мм рт.ст., ночью – на 5,3 мм рт.ст.; ДАД – на 3,8 и 3,5 мм рт.ст., соответственно [74].

При коморбидной патологии – у пациентов с СД и гипотиреозом, недостаточность тиреоидных гормонов оказывает дополнительное отрицательное влияние на патогенетические механизмы регуляции АД и, соответственно, формирование микро– и макрососудистых осложнений. По данным обследования Р. Talwalkar et al. распространенность гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа в

сочетании с АГ была достаточно высока и составила 28,9%. Авторы рекомендуют проведение скрининга на гипотиреоз у пациентов с СД и АГ [494].

Известно, что гипотиреоз способствует развитию нормохромной, нормоцитарной *анемии* [188, 281, 491, 535]. Кроме того, при дефиците ТЗ уменьшается секреция эритропоэтина [335], что имеет большое значение при СД, осложненном ДН.

В настоящее время получены данные о *нарушении функции эндотелия* на фоне гипотиреоза. Так, согласно публикации J.P. Lekakis, отмечено снижение ЭЗВД плечевой артерии не только у пациентов с ТТГ более 10 мкМЕ/мл, от 4 до 10 мкМЕ/мл, но и с так называемым «высоко-нормальным» ТТГ (2,01–4,0 мкМЕ/мл) в сравнении с контролем (0,4–2,0 мкМЕ/мл). Уровень ТТГ отрицательно коррелировал с показателями ЭЗВД [315]. Обнаружены статистически значимо более высокие концентрации Э-1, РАИ-1 у пациентов с манифестным ИСГ и положительная динамика данных показателей на фоне заместительной терапии левотироксином [130].

Среди причин нарушения ЭЗВД при гипотиреозе указывается возможное повреждающее действие иммунных комплексов на фоне АИТ, дефицит трийодтиронина, влияние гиперлипидемии на состояние сосудистого эндотелия [343, 397]. Е.П. Турмовой с соавт. показано, что длительная гиперлипидемия при гипотиреозе в эксперименте вызывает угнетение функции эндотелия и, возможно, способствует апоптотической гибели эндотелиоцитов, приводит к снижению активности антиоксидантных систем [118]. В работе S. Taddei et. al. методом плетизмографии с введением ацетилхолина установлено, что пациенты с ИСГ характеризуются нарушением эндотелиальной функции, обусловленным снижением доступности NO, с положительной динамикой на фоне приема левотироксина [342].

Факторами, влияющими на функцию эндотелия при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза, являются ИР и дислипидемия. В настоящее время ЭД и ИР рассматриваются как тесно ассоциированные состояния. С одной стороны, утверждается, что ЭД вторична по отношению к ИР и является следствием

гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии и АГ. С другой стороны, считается, что ЭД, в частности недостаточная ЭЗВД, способствует снижению транспорта инсулина через эндотелий и замедлению утилизации глюкозы тканями [6].

Известно, что в условиях дислипидемии под действием окисленных ЛПНП снижается активность эндотелиальной NO-синтазы и биодоступность NO. По данным других авторов высокий уровень ОХС вызывает повреждение эндотелия, при этом продукция NO сосудами увеличивается, а его биоактивность резко падает [62].

В настоящее время известно об изменении в состоянии *ангиогенеза*, концентрации факторов роста, в том числе VEGF-A, при заболеваниях ЩЖ. В эксперименте было установлено, что VEGF-A может вырабатываться фолликулярным эпителием ЩЖ в ответ на стимуляцию рецептора ТТГ [357]. Секретируемый VEGF-A, в свою очередь, стимулирует рецепторы для VEGF-A на эндотелиальных клетках паракринным способом, приводя к пролиферации эндотелиальных клеток и гиперваскуляризации ЩЖ. Это изучается и с позиций онкологии [292].

В исследовании M. Iitaka et al. выявлено значительное повышение уровня VEGF-A в сыворотке крови при АИТ в стадии гипотиреоза, отмечена значимая корреляция VEGF-A и ТТГ у пациентов с гипертрофической формой АИТ. На фоне терапии левотироксином снижение ТТГ сопровождалось уменьшением объема и васкуляризации ЩЖ по данным УЗИ, а также снижением сывороточного уровня VEGF-A. Результаты работы демонстрируют, что VEGF-A играет важную роль в интратиреоидном ангиогенезе у пациентов с ПГ, что сопровождается увеличением его сывороточного уровня [346]. В клиническом исследовании отечественных авторов уровень VEGF-A был значительно выше у пациентов с СД 2 типа, АГ и ПГ с повышением ТТГ более 6,0 мкМЕ/мл в сравнении с эутиреозом [401].

Генетическую предрасположенность к аутоиммунному тиреоидиту (главной причине первичного гипотиреоза) традиционно связывают с

носителем гаплотипов системы HLA (Human Leukocyte Antigen – человеческий лейкоцитарный антиген): HLA- DR3, -DR5, -B8, -DQ [238].

Известно, что ткани ЩЖ имеют высокую васкуляризацию, при этом кровоток изменяется при различных патологических состояниях. Механизмы, регулирующие эти изменения, недостаточно изучены. Тем не менее, кандидатами в медиаторы являются эндотелины и NO [309]. J. Craps et al. отметили активацию eNOS3 и повышение кровотока в тиреоцитах, индуцированного повышенной продукцией NO и VEGF-A, при эндемическом зобе [258]. В литературе обсуждается роль NO и ассоциации полиморфизмов генов синтаз NO при аутоиммунных заболеваниях, в том числе при АИТ [308, 373]. При этом данные работ достаточно противоречивы. Н.Н. Цыбиков с соавт. выявили повышение концентрации Э-1 при СГ, развившемся в результате АИТ. Авторы объясняют это инфильтрацией ЩЖ лимфоцитами и макрофагами с повышением уровня IL-1, стимулирующего продукцию Э-1 эндотелиоцитами [151]. В литературе имеются единичные публикации, показывающие изменения экспрессии генов, кодирующих белки, связанные с Э-1 и изоформами синтаз NO [309], что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, дислипидемия, ИР, АГ, ЭД, анемия, патология ангиогенеза, являются ассоциированными с гипотиреозом состояниями и могут оказывать дополнительное отрицательное влияние на формирование и прогрессирование ХБП у пациентов с коморбидной патологией – сочетанием СД 2 типа и ПГ, что требует дальнейшего изучения.

1.4. Ожирение, метаболический синдром и ХБП при СД 2 типа и гипотиреозе

1.4.1. Механизмы влияния ожирения на формирование патологии почек

Ожирение является одной из актуальных медико-социальных проблем современного общества. Согласно данным ВОЗ, 2 млрд человек имеют избыточную массу тела. Число лиц с ожирением в мире увеличилось с 511 до 764

млн человек за период с 2010 по 2020 год [557]. Наличие ожирения – фактор риска развития таких тяжелых заболеваний, как СД 2 типа, ГБ, ИБС и других [104]. В настоящее время установлено, что ожирение приводит к прогрессирующему повреждению почек, чему способствует ряд патогенетических механизмов [390].

Среди них выделяют: относительную олигонефронию с формированием внутриклубочковой гипертензии; нарушение системной гемодинамики; влияние инсулинорезистентности и дислипидемии; ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани [76, 153, 414].

При ожирении в почках развивается состояние относительной олигонефронии – состояние, когда количество нефронов не может длительно выдерживать нагрузку повышенным уровнем метаболитов и гормонов жировой ткани. В результате происходит снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нефронов ведет к повышенной фильтрационной нагрузке (гиперфильтрации) с дальнейшей гипертрофией и гиперплазией клеток клубочков – мезангиоцитов и эндотелиоцитов (Рисунок 6). В последующем, при продолжающемся увеличении объема жировой ткани, это приводит к срыву данного адаптационного механизма и постепенному истощению функционального почечного резерва [153]. Считается, что гипертрофия клубочков происходит под действием гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью. Эта компенсаторная реакция в дальнейшем ведет к повреждению почечной ткани, нарушению гемодинамики в нефроне, формированию внутриклубочковой гипертензии и, в конечном итоге, – к гломерулосклерозу и хронической почечной недостаточности [318].

По мнению ряда авторов, избыток жира в абдоминальной области может вызывать повышение внутрибрюшного давления, венозный застой, компрессию ткани почек, что способствует нарушению почечной гемодинамики и повышению системного АД [490].



Рисунок 6 – Роль относительной олиgoneфронии и внутриклубочковой гипертензии в развитии поражения почек при ожирении (Федорова Е.Ю., 2006) [153]

Примечание – ТФР-β — трансформирующий фактор роста бета

Как указывалось выше, *ИР* и *гиперинсулинемия* приводят к активации симпатической нервной системы и РАС, задержке натрия и воды, внутриклеточному накоплению тонов натрия и кальция, утолщению стенки сосудов из-за пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к прогрессированию гемодинамических нарушений в почке. Кроме того, инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка. Все это в совокупности способствует формированию внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации у пациентов с ожирением с гиперинсулинемией [76].

1.4.2. Функциональная активность висцеральной (интраабдоминальной) жировой ткани при СД 2 типа и ХБП

В настоящее время доказано отрицательное влияние эктопических жировых депо на состояние функции почек [37]. Известно, что висцеральная жировая ткань имеет секреторную функцию, в ней вырабатываются различные гормоны, факторы роста и цитокины: лептин, резистин, адипонектин, грелин, TNF- α , ангиотензиноген, АТ II, PAI-1, висфатин, васпин, апелин, интерлейкины и другие [47, 414, 461, 475]. Эти секретируемые вещества оказывают аутопаракринное влияние на адипоциты, поступая в кровь, могут воздействовать на функцию различных органов и систем. Интраабдоминальная жировая ткань имеет выраженную иннервацию и васкуляризацию, высокую плотность β -адренорецепторов, глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов и низкую плотность рецепторов к инсулину.

Для визуализации и определения толщины ИАЖ используют компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Следует отметить, что эти методы являются достаточно дорогостоящими, трудоемкими и имеют ограниченную доступность в широкой клинической практике. Преимуществами ультразвукового метода являются неинвазивность, безболезненность, безопасность, доступность, быстрота проведения [58, 125]. F. Armellini, впервые применивший УЗИ для визуализации ИАЖ, показал корреляционную связь результатов с показателями КТ-измерения при обследовании женщин с ожирением [536]. Последующие исследования продемонстрировали высокую информативность УЗ-определения толщины ИАЖ по сравнению с антропометрическими методами – традиционным измерением ОТ [144].

Адипоциты висцеральной (интраабдоминальной) жировой ткани непосредственно сообщаются с портальной венозной системой, что позволяет адипокинам оказывать системное действие на организм, в том числе на формирование нарушений в почках (Рисунок 7).

Наиболее изучены в настоящее время лептин, TNF- α , PAI-1 и некоторые другие.

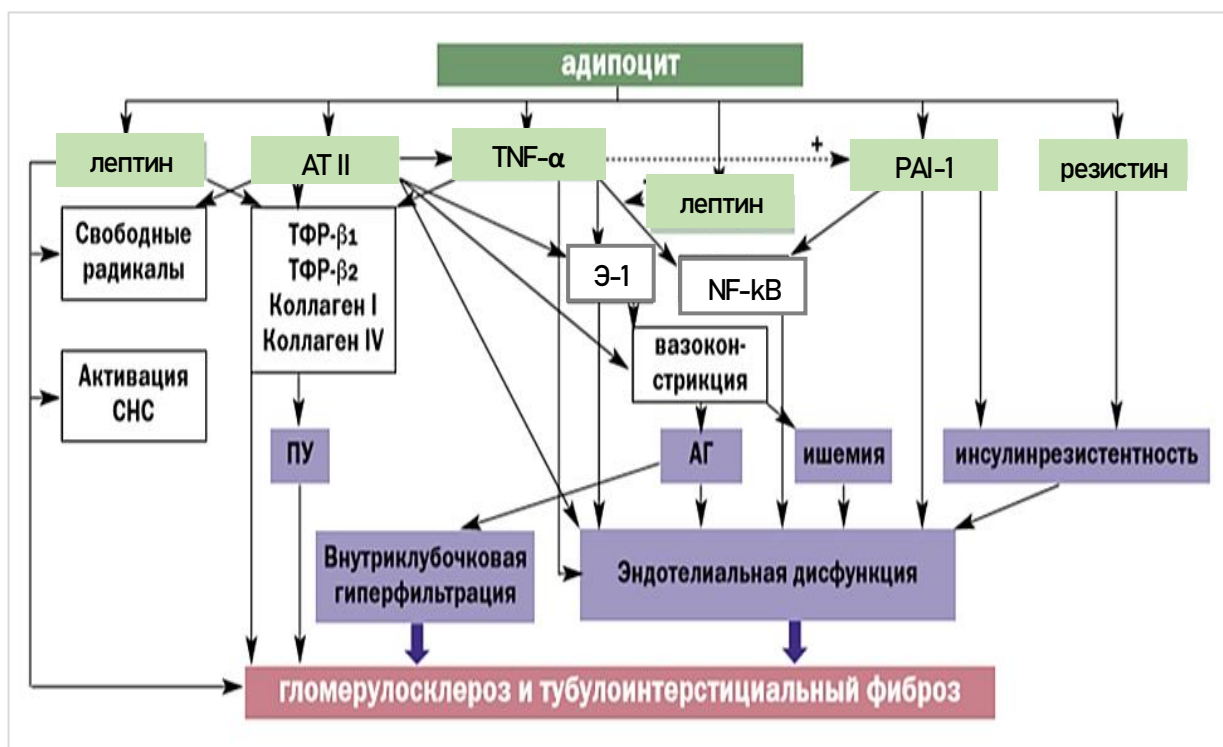


Рисунок 7 – Основные эффекты влияния адипокинов на формирование гломерулосклероза (Федорова Е.Ю., 2006) [153]

Примечание – СНС – симпатическая нервная система; ТФР- β – трансформирующий фактор роста бета

Лептин – мономерный белок с молекулярной массой 16 кДа, экспрессирующийся в основном адипоцитами белой жировой ткани. Основной функцией лептина является обеспечение баланса между депонированием (в виде жировых отложений) и расходом энергии. Лептин оказывает два ряда эффектов: тормозит пищевое поведение (подавляет аппетит и, соответственно, потребление пищи) через эффекты ряда нейромедиаторов [317] и стимулирует сжигание жиров в энергообмене, увеличивая энергозатраты, посредством активации симпатoadренальной системы (через гипоталамус и надпочечники) и стимуляции тиреоидной функции, повышая термогенез [103].

Однако при ожирении отмечается повышенное содержание лептина, а экзогенное его введение не приводит к уменьшению массы жира. При этом в спинномозговой жидкости уровень адипокина остается минимальным, что говорит о формировании лептинорезистентности вследствие недостаточного транспорта гормона через гематоэнцефалический барьер [221, 376].

Уровень лептина в сыворотке повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и ИМТ. В настоящее время нет единой точки зрения на проблему взаимосвязи лептина и характера распределения жира при ожирении. Имеются сведения, что уровень секреции лептина зависит не столько от характера распределения, сколько от общего количества жировой ткани в организме [86].

Показан модулирующий эффект лептина на АД [340], одним из механизмов считают способность лептина увеличивать почечную реабсорбцию натрия [86]. Периферическое действие лептина на сосудистый тонус неоднозначно: с одной стороны, он индуцирует расширение кровеносных сосудов через стимуляцию синтеза NO, с другой стороны, имеет прессорное действие, обусловленное симпатической активацией, стимуляцией продукции Э-1 и действием на кардиальные рецепторы. Установлена положительная корреляция уровня лептина с тахикардией, АГ [340], гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) у лиц с ожирением, повышением жесткости сосудов [349]. Обнаружено усиление кальцификации сосудов и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов под влиянием лептина, что способствует активации атеросклеротических процессов, особенно у лиц с ожирением, имеющих повышение уровня протромботических факторов. Повышенный уровень лептина считается одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [425]. Выявлено, что лептин может увеличивать выработку провоспалительных цитокинов [229], в том числе у пациентов с ожирением, гиперлептинемией и лептинорезистентностью [549], способствовать развитию ЭД у пациентов с ХБП [375].

Инсулин участвует в регуляции уровня лептина. У пациентов с СД 2 типа уровень лептина сыворотки выше, независимо от объема висцерального жира. Наиболее высокая лептинемия натощак наблюдается у пациентов с максимально выраженной ИР [106].

Выявлены различия в содержании лептина у мужчин и женщин – концентрация у женщин выше, что, возможно, связано со стимулирующим секреторию лептина действием эстрогенов и прогестерона и блокирующим эффектом андрогенов, а также с большим процентным содержанием жировой ткани у женщин и разным типом распределения жировой ткани у лиц мужского и женского пола [554].

Рецепторы к лептину обнаружены в почках в клетках канальцевого эпителия. Показано, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и фиброгенез в почечной ткани, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, вызывая гипертрофию клубочков. В эксперименте введение лептина здоровым крысам через 3 недели приводило к развитию очагового гломерулосклероза и протеинурии [374]. С другой стороны, поскольку элиминация лептина происходит, главным образом, почками, то концентрация лептина в плазме повышается у пациентов со сниженной функцией почек [86].

В работе И.М. Кутыриной с соавт. с увеличением степени ожирения возрастала частота выявления АУ и протеинурии, чаще отмечалось нарушение внутрпочечной гемодинамики (гиперфльтрация), более высокие уровни АД, лептина. При этом наибольшие значения лептина выявлены в группе пациентов с протеинурией [31].

TNF- α был первым фактором, выделенным из жировой ткани в 1993 году, однако основным местом его продукции являются макрофаги. Цитокин в основном оказывает ауто- и паракринное действие, его концентрация в жировой ткани выше, чем в плазме. Показано, что *TNF- α* оказывает влияние на развитие ИР – в большей степени в жировой ткани, в меньшей – в печени и мышцах. Механизм влияния адипокина на развитие ИР заключается в снижении

активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и экспрессии ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани, а также в стимуляции липолиза в адипоцитах [208, 291]. Показана связь TNF- α с ожирением, развитием СД 2 типа и уровнем HbA1c [187], а также положительная корреляция уровня TNF- α в жировой ткани с массой жировой ткани, гиперинсулинемией и степенью ИР [208].

Известно также, что TNF- α стимулирует секрецию лептина, PAI-1, образование активных форм кислорода, индуцирует процессы апоптоза, некроза [94], совместно с IL-6 активирует нуклеарный фактор каппа-B (NF- κ B), что приводит к нарушению эндотелиальной функции, активации системного воспаления, оксидативного стресса, атеросклеротическим изменениям, ИР, а также к увеличению синтеза Э-1 в мезангиальных клетках почек и активации процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [252, 492]. TNF- α также способствует увеличению проницаемости эндотелия, в том числе – для альбумина [540].

TNF- α изменяет почечную гемодинамику, влияя на активность и экспрессию транспортеров. Отмечается разнонаправленное влияние цитокина на АД: ряд авторов считает, что высокие уровни TNF- α снижают АД, тогда как умеренное повышение TNF- α связано с увеличением задержки натрия и формированием АГ. Ранее это объясняли разными концентрациями TNF- α в почках [456]. В настоящее время считается, что это связано с различной активностью рецепторов TNF- α на клеточной поверхности (1 и 2 типа, соответственно) [408].

В исследовании L. Cao et al. уровень TNF- α в плазме был значительно выше у афроамериканских мужчин при СД с протеинурией в сравнении с контролем и пациентами с СД и АУ [348].

В отличие от TNF- α концентрация **IL-6** в крови достаточно высока в сравнении с жировой тканью, а его продукция висцеральной жировой тканью в несколько раз выше, чем подкожным жиром (ПКЖ) [47]. Показано, что IL-6 способствует развитию ИР в печени, коррелирует с массой жировой ткани в организме, стимулирует образование СРБ [265].

Выявлено повышение IL-6 и СРБ при ожирении, ДН при СД 1 и СД 2 типа, корреляция СРБ и IL-6 с уровнем АУ [176]. Показана роль IL-6 в пролиферативных и воспалительных изменениях в ткани почек, развитии анемии, почечного фиброза [355]. В исследовании И.Т. Муркамилова с соавт. отмечалось статистически значимое увеличение содержания IL-6 при ХБП с СКФ менее 60мл/мин/1,73м², а также взаимосвязь IL-6 с уровнем САД и ДАД [116]

В настоящее время известно, что СД является протромботическим состоянием, связанным с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение фибринолитической активности крови играет значительную роль в развитии атеросклероза, ИБС, сосудистых осложнений при СД [46].

PAI-1 представляет собой белок, состоящий из 379 аминокислотных остатков, молекулярным весом 48 kDa, образуется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, адипоцитах, моноцитах, фибробластах, в неактивной форме может высвобождаться из тромбоцитов. Повышение его концентрации в настоящее время рассматривается как маркер сниженного фибринолиза, а также как биохимический маркер ЭД [46, 137].

Адипоциты являются одним из основных источников PAI-1, а висцеральная жировая ткань вырабатывает его больше, чем ПКЖ. Установлена прямая связь плазменного уровня PAI-1 с гиперинсулинемией и ИР, уровнем гликемии у лиц с СД и нарушенной толерантностью к глюкозе. Показано, что инсулин прямо стимулирует выработку PAI-1 в гепатоцитах, адипоцитах и опосредованно – в эндотелии сосудов [352].

Доказано влияние триглицеридов на ген-активатор PAI-1 [4]. Исследования *in vitro* показали, что инсулин и триглицериды повышают синтез и секрецию PAI-1 в клетках печени. В других исследованиях уровень PAI-1 значимо коррелировал с ИМТ, ОТ, уровнем АД, содержанием в сыворотке крови фибриногена, СРБ, ХС ЛПНП. Ряд авторов рассматривают высокий уровень PAI-1 как один из параметров МС. При ожирении повышается экспрессия гена PAI-1 в жировой ткани, что способствует тромбообразованию и нарушению микроциркуляции [65].

У пациентов с АУ концентрация РАІ-1 коррелирует с уровнем альбумина мочи. S. Malgorzewicz et al. получили данные о значимом увеличении уровня РАІ-1 у пациентов с начальными стадиями снижения СКФ и дальнейшее повышение РАІ-1 по мере снижения СКФ [384]. Установлено, что у пациентов с СД, не достигавших целевых значений АД, средний уровень РАІ-1 значимо выше по сравнению с имеющими целевые показатели АД. Также установлено, что РАІ-1 взаимосвязан с ИМТ, САД, постпрандиальной гликемией и ХС ЛПНП [65]. В исследовании М.У. Parkeyal у пациентов с АГ отмечались более высокие показатели РАІ-1, причем данная ассоциация сохранялась при поправке на СКФ [418]. Однако в исследовании Н.А. Ковальковой с соавт. не было обнаружено взаимосвязи РАІ-1 с дисфункцией почек при АГ [39].

1.4.3. Ожирение, метаболический синдром, активность адипокинов при гиподисфункции щитовидной железы

Ожирение, а точнее – прибавка массы тела, является классическим симптомом гипотиреоза. Более 50% пациентов с ПГ предъявляют жалобы на увеличение веса. При морбидном ожирении в 11,8% случаев выявляется первичный манифестный гипотиреоз, а в 7,7% – СГ [60].

Описан ряд патогенетических механизмов влияния гиподисфункции ЩЖ на повышение массы тела. Одним из классических представлений о формировании ожирения при гипотиреозе является снижение основного обмена. Известно, что Т3 увеличивает основной обмен (через Na-K АТФ-азу) и продукцию тепла (через адренергические влияния), оказывает стимулирующее действие на процессы липолиза в жировой ткани, окисление жирных кислот в печени, снижает уровень холестерина, увеличивая экспрессию рецептора ЛПНП [61].

Снижение почечной фильтрации, обусловленное преренальными механизмами влияния Т3 и Т4 на миокард, приводящими к уменьшению сердечного выброса, способствует задержке жидкости в организме. Также формированию отеков при гипотиреозе способствует увеличение образования

гликозаминогликанов (продуктов гиалуроновой кислоты), обладающих гигроскопическими свойствами, что также является причиной увеличения веса [61].

С другой стороны, существует мнение и наличии двунаправленной причинно-следственной связи между ЩЖ и ожирением, гипертиреотропинемия предлагается интерпретировать как следствие, а не как причину более высокого ИМТ [224], что требует дальнейшего изучения.

Ряд исследований показали положительную корреляцию уровня ТТГ с массой тела и индексом ИР [254, 413]. Так, при оценке связи уровня ТТГ с показателями массы тела, ИМТ, ОТ было выявлено, что при повышении ТТГ на 1 мкМЕ/мл у женщин масса тела увеличивалась на 0,9 кг, ИМТ – на 0,3–3 кг/м², ОТ – на 0,6 см; у мужчин – на 0,8 кг, 0,2 кг/м² и 0,5 см, соответственно. Увеличение массы тела более, чем на 5 кг было ассоциировано с повышением ТТГ на 0,08 мкМЕ/мл у женщин и на 0,15 мкМЕ/мл у мужчин [467].

При определении функции ЩЖ у 144 пациентов с морбидным ожирением (110 женщин и 34 мужчин) выявлено, что 11,8% имели диагноз гипотиреоза в анамнезе и получали заместительную терапию левотироксином, у 7,7% впервые диагностирован СГ, у 0,7% – субклинический тиреотоксикоз и у 7,7% – эутиреоз с повышенным титром АТ–ТПО. Концентрация ТТГ в сыворотке крови коррелировала с уровнем инсулина натощак и НОМА-IR [391].

По данным метаанализа снижение веса после проведения бариатрической операции приводило к значительному снижению уровней ТТГ, Т3 и к уменьшению потребности в заместительной терапии левотироксином в послеоперационном периоде у пациентов с гипотиреозом [503].

Компоненты метаболического синдрома (МС) – ожирение, дислипидемия, АГ, ИР имеют место и при гипотиреозе, что позволило некоторым авторам отнести манифестный и СГ к факторам риска МС [19, 127, 508] (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Влияние компонентов МС и симптомов гипотиреоза на формирование ССЗ (по Brenta G., 2011) [19]

В исследовании Y. Lai et al. у лиц с МС отмечен более высокий уровень ТТГ – $2,54 \text{ мкМЕ/мл}$ в сравнении с $2,22 \text{ мкМЕ/мл}$ в контроле ($p < 0,05$); также выявлено повышение триглицеридов в группе с СГ по сравнению с лицами с эутиреозом ($1,73 \pm 0,12$ и $1,47 \pm 0,03 \text{ ммоль/л}$, $p < 0,05$), снижение ХС ЛПВП ($1,26 \pm 0,27$ и $1,33 \pm 0,27 \text{ ммоль/л}$, $p < 0,05$), увеличение частоты АГ (42,86% и 33,2%, $p < 0,05$), соответственно [508]. С другой стороны, в литературе приводятся данные о более частом развитии СГ у лиц с МС. Так, СГ был выявлен в 16,4% случаев в группе с МС и в 5,8% – в контрольной группе ($p = 0,001$), обнаружена ассоциация СГ с женским полом [526], уровня ТТГ – с избыточной массой тела и ожирением [508]. В исследовании O. Kara et al. СГ выявлен у 36% подростков с ожирением, а уровень инсулина, НОМА-IR и триглицериды были выше, показатель ХС ЛПВП – ниже в группе СГ в сравнении с контролем ($p = 0,007$, $p = 0,004$, $p = 0,010$ и $p = 0,020$, соответственно). ТТГ положительно коррелировал с уровнем инсулина, НОМА-IR и триглицеридов [366].

В исследовании V. Deshmukh et al. при обследовании лиц с МС у 28% были диагностированы нарушения функции ЩЖ, в том числе впервые выявлены: манифестный гипотиреоз – у 8,1%, СГ – у 1,6%, субклинический тиреотоксикоз – у 0,7%. При этом 17,6% обследованных уже имели в анамнезе диагноз

манифестного гипотиреоза и получали заместительную терапию. 75% пациентов с дисфункцией ЩЖ были женского пола и старше 45 лет, у 87,6% выявлено повышение ХС ЛПНП, у 33,06% – гипертриглицеридемия, у 86,78% – повышение НОМА–IR, повышение САД – у 77,69%, ДАД – у 59,5%, гипергликемия натощак – у 58,68%. Авторы рекомендуют исследование уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у всех пациентов с МС [264].

В настоящее время вызывает интерес вопрос взаимоотношения висцеральной жировой ткани и продуцируемых адипокинов с функционированием тиреоидной системы. Как указывалось выше, лептин участвует в физиологической регуляции массы тела и энергообмене, стимулирует сжигание жиров, увеличивая энергозатраты и повышая термогенез посредством активации симпатoadреналовой системы и тиреоидной функции с повышением секреции ТТГ [103]. Представляет интерес изучение уровня адипокинов у пациентов с лептинорезистентностью и нарушением функционального состояния ЩЖ, но результаты таких работ неоднозначны.

При этом установлено, что экспрессия рецепторов ТТГ и тиреоидных гормонов больше выражена в ПКЖ, чем в адипоцитах висцерального жира [86]. Показано, что воздействие ТТГ на указанные рецепторы стимулирует образование адипоцитов из преадипоцитов. Выявлена положительная корреляция ТТГ с толщиной ПКЖ и ИМТ, а также лептина и ТТГ. В работе Н.А. Рыкало показано увеличение уровня лептина у пожилых пациентов с гипотиреозом в сравнении с исследуемыми пациентами молодого возраста [128]. Выраженное ожирение, ассоциированное с гипотиреозом, описано у пациентов с мутацией рецептора лептина [61].

В исследовании И.Ю. Капраловой и А.Ф. Вербового установлено значимое повышение уровня лептина более, чем в 2 раза у женщин, имеющих гипотиреоз (как впервые выявленный, так и на фоне заместительной терапии левотироксином), в сравнении с контролем. Также авторами была выявлена корреляция лептина с показателями липидограммы: ОХС ($r=0,230$; $p=0,035$), уровнем триглицеридов ($r=0,217$; $p=0,047$), ХС ЛПНП ($r=0,219$; $p=0,046$), ХС

ЛПВП ($r = -0,383$; $p = 0,006$) [1]. В другом исследовании авторов (А.Ф. Вербовой, Т.В. Ломонова) также отмечено повышение уровня лептина и липидов как у пациентов с гипотиреозом, так и при сочетании с СД 2 типа [25].

К. Kar et al. выявили у пациентов с гипотиреозом (ТТГ $10,37 \pm 4,10$ мкМЕ/мл) значимо более высокие показатели лептина ($10,97 \pm 0,60$ нг/мл) и НОМА-IR ($3,64 \pm 0,4$) в сравнении с контрольной группой (ТТГ $2,41 \pm 2,09$ мкМЕ/мл) – $10,37 \pm 0,12$ нг/мл и $2,36 \pm 0,35$, соответственно [371]. Исследование S. Guzel et al. продемонстрировало повышение НОМА-IR у пациентов с манифестным гипотиреозом, а также повышение уровня лептина, висфатина и TNF- α как при манифестном, так и при СГ [551].

Однако в ряде работ не было выявлено изменений концентрации лептина у пациентов с гипотиреозом. В работе Н.А. Петуниной и Н.Э. Альтшулер при обследовании пациентов с СГ показатели лептина, адипонектина и резистина находились в пределах референсных значений и не отличались от данных в контрольной группе. Однако, была выявлена положительная корреляция уровня лептина с ИМТ ($r = 0,52$, $p < 0,001$), НОМА-IR ($r = 0,387$, $p = 0,01$), отрицательная – с ХС ЛПВП ($r = -0,440$, $p = 0,003$) [110]. На фоне заместительной терапии левотироксином отмечено повышение уровня ХС ЛПВП, снижение ХС ЛПНП, инсулина; показатель медианы лептина снизился с 42,4 до 22,6 нг/мл ($p = 0,043$). Также при анализе результатов на фоне медикаментозного эутиреоза выявлена положительная корреляция между значением лептина и ТТГ ($r = 0,618$, $p = 0,009$) [112].

Лептин положительно коррелировал с уровнем ТТГ у лиц с эутиреозом в работе А.Р. Delitala, что указывало на влияние адипокина на секрецию ТТГ. Авторы сделали вывод, что полученные результаты подтверждают гипотезу о влиянии лептина на ось гипофиз–ЩЖ при регуляции энергетического гомеостаза [180].

Рецепторы к TNF- α обнаружены в фолликулярных клетках ЩЖ. Показано, что адипокин оказывает цитотоксическое действие на клетки ЩЖ при аутоиммунных заболеваниях, а также на тиреотрофы гипофиза, ингибирует

прямые и обратные связи гипоталамус-гипофиз-ЩЖ и подавляет базальный и ТТГ-стимулированный транспорт йода [417].

J.J. Diez et al. при обследовании пациентов с гипо- и гипертиреозом выявили повышение уровня TNF- α в группах как с гипотиреозом (3,17 пг/мл), так и с гипертиреозом (3,36 пг/мл) в сравнении в контролем (2,42 пг/мл), $p < 0,01$. После медикаментозной коррекции гипертиреоза было отмечено значимое снижение концентрации TNF- α до 2,46 пг/мл ($p < 0,001$). Терапия левотироксином не приводила к уменьшению TNF- α у пациентов с гипотиреозом как аутоиммунной, так и неаутоиммунной этиологии, но его уровень показал корреляцию со снижением массы тела ($r = 0,674$, $p < 0,01$) на фоне медикаментозной компенсации гипотиреоза [463]. Н. Mikos et al. предлагают использовать TNF- α в качестве аутоиммунного маркера у детей с АИТ и гипотиреозом [500].

J. Zhou et al. в эксперименте исследовали влияние гипотиреоза, индуцированного радиоактивным йодом (I^{131}) в дозе 150 мкКи, на параметры эндотелиальной функции – активность NO, NO-синтаз, а также провоспалительных цитокинов – IL-6 и TNF- α . В динамике (через 2 месяца) на фоне гипотиреоза наблюдалось значимое снижение концентрации NO, повышение уровня IL-6, TNF- α и общей активности NO-синтаз [501].

При обследовании пациентов с АИТ в состоянии гипотиреоза на фоне лечения левотироксином в дозе 1,5–1,7 мкг/кг в течение 12 месяцев R. Marchiori et al. выявили уменьшение уровня ТТГ с 32,4 мкМЕ/мл до 10,5 мкМЕ/мл ($p < 0,0001$), увеличение Т4 с 0,8 нг/дл до 2,7 нг/дл ($p < 0,0001$), а также снижение IL-1 ($p < 0,0001$), IL-6 ($p < 0,0001$), и TNF- α ($p < 0,0001$) [344].

У пациентов с морбидным ожирением и СГ были выявлены более высокие уровни IL-6, TNF- α и СРБ, чем у пациентов с эутиреозом. После проведения лапароскопической рукавной гастрэктомии частота СГ среди пациентов уменьшилась с 31,8 до 2,3% ($p < 0,001$). Отмечено снижение уровня IL-6, TNF- α и СРБ в группе СГ. Уменьшение уровня ТТГ коррелировало со снижением НОМА-IR и TNF- α в группе с нормальной функцией ЩЖ и со снижением уровня инсулина, IL-6, TNF- α и СРБ в группе с СГ [440].

G. Gupta et al. при обследовании пациентов с СГ наряду с дислипидемией (повышением ОХС, ТГ и ХС ЛПНП) выявили повышение ИЛ-6 и СРБ, что позволило авторам отнести их к группе риска ССЗ [481].

В другом исследовании при СГ обнаружено повышение ХС ЛПНП, ИЛ-6, TNF- α и СРБ и нарушение ЭЗВД при проведении пробы с реактивной гиперемией. Корреляция установлена между показателем ЭЗВД и ТТГ, а также с уровнем TNF- α , СРБ, ИЛ-6, ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов [296].

Выявлено повышение уровня РАИ-1, фибриногена, фактора VII у пациентов с манифестным и СГ с последующим статистически значимым снижением концентрации РАИ-1 и фактора VII на фоне 3-х и 6-месячной терапии левотироксином [130].

1.4.4. НАЖБП как составляющая метаболического синдрома при гипофункции щитовидной железы

В настоящее время *НАЖБП* считают компонентом МС: практически у всех пациентов с МС обнаруживается жировая дистрофия гепатоцитов, у половины – стеатогепатит [149]. Это обусловлено общими механизмами развития метаболических нарушений, основными из которых являются висцеральное (абдоминальное) ожирение и ИР [13]. Доказано, что НАЖБП связана с увеличением смертности от ССЗ [409], является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий [407], в том числе при СД и предиабете [408]. При этом доля неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в структуре форм НАЖБП увеличивается [303]. По данным О. Albai et al. частота НАСГ у пациентов с СД 2 типа составила: у мужчин – 78,9%, у женщин – 66,6% [183].

В литературе можно встретить публикации, указывающие на связь субклинического и манифестного гипотиреоза с формированием НАЖБП [381, 419]. Так, по данным нескольких метаанализов, первичный гипотиреоз, как манифестный, так и субклинический, были значимо связаны с повышением распространенности НАЖБП [201, 210].

В другом исследовании доказано, что не только СТ, но и так называемая «низконормальная» дисфункция ЩЖ (ТТГ 2,5–4,5 мкМЕ/мл) ассоциирована с НАСГ – ОШ=1,61 (95%ДИ 1,04–2,50) ($p=0,035$) и прогрессирующим фиброзом – ОШ=2,23 (95%ДИ 1,18–4,23) ($p=0,014$). При этом риск НАСГ и прогрессирующего фиброза значительно повышался при увеличении концентрации ТТГ [493].

Результаты экспериментальных и клинических исследований отечественных авторов также позволяют считать ПГ одним из факторов развития НАЖБП. Показана высокая частота формирования НАЖБП (86,2%) у пациенток после проведения тиреоидэктомии и субтотальной резекции ЩЖ с последующей заместительной терапией препаратами левотироксина [50, 168].

1.4.5. Патогенетические взаимосвязи НАЖБП и ХБП

В настоящее время опубликованы данные, доказывающие, что НАЖБП может быть независимым фактором риска развития ХБП [227, 345, 498].

По данным метаанализа ХБП диагностируется почти в два раза чаще при гистологически верифицированной НАЖБП – ОШ=1,79 (95% ДИ 1,65–1,95), при этом для НАСГ ОШ=2,12 (95% ДИ 1,42–3,17) [358]. Фиброз печени значимо ассоциирован с наличием АУ – ОШ=1,52 (95% ДИ 1,02–2,28) ($p=0,039$) [181] и в 3,6 раза повышает риск формирования ХБП [378]. При обследовании 92 225 пациентов с НАЖБП ХБП была диагностирована у 19,1% по сравнению с 11,1% у такого же количества пациентов без НАЖБП ($p<0,001$) – ОШ=1,80 (95% ДИ 1,73–1,86) ($p<0,001$). Анализ в подгруппах показал, что связь была наиболее выражена в возрастной группе от 18 до 50 лет – ОШ=2,13 (95% ДИ 1,91–2,37) ($p<0,001$) и среди пациенток с НАЖБП женского пола – ОШ=1,85 (95% ДИ 1,76–1,95) ($p<0,001$) [410].

В литературе обсуждаются разные патофизиологические механизмы ассоциации между НАЖБП и ХБП. Нет однозначного ответа на вопрос: является ли формирование ХБП у пациентов с НАЖБП следствием общих кардио-

метаболических факторов риска (ИР, абдоминальное ожирение, дислипидемия и других), или же НАЖБП вносит свой вклад в развитие ХБП независимо от этих факторов [99, 157]. Отмечается, что НАЖБП может способствовать развитию атерогенной дислипидемии, хроническому системному воспалению, ведущему к развитию и прогрессированию ХБП [320].

Одним из факторов, связывающих НАЖБП и ХБП, является активация РАС [383]. Известно, что гепатоциты продуцируют ангиотензиноген и АТ II [510]. Повышение концентрации АТ II в печени способствует увеличению липогенеза, продукции провоспалительных цитокинов, развитию ИР и дисфункции митохондрий [99, 510].

В экспериментальных и клинических исследованиях отмечена связь НАЖБП и раннего развития ХБП, обусловленная нарушением секреции адипонектина и повышением белка-промотора ИР фетуина-А. Это способствует развитию стеатоза печени, повреждению подоцитов, появлению протеинурии и коррелирует с выраженностью ЭД, атеросклероза [406], системного воспаления [97].

Известно, что НАЖБП характеризуется повышенной пролиферацией синдекана-1 [333], который является ключевым компонентом эндотелиального гликокаликса, а его увеличение связано с потерей эндотелиальной барьерной целостности и развитием ЭД при ХБП [259].

У пациентов с НАЖБП и ХБП выявлено нарушение сосудодвигательной и синтетической функции эндотелия [360], при этом отмечается роль ЭД как фактора прогрессирования НАЖБП, что обусловлено гиперпродукцией пероксинитрита и других метаболитов NO [511]. В работе Z. Xin et al. показана связь альбуминурии с формированием НАЖБП и НАСГ при СД 2 типа и у пациентов без нарушений углеводного обмена [499].

У пациентов с НАЖБП и ХБП выявлено изменение микробиоты кишечника. Отмечается, что накопление токсинов может индуцировать развитие воспаления, ИР, отложение эктопического жира в печени и мышцах [395].

Возможные патогенетические взаимосвязи НАЖБП и ХБП представлены на Рисунке 9.

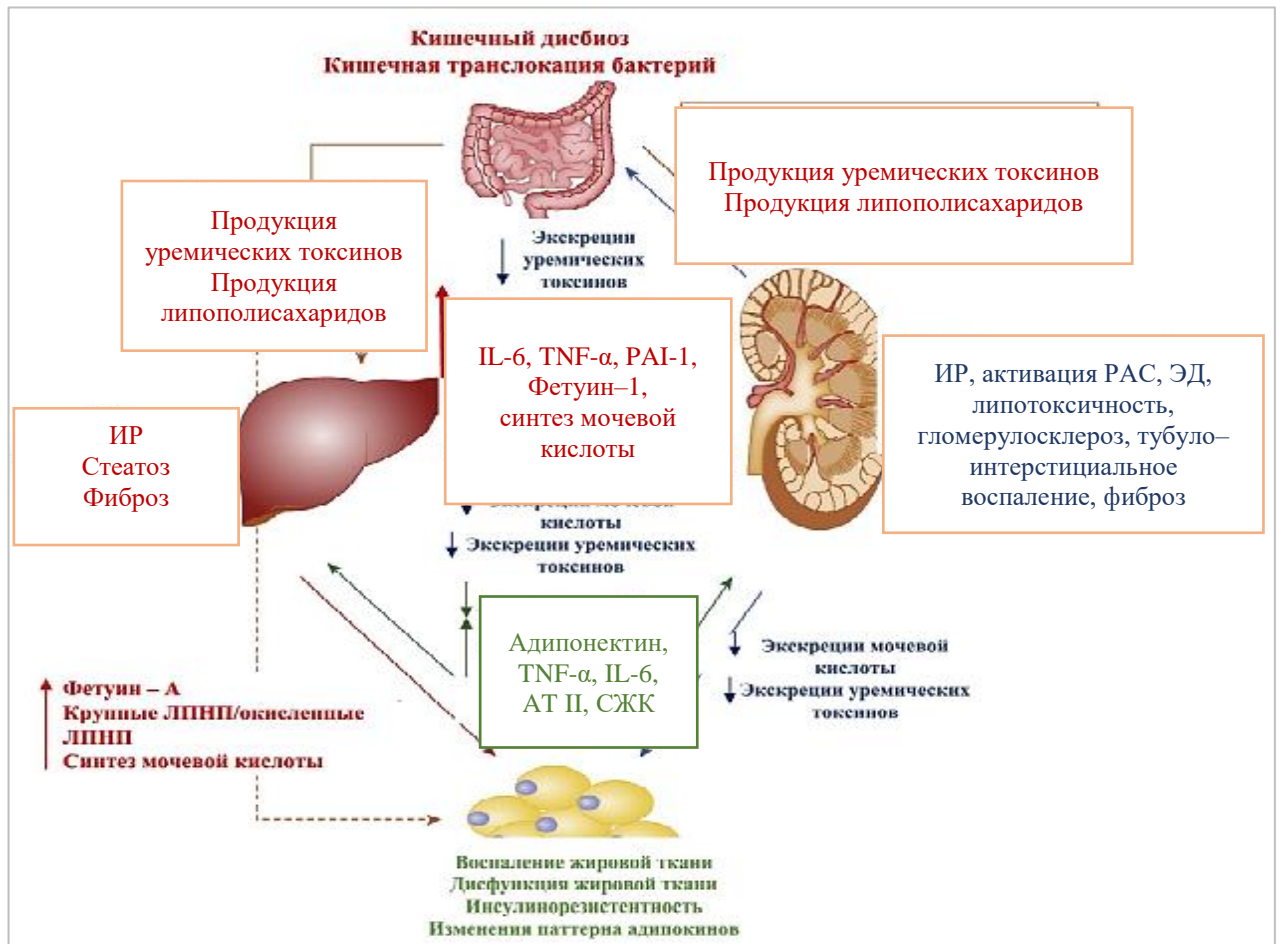


Рисунок 9 – Патогенетические взаимосвязи НАЖБП и ХБП

(Musso G. et al., 2015) [395]

Примечание – СЖК – свободные жирные кислоты

1.5. Нормоальбуминурическая ХБП при СД 2 типа и гипофункции щитовидной железы

Как известно, прогрессирующее течение классической ДН разделено на три стадии: нормоальбуминурия, микроальбуминурия и макроальбуминурия (протеинурия). Однако эта клиническая парадигма в настоящее время подвергается сомнению, поскольку исследования показали, что у части пациентов

с СД с нормоальбуминурией отмечается прогрессирующая почечная недостаточность, известная как нормоальбуминурическая (неальбуминурическая) диабетическая болезнь почек или ХБП (НАУ-ХБП). Эпидемиологические исследования показали, что НАУ-ХБП является достаточно распространенным явлением, и это предполагает изменение традиционных представлений о ДН [75, 412].

Проведенное в США исследование динамики проявлений ХБП NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys), включавшее 6520 пациентов с СД, показало снижение распространенности АУ с 20,8% в 1994 г. до 15,6% в 2014 г. При этом доля лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² увеличилась с 9,2 до 14,1%, а с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² – возросла в 2,8 раза [244].

В исследовании G. Renno et al. среди пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² 56,6% имели нормоальбуминурию, 30,8% – выраженную АУ и 12,6% – протеинурию [246].

W. Pichaiwong et al. при обследовании 4597 пациентов с СД 2 типа у 16,5% выявили СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Соотношение нормоальбуминурии, умеренной протеинурии и выраженной протеинурии составило 45,4%, 30,9% и 23,7%, соответственно. В группе нормоальбуминурии достаточно часто отмечалось снижение СКФ: частота ХБП С3а, С3б и С4 стадии составила 67,5, 27,0 и 5,5%, соответственно [423]. Указанная тенденция чаще отмечается при СД 2 типа. К факторам риска НАУ-ХБП относят женский пол, ожирение, дислипидемию (в том числе гипертриглицеридемию), АГ [411].

На морфологическом уровне при СД 1 и 2 типа повышение АУ связано с утолщением гломерулярной базальной мембраны, аккумуляцией мезангиального матрикса и выраженностью подоцитопатии [98, 427].

У пациентов с СД 2 типа изменения в почках более гетерогенны, чем при СД 1 типа, а при СД 2 типа с нормоальбуминурическим вариантом ХБП чаще отмечается атрофия канальцевого эпителия, интерстициальный фиброз, артериолосклероз, фиброз отдельных клубочков, возможно, связанные с

возрастными изменениями, атеросклерозом и влиянием АГ, признаки гломерулопатии могут отсутствовать [448].

G. Renno et al. показали, что НАУ-ХБП не была связана с HbA1c, менее значительно коррелировала с ДР и АГ, чем альбуминурическая форма ХБП, а также была ассоциирована с более высокой распространенностью ССЗ, что свидетельствовало о влиянии макроангиопатии на развитие почечной патологии. Женский пол коррелировал с НАУ-ХБП, а мужской пол – с альбуминурической ХБП [246].

D.N. Koye et al. выявили, что при НАУ-ХБП имеется более низкий риск развития терминальной почечной недостаточности, прогрессирования ХБП или быстрого снижения СКФ по сравнению с пациентами, имеющими ДН с АУ или протеинурией. Скорость снижения СКФ при НАУ-ХБП была сопоставима с данными, характерными для общей популяции пациентов с СД 2 типа [454]. Вместе с тем, НАУ-ХБП увеличивала риск сердечно-сосудистых осложнений – ИМ, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин при СД и общую смертность. В сравнении с пациентами с нормальными показателями АУ и СКФ, риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАУ-ХБП был повышен в 2 раза [506].

Возможными причинами НАУ-ХБП и регресса имеющейся в анамнезе АУ при СД могут быть: прием блокаторов РАС, повышение эффективности сахароснижающей, антигипертензивной и гиполипидемической терапии, отказ от курения [385], применение инновационных классов сахароснижающих препаратов, оказывающих антиальбуминурическое действие. Исследования EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-CKD показали, что иНГЛТ-2 замедляют развитие терминальной стадии ХБП [101]. Возможными механизмами нефропротективного эффекта иНГЛТ-2 являются: снижение гликемии, АД, массы тела, устранение клубочковой гиперфльтрации, увеличение экскреции натрия, торможение синтеза фиброгенных факторов роста [83]. В эксперименте продемонстрировано нефропротективное действие инкретинов – арГПП-1 и иДПП-4 путем оказания

гликемических и негликемических эффектов – уменьшение гломерулосклероза, интерстициального фиброза, повреждения подоцитов и АУ [82].

Таким образом, современные эпидемиологические исследования выявили гетерогенность поражения почек при СД. В дополнение к классическому альбуминурическому фенотипу описан новый, не зависящий от АУ, – «нормоальбуминурическая (неальбуминурическая)» ХБП, что свидетельствует о том, что прогрессирование почечной недостаточности может происходить двумя различными путями – с АУ и неальбуминурическим. Некоторые новые почечные биомаркеры связаны со снижением СКФ независимо от АУ, что, возможно, улучшит прогнозирование почечной недостаточности [267].

Однако варианты развития (альбуминурический и неальбуминурический фенотипы) ХБП при СД 2 типа недостаточно изучены при коморбидной патологии, в частности при сочетании двух самых распространенных заболеваний эндокринной системы – СД 2 типа и патологии ЩЖ.

1.6. Кардиоренальные взаимоотношения при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом

1.6.1. Патология сердечно-сосудистой системы при СД 2 типа

Среди причин смерти пациентов с СД сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают 1 место, составляя 38,6% при СД 1 типа и 50,9% при СД 2 типа по данным Федерального регистра Российской Федерации (Рисунок 10) [132].

Кроме общих для популяции факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений (АГ, дислипидемия, возраст, курение, ожирение, наследственность, гиподинамия) выделяют специфические для СД факторы риска: гипергликемия, длительность СД, ИР [104, 311, 456, 505]. При СД 1 типа риск сердечно-сосудистых осложнений связан главным образом с концентрацией глюкозы крови – с показателем HbA1c, длительностью СД (т.е. длительностью гипергликемии). С увеличением продолжительности СД увеличивается роль ДН как фактора риска

атеросклеротических сосудистых поражений при СД 1 типа. АУ, протеинурия и клинически выраженная ДН ассоциированы с риском смерти от сердечно–сосудистых осложнений при СД 1 типа [104].

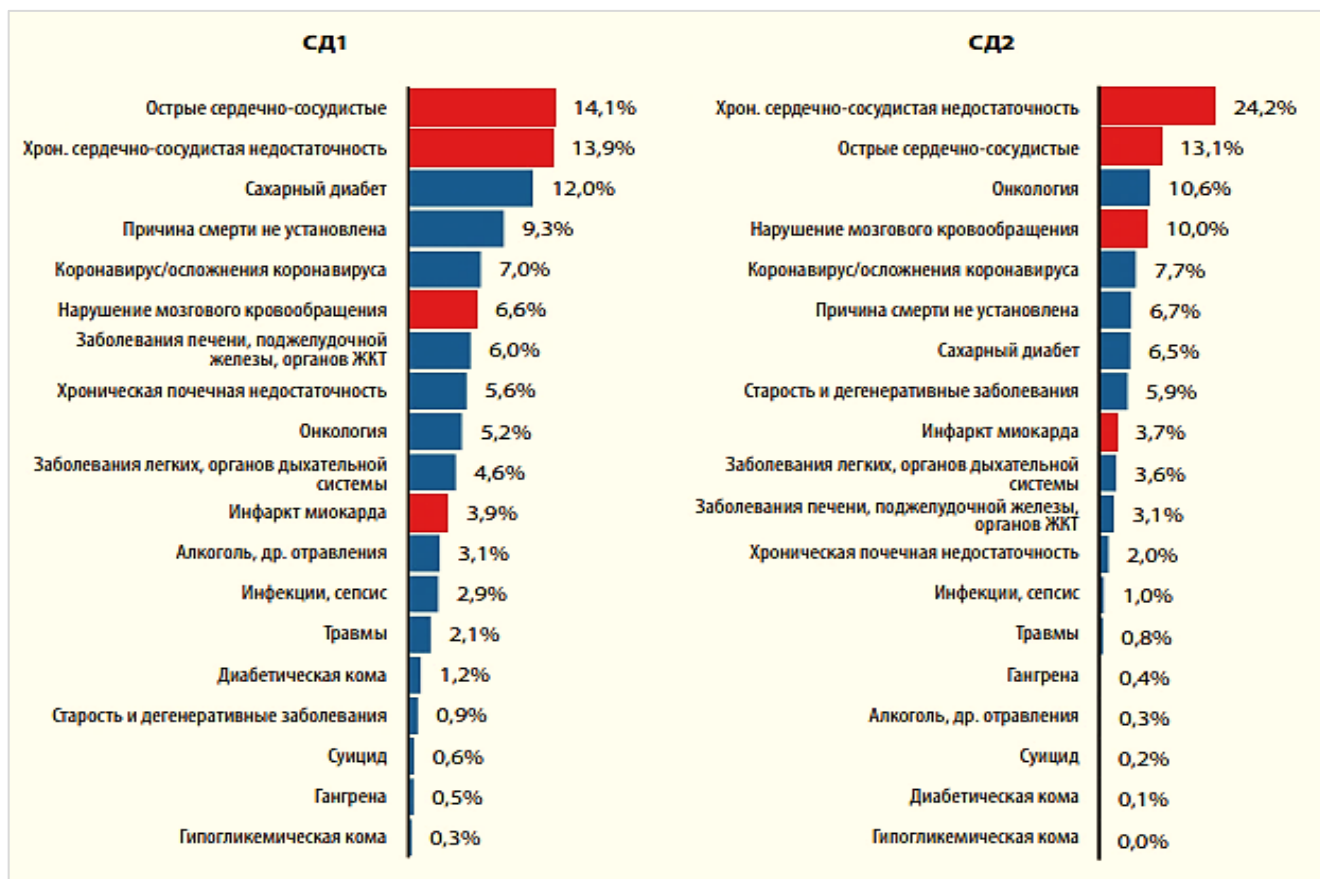


Рисунок 10 – Структура смертности пациентов с СД 1 и 2 типа (по непосредственной причине смерти) по данным Федерального регистра пациентов с СД, 2022 г. [132]

У пациентов с СД 2 типа факторы риска ИБС в основном аналогичны традиционным факторам в общей популяции, но встречаются в 1,4–4,1 раза чаще, чем у лиц без СД [85, 316]. Как и при СД 1 типа важна роль гипергликемии (в большей степени постпрандиальной), а также дислипидемии и ИР с гиперинсулинемией. Гипергликемия как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа оказывает влияние на формирование атерогенеза в сосудах путем нарушения функции эндотелия и усиления окислительного стресса. При увеличении HbA1c на 1% риск развития ССЗ возрастает на 10%. Одним из механизмов влияния ИР на

развитие атеросклероза является воздействие на процессы свертывания крови: увеличивается агрегация тромбоцитов, повышается концентрация прокоагулянтов, включая фибриноген, PAI-1 и другие [104]. Ряд исследований продемонстрировали связь ИР с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) при СД 2 типа [353].

Сердечная недостаточность у пациентов с СД 2 типа в возрасте до 65 лет развивается в 4 раза чаще у мужчин и в 8 раз чаще у женщин, чем в общей популяции (данные Фремингемского исследования) [85, 316]. Большой вклад в развитие сердечной недостаточности при СД вносит диабетическая кардиомиопатия (ДКМП), которая характеризуется структурными изменениями сердца, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ. Ее распространенность по разным литературным данным составляет 16,9–18,7% [507]. К механизмам, способствующим развитию ДКМП, относят метаболические изменения, индуцированные гипергликемией, фиброз миокарда, микроангиопатию, кардиоваскулярную форму автономной (вегетативной) нейропатии, ИР [312].

Первым доклиническим признаком нарушения функции сердца при ДКМП считается диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) [270]. Выявлена корреляция эхокардиографических признаков ДДЛЖ с показателями АД, АУ, наличием микроваскулярных осложнений, длительностью СД [52].

Гипергликемия при СД оказывает негативное влияние на проводящую систему сердца. Было показано, что СД является независимым фактором риска фибрилляции предсердий (ФП) [3, 458]. По данным метаанализа риск ФП при СД на 40% выше, чем у лиц без СД [387], по данным С.Ж. Ostgren et al. ФП встречается в 3 раза чаще при СД и сопутствующей АГ [215]. В эксперименте показано, что гипергликемия посредством усиления оксидативного стресса и увеличения количества продуктов избыточного гликирования стимулирует развитие фиброза, инициирующего ФП [216, 556].

Развитию ФП может способствовать не только наличие хронической гипергликемии, но и повышение вариабельности гликемии [328], а также

нарушение электролитного и кислотно–щелочного баланса при кетоацидозе [516]. Наличие кардиоваскулярной формы автономной (вегетативной) нейропатии с доминированием симпатического отдела нервной системы также повышает частоту развития ФП [350]. Показано, что при СД имеет место ремоделирование проводящей системы сердца, укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий и замедление внутрисердечной проводимости [197]. Гипогликемия также может являться провоцирующим фактором развития нарушений ритма [446, 453, 455].

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме сочетанного атеросклеротического поражения сосудов при СД. Атеросклероз коронарных артерий часто сочетается с поражением брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, почечных артерий [120, 146], чаще диагностируется многососудистое поражение коронарных артерий. Выявлена ассоциация мультифокального атеросклероза (МФА) и многососудистого поражения коронарных артерий с длительностью СД и уровнем АУ [198].

Анализ данных международного проспективного обсервационного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) показал, что наличие СД и МФА ассоциировано со значительно более высоким риском развития конечной комбинированной точки (ОШ=1,44 и 1,99, соответственно) [247]. По данным отечественных ученых МФА диагностировался у пациентов с ИБС значительно чаще при СД 2 типа – в 46% случаев, без СД – в 33%. При проведении многофакторного анализа ассоциацию с формированием МФА продемонстрировали следующие показатели: толщина КИМ ОСА, наличие ОНМК, ИМ в анамнезе, СД 2 типа [36], снижение функции почек, курение, повышение уровня фибриногена [121]. При обследовании пациентов с подтвержденным коронароангиосклерозом пациенты с СД 2 типа чаще имели атеросклероз 2-х, 3-х и 4-х сосудистых бассейнов. В группе СД и МФА отмечалось значимое повышение уровня СРБ, фибриногена, РАІ-1 и снижение СКФ по сравнению с исследуемыми, имеющими поражение одного сосудистого бассейна [121]. Выявлены гендерные различия: у женщин чаще выявляли

сочетанное поражение коронарных и каротидных артерий (16,6%) и трехсосудистое поражение коронарных артерий, у мужчин – сочетание стеноза коронарных артерий и артерий нижних конечностей (12,6%) [40].

1.6.2. Механизмы влияния гипотиреоза на формирование патологии сердечно-сосудистой системы

Частично патогенетические механизмы воздействия тиреоидных гормонов на ССС были рассмотрены выше, как преренальные гемодинамические факторы формирования патологии почек при ПГ. Установлено, что Т3 и Т4 оказывают влияние на миокард: участвуют в экспрессии генов, контролирующих процессы деполяризации мембран, сокращение миоцитов, концентрацию внутриклеточного кальция, а также в функционировании адренергических путей [69]. Т3 прямо воздействует на периферическую циркуляцию – на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, вызывая вазодилатацию [477].

В настоящее время известно, что миокард и эндотелий сосудов имеют рецепторы к гормонам ЩЖ [529]. Основные механизмы влияния гипотиреоза на ССС представлены на Рисунке 11.

Большинство авторов относят манифестный ИСГ к факторам риска ССЗ, при этом сердечно-сосудистый риск ассоциирован с увеличением степени тяжести гипотиреоза [504]. Показано, что снижение функциональной активности ЩЖ способствует индукции и прогрессированию процессов, лежащих в основе атерогенеза и развития ИБС [145].

Так, при обследовании 786 пациентов с ИБС, не имеющих в анамнезе патологии ЩЖ, у 74-х человек (9,4%) выявлено повышение уровня ТТГ более 4 мкМЕ/мл (15,8% женщин и 6,3% мужчин), что превышает общепопуляционные значения. На основании полученных данных авторы сделали вывод о целесообразности скринингового определения уровня ТТГ у всех пациентов с ИБС [156].

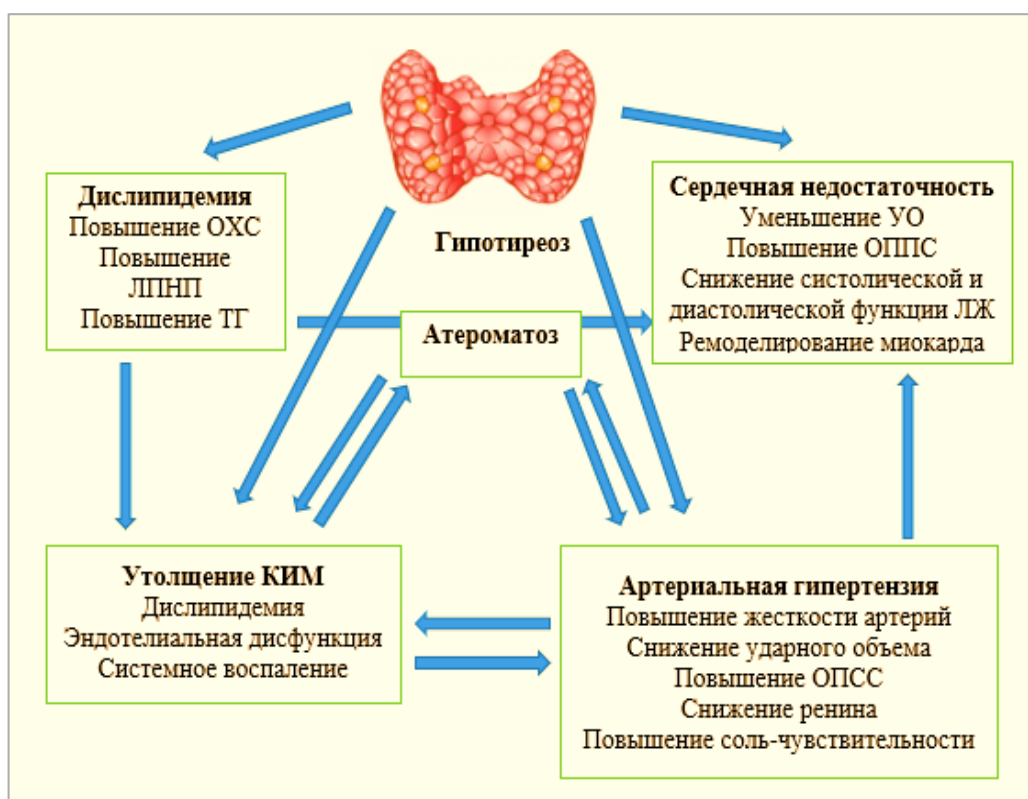


Рисунок 11 – Основные механизмы влияния гипотиреоза на сердечно–сосудистую систему (по Stamatouli A., 2019) [478]

Примечание – УО – ударный объем

По данным работ отмечается, что пациенты с некомпенсированным манифестным гипотиреозом имеют повышенный риск ХСН [156, 512].

Данные о частоте развития ИМ при гипотиреозе достаточно противоречивы. Не выявлено значимых различий в частоте ИМ среди лиц с гипо- и эутиреозом, что объясняется снижением потребности миокарда в кислороде при гипофункции ЩЖ [60, 512].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния субклинической дисфункции ЩЖ на состояние ССС, но результаты исследований не всегда однозначны. По данным метаанализа СГ повышал риск развития ИБС [484], был ассоциирован с риском сердечно–сосудистой смертности и смерти от всех причин [488]. В исследовании S.M. Seo et al. повышенный уровень ТТГ также был связан со значительно более высокой смертностью от всех причин (26,0% против 11,7%, $p < 0,0001$) и сердечной смертностью (9,2% против 4,6%,

$p=0,014$). Пациенты с гипотиреозом имели более высокую частоту ФП, ОНМК в анамнезе и почечной дисфункции [532].

Заместительная терапия левотироксином у пациентов с ИБС пожилого возраста улучшала клиническое течение заболевания, показатели липидного профиля и электрокардиографические проявления ишемии миокарда [20].

Результаты проспективного исследования HUNT (the HUNT Study, Norway) с участием 26 707 человек показали связь высоконормального уровня ТТГ и СГ с риском смерти от острых ССЗ у женщин [523]. В исследовании Н. Vargas-Uricoechea et al. СГ увеличивал риск развития ИБС и смертности от ИБС, но не общей смертности [546]. При обследовании 2730 мужчин и женщин в возрасте от 70 до 79 лет СГ с уровнем ТТГ более 7,0 мкМЕ/мл был связан с повышенным риском развития ХСН [485] и смерти от ХСН [518], но не с другими ССЗ (ИБС, инсультом, атеросклерозом периферических артерий). Была выявлена положительная корреляция уровня ТТГ с функциональным классом ХСН [518]. У пациентов с ХБП наличие СГ было связано с повышением риска сердечно-сосудистых событий [522].

В ряде работ описано утолщение КИМ ОСА при манифестном и СГ [444]. Так, авторы метаанализа 8 исследований пришли к выводу о наличии ассоциации СГ с увеличением толщины КИМ ОСА, что может быть связано с дислипидемией и АГ. При этом полученные результаты были статистически значимы для лиц с уровнем ТТГ более 10 мкМЕ/мл [234]. Лечение левотироксином способствовало уменьшению толщины КИМ, а также улучшению показателей липидного спектра [287].

По данным УЗДГ БЦА у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и гипотиреозом увеличение толщины КИМ ОСА более 1 мм регистрировалось в 19% случаев, гемодинамически незначимый и гемодинамически значимый стеноз позвоночных артерий – в 29 и 8%, соответственно, внутренних сонных артерий – в 5% наблюдений [14].

Наряду с традиционными факторами (курение, СД, АГ, дислипидемия, ожирение и МС) [193], гипотиреоз также относят к факторам риска атеросклероза

периферических артерий [396]. При сравнительном анализе уровень ТТГ в группе женщин с периферическим атеросклерозом составил 3,7 мкМЕ/мл (более 4,0 мкМЕ/мл – у 19%), в контроле – 1,6 мкМЕ/мл (более 4,0 мкМЕ/мл – у 3,3%) [228]. Лечение левотироксином в течение 1 года приводило к улучшению показателей липидного спектра и замедлению прогрессирования атеросклероза в разных сосудистых бассейнах у 80% пациенток в сравнении с эутиреоидной группой (57%), $p < 0,05$ [228]. Однако, в исследовании М.А. Mazzeffi et al. положительная связь между гипотиреозом и атеросклерозом АНК обнаружена только у мужчин (ОШ=2,65; 95% ДИ 1,19–5,89) [336], а результаты работы Т. Ittermann et al. не выявили значимой связи концентрации ТТГ с лодыжечно-плечевым индексом [466].

Характерное для гипотиреоза повышение ОПСС оказывает свое негативное влияние на артериальную жесткость [195, 196, 388]. Уже на стадии СГ выявлено повышение жесткости сосудов, которое проявлялось увеличением скорости пульсовой волны [236] и индекса прироста давления в аорте [261]. Показано улучшение характеристик сосудистой ригидности при назначении терапии левотироксином [261], что свидетельствует о возможной обратимости этого патологического процесса при нормализации тиреоидного статуса [43].

При обследовании женщин с диагнозом АИТ в стадии СГ Т.А. Некрасовой с соавт. было показано, что показатель ТТГ 4,4–5,85 мкМЕ/мл прогнозировал развитие диастолической дисфункции правого и левого желудочка, дислипидемии, анемии, ожирения с высокой чувствительностью и специфичностью. В целом авторы сделали вывод, что уровень ТТГ $\geq 5,25$ мкМЕ/мл может быть использован как предиктор развития ассоциированных с СГ нарушений ССС [26].

Однако в исследовании А. Frey et al. при наблюдении за пациентами с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (40% и менее) в течение 3-х лет не было выявлено связи СГ с повышением риска смерти [436]. Данные метаанализа, проведенного S. Zhang et al., показали, что гипотиреоз не

был связан с риском развития MACE (Major Adverse Cardiac Events – основных неблагоприятных сердечных событий), смертности от всех причин, сердечной смерти и инсульта; однако обнаружена ассоциация между гипотиреозом и риском развития ДР и ХБП [334].

При проведении электрокардиографии (ЭКГ) при гипофункции ЩЖ часто выявляется брадикардия, сниженный вольтаж зубцов, инверсия зубца Т, может наблюдаться удлинение интервала QT, что связано с увеличением продолжительности потенциала действия [15].

По данным *суточного мониторинга ЭКГ* при обследовании пациентов с первичным манифестным и СГ отмечается уменьшение ЧСС, нарушение циркадного ритма, удлинение интервала QT, замедление AV проводимости (в основном AV блокада 1 степени), увеличение количества наджелудочковых экстрасистол [15]. У пациентов с ИБС в сочетании с СГ выявлено значимое повышение количества эпизодов болевой и безболевой ишемии со снижением сегмента ST и увеличение продолжительности эпизодов в сравнении с лицами с нормальной функцией ЩЖ [155].

Результаты исследования влияния дисфункции ЩЖ на развитие нарушений ритма неоднозначны. Известно, что самым частым видом аритмии при гипотиреозе является синусовая брадикардия (выявляется у 30–60%). Ее развитию способствует снижение чувствительности β_1 -адренорецепторов синусового узла к действию катехоламинов. Однако у 10% пациентов с гипотиреозом выявляют тахисистолические формы аритмий. Причинами синусовой тахикардии может являться сопутствующая ИБС и передозировка левотироксина. Возникновение желудочковых тахиаритмий при гипотиреозе также может быть связано с удлинением интервала QT на ЭКГ, формированием синдрома ночного апноэ, для которого характерна пароксизмальная эктопическая активность желудочков [142]. Кроме того, при гипотиреозе длительно существующие нарушения обмена приводят к развитию миокардиодистрофического кардиосклероза. При этом развивается локальный фиброз отдельных участков миокарда, что приводит к формированию автономных очагов генерации возбуждения. При гипотиреоидной

кардиомиопатии выявлено повышение частоты эпизодов нарушений ритма в ночные часы [168]. По данным метаанализа, проведенного S. Marrakchi et al., некомпенсированный тиреотоксикоз (как манифестный, так и субклинический) был ассоциирован с развитием предсердных аритмий, а гипотиреоз – с желудочковыми аритмиями [194].

Несмотря на наличие факторов риска развития ФП у пациентов с гипопункцией ЩЖ, в настоящее время нет убедительных данных о влиянии гипотиреоза на развитие ФП [32, 531]. Описаны отдельные случаи развития ФП при гипотиреозе в эксперименте и клинических наблюдениях [186, 452]. S.B. Wei et al. показали повышение частоты рецидивов ФП после катетерной аблации у пациентов как с низким (ОШ=1,6, 95%ДИ 1,26–2,03, $p<0,01$), так и повышенным уровнем св. Т3 (ОШ=1,47, 95%ДИ 1,16–1,87, $p<0,01$) [543]. Однако результаты анализа Фремингемского исследования не показали значимой связи между гипотиреозом и 10-летним риском возникновения ФП [444]. По данным A.R. Carrola et al. у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом не выявлено повышения частоты ФП [531]. Более того, по данным Danish registry, гипотиреоз был связан даже с пониженной частотой ФП по сравнению с эутиреоидной контрольной группой [513]. Однако, в результате проводимой в течение 6 месяцев терапии левотироксином M. Kryszicki et al. отметили уменьшение частоты суправентрикулярных и желудочковых аритмий [286].

При *Эхо-КГ* у пациентов с гипотиреозом часто выявляется увеличение размера левого предсердия, ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) [15], в особенности при сочетании с АГ [21]. Утолщение стенок миокарда ЛЖ связывают с наличием дистрофических изменений и отека сердечной мышцы, а увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ – с утолщением МЖП и задней стенки ЛЖ, а также с повышенным синтезом коллагена и аккумуляцией гликозаминогликанов [15].

Для манифестного и СГ характерно формирование систолической дисфункции миокарда ЛЖ и ДДЛЖ [145, 282] [100]. При СГ выявлено снижение ФВ ЛЖ на 15,4%, при манифестном гипотиреозе – на 25,2% в сравнении с

группой эутиреоза ($p < 0,0001$). Показатель ФВ ЛЖ отрицательно коррелировал с уровнем ТТГ при манифестном гипотиреозе ($r = -0,5700$, $p = 0,009$) [15].

При манифестном и СГ отмечается увеличение времени изоволюмического расслабления (isovolumic relaxation time – IVRT) ЛЖ и снижение скорости наполнения ЛЖ, что свидетельствует о нарушении диастолической функции [289]. По данным Е.Б. Кравец с соавт. увеличение IVRT выявлено у 7,4% пациентов при СГ, и у 25% – при манифестном гипотиреозе, отмечено преимущественное развитие гипертрофии ЛЖ эксцентрического типа [172].

Механизм развития диастолической дисфункции при гипотиреозе связывают со снижением экспрессии кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, что приводит к снижению обратного захвата кальция во время диастолы и, как следствие этого, к нарушению процесса релаксации миокарда [154].

В результате проводимой терапии левотироксином отмечается улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ [286], уменьшение ГЛЖ [34], повышение индекса аугментации [487], снижение уровня СРБ [261]. Так, компенсация тиреоидного статуса на фоне приема левотироксина в течение 3-х месяцев (при снижении ТТГ с 18,6 до 2,6 мкМЕ/мл) у пациентов с ПГ сопровождалась значимым уменьшением толщины МЖП (с 1,34 до 1,23 см), ЗСЛЖ (с 1,16 до 1,1 см), ММЛЖ (с 192,4 до 171,4 г), уменьшением толщины стенок аорты (с 5,26 до 4,53 мм) с улучшением ее эластических свойств (увеличением коэффициента податливости аорты с 2,26 до 5,26 мм²/мм рт.ст., снижением скорости распространения пульсовой волны с 12,8 до 8,42 м/с). ФВ ЛЖ увеличилась с 58,9 до 60,4%, доля лиц с ДДЛЖ уменьшилась на 21,5%, правого – на 57,1%. Также выявлено улучшение сосудодвигательной функции эндотелия – отмечен прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с 2,91 до 9,13% [34]. Положительная динамика (в частности улучшение диастолической функции желудочков, повышение эластичности аорты, уменьшение ГЛЖ) объясняется уменьшением объема внеклеточной жидкости и отека сосудистой стенки в результате снижения гидрофильности

тканей с уменьшением аккумуляции мукополисахаридов и гликозаминогликанов при компенсации тиреоидного статуса [67].

1.6.3. Кардиоренальный синдром при СД 2 типа и гипотиреозе

В последние годы большое внимание уделяется изучению взаимного влияния сердечно-сосудистой патологии и ХБП, в том числе при СД, говорят даже о проблеме «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности, поскольку у большого количества пациентов одновременно имеются проявления этих двух клинических состояний, что привело к широкому распространению понятия «кардиоренальный» синдром (или «ренокардиальный» синдром) (КРС) [123, 230].

Сниженная функция почек является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности: продемонстрировано значение ХБП при СД для развития ИМ, инсульта, атеросклероза периферических артерий, в том числе, с ампутацией нижних конечностей [104]. С другой стороны, у пациентов с ХСН, по данным различных исследований, распространенность ХБП составляет 25–60% [233].

По данным отечественных авторов развитие КРС имеет место чаще при СД 2 типа в сравнении с СД 1 типа. Так, по данным С.А. Мартынова, КРС в 3 раза чаще выявлялся у пациентов с СД 2 типа (более 50%), при СД 1 типа – у 17,5% ($p=0,00004$) [89].

В настоящее время «патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого органа определяются понятием «кардиоренальный синдром», в структуре которого выделяют 5 типов [92].

Тип 1 и тип 2 – это острый кардиоренальный и острый ренокардиальный синдромы (развитие острого повреждения почек при острых сердечно-

сосудистых состояниях и, соответственно, острой сердечно-сосудистой патологии на фоне острой патологии почек).

Тип 3 – хронический КРС (развитие ХБП при хронической ХСН).

Тип 4 – хронический ренокардиальный синдром – развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, кальциноза структур сердца, сердечно-сосудистых событий, систолической и ДДЛЖ у пациентов с ХБП.

Тип 5 – вторичный КРС, развивающийся при системных заболеваниях – СД, ревматических заболеваниях, амилоидозе, сепсисе, которые одновременно поражают сердце и почки [123, 232].

Некоторые авторы говорят о концепции сердечно-сосудистого, кардио-церебрального и почечного континуума (Рисунок 12). Другие исследователи считают, что КРС представляет собой звено кардиоренально-церебрально-метаболической оси [123], и выделяют кардиоренометаболический синдром [239].

Эпидемиологические исследования показали, что уже умеренно сниженная функция почек является независимым фактором риска сердечной недостаточности. Нарушение функции почек независимо связано с повышенным риском смерти, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ. Так, риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации у пациентов с ХСН при СКФ 45–60 мл/мин/1,73м² был в 1,54 раза выше в сравнении с СКФ более 60 мл/мин/1,73м², при СКФ менее 45 мл/мин/1,73м² – в 1,86 раза; смерти от всех причин – в 1,5 и 1,9 раза выше, соответственно [448].

По данным E.İ. Ekinçi et al. пациенты с СКФ менее 45 мл/мин/1,73м² имели значимо большую частоту ИБС (76,4%), ИМ (60,1%), инсульта (14,1%), госпитализаций по поводу ХСН (82,3%), ФП (40,1%), а также СД 2 типа (26,5%) [448].

Около 1/3 пациентов, получающих диализ, страдает ХСН [184], распространенность которой оценивают в 1–2% в индустриальных странах в общей популяции, 6–10% – среди лиц в возрасте более 65 лет без ХБП и 40–54% – в возрасте старше 65 лет с ХБП [241]. Потребность в гемодиализе увеличивает

риск сердечно-сосудистой смертности в 10–30 раз. По данным популяционных исследований, смертность от ИМ составляет 2% у лиц с сохранной функцией почек, 6% – с легкой, 14% – с умеренной и 30% – с терминальной почечной недостаточностью [397].

ДН и ХБП являются предикторами ИБС как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа. У пациентов с СД при развитии ДН отмечается прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, обусловленное наличием дополнительных факторов риска – АУ, системного воспаления, автономной нейропатии, анемии, оксидативного стресса, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D [70].

При снижении фильтрационной функции почек развивается гиперволемиа вследствие задержки натрия и воды, АГ, повышается нагрузка давлением на ЛЖ с развитием ГЛЖ, происходит накопление мочевой кислоты, недоокисленных катехоламинов [122, 231], уремических факторов риска развития ССЗ (Рисунок 12). У пациентов с КРС, имеющих ИБС и ХСН в сочетании с ХБП, отмечен более длительный анамнез АГ, значимо чаще регистрировался СД 2 типа и более высокие показатели глюкозы плазмы натощак, а также ИММЛЖ – 124,48 г/м² против 117,15 г/м² (p=0,0043) у пациентов без ХБП [78].

Основная причиной развития анемии при ХБП – дефицит продукции эритропоэтина склерозированными почками. Кроме того, формирование вторичного гиперпаратиреоза при ХБП сопровождается фиброзом костного мозга с развитием анемии, а повышение паратгормона может рассматриваться в качестве предиктора снижения уровня Hb [420].

При анемии развивается гипоксия тканей и органов, что ведет к компенсаторной вазодилатации, с ответной активацией симпатической нервной системы, вазоконстрикцией почечных сосудов, снижением почечной перфузии и СКФ. Ишемия почечной ткани вызывает активацию РАС и АДГ, задержку натрия и воды, увеличение ОЦК, дилатацию ЛЖ с поражением ткани миокарда, активацию системного воспаления с образованием провоспалительных цитокинов [231].

По результатам исследования NHANES III у пациентов с СД анемия выявлялась у 3,8%, у лиц без СД – у 1,8%. При этом у обследованных с СД с СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² частота анемии составила 1,8%, а при снижении функции почек (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²) – 44% [211]. Присоединение анемии к КРС значительно утяжеляет его течение, ухудшает прогноз, повышает смертность. Некоторые специалисты в области изучения кардиоренальных взаимоотношений предлагают к использованию термин «кардиоренальный анемический синдром» [189].

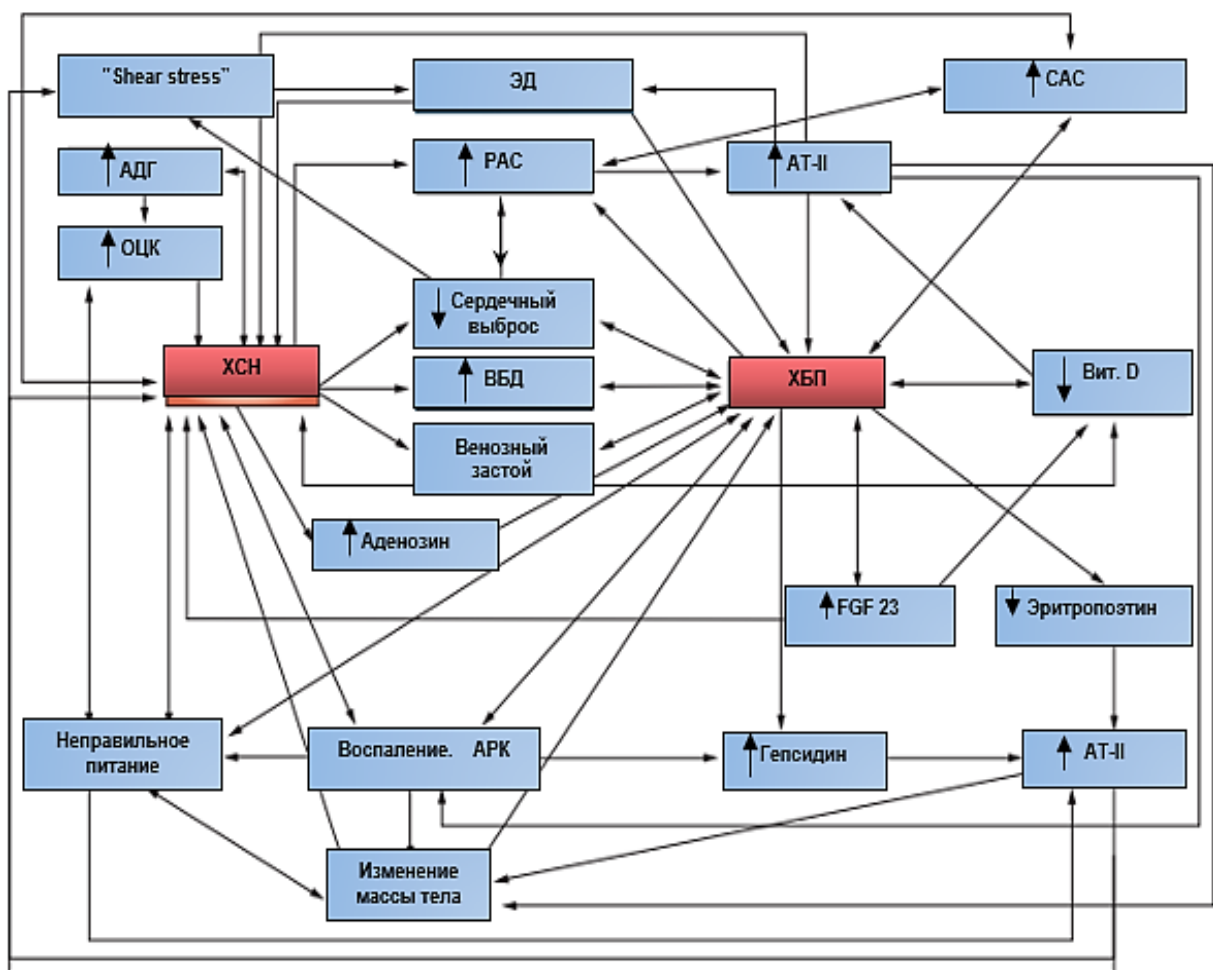


Рисунок 12 – Патофизиологические связи при кардиоренальном (ренокардиальном) синдроме (по Natamizadeh P., 2013) [233]

Примечание – АДГ – антидиуретический гормон; FGF23 – фактор роста фибробластов 23; ВБД – внутрибрюшное давление; АРК – активные радикалы кислорода; САС – симпатoadреналовая система; ОЦК – объем циркулирующей крови

1.7. Маркеры ранней диагностики ХБП и кардиоренального синдрома при СД 2 типа и гипофункции щитовидной железы

Ранняя диагностика ХБП является одной из важнейших задач при ведении пациентов с СД. Национальные и зарубежные экспертные группы рекомендуют в качестве обязательных тестов для диагностики ХБП при СД определение экскреции альбумина с мочой и расчет СКФ. Ограничение диагностического значения АУ обусловлено ее вариабельностью, зависимостью от питания, физических нагрузок, лихорадки, кетоацидоза, наличия инфекции мочевыводящих путей [166]. При определении СКФ по уровню креатинина могут иметь место отклонения, причинами которых являются: нестандартные размеры тела, высокобелковая диета, употребление креатин–содержащих пищевых добавок, изменения мышечной ткани, прием лекарственных препаратов (циметидин, фенофибрат) и другие [2, 367].

В настоящее время активно ведется поиск ранних доклинических маркеров структурных и функциональных изменений в почках. В качестве таких маркеров наряду с традиционными методами ранней диагностики ХБП предлагается определение плазменной концентрации или экскреции N-ацетил-D-глюкозамидазы (NAG), ретинол-связывающего белка, β -2 микроглобулина, специфических клеток (макрофагов, подоцитов и др.), подокаликсина, нефрина [133], коллагена IV типа, факторов роста (в том числе VEGF), цитокинов [165]. Наряду с креатинином предлагаются и новые маркеры для определения СКФ, например, цистатин С.

1.7.1. Цистатин С как маркер ХБП

Цистатин С – низкомолекулярный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он свободно проходит через гломерулярный фильтр, метаболизируется в почках, не секретруется проксимальными почечными канальцами. Продуцируется всеми

клетками организма, содержащими ядра, значительная часть образуется адипоцитами подкожной и висцеральной жировой ткани. Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови наблюдается при снижении фильтрационной функции почек, а увеличение его мочевой экскреции свидетельствует о дисфункции клеток проксимальных канальцев [159]. Цистатин С как маркер функции почек способен диагностировать самые ранние изменения СКФ – гиперфильтрацию (в том числе при артериальной гипертензии) и ранние стадии гипофильтрации [16], отслеживать быстрые изменения СКФ при острой почечной патологии, точно оценивать ренальные функции у педиатрических и гериатрических пациентов [269], прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения ренальной дисфункции.

По данным метаанализа, цистатин С дает более точное измерение СКФ, чем креатинин: коэффициент корреляции концентрации цистатина С с реально измеренными значениями СКФ составил 0,92 против 0,74 для креатинина [266]. Эксперты KDIGO рекомендуют исследовать уровень цистатина С в крови с расчетом СКФ по СКD-EPI-cys у пациентов с показателем СКФ по креатинину 45–59 мл/мин/1,73 м², не имеющих других признаков почечного повреждения [134].

В исследовании NHANES III продемонстрировано возрастание уровня цистатина С параллельно увеличению возраста и массы тела исследуемых [468]. Как указывалось выше, значительная часть цистатина С синтезируется адипоцитами подкожной и висцеральной жировой ткани. Согласно литературным данным, наличие ожирения ассоциируется со значительным повышением продукции цистатина адипоцитами [429].

1.7.2. Цистатин С как маркер кардиоренального синдрома

В литературе отмечается, что цистатин С является также и маркером КРС, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, фактором атерогенеза и сердечно-сосудистого риска [22].

Получены убедительные данные, что с повышением концентрации цистатина С возрастает частота ССЗ, стенокардии, ИМ, инсульта, АГ [256, 271, 493], риска смерти и смерти от СС причин, в том числе у лиц с нормальной функцией почек [422, 552].

Уровень цистатина С коррелирует с показателями ГЛЖ, систолической и ДДЛЖ, ХСН [95], наличием АГ [158]. СКФ, рассчитанная по уровню цистатина С (СКФ-cys), сильнее связана с биомаркерами ССЗ, чем СКФ-creat [514].

Среди не зависящих от снижения функции почек возможных механизмов влияния цистатина С на структурно–функциональные изменения в сердце в настоящее время рассматриваются следующие: опосредованное влияние на ремоделирование миокарда при наличии АГ – развитие концентрической гипертрофии миокарда [147]; системное воспаление, ассоциированное с сердечно–сосудистым риском – высокая концентрации цистатина С ассоциирована с повышением СРБ и фибриногена при ХБП [257, 324].

Так как цистатин С является ингибитором эластолитических протеаз (лизосомальных катепсинов), которые активируются провоспалительными цитокинами и участвуют в образовании, прогрессировании и разрыве атеросклеротических бляшек, соответственно, его концентрация повышается при ССЗ (Рисунок 13) [158, 457, 493].

Выявлено повышение уровня цистатина С при СД 2 типа [534]. В исследовании Beaver Dam Eye после учета возраста, пола, ИМТ, курения, HbA1c, протеинурии, ХБП, АГ уровень цистатина С в сыворотке крови был связан с заболеваемостью СД 2 типа (ОШ=2,19, 95% ДИ 1,02–4,68) [464].

W. Zhao et al. выявили связь между концентрацией цистатина С в сыворотке крови и гестационным СД (ОШ=14,269; 95% ДИ 4,977–40,908, $p<0,01$), и показали, что с повышением уровня цистатина С наблюдается тенденция к увеличению уровня НОМА-IR. Возможным механизмом повышения цистатина С при СД 2 типа авторы считают гипергомоцистеинемию, связанную с ИР [445]. Выявлено повышение цистатина С при МС и его взаимосвязь с компонентами и

составляющими МС (ИМТ, дислипидемией, уровнем фибриногена, гомоцистеина, СРБ, мочевой кислоты) [199, 206, 255, 351].

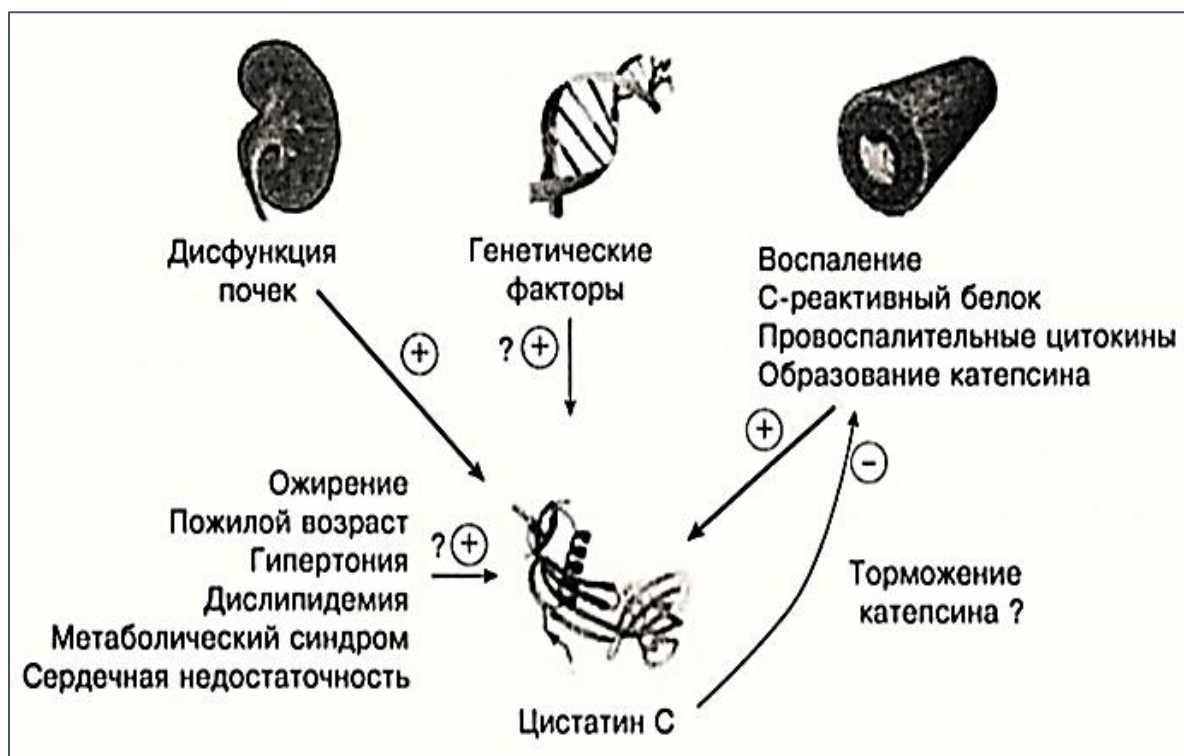


Рисунок 13 – Механизмы повышения цистатина С (Таглиери N., 2009) [493].

Получены данные, что уровень *цистатина С* изменяется *при нарушении функции ЩЖ*. Так, при тиреотоксикозе отмечено увеличение цистатина С в связи с повышением клеточного метаболизма и его непосредственной гиперпродукцией [124]. Напротив, снижение функции ЩЖ сопровождается уменьшением продукции и, соответственно, концентрации цистатина С. При проведении адекватной терапии метимазолом или левотироксином уровень цистатина С нормализуется [524]. В связи с этим высказываются сомнения о возможности и целесообразности использования цистатина С для определения СКФ у пациентов с гипер- и гипofункцией ЩЖ [290, 305, 370], в том числе СГ [465], что требует дальнейшего изучения.

1.8. Качество жизни пациентов с ХБП, СД 2 типа и гипотиреозом

Качество жизни (КЖ) является комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии [114]. Для количественной оценки КЖ используются общие и специфические опросники, разработанные в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practis (GCP).

Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки КЖ является SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey) [109, 469]. В соответствии с его стандартной формой КЖ оценивают в течение последних 4-х недель. Русскоязычная версия SF-36 валидирована Межнациональным центром исследования КЖ Санкт-Петербурга, также рассчитаны средние популяционные значения шкал SF-36 для жителей г. Москвы и регионов РФ [114].

Согласно опроснику SF-36 анализ КЖ проводится по следующим шкалам:

1. «Физическое функционирование» (ФФ) – показывает степень ограничения физической активности состоянием здоровья человека.
2. «Ролевое физическое функционирование» (РФ) – шкала, которая показывает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности и повседневной деятельности человека.
3. Шкала «Боль» (физическая) (Б) – оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на ограничение физической активности обследуемых.
4. «Общее здоровье» (ОЗ) – оценивает состояние здоровья в настоящий момент.
5. Шкала «Жизнеспособность» (ЖС) – подразумевает оценку жизненной активности.
6. «Социальное функционирование» (СФ) – оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности и отражает степень ее ограничения в связи с ухудшением состояния здоровья.

7. «Рольное эмоциональное функционирование» (РЭ) – показывает, как эмоциональное состояние мешает выполнению работы или обычной повседневной деятельности пациента.

8. «Психическое здоровье» (ПЗ) – характеризует настроение, психологическое благополучие, или наличие депрессии, тревоги в течение последнего месяца.

Шкалы характеризуют физический и психический компонент здоровья. Для всех шкал максимальное (наилучшее) значение равно 100 [114].

По литературным данным прогрессирование ХБП сопровождается снижением показателей физической составляющей КЖ: по шкалам ФФ, ОЗ, РФ и Б. Ухудшение показателей психосоциальной составляющей по мере снижения функции почек отмечается в меньшей степени, в основном на диализной стадии ХБП: при сроке лечения гемодиализом свыше 5–8 лет отмечено снижение показателей КЖ по шкале СФ [72].

При терминальной стадии ХБП по ряду показателей (Б, ОЗ, ФФ, СФ) КЖ было хуже у больных, получающих программный гемодиализ в отличие от пациентов, у которых была выполнена трансплантация почки [73].

При оценке параметров КЖ пациентов с СД 2 типа наибольшее снижение авторы работ отмечают по шкалам РФ и РЭ, а также указывают на корреляцию показателей КЖ с параметрами углеводного и липидного обмена. Была выявлена отрицательная связь ППГ с показателями КЖ по шкалам РЭ ($r = -0,4$), Б ($r = -0,5$), ЖС ($r = -0,4$) и ПЗ ($r = -0,4$), РЭ – с уровнем HbA1c ($r = -0,7$) и ХС ЛПНП ($r = -0,4$); отрицательная корреляционная связь показателя шкалы ЖС с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,4$) [141].

При СД 2 типа на снижение КЖ существенное влияние оказывает коморбидность. Так, при анализе КЖ пациентов с СД и ХБП в публикациях в большей степени показано ухудшение психического компонента здоровья (уже при ХБП С1), а также корреляция параметров КЖ со снижением СКФ [105].

При оценке КЖ пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа в сочетании с ПГ наибольшее снижение отмечено по шкалам РФ и РЭ, а в

сравнении с группой исследуемых с СД 2 типа без патологии ЩЖ – по шкалам ФФ, Ж и ПЗ. При этом на фоне компенсации гипотиреоза (через 12 недель) значительно улучшился параметр ПЗ ($p < 0,05$) и показатели по шкалам ФФ и ОЗ ($p > 0,05$) [57]. Следует отметить, что по данной тематике имеются единичные публикации, что подчеркивает актуальность соответствующих разделов настоящего исследования.

1.9. Принципы лечения ХБП у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипопункцией щитовидной железы

Согласно национальным Клиническим рекомендациям [2] основными принципами лечения ХБП при СД являются: оптимизация гликемического контроля, АД (с обязательным назначением ингибиторов РАС при отсутствии противопоказаний), диетотерапия (ограничение животного белка и соли), коррекция дислипидемии, анемии, минерально–костных нарушений.

1.9.1. Сахароснижающая терапия. Нейропротективный эффект препаратов класса инкретинов

Достижение индивидуального целевого уровня гликемического контроля является наиболее важным аспектом лечения и профилактики прогрессирования ХБП у пациентов с СД, что было убедительно доказано в крупнейших исследованиях (DCCT, UKPDS, ADVANCE). В соответствии с принципами лечения ДН и рекомендациями по персонализации выбора сахароснижающих препаратов для снижения риска прогрессирования ХБП (а также сердечно-сосудистых событий) следует рассмотреть возможность назначения препаратов группы инкретинов или класса инкретинов – агПП-1. Это обусловлено наличием кардио– и нефропротективного эффекта у данных групп препаратов.

Известно, что ген рецептора ГПП-1 экспрессируется во многих органах – поджелудочной железе, головном мозге, а также – в почках, где локализуется в

стенках приносящих и выносящих артериол клубочков [82]. Доказан кардиопротективный эффект группы арГПП-1. По данным метаанализа арГПП-1 показали статистически значимое снижение МАСЕ), смерти от сердечно-сосудистых причин и смерти от любой причины [404].

Нефропротективный эффект препаратов арГПП-1 обусловлен как гликемическими, так и негликемическими (плейотропными) эффектами: уменьшением АУ, уровня провоспалительных цитокинов, маркеров оксидативного стресса. Снижение массы тела также приводит к уменьшению факторов риска почечной дисфункции [11]. Потенциальные механизмы нефропротективного действия арГПП-1 и иДПП-4 представлены на Рисунках 14, 15.

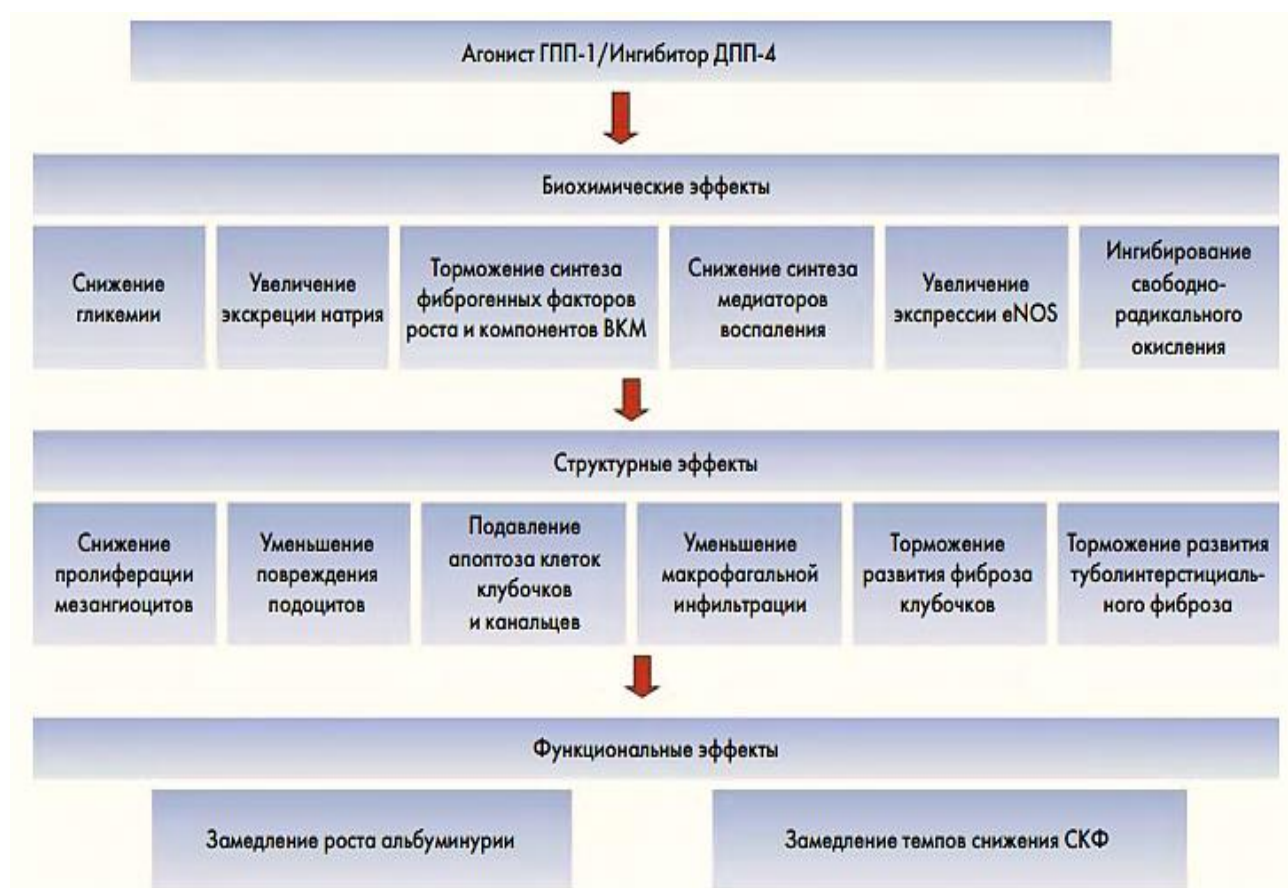


Рисунок 14 – Потенциальные механизмы нефропротективного действия арГПП-1 и иДПП-4 (Корбут И.А., Климонтов В.В., 2016) [82]

Примечание – ВКМ – внеклеточный матрикс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

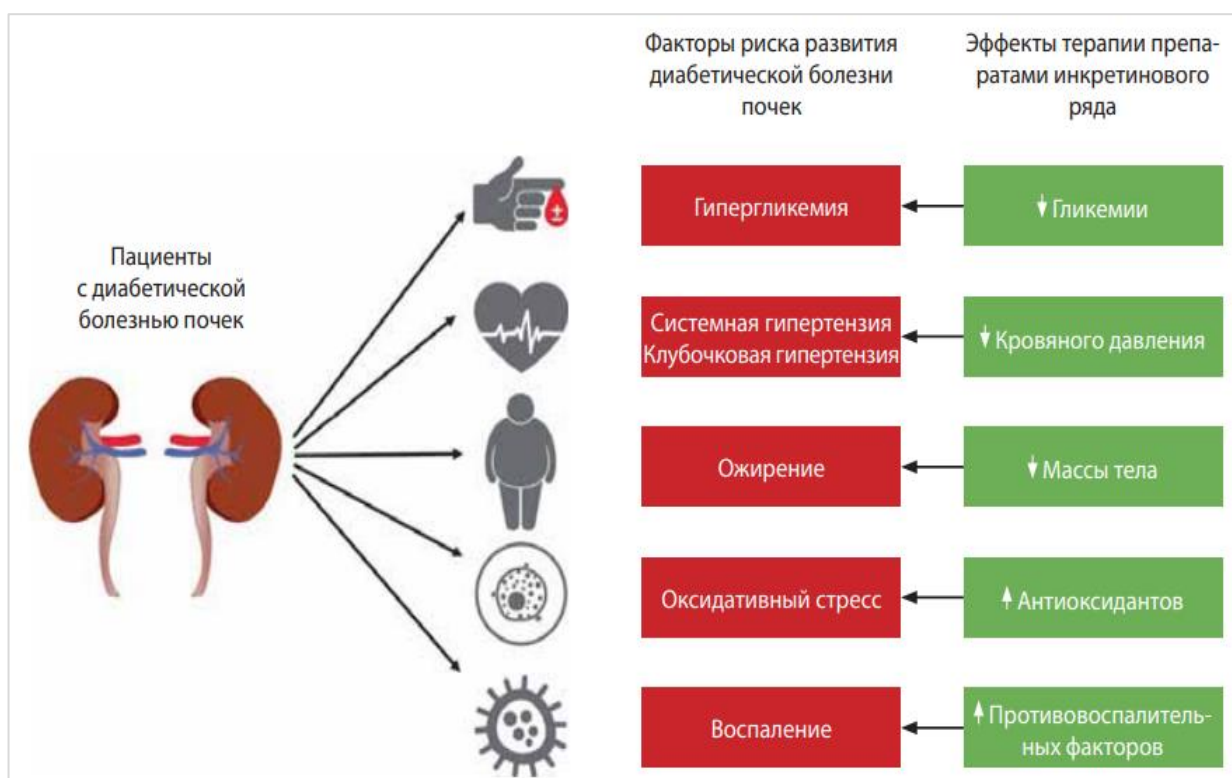


Рисунок 15 – Нефропротективное действие препаратов класса инкретинов (Fioretto P., 2018) [314]

В эксперименте эксенатид уменьшал выраженность гиперфилтрации, протеинурии, гломерулярной гипертрофии и экспансии мезангия клубочков, окислительный стресс [249, 326], экспрессию молекул внутриклеточной адгезии–1 (ICAM-1) и моноцитарного хемотаксического фактора-1 в почках [327].

Лираглутид также показал гипоальбуминурический и антиоксидантный эффекты, влияние на окислительный стресс [325]. В эксперименте на фоне введения лираглутида уменьшалась экспрессия NF-κB, TNFα, IL-6 и увеличивалась экспрессия активной формы эндотелиальной NO-синтазы в почках [377].

Показано, что натрийуретический эффект ГПП-1 связан с ингибированием активности Na⁺/H⁺-антипортера 3 типа (NHE-3) в клетках проксимальных канальцев [235]. Подавление активности NHE-3 сопровождается усилением натрийуреза [235].

При СД выявлено положительное влияние лираглутида на уровень экскреции альбумина и СКФ [339, 415], а также на ЭЗВД [330]. В исследовании

SUSTAIN-6 семаглутид продемонстрировал наряду с кардиопротективным эффектом снижение АУ и частоты ДН в сравнении с плацебо [435].

Механизм влияния препаратов группы *иДПП-4* на углеводный обмен связан с ингибированием фермента ДПП-4, разрушающего инкретины – ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). Результаты метаанализов продемонстрировали глюкозозависимый сахароснижающий эффект препаратов, отсутствие серьезных побочных эффектов и сердечно-сосудистую безопасность [404]. В среднем, по данным исследований, лечение глиптинами приводит к снижению HbA1c на 0,4–1,0% при монотерапии или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), при этом около 40% пациентов достигают целевого значения HbA1c <7% [274, 400].

В настоящее время наряду с показателями гликемии и HbA1c, особое внимание уделяется выраженности колебаний уровня глюкозы крови – *вариабельности* гликемии, которая активизирует свободнорадикальные процессы, ухудшает ЭЗВД, что способствует развитию хронических осложнений СД [441, 471]. В исследованиях *in vitro* показана значительная роль вариабельности гликемии в стимуляции апоптоза тубулоинтерстициальных клеток почек [35]. Доказано, что препараты класса иДПП-4, глюкозозависимо влияя на ПППГ и секрецию глюкагона, а также на аппетит и замедление пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту, уменьшают вариабельность гликемии [35].

При лечении вилдаглиптином средняя амплитуда колебаний гликемии – Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE) была на 20% ниже, чем при использовании глимепирида [273]. В исследовании S. Arnolds et al. при обследовании 3-х групп пациентов с СД 2 типа, получавших в комбинации с гларгином – метформин, эксенатид и ситаглиптин, наименьшие показатели AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой) и MAGE выявлены в группе ситаглиптина, как и частота гипогликемических состояний [319].

В исследовании EXAMINE частота гипогликемии при монотерапии алоглиптином составила 1,5% у пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. При сравнении с глипизидом гипогликемия

отмечалась у 5,4% пациентов, получавших алоглиптин, и 26% при приеме глипизида [280]. Однако, в работе А.С. Аметова с соавт. при проведении анализа вариабельности гликемии, применение комбинации ситаглиптин/метформин в течение 30 дней не приводило к снижению MAGE и стандартного отклонения – Standard Deviation (SD), несмотря на значимое уменьшение показателей HbA1c – с 7,91% до 6,70% ($p=0,00006$), гликемии натощак – с 7,78 до 6,59 ммоль/л ($p=0,01$) и ППГ – с 9,84 до 7,86 ммоль/л ($p=0,01$) [5]. Следует отметить, что в другом исследовании авторов с использованием вилдаглиптина отмечалась тенденция к снижению SD (с 3,46 до 2,40, $p>0,05$) и амплитуды колебаний (с 14,76 до 12,58, $p>0,05$) [7].

В доклинических исследованиях иДПП-4 продемонстрировали как сердечно-сосудистые, так и нефропротективные эффекты, связанные как с гликемическими, так и негликемическими эффектами (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Механизмы нефропротективного действия иДПП-4

(Корбут А.И., 2016) [82]

При исследовании биоптатов почек пациентов с ДН обнаружено повышение экспрессии ДПП-4 на поверхности клеток эпителия и эндотелия в почечных клубочках и проксимальных канальцах [108, 275]. Это способствует реализации ГПП-1-независимых почечных эффектов и ДПП-4.

По результатам экспериментальных исследований ситаглиптин, в сравнении с группой плацебо, на фоне улучшения показателей гликемии и липидного обмена показал снижение мочевины в крови, уменьшение проявлений гломерулосклероза, интерстициального фиброза, гиалиноза клубочков и артериол [268], снижение уровня АУ [332, 473], TNF- α , СРБ, что сопровождалось торможением апоптоза и окислительного стресса [285, 474].

Вилдаглиптин продемонстрировал уменьшение толщины базальной мембраны клубочков, выраженности гломерулосклероза и интерстициального фиброза [63]. Введение алоглиптина в эксперименте приводило к увеличению диуреза и повышению экскреции натрия [399]. Применение линаглиптина наряду с блокированием ДПП-4 и увеличением количества активного ГПП-1 способствовало нормализации показателей оксидативного стресса и белка подоцитов нефрина [278].

В клиническом исследовании CARMELINA в группе приема препарата линаглиптин наблюдалось положительное влияние на АУ (снижение на 14%) [421, 451]. В исследовании M. Cooper et al. было выявлено значимое уменьшение риска прогрессирования АУ и тенденция к уменьшению риска достижения уровня креатинина более 250 мкмоль/л при приеме линаглиптина в сравнении с плацебо [369]. Добавление вилдаглиптина в дозе 50–100 мг/сут. к предшествующей сахароснижающей терапии также способствовало уменьшению АУ и соотношения альбумин/креатинин мочи на 45% [495, 553].

В работе В.К. Байрашевой и А.Ю. Бабенко с соавт. включение вилдаглиптина в состав комбинированной терапии с инсулином привело к статистически значимому снижению ППГ (–5,8%), HbA_{1c} (на 2,9% от исходного), тенденции к снижению глюкозы крови натощак (ГКН), триглицеридов и ОХС, а также к значимому уменьшению частоты гипогликемических состояний на 38%,

снижению НОМА-IR (-8,2%), уровня СРБ (-13%), ДАД (-4,7%). Значимо (-44%, $p=0,00002$) снизилась экскреция коллагена IV типа (маркера клубочковой дисфункции) с мочой, отмечена тенденция к снижению АУ (соотношение альбумин/креатинин мочи снизилось на 7,7%). СКФ, рассчитанная по уровню цистатина С (СКД-ЕРІ-cys), возросла на 8,4% [63]. Доза инсулина была уменьшена на 6,7% ($p=0,0002$). Однако, по результатам наблюдения М. Haidinger et al., различий в СКФ между группами вилдаглиптина и плацебо не выявлено [294].

Алоглиптин, иДПП-4, одобрен к применению во многих странах мира для лечения пациентов с СД 2-го типа, включая США, Европу и Японию. Препарат эффективен в качестве моно- и комбинированной терапии, в том числе у пожилых, при почечной недостаточности и высоком риске сердечно-сосудистых событий [96].

По результатам исследования ENTIRE при приеме *алоглиптина* наблюдалось значимое снижение HbA1c в среднем на 1,1%, при этом 53% обследованных достигли показателя менее 7%. Кроме того, отмечалось снижение ИМТ в среднем на 0,9 кг/м² на моно- и комбинированной терапии с метформинном, а также снижение ОХС у пациентов с длительностью СД менее 10 лет [163]. При переходе с терапии ситаглиптином в дозе 25 мг/сут. на алоглиптин 50 мг/сут. на фоне комбинации с блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) у пациентов с СД 2 типа отмечалось уменьшение АУ и маркеров окислительного стресса, при сравнении с другими препаратами класса иДПП-4 снижение АУ было наиболее выражено в группе алоглиптина [279].

В исследовании Н. Takeda et al. на фоне приема алоглиптина уровень HbA1c снизился через 3 месяца во всех возрастных группах пациентов с СД 2 типа на $0,74 \pm 1,45\%$. Снижение СКФ было незначительным и составило 1,5–6,5 мл/мин/1,73 м² в течение года [293].

При изучении влияния вариабельности гликемии на формирование хронических осложнений СД терапия алоглиптином способствовала уменьшению SD с 40,4 до 28,8 мг/дл к 28-му дню применения препарата [174]. В клинических

исследованиях показано положительное влияние алоглиптина на липидный обмен – значимое снижение ХС ЛПНП при длительном применении [248, 379].

В свете гемодинамической теории формирования ДН и рассмотрения АГ как фактора риска развития и прогрессирования ДН и ХБП, актуальными являются результаты исследования S. Kishimoto et al.: лечение алоглиптином в течение 1 года кроме значимого уменьшения HbA1c сопровождалось снижением САД – с 137 до 120 мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД – с 79 до 70 мм рт.ст. ($p < 0,01$), а также уменьшением жесткости артерий [288].

В эксперименте алоглиптин способствовал активации аутофагии в периваскулярной жировой ткани, что приводило к улучшению ЭЗВД [185].

Безопасность алоглиптина (в том числе отсутствие побочных эффектов со стороны ССС и почек) подтверждена в крупномасштабных исследованиях. Низкий риск гипогликемии, нейтральное влияние на массу тела и потенциал для улучшения функции β -клеток [460] – важные компоненты терапии СД 2 типа с использованием иДПП-4 в реальной клинической практике.

В настоящее время в литературе не опубликованы данные о предпочтении применения групп ПССП при лечении пациентов с СД 2 типа, имеющих коморбидную патологию, – сочетание СД с гипофункцией ЩЖ. Имеется ограниченное количество исследований, посвященных взаимосвязи между гормонами ЩЖ и инкретиновой системой, но результаты достаточно противоречивы. Так, в эксперименте выявлено отсутствие пика ответа ГИП тиреоидэктомированных крыс при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [443].

При исследовании инкретинового эффекта S. Alemдар et al. выявили, что у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом пики концентрации ГПП-1 и ГИП отмечаются на 90 минуте проведения ПГТТ, при этом у лиц без нарушения функции ЩЖ – на 30 минуте. После достижения эутиреоидного состояния пиковые уровни ГПП-1 и ГИП также определялись через 30 мин. Таким образом, авторы сделали вывод о нарушении в системе инкретинового эффекта при гипотиреозе в виде снижения инкретинового ответа [347], что, несомненно,

представляет интерес в свете изучения эффективности препарата при коморбидной патологии – СД 2 типа и гипофункции ЩЖ.

1.9.2. Современные рекомендации по скринингу дисфункции щитовидной железы и коррекции первичного гипотиреоза при СД 2 типа и ХБП

Раннее выявление и терапевтическая коррекция гипофункции ЩЖ при коморбидной патологии – СД и ПГ способствуют снижению факторов риска развития и прогрессирования ХБП, обусловленных дисфункцией ЩЖ (дислипидемия, ИР, ожирение, АГ, ЭД и других).

Ряд авторов и медицинских сообществ (в том числе Американская Диабетическая ассоциация, Британская Тиреологическая ассоциация) рекомендуют всем пациентам с СД 1 типа (в первую очередь женщинам) [361] проводить исследование уровня ТТГ и антител к ЩЖ с последующим ежегодным (или 1 раз в 2 года) определением ТТГ, особенно при повышении титра АТ–ТПО и увеличении размеров ЩЖ, на предмет раннего выявления бессимптомных нарушений тиреоидной функции [363, 364]. Актуальность активного лабораторного выявления гипофункции ЩЖ обусловлена также многообразием, неспецифичностью клинической симптоматики, наличием большого количества «масок гипотиреоза» [150].

Мнения по поводу скрининга гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа не так однозначны: исследование уровня ТТГ и тиреоидных гормонов всем пациентам с впервые диагностированным СД 2 типа рекомендуется не всеми авторами и эндокринологическим сообществами. Такие маркеры как дислипидемия, МС [24, 223], повышение печеночных ферментов или антител к ЩЖ в анамнезе, частые эпизоды гипогликемии или кетоза говорят в пользу проведения скрининга на ПГ [363, 452]. Существует мнение, что оценка только ТТГ может быть недостаточна при скрининге и мониторинге гипотиреоза при кетоацидозе, гиперосмолярном гипергликемическом состоянии, частых эпизодах гипогликемии [220].

К факторам риска развития ПГ при СД 2 типа относят: женский пол, пожилой возраст, плохой контроль СД ($HbA1c > 7,0\%$), терапию инсулином, ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), отягощенный семейный анамнез [263, 434, 480]. Эти категории пациентов с СД 2 типа могут быть рекомендованы для обязательного определения уровня ТТГ.

Выявление увеличения частоты ДР у пациентов с СД 2 типа и гипофункцией ЩЖ [25, 175, 203, 222], а также результаты экспериментальных исследований, показавших, что гипотиреоз индуцирует неоваскуляризацию сетчатки [503], подтверждают целесообразность рекомендаций указанных авторов по обследованию пациентов с СД 2 типа и ДР, особенно при 3-й, пролиферативной стадии [545], на предмет активного выявления первичного субклинического и манифестного гипотиреоза.

Учитывая данные исследований и метаанализов, в которых показано увеличение частоты ДН и ХБП при наличии сопутствующего манифестного и СГ [202, 214, 482, 486], предложено проведение скрининга функции ЩЖ у пациентов с СД 2 типа с ДН и ХБП [23, 202, 486].

Доказанное влияние гипотиреоза на факторы риска и прогрессирования ДН и ХБП – такие, как ИР, дислипидемия, АГ, анемия, ЭД и другие подтверждает мнение указанных авторов о необходимости активного выявления тиреоидной гипофункции у пациентов с СД 2 типа, а также свидетельствует о необходимости выделения конкретных категорий пациентов с СД 2 типа, рекомендуемых для скрининга.

Также не вызывает сомнения важность своевременной коррекции гипотиреоза с достижением эутиреоидного состояния. В исследовании S. Stanicka et al. на фоне заместительной терапии левотироксином при медикаментозной компенсации гипотиреоза отмечено значимое снижение ИР, а также нормализация уровня ряда контринсулярных гормонов – глюкагона, адреналина, кортизола и гормона роста [354].

Хорошо известно, что манифестный и даже СГ сопровождаются развитием атерогенной дислипидемии [54, 204, 472]. Заместительная терапия

левотироксином, приводящая к снижению уровня ХС ЛПНП, может замедлить развитие атеросклероза, воздействуя на различные звенья процесса [393].

По данным А.Р. Волковой с соавт. у пациентов с СГ (с уровнем ТТГ ≥ 7 мкМЕ/мл) на фоне заместительной терапии левотироксином при достижении целевых значений ТТГ выявлено значимое уменьшение уровня ОХС ($p < 0,0001$) и гомоцистеина ($p = 0,0006$) по сравнению с группой наблюдения [53]. Также на фоне заместительной терапии отмечено повышение уровня ХС ЛПВП, снижение ХС ЛПНП, инсулина, лептина [112]. Обнаружена статистически значимая динамика концентрации Э-1, РАІ-1 у пациентов с манифестным и СГ на фоне заместительной терапии [130]. В группе пациентов, получавших левотироксин в течение одного года, толщина КИМ ОСА значимо уменьшилась в сравнении с группой динамического наблюдения [71].

Применение левотироксина стимулирует активность 5'-дейодиназы 2 типа гладкомышечных клеток, которая обеспечивает конверсию Т4 в активный Т3, что способствует релаксации сосудов и уменьшению ОПСС. Достижение эутиреоза при проведении заместительной терапии левотироксином сопровождалось по данным СМАД снижением уровня САД днем в среднем на 8,5 мм рт.ст., ночью – на 5,3 мм рт.ст.; ДАД – на 3,8 и 3,5 мм рт. ст., соответственно [67, 74].

Доказано, что компенсация гипотиреоза приводит к улучшению функции почек при СД [250, 272]. Так, терапия левотироксином способствовала снижению темпов прогрессирования ХБП [528], приводила к нормализации сниженной на фоне ПГ СКФ в 55% случаев [253, 259] к 6–24-й неделе достижения эутиреоидного состояния [537].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования демонстрируют влияние СД 2 типа и гипофункции ЩЖ на развитие, прогрессирование и распространенность ХБП. Ассоциированные с ПГ состояния – дислипидемия, ИР, ожирение, АГ, дисфункция эндотелия синергично повышают риск этой патологии у пациентов с СД 2 типа и сопутствующим гипотиреозом. В связи с этим очевидна необходимость контроля факторов риска,

ассоциированных с коморбидной патологией – сочетанием СД 2 типа и ПГ: достижение индивидуальных целей углеводного, липидного обмена, АД, а также скрининг и коррекция дисфункции ЩЖ.

Однако, несмотря на то, что проблема коморбидности широко освещается в современной литературе, данные работ зарубежных авторов, посвященных частоте сочетания двух самых распространенных эндокринных заболеваний – СД и ПГ (манифестного и субклинического), очень разнообразны и зависят от гендерных, этнических и других различий выборки, а в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации по данной тематике [56, 148].

Также недостаточно изучено развитие и прогрессировании ХБП при сочетанной эндокринной патологии – СД и гипотиреозе: не изучены варианты развития (альбуминурический и неальбуминурический фенотипы) ХБП при СД 2 типа в сочетании с ПГ, не оценена роль метаболических и гемодинамических факторов риска и прогрессирования ДН и НАУ-ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ, недостаточно изучены кардиоренальные взаимоотношения при диабетической болезни почек и гипофункции ЩЖ, не определены возможности использования новых маркеров раннего повреждения почек при коморбидной патологии – СД в сочетании с гипотиреозом. Все вышеперечисленное определяет актуальность данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект 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 – эндокринологическом отделении 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 г.г.

Исследование проводилось по нескольким направлениям в несколько этапов (Рисунок 17):

I. 1) При изучении частоты функциональных нарушений ЩЖ у пациентов с СД 1 и 2 типа, гендерных и возрастных особенностей сочетания СД и ПГ из указанного количества обследовано 157 пациентов: 52 пациента с СД 1 типа (32 женщины и 20 мужчин), и 105 пациентов с СД 2 типа (75 женщин и 30 мужчин). Контрольную группу на данном этапе исследования составили 30 человек без нарушений углеводного обмена и тиреоидной патологии – 20 женщин и 10 мужчин.

Антропометрические показатели, параметры тиреоидной функции и эхографии щитовидной железы данных пациентов представлены в Таблице 2. Пациенты с СД 1 и СД 2 типа ожидаемо значительно различались по возрасту и ИМТ. Различия показателей ТТГ, тиреоидных гормонов, объема щитовидной железы по данным эхографии при СД 1 и 2 типа не были статистически значимы.



Рисунок 17 – Схема направлений и этапов исследования

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика и показатели волюмометрии в группах пациентов с СД 1 и 2 типа

| Показатель | СД 1 типа n = 52 | СД 2 типа n = 105 | Контроль n = 30 |
|---------------------------|---|--|--|
| Возраст, лет | 32,0 [24,0; 46,0] ● ^{0,0000001} | 60,0 [54,0; 65,0] ■ ^{0,0097} | 53,0 [50,0; 55,0] ▲ ^{0,0008} |
| Длительность СД, лет | 9,5 [4,0; 17,0] | 10,0 [5,0; 15,0] | – |
| ИМТ, кг/м ² | 23,8 [22,3; 24,5] ● ^{0,0000001} | 31,3 [27,0; 34,9] | 26,3 [26,0; 29,5] ▲ ^{0,0195} |
| ТТГ, мМЕ/мл | 1,775 [1,4; 2,7] | 2,7 [1,5; 6,5] | 1,45 [1,2; 2,4] |
| св. Т4, пмоль/л | 13,4 [11,8; 15,3] | 12,93 [10,9; 15,14] | 12,2 [11,6; 14,3] |
| св. Т3, пмоль/л | 4,7 [3,4; 5,3] | 4,0 [2,81; 4,9] | 4,3 [4,21; 4,9] |
| Объем ЦЖ, см ³ | 10,5 [6,7; 11,8] | 9,62 [6,8; 13,9] | 13,5 [12,7; 15,3] ▲ ^{0,0119} |

Примечание – ● – различия статистически значимы для пациентов с СД 1 и СД 2 типа ($p < 0,05$); ▲ – различия статистически значимы пациентов с СД 1 типа и контролем ($p < 0,05$); ■ – различия статистически значимы для пациентов с СД 2 типа и контролем ($p < 0,05$)

2) При изучении частоты ХБП у пациентов с СД 2 типа и коморбидной патологией (СД 2 типа и ПГ) обследованы 203 пациента: 1-ая группа – 76 пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПГ и 2-ая группа – 127 пациентов с СД 2 типа без патологии ЦЖ (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов с СД 2 типа и в сочетании с гипотиреозом

| Показатель | 1-ая группа СД 2 + ПГ n=76 | 2-ая группа 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 |
| Т4 св., пмоль/л | 12,7 [10,8;14,1] | 13,85 [12,3;15,8] | 0,0405 |

II. Изучение факторов риска и прогрессирования (метаболических и гемодинамических), особенностей течения ДН и ХБП, индекса коморбидности Чарлсон, показателей КЖ при коморбидной патологии проводилось также у 203 пациентов: 1-ая группа – 76 пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПГ и 2-ая группа – 127 пациентов с СД 2 типа без патологии ЩЖ.

На данном этапе исследования оценка параметров проводилась дополнительно в 4-х подгруппах, выделенных по уровню ТТГ:

- I. ТТГ < 2,5 мкМЕ/мл,
- II. ТТГ 2,5–4,0 мкМЕ/мл,
- III. ТТГ 4,0–10,0 мкМЕ/мл,
- IV. ТТГ > 10,0 мкМЕ/мл.

При оценке уровня цистатина С в качестве маркера фильтрационной функции почек в дополнение к двум основным группам пациентов в связи с небольшим количеством публикаций по данной тематике, были оценены показатели в двух дополнительных группах: с ПГ без нарушений углеводного обмена (23 чел.) и контрольной – лица с нормогликемией без тиреоидной патологии (20 чел.).

III. 1) При изучении генетических факторов развития ДН при СД 2 типа и в сочетании с ПГ – анализе распределения частот аллелей и генотипов и выявлении ассоциации полиморфных маркеров генов РАС (*I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT*) и генов, кодирующих факторы эндотелия (*T-786C* гена *eNOS3* и *Lys198Asn* гена *EDN1*), – обследованы 92 пациента с СД 2 типа, включенные по принципу «случай–контроль»: 40 человек – пациенты с СД 2 типа, осложненным ДН, с длительностью СД менее 10 лет (из них СД2+ПГ – 15 чел, СД2 без ПГ – 25 чел.); 52 человек – с СД 2 типа с длительностью более 20 лет, без ДН (АУ менее 20 мг/л) (из них – СД2+ПГ – 23 чел, СД2 без ПГ – 29 чел.). Группы формировались по принципу «полярных фенотипов» – «ДН+» и «ДН–».

2) При изучении генетических аспектов АГ (как одного из основных факторов риска формирования и прогрессирования ДН и ХБП при СД 2 типа) – анализе распределения частот аллелей и полиморфизмов *I/D* гена *ACE*, *M235T*

гена *AGT*, *T-786C* гена *eNOS3* и *Lys198Asn* гена *EDN1*, обследовано 45 пациентов с СД 2 типа и АГ (27 женщин и 18 мужчин): средний возраст – 58,0 [55,0;61,0], длительность СД – 11,0 [9,0;14,0] лет, ИМТ – 31,9 [30,1;33,8] кг/м², а также 14 человек без АГ и без нарушений углеводного обмена (контроль), сопоставимых по возрасту и ИМТ: возраст – 56,0 [54,0;62,0] (p=0,6881), ИМТ – 31,2 [30,4;32,9] кг/м² (p=0,3552).

IV. 1) При прогнозировании риска развития разных фенотипов ХБП (НАУ-ХБП и ДН) у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа и гипофункцией ЩЖ обследовано 42 пациента (15 мужчин и 27 женщин) с СД 2 типа и ПГ, не имеющих АУ, ПУ, снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Возраст обследуемых – 56,0 [50,0; 63,5] лет, длительность СД 2 типа – 11,0 [5,5; 16,0] лет, СКФ-creat – 89,0 [73,0;104,0] мл/мин/1,73м², уровень ТТГ (на фоне заместительной терапии левотироксином) – 5,90 [1,87; 8,33] мкМЕ/мл. Пациентов наблюдали в течение 5–ти лет, отмечали развитие или отсутствие формирования ДН или НАУ-ХБП на протяжении срока наблюдения.

2) При прогнозировании риска ИМ у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и гипотиреозом обследовано 49 пациентов (18 муж., 31 жен.) с СД 2 типа, ХБП С2–С3б и ПГ, не имеющих в анамнезе ИМ. Возраст обследуемых – 58,0 [51,5;64,0] лет, длительность СД 2 типа – 12,0 [5,0;17,0] лет, СКФ-creat – 59,0 [42,0;72,0] мл/мин/1,73м², уровень ТТГ (на фоне заместительной терапии левотироксином) – 5,44 [2,63;9,08] мкМЕ/мл. Пациентов наблюдали в течение 3-х лет, отмечали развитие или отсутствие ИМ на протяжении срока наблюдения.

V. 1) При исследовании эффективности применения препарата класса инкретинов (идППП-4) алоглиптина в коррекции углеводного, липидного обмена, АД, ЭД, массы тела, показателей функции почек, толщины и активности интраабдоминальной жировой ткани обследовано 43 пациента с СД 2 типа, ПГ (22 чел. – АИТ, 3 чел. – послеоперационный гипотиреоз) и ХБП С1–С3 (12 чел. из числа указанной выше основной группы и дополнительно – 31 чел.).

Исходно все обследуемые получали терапию препаратами сульфонилмочевины (гликлазид МВ в дозе 90–120 мг/сут., глимепирид 4 мг/сут.)

в сочетании с метформином (2000–2500 мг/сут.), при этом отмечалось отсутствие достижения индивидуального целевого уровня гликемического контроля (уровень HbA1c составил от 8,2% до 10,0%). Были сформированы 2 группы пациентов (отбирались случайно) – 25 и 18 чел., соответственно, сопоставимых по возрасту, длительности СД, ИМТ, уровню HbA1c, показателям липидного профиля, АД, АУ и СКФ (Таблица 4).

Таблица 4 – Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов при лечении алоглиптином

| Параметр | 1-ая группа (алоглиптин) n=25 | 2-ая группа (инсулинотерапия) n=18 | p |
|--------------------------------|-------------------------------------|--|--------|
| Возраст, лет | 59,0 [55,0;61,0] | 57,0 [54,0;59,0] | 0,3662 |
| Длительность СД, лет | 10,0 [9,0;13,5] | 11,0 [9,0;14,0] | 0,6233 |
| Длительность ПГ, лет | 9,0 [3,0;13,0] | 11,0 [5,0;15,0] | 0,3454 |
| ТТГ, мкМЕ/мл | 2,88 [1,90;3,42] | 2,64 [2,14;3,85] | 0,8677 |
| HbA1c, % | 8,95 [8,3;9,9] | 9,2 [8,6;10,1] | 0,5088 |
| ППГ, ммоль/л | 10,15 [9,2;12,3] | 9,75 [8,8;12,6] | 0,7520 |
| ОХС, ммоль/л | 5,43 [4,88;5,95] | 5,56 [4,73;5,85] | 0,8724 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,60 [2,67;3,95] | 3,32 [2,25;3,84] | 0,7971 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,13 [1,75;2,82] | 2,25 [1,55;2,68] | 0,3755 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,10 [0,76;1,18] | 0,92 [0,79;1,21] | 0,6215 |
| НОМА-IR | 4,77 [3,51;6,04] | 4,68 [2,82;6,51] | 0,6338 |
| НОМА-β, усл. ед | 30,80 [26,53;34,22] | 32,40 [28,84;35,77] | 0,5436 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,40 [31,43;36,00] | 32,34 [27,90;34,50] | 0,3404 |
| АУ, мг/л | 20,0 [0,0;65,0] | 0,0 [0,0;30,0] | 0,4146 |
| СКФ, мл/мин/1,73м ² | 65,50 [53,00;76,50] | 62,50 [50,16;81,00] | 0,8049 |
| САД 24, мм рт. ст. | 124,0 [115,0;132,0] | 128,0 [118,0;134,0] | 0,4522 |
| ДАД 24, мм рт. ст. | 74,0 [68,0;77,5] | 73,0 [69,0;79,0] | 0,8535 |
| ИБ САД 24, % | 32,96 [3,33;72,41] | 22,77 [4,86;42,29] | 0,8043 |
| ИБ ДАД 24, % | 85,71 [75;90,67] | 87,50 [80,0;88,89] | 0,6543 |

Пациентам 1-ой группы к лечению был добавлен алоглиптин 25 мг/сут., у 2-ой группы (сравнения) инициирована инсулинотерапия базальным компонентом – аналогами инсулина (инсулин гларгин, детемир, деглудек). Интенсификации терапии проведена в соответствии с Клиническими рекомендациями [2]. Оценка параметров проводилась через 24 недели.

2). При оценке эффективности коррекции ПГ у пациентов с СД 2 типа, ХБП С1–С3 и впервые выявленным манифестным ПГ (АИТ) оценена эффективность применения левотироксина в течение 6 месяцев у 36 пациентов. Включались пациенты с впервые выявленным ПГ из числа исследуемых на этапе оценки частоты ПГ при СД 2 типа – 17 чел. (14 жен. и 3 муж.) и дополнительно – 19 чел., также с впервые выявленным ПГ (АИТ) (13 жен. и 6 муж.). Возраст – 61,0 [57,0; 64,0] лет, длительность СД – 12,5 [7,0; 13,0] лет. Результаты (изменение параметров гормонального спектра, углеводного, липидного обмена, ИР, ЭД, функции почек, толщины и активности ИАЖ) оценивали на фоне терапии левотироксином в дозе 50–125 мкг/сут. в течение 6 месяцев.

Сроки и типы направлений и этапов исследования: в период с 2013 по 2019 гг. проведено поперечное неинтервенционное исследование (включало изучение частоты, возрастно-половых характеристик ПГ при СД; частоты и структуры ХБП при СД 2 типа и ПГ; клинико-метаболических особенностей – углеводного, липидного обмена, ИР, ЭД, патологического ангиогенеза, АГ; оценку индекса коморбидности Чарлсон и КЖ при коморбидной патологии; генетические аспекты АГ и ДН (исследование «случай-контроль»). В 2018–2020 гг. проводились проспективные исследования: в 2016–2019 гг. проводили оценку прогностической значимости риска развития ИМ у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и гипofункцией щитовидной железы, в 2015–2020 гг. – оценку прогностической значимости риска развития ДН и НАУ-ХБП у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа и ПГ, в 2018 г. – интервенционное исследование – оценка эффективности лечения препаратом класса иДПП-4 алоглиптином и медикаментозной коррекции впервые выявленного первичного гипотиреоза препаратами левотироксина.

Объем выборки рассчитывали с помощью онлайн–калькулятора программы «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators/calcsize.html>). Достаточность объема выборки определялась размером генеральной совокупности и количеством пациентов с СД 2 типа в Рязанской области: общая численность взрослого населения (в возрасте старше 18 лет) в Рязанской области составила 867 154 человек (по данным Всероссийской переписи населения, Рязаньстат, 2023, <https://ryazan.gks.ru/>), количество больных СД 2 типа – 34 408 человек (по данным Регистра 2018 г.). Минимальный объем выборки при указанных данных, значении допустимой ошибки Δ 5%, мощности исследования 95% и доле признака 3,97% по рекомендуемой таблице Отдельновой К.А. составил не менее 100 человек, что было соблюдено в исследовании.

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, ОНМК; беременность, вегетарианство, ампутации конечностей (ситуации, при которых рекомендовано определение СКФ клиренсовыми методами [2]), при анкетировании – неспособность понять вопросы и ответить на них.

Пациенты получали терапию ПССП (метформин, гликлазид МВ, глимепирид, вилдаглиптин, алоглиптин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) в виде комбинированной терапии или в сочетании с базальной инсулинотерапией инсулинотерапией или в базал–болусном режиме (инсулин гларгин, детемир, деглудек, аспарт, глулизин) согласно действующим клиническим рекомендациям [2] (Таблица 5).

В качестве антигипертензивной терапии использовались препараты следующих групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов АТ II, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы (в комбинации) в соответствии с клиническими рекомендациями [2]; в качестве антигиперлипидемической терапии – аторвастатин, розувастатин.

Таблица 5 – Получаемая фармакотерапия в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сочетании с гипотиреозом

| Фармакологическая группа * | 1-ая группа (СД 2+ПГ) n=76 | 2-ая группа СД 2 n=127 |
|--|----------------------------------|------------------------------|
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n / % от n | 47 / 61,84 | 64 / 50,39 |
| Антагонисты рецепторов АТ II, n / % от n | 11 / 14,47 | 18 / 14,17 |
| Антагонисты кальциевых каналов, n / % от n | 28 / 36,84 | 39 / 30,70 |
| В-адреноблокаторы, n / % от n | 25 / 32,89 | 31 / 30,70 |
| Диуретики, n / % от n | 37 / 48,68 | 60 / 47,24 |
| Антиаритмические препараты, n / % от n | 8 / 10,53 | 11 / 8,66 |
| Статины, n / % от n | 65 / 85,53 | 102 / 80,31 |
| Фибраты, n / % от n | 7 / 9,21 | 9 / 7,09 |
| Бигуаниды, n / % от n | 61 / 80,26 | 109 / 85,83 |
| Инкретины, n / % от n | 21 / 27,63 | 32 / 25,20 |
| иНГЛТ-2, n / % от n | 11 / 14,47 | 12 / 9,45 |
| Препараты сульфонилмочевины, n / % от n | 52 / 68,42 | 73 / 57,48 |
| Аналоги инсулина длительного и сверхдлительного действия, n / % от n | 55 / 72,37 | 77 / 60,63 |
| Инсулин короткого действия / аналоги инсулина ультракороткого действия, n / % от n | 38 / 50,0 | 54 / 42,52 |

Примечание – * – в том числе в составе фиксированных комбинаций

2.2. Методы исследования

Клинические методы – сбор жалоб, анамнеза заболевания, общий осмотр, оценка антропометрических данных: рост, вес, ИМТ, ОТ, окружность бедер (ОБ). Измерение АД, ЧСС, роста, массы тела проводилось с помощью стандартного поверенного оборудования, расчет индекса массы тела – по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м)}, \text{ кг/м}^2$. Использовали классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.) [2]: дефицит массы тела – $\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$, нормальная масса тела – $\text{ИМТ} = 18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, избыточная масса тела – $\text{ИМТ} = 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирение I степени – $\text{ИМТ} = 30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$, ожирение II степени – $\text{ИМТ} = 35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$, ожирение III степени – $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$.

Лабораторные исследования: общий анализ крови (с оценкой эритроцитов, Нв, лейкоцитов, лимфоцитов, скорости оседания эритроцитов; общий анализ мочи (с оценкой белка мочи); биохимический анализ крови: ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды, билирубин, креатинин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), мочевиная кислота (энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Olympus AU-400, Япония).

Диагностика СД осуществлялась согласно Диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013г.г.) [2]. Определение глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) осуществлялось глюкозооксидазным методом с помощью автоматического анализатора BIOSENC_Line (EKF-diagnostic GmbH, Германия).

СРБ (количественным методом), гликированный гемоглобин (HbA1c), АУ (в утренней порции мочи) – определяли методом твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа с использованием многофункционального рефлектметра – аппарат Nycocard Reader (Axis-Shield, Норвегия).

СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании уровня креатинина – СКД-EPI-creat, 2009 и уровня цистатина – СКД-EPI-cys, 2012 (с помощью калькулятора

Национального Почечного Фонда США)
[http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm].

Исследование тиреоидного гормонального спектра (тиреотропный гормон (ТТГ), Т4 свободный (св.Т4), Т3 свободный (св.Т3)) и инсулина (с расчетом индекса ИР НОМА–IR и показателя функциональной активности β -клеток – НОМА- β) выполнено методом иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) («Алкор Био», Санкт-Петербург) на аппарате Awareness Technology Inc. (USA).

Концентрацию гормонов жировой ткани и цитокинов – лептина, IL-6, TNF- α , PAI-1, – определяли методом ИФА на приборе «Имуноферментный планшетный анализатор STAT FAX 2100» с помощью наборов HUMAN IL-6, HUMAN TNF- α , Antigen PAI-1 ELISA (Awareness Technology, США). VEGF-A определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови (ELISA) (ThermoFisher Scientific, Австрия). Уровень Э-1 и цистатина С определяли методом ИФА в плазме крови (с помощью наборов Biomedica ENDOTELIN (1–21) и Cystatin C ELISA, соответственно).

Идентификацию полиморфных маркеров *I/D* гена *ACE*, *M234T* гена *AGT*, *T-786C* гена *eNOS3*, *Lys198Asn* гена *EDN1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из цельной крови пациентов с применением стандартных наборов праймеров («Литех»–«SNP», Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, в ультрафиолетовом свете. Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (зав лабораторией – доцент Никифоров А.А.).

Инструментальное исследование включало ЭКГ в 12 отведениях. 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью монитора ООО «ДМС Передовые Технологии».

Эхо-КГ проводилась ультразвуковым сканером Acuson Sequoia 512 (Siemens, США) в М– и В–режиме. Оценивали конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину МЖП, толщину

межпредсердной перегородки (МПП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), ММЛЖ, ИММЛЖ, ФВЛЖ, IVRT.

ММЛЖ рассчитывалась по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + \text{толщина ЗСЛЖ} + \text{толщина МЖП})^3 - (КДР)^3]) + 0,6 \text{ гр.}$

ИММЛЖ рассчитывался по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$ (Devereux R.B.)

УЗИ органов брюшной полости и почек проводилось на аппарате LOGIQbook XP (GE Medical Systems, China) с определением толщины ИАЖ, ПКЖ [496] (Рисунок 18).

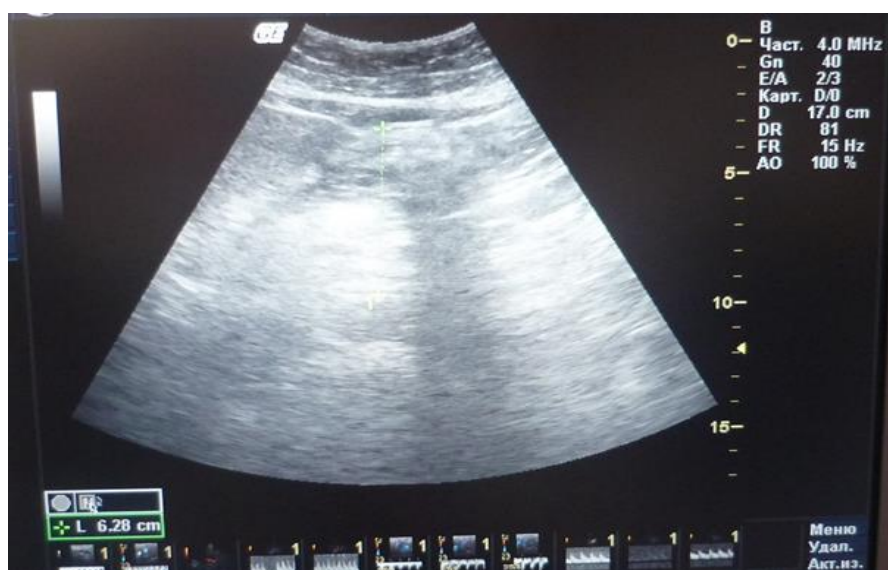


Рисунок 18 – Определение толщины ИАЖ ультразвуковым методом (E. Kelley, 2000) [489].

УЗИ щитовидной железы проводили на сканере LOGIQbook XP (GE Medical Systems, China) – с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Верификацию атеросклеротического поражения АНК и БЦА – методом ультразвуковой доплерографии с помощью ультразвукового сканера Sonoline G 60 S (Siemens, Германия).

Оценку ЭЗВД проводили с помощью механического теста (манжеточной пробы). Использовали дуплексное сканирование плечевой артерии по методике D. Selertmajer с соавт. (1992) на ультразвуковом сканере LOGIQbookXP (China) с

помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Поток–зависимую дилатацию, как характеристику эндотелий-зависимого ответа, рассчитывали по отношению изменения диаметра плечевой артерии (Δd) при реактивной гиперемии (после 5-минутного прекращения кровотока в конечности) к исходному диаметру артерии в диастолу, выраженному в процентах. Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНВД) оценивалась после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Определение ЭЗВД

Для СМАД использовали аппарат системы «Валента» (Россия, Санкт-Петербург). Оценивали следующие показатели: САД, ДАД [2], индекс времени гипертензии САД в дневное время (ИВ САДд (гипер.)), индекс времени гипертензии САД в ночное время (ИВ САДн (гипер.)), индекс времени гипертензии САД за 24 часа (ИВ САД24 (гипер.)), индекс времени гипертензии ДАД в дневное время (ИВ ДАДд (гипер.)), индекс времени гипертензии ДАД в ночное время (ИВ ДАДн (гипер.)), индекс времени гипертензии ДАД за 24 часа (ИВ ДАД24 (гипер.)), скорость утреннего подъема САД (СУП САД) (норма до 10 мм рт.ст.), скорость утреннего подъема ДАД (СУП ДАД) (норма до 6 мм рт.ст.), величина утреннего подъема САД (ВУП САД) (норма – до 56 мм рт.ст.), величина утреннего подъема ДАД (ВУП ДАД) (норма до 36 мм рт.ст.), а также

вариабельность (ВАР) САД и вариабельность ДАД (ВАР ДАД) (норма до 15 мм рт. ст.), суточный индекс САД (СИ САД), суточный индекс ДАД (СИ ДАД) (норма – профиль «диппер» – 10–20%).

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование.

Проведено анкетирование 203 пациентов с СД 2 типа с использованием опросника качества жизни SF-36 (SF-36 Medical Outcomes Study 36-item short form health survey). Использовали русскоязычную версию SF-36, валидированую Межнациональным центром исследования КЖ Санкт-Петербурга, и средние популяционные значения шкал SF-36 для жителей г. Москвы и регионов РФ [114]. В соответствии со стандартной формой опросника КЖ оценивали в течение последних 4-х недель по 36 пунктам, сгруппированным в восемь шкал: «Физическое функционирование» (ФФ), «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (РФ), «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (РЭ), физическая «Боль» (Б), «Общее здоровье» (ОЗ), «Жизнеспособность» (ЖС), «Социальное функционирование» (социальная активность) (СФ), «Психическое здоровье» (ПЗ). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Коморбидность (полиморбидность) оценивали с помощью ИК Чарлсон (Таблица 6).

В соответствии с рекомендациями по расчету индекса коморбидности Чарлсон, к количеству баллов, полученному при оценке соматических заболеваний, начисляются баллы за возраст (после 40 лет за каждые 10 лет жизни – по 1 баллу): 40–49 лет – дополнительно 1 балл, 50–59 лет – 2 балла, 60–69 лет – 3 балла, 70–79 лет – 4 балла, 80–89 лет – 5 баллов, 90–99 лет – 6 баллов.

Таблица 6 – Расчет индекса коморбидности Чарлсон (по Charlson M.E.)
[237]

| Заболевание (состояние) | Количество баллов |
|---|-------------------|
| Инфаркт миокарда в анамнезе / ПИКС | 1 |
| Сердечная недостаточность | 1 |
| ОНМК с минимальными остаточными явлениями | 1 |
| Поражение периферических артерий | 1 |
| Бронхиальная астма | 1 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 1 |
| Коллагенозы | 1 |
| Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки | 1 |
| Легкое поражение печени | 1 |
| Сахарный диабет без тяжелых осложнений | 1 |
| ОНМК с гемиплегией | 2 |
| Умеренная или тяжелая ХБП | 2 |
| Сахарный диабет с тяжелыми осложнениями | 2 |
| Злокачественная опухоль без метастазов | 2 |
| Лейкоз | 2 |
| Умеренное или тяжелое поражение печени | 3 |
| Злокачественная опухоль с метастазами | 6 |
| Синдром приобретенного иммунодефицита | 6 |

Примечание – ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием программы «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., США). Оценка распределения признаков (проверка нормальности) осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. 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 %). Распределение отличалось от нормального, в связи с чем 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) для количественных данных использовался W-критерий Вилкоксона. Оценку взаимосвязи количественных признаков рассчитывали с помощью коэффициента корреляции r Спирмена.

Распределение частот генотипов для всех полиморфных маркеров проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Относительный риск заболевания (состояния) вычисляли как показатель отношения шансов (ОШ) с помощью онлайн-калькулятора программы «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators.html>).

Для оценки диагностической точности отдельных предикторов и расчета их пороговых значений использовали ROC-анализ. Анализировали следующие параметры: площадь под ROC-кривой (AUC), диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность. Оценка диагностической ценности одномерных моделей проводилась в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC. Критерием выбора оптимального порога отсечения для количественных признаков являлась точка (cut-off) с максимальным значением индекса Юдена (Youdens Index). При проведении статистического анализа использовалась программа MedCalc® Statistical Software version 20.104. Для

оценки прогнозирования риска развития ИМ применялся метод бинарной логистической регрессии.

Статистически значимыми считали различия, когда уровень значимости составлял 95%, то есть $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, САХАРНОГО ДИАБЕТА И ГИПОТИРЕОЗА

3.1. ХБП: частота, структура, клиничко-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 (МКБ) и хронического пиелонефрита (ХП)). При межгрупповом сравнении у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа в сочетании с ПГ (1-ая группа) и СД 2 без тиреоидной патологии (2-ая группа) отмечено статистически значимое повышение частоты ХБП в 1-ой группе. Следует отметить, что при этом частота ДН различалась незначительно в 1-ой и 2-ой группах, а НАУ-ХБП выявлялась в 2 раза чаще у пациентов с коморбидной патологией (в 1-ой группе) (Рисунок 20).

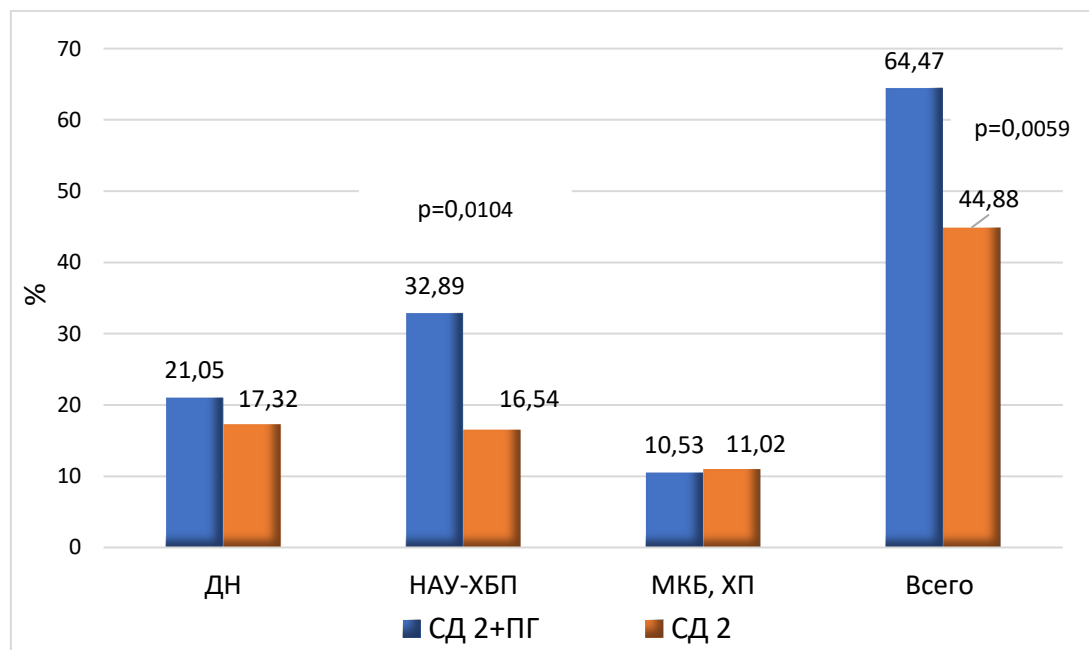


Рисунок 20 – Частота причин ХБП в 1-й (СД2+ПГ) и 2-й (СД2) группах пациентов

При оценке структуры патологии почек у пациентов с СД 2 типа без тиреоидной патологии ДН и НАУ-ХБП были выявлены практически в равных отношениях – $17,32 \pm 3,36\%$ и $16,54 \pm 3,30\%$, соответственно, а в группе СД2+ПГ отмечена явная тенденция к увеличению распространенности НАУ-ХБП – $32,89 \pm 5,39\%$ при частоте ДН – $21,05 \pm 4,68\%$ ($p=0,0987$) (Рисунок 21).

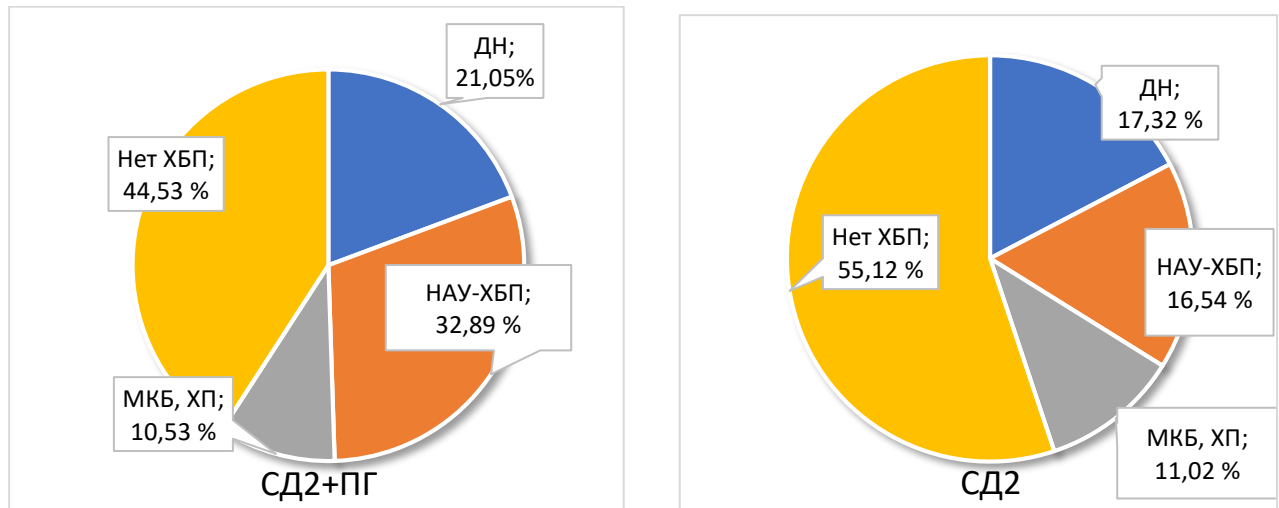


Рисунок 21 – Структура патологии почек в 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) группах пациентов

Распределение по стадиям ХБП и соотношение пациентов, имеющих АУ 20–200 мг/л и протеинурию (ПУ) в 1-ой и 2-ой группах, существенно не различались (Таблица 7).

В целом патология почек чаще встречалась среди женщин в обеих группах, но различия не достигали степени статистической значимости: в 1-ой группе ДН – $23,64 \pm 5,73\%$ и $14,29 \pm 7,82\%$ ($p=0,3380$), НАУ-ХБП – $36,66 \pm 6,49\%$ и $23,81 \pm 9,52\%$ ($p=0,2683$); во 2-ой группе: ДН – $19,10 \pm 4,17\%$ и $13,16 \pm 5,48\%$ ($p=0,3900$), НАУ-ХБП – $16,85 \pm 3,97\%$ и $15,79 \pm 5,92\%$ ($p=0,8820$) среди женщин и мужчин, соответственно. При межгрупповом сравнении частота НАУ-ХБП у женщин различалась статистически значимо и составила: в 1-ой группе – $36,66 \pm 6,49\%$, во 2-ой группе – $16,85 \pm 3,97\%$ ($p=0,0102$) (Таблица 8).

Таблица 7 – Частота патологии почек у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с гипотиреозом

| Патология почек | | 1-ая группа (СД2+ПГ) n=76 | 2-ая группа (СД2) n=127 | p |
|---|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Диабетическая нефропатия, всего чел./% | | 16/ 21,05±4,68 | 22/ 17,32±3,36 | p=0,5181 |
| в том числе: | АУ 20–200 мг/л | 12/ 75,0±11,18 | 17/ 77,27±9,14 | p=0,8759 |
| | ПУ | 4/ 25,0±11,18 | 5/ 22,73±9,14 | p=0,8759 |
| в том числе ХБП: | С1 | 2/ 12,5±8,54 | 1/ 4,55±4,55 | p=0,4169 |
| | С2 | 7/ 43,75±12,81 | 11/ 50,0±10,91 | p=0,7127 |
| | С3а | 4/ 25,0±11,18 | 7/ 31,82±10,16 | p=0,6545 |
| | С3б | 3/ 18,75±10,08 | 3/ 13,63±7,49 | p=0,6859 |
| НАУ-ХБП, всего чел./% | | 25/ 32,89±5,39 | 21/ 16,54±3,3 | p=0,0104 |
| в том числе: | С3а | 20/ 80,0±8,16 | 19/ 90,48±6,56 | p=0,3224 |
| | С3б | 5/ 20,0±8,16 | 2/ 9,52±6,56 | p=0,3224 |
| МКБ, ХП, всего чел./% | | 8/ 10,53±3,52 | 14/ 11,02±2,78 | p=0,9129 |
| в том числе: | СКФ>60 мл/мин/1,73м ² | 4/ 50,0±18,9 | 7/ 50,0±13,87 | – |
| | СКФ<60 мл/мин/1,73м ² | 4/ 50,0±18,9 | 7/ 50,0±13,87 | – |

Таблица 8 – Частота патологии почек у мужчин и женщин в 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) группах пациентов

| | 1-ая группа СД 2 + ПГ n=76 чел. | | | 2-ая группа СД 2 n=127 чел. | | | p |
|--|---------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--|
| | муж. 21 | жен. 55 | всего | муж. 38 | жен. 89 | всего | |
| ДН, всего чел./% | 3/ 14,29± 7,82% | 13/ 23,64± 5,73% | 16/ 21,05± 4,68% | 5/ 13,16± 5,48% | 17/ 19,10± 4,17% | 22/ 17,32± 3,36% | $p_{1-2}=0,5180$ $p_{M1-M2}=0,9062$ $p_{Ж1-Ж2}=0,5228$ |
| | $p=0,3380$ | | | $p=0,3900$ | | | |
| НАУ- ХБП, всего чел./% | 5/ 23,81± 9,52% | 20/ 36,66± 6,49% | 25/ 32,89± 5,39% | 6/ 15,79± 5,92%/ | 15/ 16,85± 3,97% | 21/ 16,54± 3,3% | $p_{1-2}=0,0103$ $p_{M1-M2}=0,4773$ $p_{Ж1-Ж2}=0,0102$ |
| | $p=0,2683$ | | | $p=0,8820$ | | | |
| МКБ, ХП всего чел./% | 2/ 9,52± 6,56% | 6/ 10,91± 4,20% | 8/ 10,53± 3,52% | 3/ 7,89± 4,37% | 11/ 12,36± 3,49% | 14/ 11,02± 2,78 | $p_{1-2}=0,9129$ $p_{M1-M2}=0,8369$ $p_{Ж1-Ж2}=0,7909$ |
| | $p=0,8588$ | | | $p=0,4256$ | | | |
| Всего патология почек, чел./% | 10/ 47,62± 11,17% | 39 70,91± 6,12% | 49 / 64,47± 5,49% | 14/ 36,84± 7,83% | 43/ 48,31± 5,30% | 57/ 44,88± 4,41 | $p_{1-2}=0,0058$ $p_{M1-M2}=0,4327$ $p_{Ж1-Ж2}=0,0059$ |
| | $p=0,0715$ | | | $p=0,2273$ | | | |
| Нет ХБП, чел., % | 11/ 52,38± 11,17% | 16/ 29,09± 6,12% | 27 / 35,53 ±5,49% | 24/ 63,16± 7,83% | 46/ 51,69± 5,30% | 70/ 55,12± 4,41% | $p_{1-2}=0,0050$ $p_{M1-M2}=0,4327$ $p_{Ж1-Ж2}=0,0059$ |
| | $p=0,0715$ | | | $p=0,2273$ | | | |

Примечание – p_{1-2} – различия между 1-ой и 2-ой группой; p_{M1-M2} – различия между мужчинами 1-ой и 2-ой групп; $p_{Ж1-Ж2}$ – различия между женщинами 1-ой и 2-ой групп

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).

Пациенты с НАУ-ХБП были статистически значимо старше, чем с альбуминурической ДН в 1-ой группе, а также в сравнении с пациентами без патологии почек во 2-ой группе (Рисунок 22).

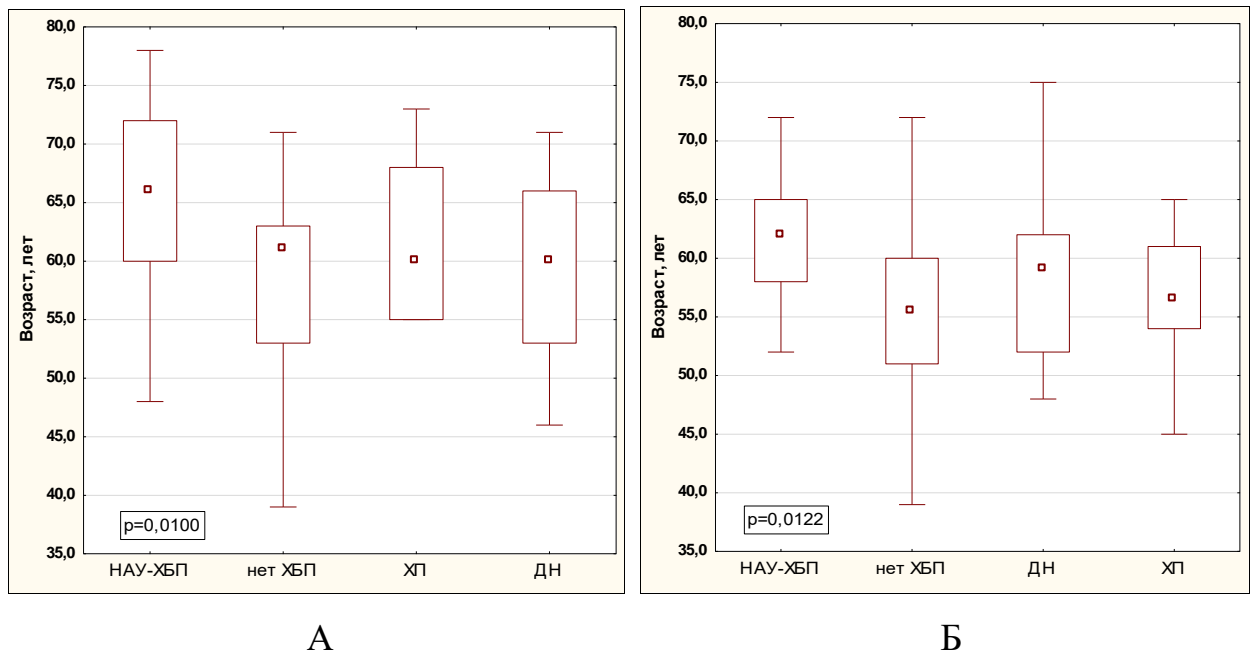


Рисунок 22 – Возраст пациентов, имеющих разные причины ХБП в 1-ой (А) и 2-ой (Б) группах

Следует отметить, что ДН чаще отмечалась у пациентов с ПГ, развившемся по причине АИТ, – у $28,89 \pm 6,76$ %, при послеоперационном гипотиреозе (узловом зобе в анамнезе) – в $9,68 \pm 5,31$ % случаев ($p=0,0285$). АУ была значимо выше у пациентов с СД 2 типа и АИТ, чем при послеоперационном ПГ, а показатель СКФ значимо не различался (Рисунок 23). При этом возраст и длительность СД у пациентов с АИТ были значимо меньше (Рисунок 24). Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном участии общих иммунных механизмов в развитии и прогрессировании АУ, ДН и АИТ, что требует дальнейшего изучения.

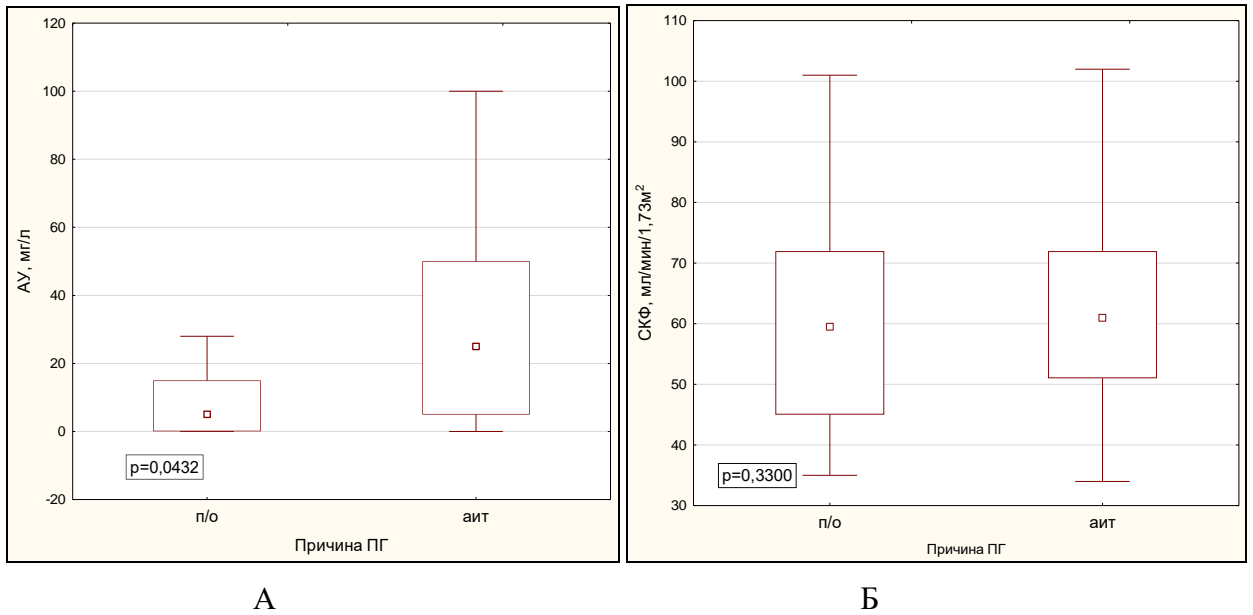


Рисунок 23 – Показатели АУ (А) и СКФ (Б) в 1-ой группе (СД2+ПГ) у пациентов с послеоперационным гипотиреозом и АИТ

Примечание – п/о – послеоперационный гипотиреоз; АИТ – аутоиммунный тиреоидит

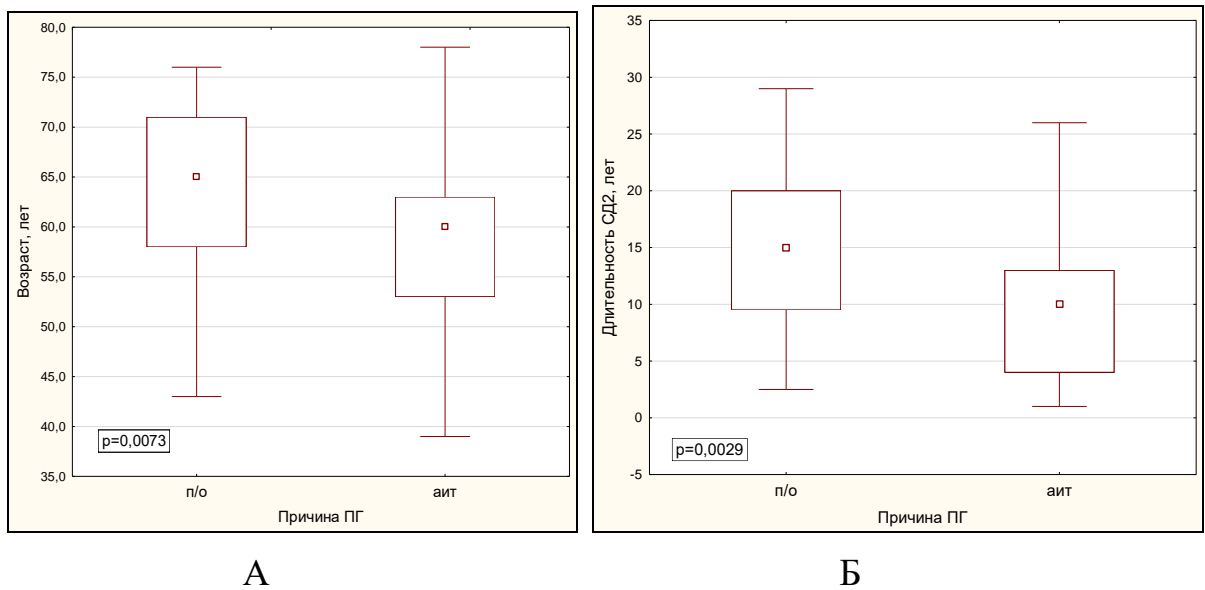


Рисунок 24 – Возраст (А) и длительность СД (Б) в 1-ой группе (СД2+ПГ) у пациентов с послеоперационным гипотиреозом и АИТ

Примечание – п/о – послеоперационный гипотиреоз; АИТ – аутоиммунный тиреоидит

На течение классической ДН ожидаемо оказывала влияние длительность СД (в первую очередь, как длительность хронической гипергликемии), но

статистически значимо – только во 2-ой группе (без ПГ): СКФ-creat показала взаимосвязь с длительностью СД только во 2-ой группе (Рисунок 25).

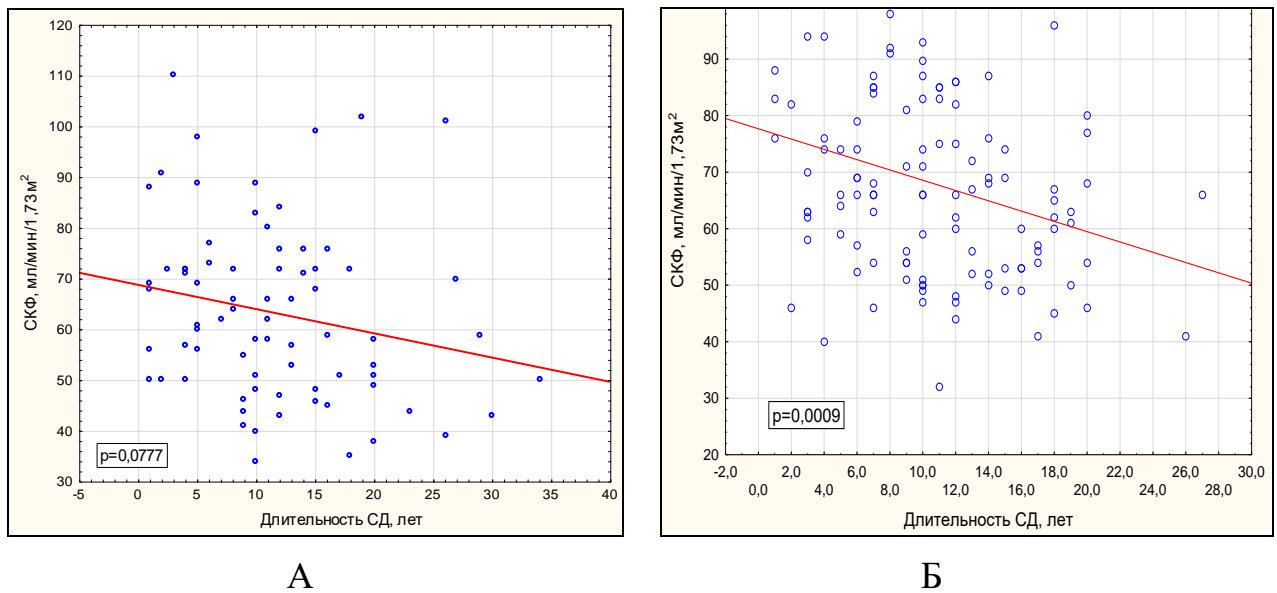


Рисунок 25 – Корреляционная зависимость СКФ и длительности СД 2 типа в 1-ой (А) и 2-ой (Б) группах пациентов

В 1-ой группе формирование ДН отмечалось значимо раньше (длительность СД у пациентов с ДН составила в 1-ой группе 11,0 [8,0;15,0] лет, во 2-ой группе – 15,0 [11,0;18,0] лет, соответственно ($p=0,0377$)) (Рисунок 26).

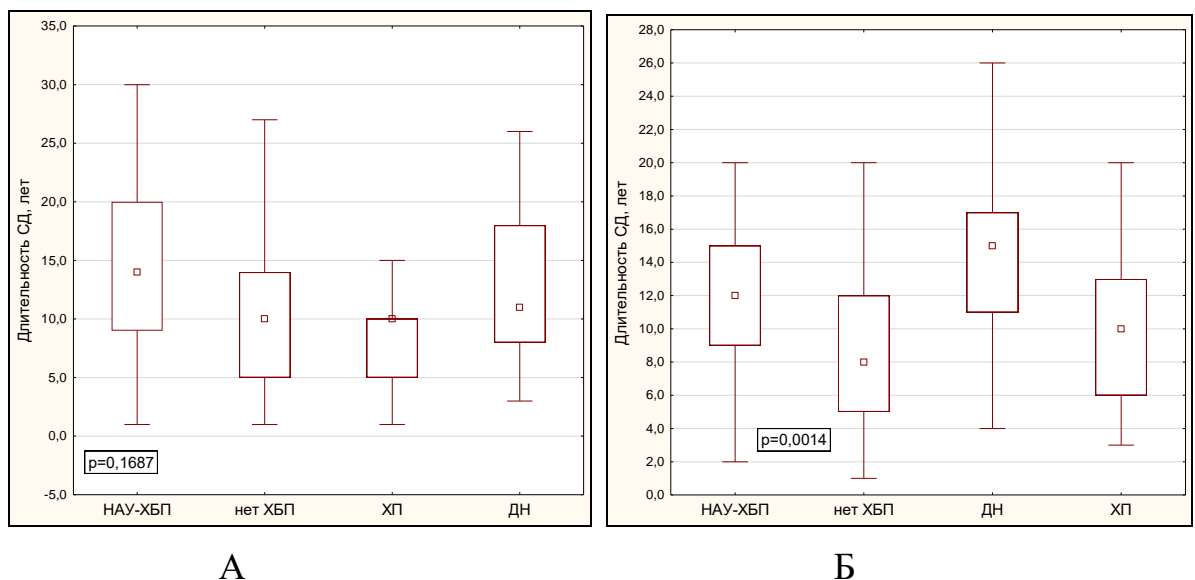


Рисунок 26 – Длительность СД 2 типа у пациентов 1-ой (А) и 2-ой (Б) групп с разными причинами ХБП

При этом связи АУ с возрастом пациентов и длительностью СД в 1-ой группе выявлено не было, а корреляция во 2-ой группе была слабой и статистически незначимой и составила: с возрастом – $r=0,2132$ ($p=0,0809$), с длительностью СД – $r=0,2762$ ($p=0,1538$), что может указывать на ограничение использования показателя АУ в оценке патологии диабетической болезни почек при СД 2 типа (в отличие от СД 1 типа) и вероятную гетерогенность ХБП при СД 2 типа (большую частоту НАУ-ХБП).

3.2. Изучение частоты, возрастнo–половых особенностей сочетания СД и гипотиреоза

Как указывалось выше, в настоящее время в отечественной литературе имеются единичные публикации, содержащие данные о распространенности тиреоидной патологии у лиц с нарушением углеводного обмена на территории Российской Федерации [56, 148].

В данном исследовании при активном выявлении частоты функциональных нарушений ЩЖ у пациентов с СД частота манифестного гипотиреоза у пациентов с СД 1 типа ($25,0\pm 6,0\%$) и СД 2 типа ($16,19\pm 3,59\%$) значительно превысила показатели у лиц без нарушений углеводного обмена. При этом у 5 женщин с СД 2 типа ($6,67\pm 2,88\%$) ПГ был выявлен впервые. Частота выявленного СГ была достаточно высокой у женщин с СД 1 и 2 типа, но значительно не отличилась от контроля. Особенностью полученных нами результатов явилась высокая частота гипотиреоза в группе больных СД 2 типа, как мужчин, так и женщин, различия с группой СД 1 типа были статистически незначимы. На данный показатель оказало влияние наличие послеоперационного гипотиреоза: 4 человека (2/2 жен./муж.) с СД 2 типа имели в анамнезе оперативное лечение узлового зоба (тиреоидэктомию). При этом при сравнительном анализе частоты гипотиреоза аутоиммунного генеза (АИТ) показатели в группе женщин с СД 1 типа были значительно выше, чем при СД 2 типа – $34,38\pm 8,4\%$ и $14,67\pm 4,09\%$, соответственно, ($p=0,0372$). При анализе распределения обследованных по половому признаку во

всех группах процент выявленной тиреоидной патологии у женщин был значительно выше, чем у мужчин (Таблица 9).

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.

Таблица 9 – Частота функциональных нарушений щитовидной железы у пациентов с СД 1 и 2 типа

| | СД 1 типа | | | СД 2 типа | | | Контроль | | | p |
|---------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------|------------------------|---|
| | жен. n=32 | муж. n=20 | всего n=52 | жен. n=75 | муж. n=30 | всего n=105 | жен. n=20 | муж. n=10 | всего n=30 | |
| Манифестный гипотиреоз, n, % | 11 34,38± 8,40 | 2 10,0± 6,88 | 13 25,0± 6,0 | 14 18,67 ± 4,50 | 3 10,0± 5,48 | 17 16,19± 3,59 | – | – | – | p ₁₋₂ = 0,2096 p ₁₋₃ = 0,0007 p ₂₋₃ = 0,0001 |
| | p=0,0293 | | | p=0,2243 | | | – | | | |
| Субклинический гипотиреоз, n, % | 4 12,50± 5,85 | – | 4 7,69± 3,70 | 10 13,33 ± 3,93 | – | 10 9,52± 2,86 | 1 5,0± 5,0 | – | 1 3,33 ± 3,28 | p ₁₋₂ = 0,6961 p ₁₋₃ = 0,3806 p ₂₋₃ = 0,1573 |
| | p=0,0376 | | | p=0,0010 | | | p=0,3262 | | | |
| Всего гипотиреоз, n, % | 15 46,88± 8,82 | 2 10,00± 6,71 | 17 32,69 ± 6,50 | 24 32,00 ± 5,39 | 3 10,00 ± 5,48 | 27 25,71± 4,27 | 1 5,00± 4,87 | – | 1 3,33 ± 3,28 | p ₁₋₂ = 0,3708 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,00005 |
| | p=0,0017 | | | p=0,0051 | | | p=0,3136 | | | |
| Тиреотоксикоз, n, % | 3 9,38± 5,15 | – | 3 5,77± 3,23 | 2 2,67± 1,86 | – | 2 1,90± 1,33 | – | – | – | p ₁₋₂ = 0,2696 p ₁₋₃ = 0,0779 p ₂₋₃ = 0,1555 |
| | p=0,0802 | | | p=0,1542 | | | – | | | |
| Всего, n, % | 18 56,25± 8,77 | 2 10,0± 6,88 | 20 38,46 ± 6,75 | 26 34,67 ± 5,5 | 3 10,0± 5,48 | 29 27,62± 4,36 | 1 5,0± 5,0 | – | 1 3,33 ± 3,28 | p ₁₋₂ = 0,1793 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,0002 |
| | p=0,0001 | | | p=0,0019 | | | p=0,3262 | | | |

Примечание – p₁₋₂ – различия между СД1 и СД2; p₁₋₃ – различия между СД 1 и контролем; p₂₋₃ – различия между СД 2 и контролем

При оценке связи частоты гипотиреоза с возрастом и массой тела выявлено, что пациенты с коморбидной патологией – СД и ПГ (как СД 1, так и СД 2 типа) были старше в сравнении с пациентами без тиреоидной дисфункции, но различия были незначимы: при СД 1 типа – 34,5 [22,0;46,0] и 31,0 [24,0;47,0] лет ($p=0,8391$), при СД 2 типа – 62,0 [58,0;66,0] и 58,0 [52,0;63,0] лет ($p=0,2351$), соответственно. Также отмечена тенденция к повышению ИМТ у пациентов с СД 1 типа и ПГ: ИМТ составил 24,2 [22,3;26,0] и 22,6 [20,0;28,9] кг/м², соответственно ($p=0,5568$).

Показатели тиреоидной функции пациентов с СД 1 и 2 типа и сочетанной патологией представлены в Таблице 10. Уровни св.Т4 и св.Т3 значимо не различались, так как часть пациентов с ранее установленным диагнозом ПГ получала заместительную терапию препаратами левотироксина.

Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов с СД 1 и 2 типа мы не отметили отклонения показателя медианы св.Т3 от референсных значений (2,3–6,3 пмоль/л), не было выявлено пациентов как с изолированным повышением св.Т3, как и с синдромом «низкого Т3».

Таблица 10 – Сравнительная характеристика показателей тиреоидной функции пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и в сочетании с гипотиреозом

| | СД 1 типа | | | СД 2 типа | | |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| | СД 1 + ПГ n=17 | СД 1 n=32 | p | СД 2 + ПГ n=27 | СД 2 n=76 | p |
| ТТГ, мМЕ/мл | 3,55 [1,65;12,2] 1,4–19,2 | 1,67 [1,35;2,21] 0,9–2,87 | 0,0167 | 6,75 [3,8;12,0] | 1,65 [1,24;2,6] | <0,0001 |
| св. Т4, пмоль/л | 13,3 [11,6;16,2] | 14,1 [13,0;14,8] | 0,6349 | 12,7 [9,6;15,0] | 13,8 [11,9;16,8] | 0,1649 |
| св. Т3, пмоль/л | 4,5 [4,0;5,0] | 3,95 [2,7;5,2] | 0,7954 | 4,15 [3,4;4,9] | 4,0 [2,81;5,0] | 0,9387 |

На заболевания ЩЖ у близких родственников (в основном по женской линии) указали 23 пациента с СД и ПГ ($52,27 \pm 7,53\%$), ОШ=2,503 (95% ДИ 1,228–5,105).

Учитывая высокую распространенность ПГ в популяции пациентов с СД 1 и 2 типа, в литературе активно обсуждается вопрос о проведении скрининга на ПГ у этой категории пациентов. Полученные данные позволяют рекомендовать исследование тиреоидного гормонального спектра всем пациентам с СД 1 типа, а также при СД 2 типа, имеющим факторы риска – женский пол, пожилой возраст, отягощенный семейный анамнез, а также ДН, НАУ-ХБП.

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ – СД 2 ТИПА И ПЕРВИЧНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

4.1. Метаболические факторы: особенности углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентность

При рассмотрении факторов риска диабетической болезни почек анализ показателей *углеводного обмена* показал значимое повышение уровня HbA1c, ГКН, ППГ у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) в сравнении со 2-ой группой (СД2) (Таблица 11), что в целом согласуется с литературными данными и объясняется увеличением ИР у пациентов с СД 2 типа при сопутствующем гипотиреозе [180, 342, 256, 360, 455, 485]. При этом группы не различались статистически значимо по возрасту, длительности СД, ИМТ (Таблица 3, с. 110).

Индекс НОМА–IR показал корреляцию с показателями углеводного обмена: с HbA1c ($r=0,5216$, $p=0,009$), ГКН ($r=0,6201$, $p=0,0004$), ППГ ($r=0,3636$, $p=0,0572$). При этом уровень НОМА-IR в 1-ой группе в два раза значимо превышал аналогичный показатель во 2-ой группе (Таблица 11).

При оценке показателей липидного спектра у пациентов 1-ой группы выявлено статистически значимое повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, а также снижение ХС ЛПВП в сравнении с 2-ой группой (Таблица 11).

При анализе показателей в подгруппах, выделенных в зависимости от уровня компенсации гипотиреоза на фоне приема левотироксина, уровень ГКН и ППГ у пациентов с ТТГ более 10,0 мкМЕ/мл значительно превышали показатели пациентов с ТТГ 2,5–4,0 мкМЕ/мл, но различия были статистически незначимы: ГКН – 10,7 [8,4;11,9] и 7,45 [6,40;9,0] ммоль/л ($p=0,1510$); ППГ – 12,7 [11,9;14,0] и 9,8 [9,6;12,0] ммоль/л ($p=0,3440$), соответственно. При анализе липидного спектра максимальный уровень при ТТГ более 10,0 мкМЕ/мл отмечен в показателях

триглицеридов – 3,11 [1,92;5,38] ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,11 [3,83;4,26] ммоль/л, но различия с другими подгруппами были также незначимы.

При сравнительной оценке функционального состояния почек уровни АУ и креатинина были значимо выше, а показатель СКФ (СКД-ЕРІ-creat) ниже в 1-ой группе (Таблица 11).

Таблица 11 – Основные лабораторно-инструментальные параметры в группах пациентов СД 2 и в сочетании с гипотиреозом

| Показатель | 1-ая группа СД 2 + ПГ n=76 | 2-ая группа СД 2 n=127 | p |
|--|----------------------------------|------------------------------|---------|
| НbА1с, % | 8,9 [7,9;11,3] | 8,0 [7,1;9,0] | 0,0254 |
| ГКН, 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 min–max | 16,0 [5,0;50,0] 0–113,0 | 5,5 [0;20,0] 0–50,0 | 0,0181 |
| Креатинин, мкмоль/л | 88,0 [78,0;99,0] | 85,5 [72,0;95,0] | 0,0440 |
| СКФ, мл/мин/1,73кг/м ² (СКД-ЕРІ-creat, 2009) | 59,0 [50,0;72,0] | 66,0 [54,0;81,0] | 0,0282 |
| Нb, г/л | 135,0 [126,0;146,0] | 133,0 [124,0;144,0] | 0,2689 |

Показатели СКФ в 1-ой и 2-ой группе отрицательно коррелировали с длительностью СД 2 типа (то есть с длительностью хронической гипергликемии), но значимо только во 2-ой группе (Рисунок 23А, 23Б, глава 3), следовательно,

можно предположить влияние других факторов развития ДН и ХБП, связанных с наличием гипофункции ЩЖ (кроме хронической гипергликемии).

Не отмечено значимой линейной корреляции СКФ с HbA1c и показателями липидного спектра в обеих группах, но при анализе по стадиям ХБП во 2-ой группе пациенты с СЗб имели наибольший уровень HbA1c – 9,0 [8,4;9,5] %, с СКФ>90 мл/мин/1,73м² (С1) наименьший – 7,55 [6,95;8,55] % (p=0,0471). В 1-ой группе указанная тенденция не прослеживалась, что позволяет предположить влияние других факторов, связанных с гипофункцией ЩЖ.

Уровень ХС ЛПНП и индекс НОМА-IR также были максимальными у пациентов с ХБП СЗб в сравнении с пациентами с СКФ>90 мл/мин/1,73м² (С1) во 2-ой группе: ХС ЛПНП – 3,74 [3,41;4,66] и 2,60 [2,04;3,45] ммоль/л (p=0,0489); НОМА-IR – 4,33 [3,76;7,33] и 2,83 [1,52;4,26] (p=0,0526). Наибольший показатель ХС ЛПВП отмечен при СКФ>90 мл/мин/1,73м² – 1,3 [1,08;1,41] ммоль/л.

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 самый низкий уровень ХС ЛПВП – 1,1 [1,04;1,42] ммоль/л выявлены у пациентов с ДН.

Установлены корреляционные связи АУ с рядом показателей углеводного и липидного обмена в обеих группах (HbA1c, ГКН, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), а также с уровнем ТТГ и св. Т4, но они не были статистически значимы.

4.2. Дисфункция эндотелия, анемия, нарушение системы фибринолиза

При выполнении пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии после декомпрессии (Δd) был значимо ниже у пациентов 1-ой группы (в сочетании с гипофункцией ЩЖ) (Рисунок 27 А). При оценке синтетической функции эндотелия уровень Э-1 в 1-ой группе был выше в сравнении со 2-ой группой, но статистически незначимо (Рисунок 27 Б).

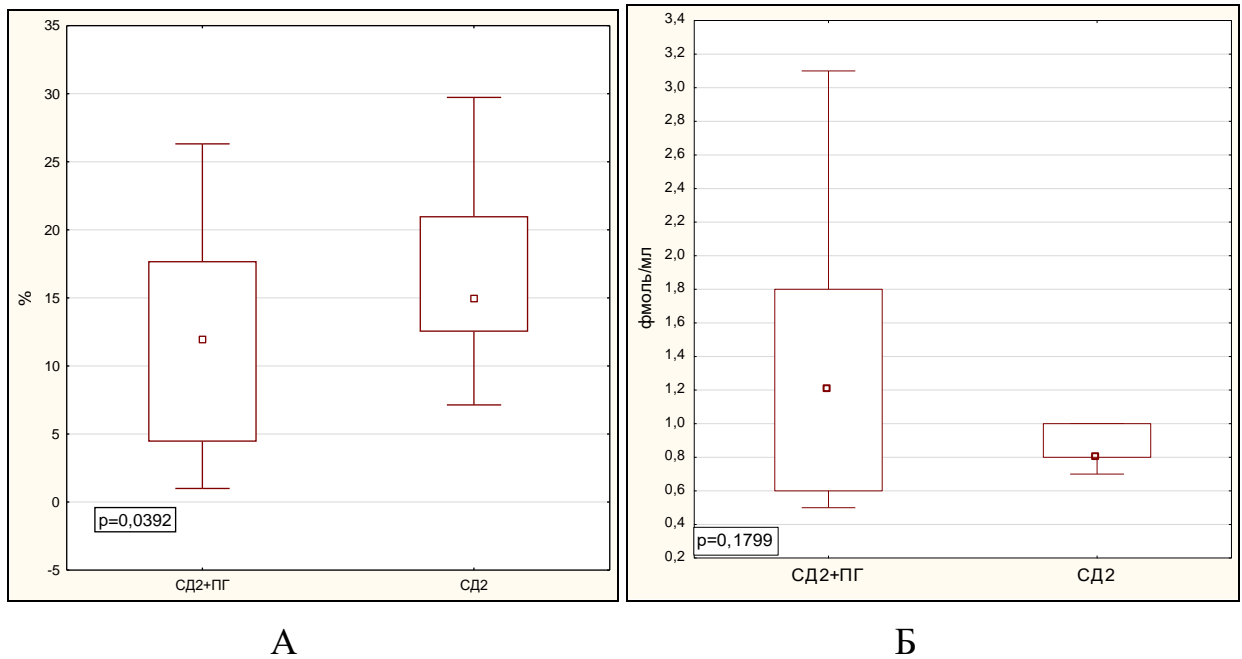


Рисунок 27 – Показатель ЭЗВД (Δd) (А) и уровень Эндотелина-1 (Б) в 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) группах

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 значительно различался в указанных подгруппах – 1,0 [0,60;1,55] фмоль/мл и 3,1 [2,87;3,20] фмоль/мл, соответственно ($p=0,0485$).

При проведении корреляционного анализа у пациентов обеих групп выявлена значимая обратная связь между показателями ЭЗВД (Δd) и Э-1 ($r= -0,6700$, $p=0,0061$), что указывает на возможное отрицательное влияние повышенного уровня Э-1 на продукцию NO или на ингибирование его вазодилатирующего эффекта [19].

В 1-ой группе выявлена корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и параметрами функции эндотелия: ТТГ и Δd : $r= -0,4604$, $p=0,0411$; ТТГ и Э-1: $r=0,3632$, $p=0,0676$.

При проведении корреляционного анализа с показателями углеводного обмена связь ЭЗВД (Δd) с HbA1c не была статистически значимой: $r= -0,4016$

($p=0,2684$), но оценка связи ИР и ЭД выявила значимую зависимость между ЭЗВД (Δd) и НОМА-IR: $r= - 0,4464$ ($p=0,0343$). Взаимосвязь Э-1 с этими же показателями не достигала степени статистической значимости.

Оценка связи показателей липидного спектра с величиной ЭЗВД (Δd) и Э-1 показала статистически значимую корреляционную зависимость Δd и уровня ХС ЛПНП: $r= - 0,4246$ ($p=0,0419$), а также Э-1 и ХС ЛПВП: $r= - 0,3922$ ($p=0,2394$); Э-1 и триглицеридов: $r=0,3567$ ($p=0,3038$).

При оценке взаимного влияния ЭД и АГ, как факторов риска развития и прогрессирования ДН и ХБП, выявлены корреляционные связи параметров СМАД и ЭД, в большей степени отмечена взаимосвязь ЭЗВД и Э-1 с показателями САД и суточным индексом САД и ДАД (Таблица 12), что может свидетельствовать в пользу гипотезы о патологическом воздействии высокого гидравлического давления на эндотелий сосудов, приводящего к механическому повреждению клеток эндотелия.

Таблица 12 – Корреляционная зависимость показателей СМАД и эндотелиальной функции

| Показатель | ЭЗВД (Δd) | | Эндотелин-1 | |
|--------------------|---------------------|---------------|----------------|---------------|
| | r | p | r | p |
| ИВ САД д (гипер.) | – | – | 0,2212 | 0,3936 |
| ИВ САД н (гипер.) | -0,2414 | 0,2558 | – | – |
| ИВ САД 24 (гипер.) | -0,2183 | 0,3055 | – | – |
| СУП САД | -0,3906 | 0,0535 | 0,4916 | 0,0383 |
| ВУП САД | -0,2563 | 0,2161 | – | – |
| ВАР ДАД | – | – | 0,4263 | 0,0777 |
| СИ САД | 0,4111 | 0,0412 | -0,6509 | 0,0034 |
| СИ ДАД | 0,1985 | 0,3669 | -0,5058 | 0,0322 |

При анализе влияния ЭД на функцию почек показатель ЭЗВД (Δd) был ниже у пациентов с наличием ХБП в обеих группах (Рисунок 28 А, Б), уровень Э-1 – выше в 1-ой группе (Рисунок 29 А, Б), но статистически незначимо.

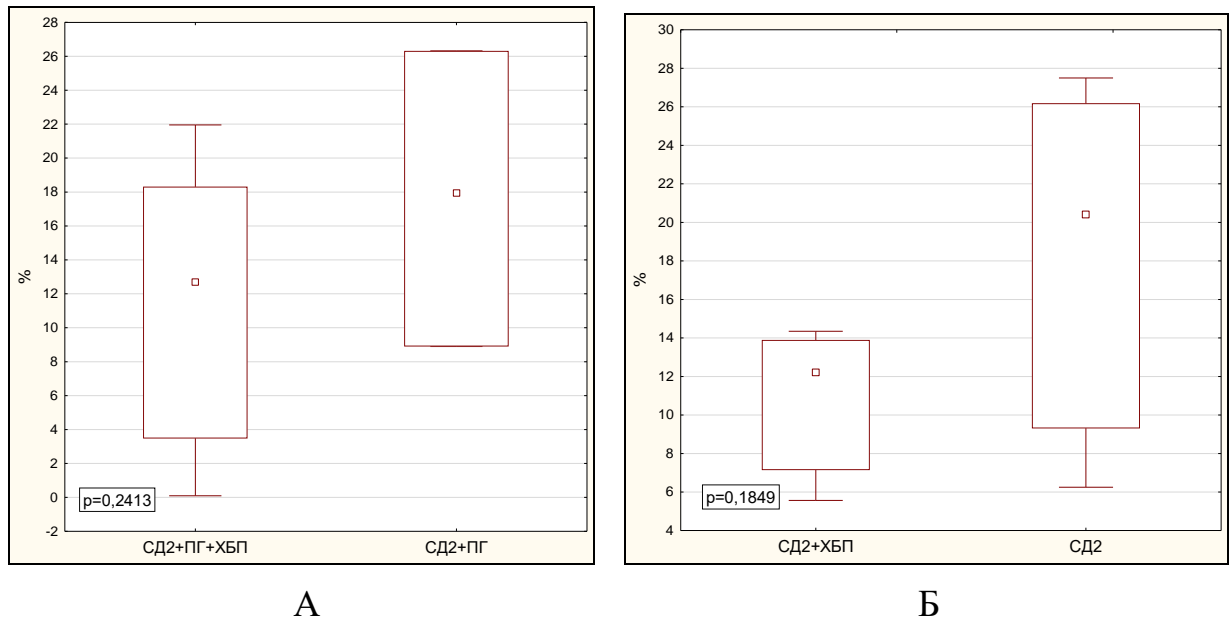


Рисунок 28 – Показатель Δd в 1-ой группе (А) и 2-ой группе (Б) у пациентов без ХБП и с наличием ХБП

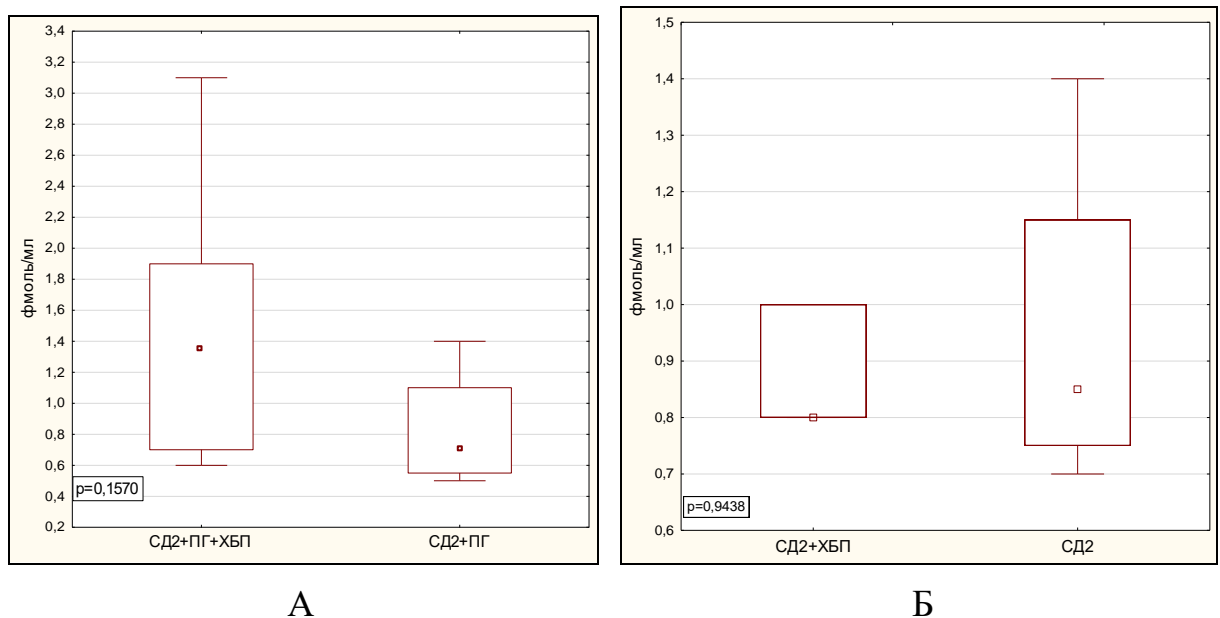


Рисунок 29 – Показатель Э-1 в 1-ой группе (А) и 2-ой группе (Б) у пациентов без ХБП и с наличием ХБП

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) ($p=0,0373$). При СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² показатель Δd значимо различался во 2-ой группе (Рисунок 30 А, Б), различий в уровне Э-1 выявлено не было.

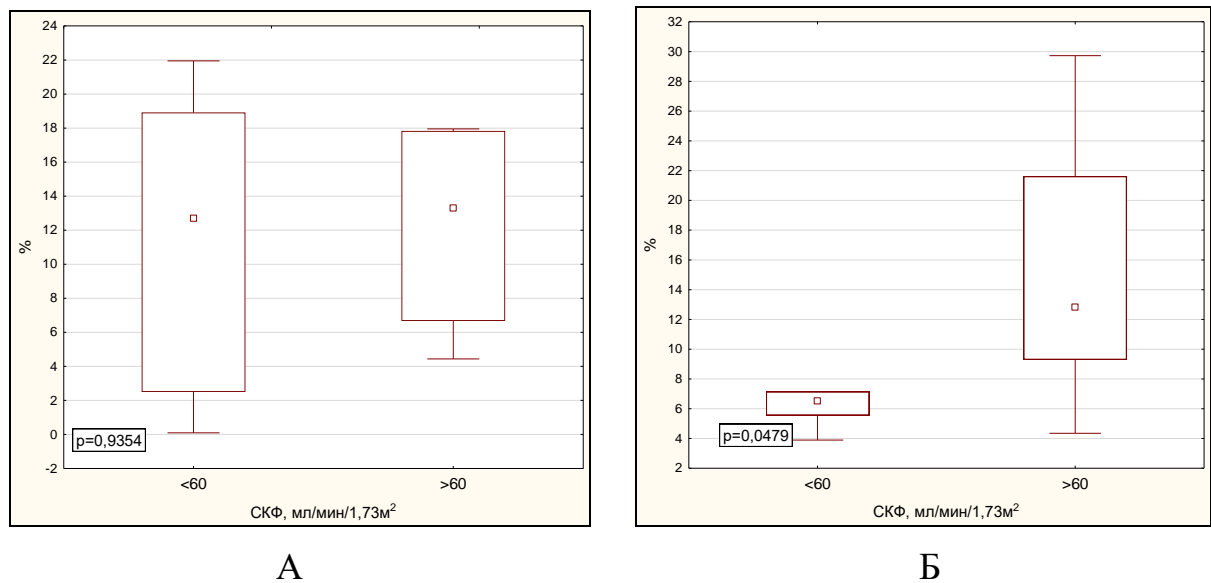
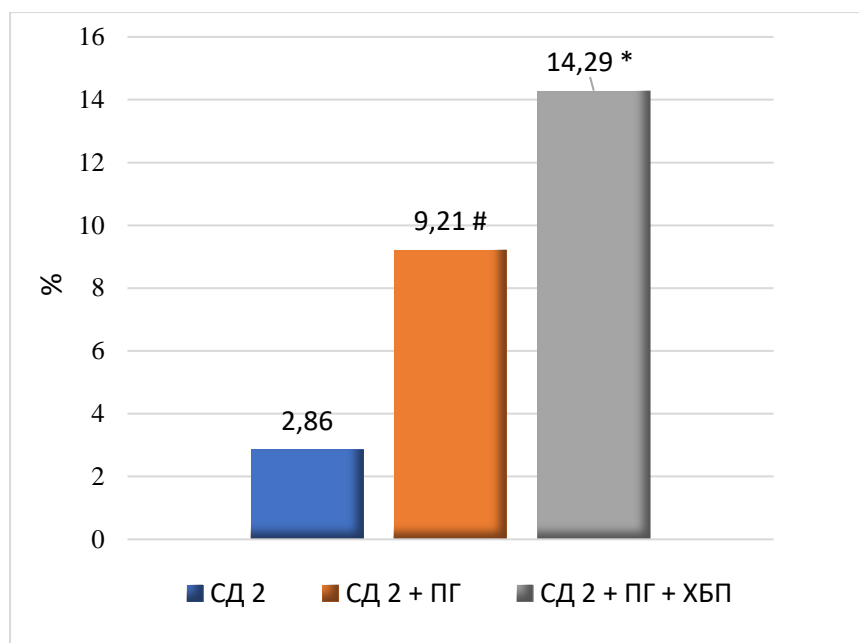


Рисунок 30 – Показатель Δd в 1-ой группе (А) и 2-ой группе (Б) при разном уровне СКФ

Выявлена прямая связь СКФ с Δd во 2-ой группе: $r=0,4067$; $p=0,0149$. Э-1, как фактор констрикции выносящей артериолы клубочков, отрицательно коррелировал с СКФ в 1-ой группе: $r= - 0,4182$ $p=0,0434$. АУ показала связь с ЭЗВД (Δd) во 2-ой группе: $r = - 0,4138$ ($p=0,0527$) и с Э-1 в 1-ой группе: $r=0,4140$ ($p=0,0141$).

При анализе причин ХБП наибольшее нарушение ЭЗВД выявлено при альбуминурической ДН. Наименьшие показатели Δd отмечены при ДН в 1-ой группе: 4,44 [2,22;17,71] % в сравнении с НАУ-ХБП – 14,95 [9,64;19,18] % ($p=0,3098$). Уровень Э-1 был выше при ДН, значимо в 1-ой группе: 1,4 [1,32;1,9] фмоль/мл, при НАУ-ХБП – 0,8 [0,6;1,4] фмоль/мл ($p=0,0470$).

При оценке распространенности *анемии* выявлено значимое повышение частоты анемии у пациентов 1-ой группы в сочетании с ХБП в сравнении с 2-ой группой и пациентами 1-ой группы без ренальной патологии (Рисунок 31), при этом показатель Hb был значимо ниже у женщин. СКФ положительно коррелировала с уровнем Hb во 2-ой группе: $r=0,4547$, $p=0,0254$. Также выявлена отрицательная корреляция уровня Hb и показателя ТТТ в 1-ой группе: $r= - 0,3932$, $p=0,0385$. У пациентов 2-ой группы, имеющих ХБП, частота анемии составила $15,8\pm 1,3\%$, без патологии почек – $2,86\pm 0,4\%$ ($p=0,0146$). Уровень Hb был наименьшим у пациентов с ХБП С3б стадии как суммарно в обеих группах, так и отдельно в каждой группе, что отличалось от пациентов с СКФ >90 мл/мин/1,73м² (С1) (значимо во 2-ой группе) (Рисунок 32, 33). При этом в подгруппе с ДН отмечена наибольшая частота анемии ($22,7\pm 2,4\%$), в подгруппе с МКБ и ХП анемии выявлено не было, что согласуется с литературными данными [8].



Примечание – *– различия статистически значимы в сравнении с группой СД2 и СД2+ПГ; #– различия статистически значимы в сравнении с группой СД2

Рисунок 31 – Частота анемии у пациентов с СД 2 типа, ПГ и ХБП

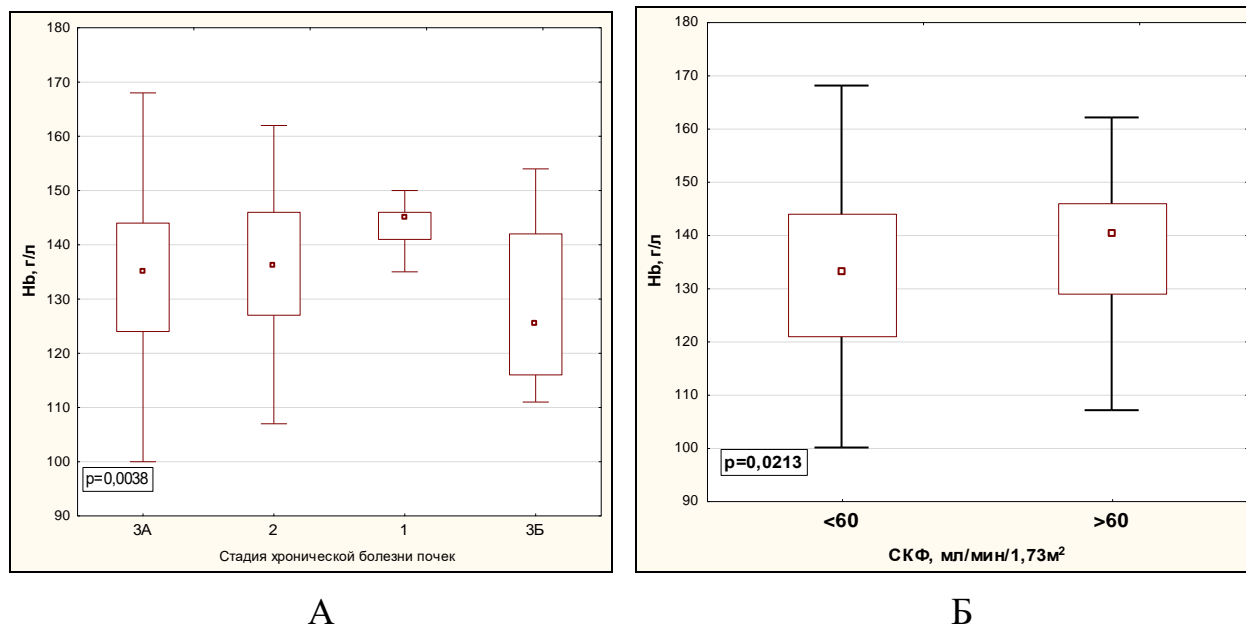
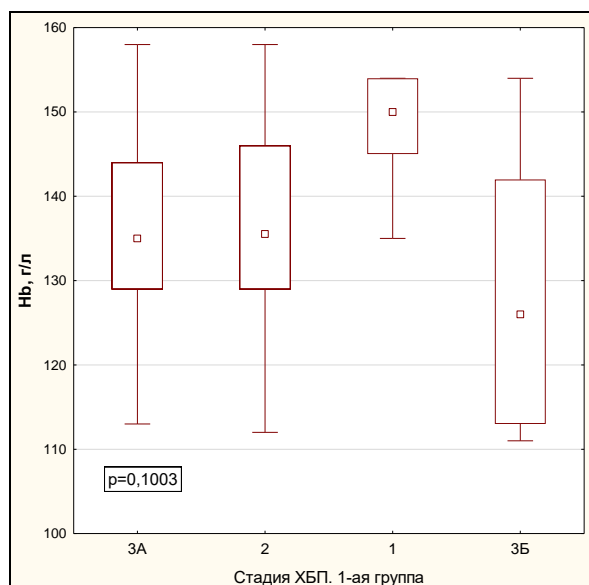


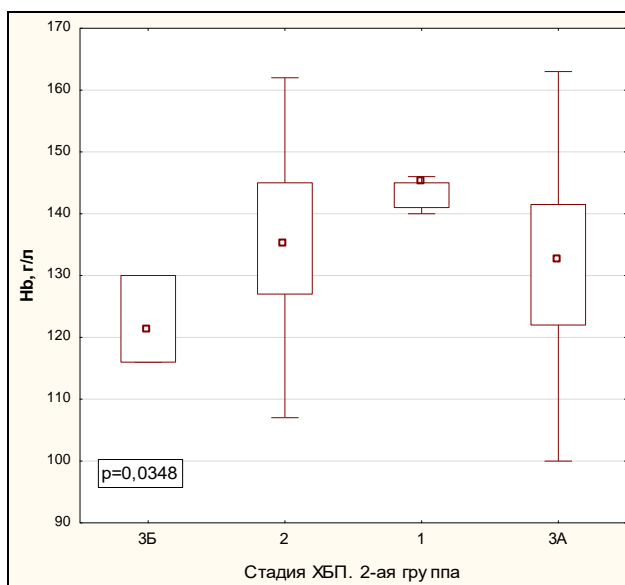
Рисунок 32 – Уровень гемоглобина (Hb) у пациентов с 1-ой и 2-ой групп (суммарно) при разных стадиях ХБП (А) и при СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м²

В 1-ой группе отмечен статистически значимо более высокий уровень показателя PAI-1 – 61,7 [44,9;82,3] нг/мл в сравнении со 2-ой 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.

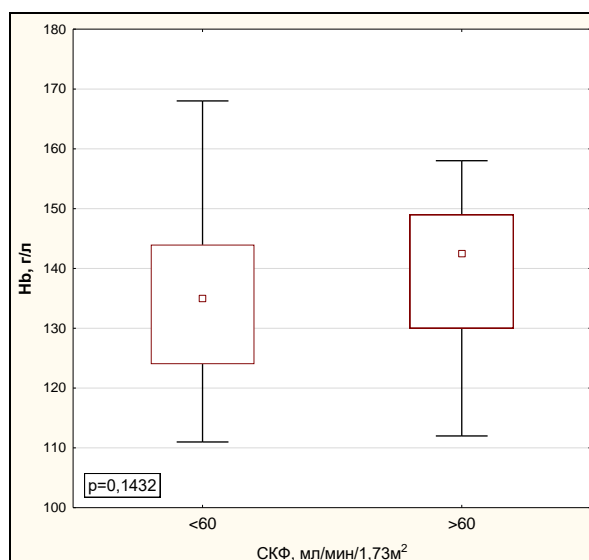
Не было выявлено корреляционной зависимости показателя PAI-1 от уровня ТТГ, однако при анализе в подгруппах, выделенных по уровню ТТГ, значимые различия PAI-1 выявлены в I (ТТГ 0,4 до 2,5 мкМЕ/мл) и III (ТТГ 4,0 до 10,0 мкМЕ/мл) подгруппах: 19,0 [3,1;21,3] нг/мл и 37,0 [34,7;74,0] нг/мл ($p=0,0355$) и I и IV (ТТГ более 10 мкМЕ/мл) подгруппах: 19,0 [3,1;21,3] нг/мл и 60,4 [43,0;82,3] нг/мл ($p=0,0428$).



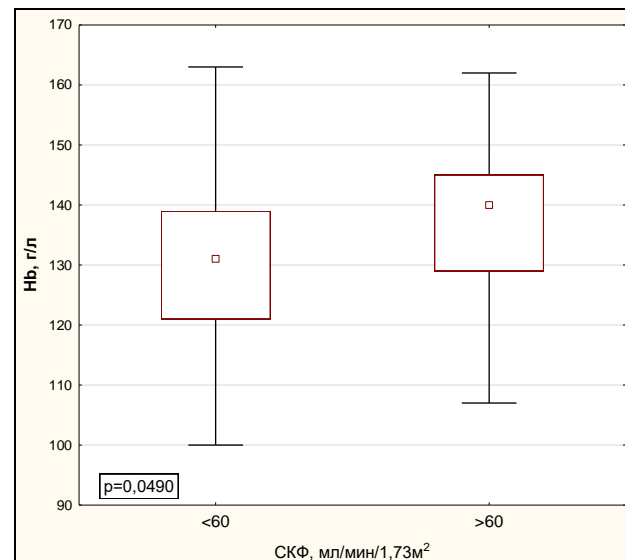
А



Б



В



Г

Рисунок 33 – Уровень гемоглобина (Hb) у пациентов 1-ой (А) и 2-ой группы (Б) при разных стадиях ХБП и при СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² в 1-ой (В) и 2-ой (Г) группах

При оценке уровня РА1-1 у пациентов 1-ой группы с ТТГ более и менее 5,5 мкМЕ/мл получены следующие результаты (Рисунок 34):

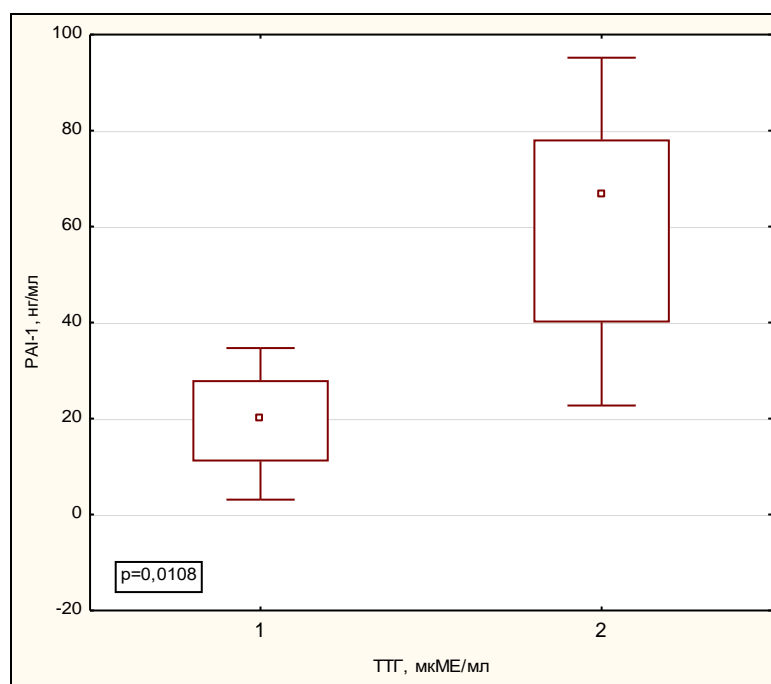


Рисунок 34 – Показатели PAI-1 у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) с уровнем ТТГ менее и более 5,5 мкМЕ/мл

Примечание – 1 – ТГ < 5,5 мкМЕ/мл, 2 – ТГ ≥ 5,5 мкМЕ/мл

Выявлена статистически значимая корреляционная связь уровня PAI-1 с показателем СКФ-creatinin ($r = -0,6126$, $p = 0,0260$), ОХС ($r = 0,5357$, $p = 0,0483$) и TNF- α ($r = 0,4650$, $p = 0,0337$), а также с ХС ЛПНП ($r = 0,3607$, $p = 0,1549$) в 1-ой группе.

4.3. Факторы патологического ангиогенеза при нефро-ретиальном синдроме

При изучении нефро-ретиальных взаимоотношений при СД 2 типа и гипофункции ЩЖ частота ДР у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) составила $22,22 \pm 8,15\%$, что в два раза превышало показатель во 2-ой группе (СД2 без патологии ЩЖ) – $11,43 \pm 3,8\%$, но данные были статистически незначимы ($p = 0,2331$). При этом ДР значительно чаще встречалась при альбуминурической ДН в сравнении с НАУ-ХБП как при наличии, так и отсутствии сопутствующего ПГ, что подтверждает общность патогенетических механизмов развития диабетических микроангиопатий (ДР и ДН) и формирование нефро-ретиального синдрома (Рисунок 35).

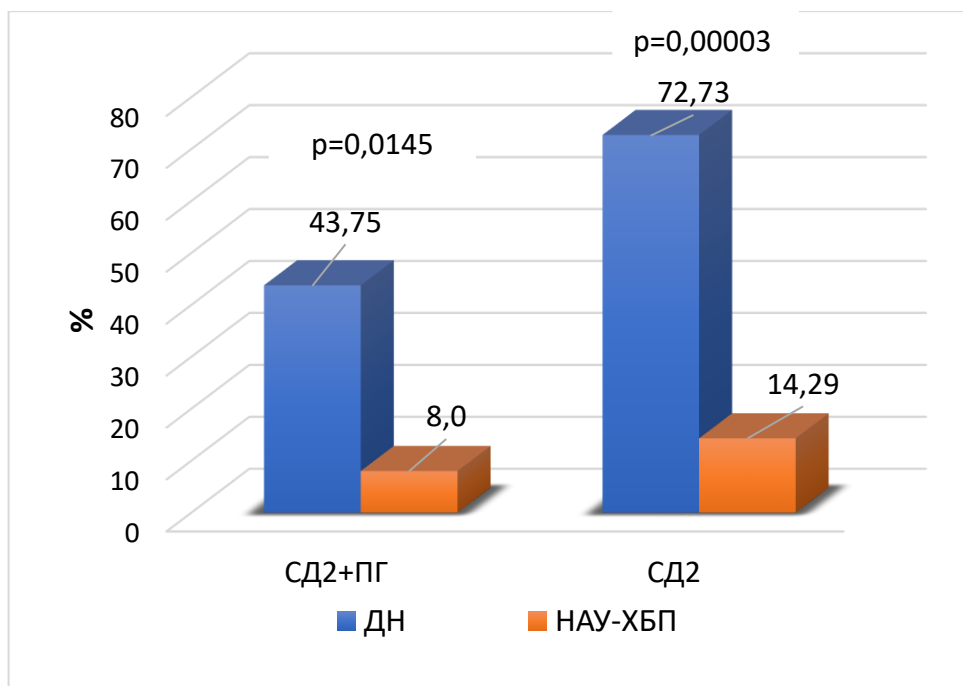


Рисунок 35 – Частота диабетической ретинопатии в группах пациентов СД2+ПГ (1-ая группа) и СД 2 (2-ая группа) с ДН и НАУ-ХБП

Уровень VEGF-A был несколько выше в 1-ой группе – 457,205 [272,955;683,49] пг/мл в сравнении со 2-ой группой – 395,22 [299,82;714,72] пг/мл, но отличался статистически не значимо ($p=0,8676$).

При анализе основных клинико-лабораторных показателей пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием ДР (суммарно в обеих группах) получены следующие данные (Таблица 13):

Таблица 13 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа с наличием и отсутствием диабетической ретинопатии

| | СД 2 + ДР n=42 | СД 2 без ДР n=31 | p |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
| Возраст, лет | 58,0 [52,0;64,0] | 60,0 [52,0;65,0] | 0,5660 |
| Длительность СД, лет | 14,0 [10,0;20,0] | 10,0 [7,0;14,0] | 0,0018 |
| ИМТ, кг/м ² | 32,1 [28,4;34,0] | 32,7 [29,7;31,8] | 0,3795 |
| Креатинин, мкмоль/л | 94,0 [86,0;121,0] | 86,0 [79,0;93,0] | 0,0102 |
| СКФ-creat, мл/мин/1,73м ² | 56,0 [47,0;66,0] | 66,0 [57,0;76,0] | 0,0105 |
| АУ, мг/л | 20,0 [5,0;175,0] | 5,0 [5,0;14,0] | 0,0429 |
| VEGF-A, пг/мл | 685,44 [538,06;915,78] | 369,78 [287,63;507,98] | 0,0113 |

Как видно из Таблицы 13, у пациентов с наличием и отсутствием ДР не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ. Показатели углеводного и липидного обмена также значимо не различались. Пациенты с ДР имели значимое повышение уровня VEGF-A в сыворотке крови и большую длительность СД, что соответствует времени формирования хронического осложнения.

У пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) с ДР уровень VEGF-A был несколько выше в сравнении с пациентами 2-ой группы (СД2 без ПГ) с ДР: 452,155 [222,77;681,54] пг/мл и 289,22 [171,46;303,0] пг/мл (p=0,5403).

При проведении сравнительного анализа VEGF-A в зависимости от стадии ДР наибольшие показатели отмечены при ДР 3 стадии (пролиферативной) – 1164,31 [922,50;1442,60] пг/мл (Рисунок 36). Максимальный уровень VEGF-A выявлен у пациентки с тракционной отслойкой сетчатки (1523,20 пг/мл). Таким образом, можно сказать, что системный показатель VEGF-A – уровень в сыворотке крови коррелирует с тяжестью проявлений и наличием осложнений ДР.

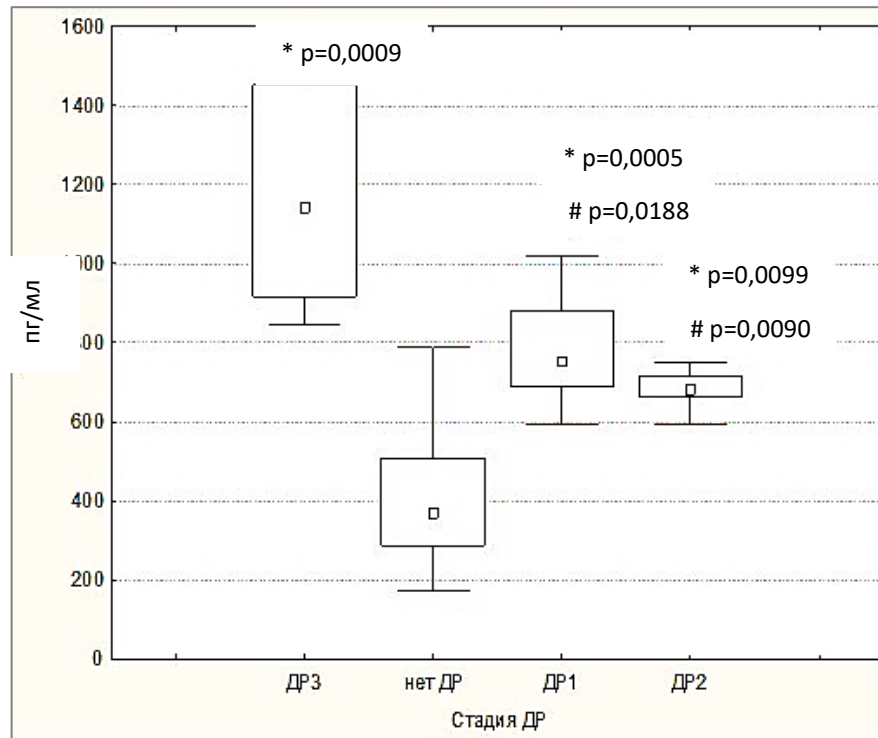


Рисунок 36 – Уровень VEGF-A у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с группой без ДР ($p < 0,05$), # – различия статистически значимы в сравнении с группой ДР3 ($p < 0,05$)

Результаты исследования не выявили корреляции уровня VEGF-A с возрастом пациентов, ИМТ, длительностью СД, показателями углеводного (HbA1c) и липидного обмена. Отмечена незначимая отрицательная зависимость уровня VEGF-A и гемодинамических показателей – ИВ САД 24(гипер.) ($r = -0,3149$, $p = 0,2947$) и VEGF-A и ИВ ДАД 24(гипер.) ($r = -0,3540$, $p = 0,2144$). Выявленная тенденция не противоречит литературным данным: известно, что VEGF способствует вазодилатации, в том числе за счет усиления продукции оксида азота (NO) [81].

При оценке функции почек концентрация креатинина и уровень АУ были статистически значимо выше у пациентов с наличием ДР, а показатель СКФ-creat значимо ниже, чем у пациентов без ДР (Таблица 13).

Распределение пациентов по степени снижения СКФ (стадиям ХБП) представлено на Рисунке 37. Мы видим значимое повышение доли пациентов с

ХБП С3б в группе с СД 2 типа, осложненным ДР, в сравнении с пациентами без ДР. В целом, показатель менее 60 мл/мин/1,73м² имели 61,9±7,49% пациентов с ДР в отличие от пациентов без ДР, где СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² выявлена лишь у 35,48±8,59% (p=0,0233). Это также подтверждает формирование нефро-ретиального синдрома.

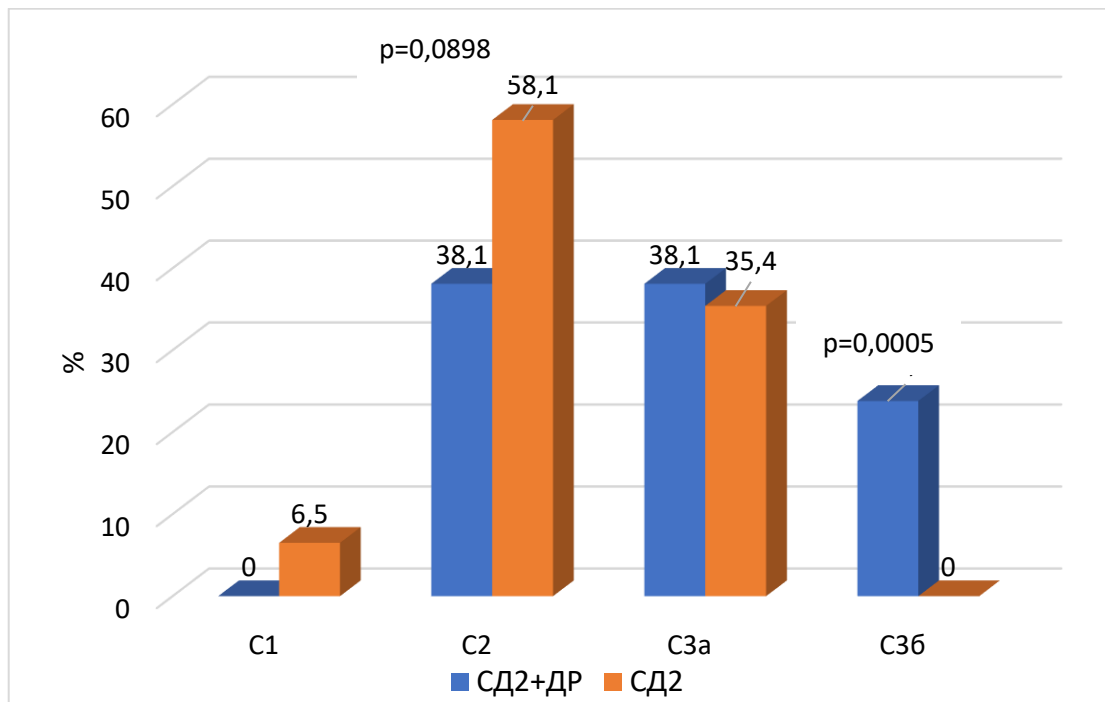


Рисунок 37 – Распределение пациентов с СД 2 типа по степени снижения СКФ-creat (стадиям ХБП) в группах с наличием и отсутствием ДР

При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая положительная связь VEGF-A с уровнем АУ у пациентов с СД 2 типа с ДР: $r=0,4285$ ($p=0,0326$). Не выявлено значимой зависимости показателей креатинина ($r=0,2262$, $p=0,2664$) и СКФ от уровня VEGF-A. Однако максимальный уровень VEGF-A у пациентов с СД и ДР 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 неоваскуляризация в клубочках при прогрессировании гломерулосклероза.

При сравнительном анализе результатов СМАД ИВ САД24(гипер.) имел тенденцию к повышению у пациентов с ДР. ИВ ДАД24(гипер.) был значительно повышен как при ДР – 84,5 [74,4;92,9] %, так и у пациентов без ДР – 84,7 [72,8;87,7] % ($p=0,7663$). СИ САД и СИ ДАД были ниже при ДР: СИ САД – 1,96 [-5,3;10,5] % и 7,4 [3,1;10,6] % ($p=0,1867$); СИ ДАД – 5,6 [1,7;11,9] % и 14,3 [6,3;18,7] % ($p=0,0129$), соответственно, у пациентов с наличием и отсутствием ДР. Это подтверждает влияние АГ, как гемодинамического фактора, на формирование и прогрессирование ДР и нефро-ретиального синдрома.

Для определения риска формирования ДР 2–3 стадии при СД 2 типа в сочетании с ПГ была выполнена оценка прогностической значимости уровня VEGF-A. Выявлена прямая зависимость между указанными параметрами: пороговое значение VEGF-A в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена (0,6528), – 670,80 нг/мл, площадь под ROC-кривой – 0,897. Чувствительность метода составила 77,8%, специфичность – 87,5% (Рисунок 38).

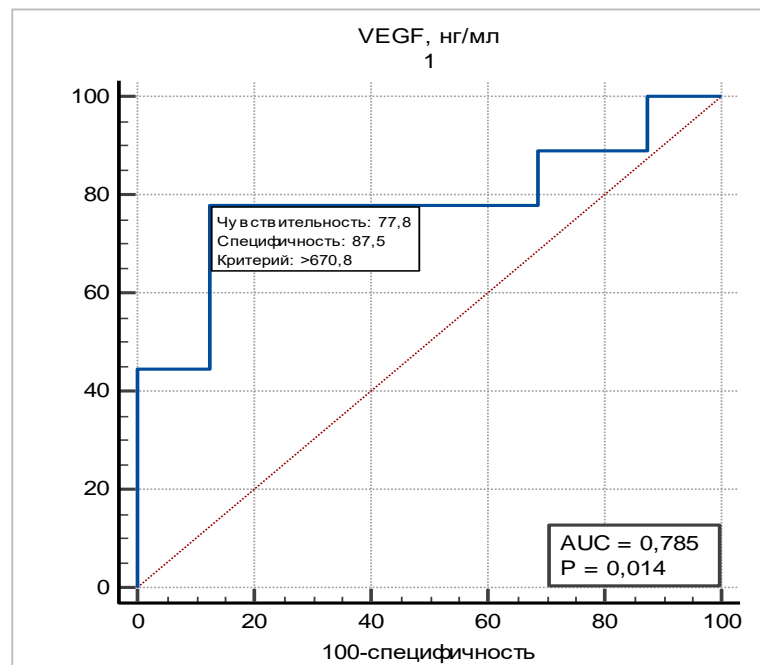


Рисунок 38 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня VEGF-A и формирования ДР 2–3 стадии при СД 2 типа и гипофункции ЦЖ

Таким образом, при значении VEGF-A, равном или выше 670,80 нг/мл, прогнозируется развитие тяжелых стадий ДР, что особенно важно при непрозрачных оптических средах.

Полученные данные подтверждают роль патологического ангиогенеза в развитии диабетических микроангиопатий при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ и позволяют использовать показатель VEGF-A в оценке тяжести и прогрессирования нефро-ретиального синдрома.

4.4. Артериальная гипертензия как фактор риска ХБП: особенности течения, генетические аспекты

4.4.1. Особенности течения артериальной гипертензии при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом

При анализе результатов СМАД показатели САД и ДАД в дневное и ночное время у пациентов 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) групп существенно не различались, медианы показателей находились на фоне антигипертензивной терапии в пределах целевых значений. ИВ САД в дневное время (ИВ САДд) и средний за 24 часа значимо не различались в группах, но ИВ САДн (гипер.) был значимо ниже в группе СД2+ПГ, что, вероятно, связано с уменьшением симпатических влияний при ПГ. ИВ ДАД (гипер.) был значительно повышен (более 50%) у пациентов обеих групп и был статистически значимо выше в 1-ой группе в ночное время и за 24 часа. Это в целом согласуется с литературными данными и подчеркивает преимущественно диастолический характер АГ при гипофункции ЩЖ. ВАР САД и ВАР ДАД на фоне проводимой антигипертензивной терапии не превышала нормальных значений (15 ммрт.ст.) у пациентов обеих групп. СИ САД был снижен в обеих группах (менее 10%), СИ ДАД – только в 1-ой группе (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели СМАД в 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) группах пациентов

| Параметры СМАД | 1-ая группа (СД2+ПГ) | 2-ая группа (СД2) | P |
|-------------------------|-------------------------|----------------------|---------------|
| САД, мм рт.ст. | 117,0 [113,0;132,0] | 130,0 [118,0;137,0] | 0,1282 |
| ДАД, мм рт.ст. | 73,0 [69,0;86,0] | 69,0 [67,0;76,0] | 0,2763 |
| ИВ САДд (гипер.), % | 13,65 [1,57; 33,33] | 11,79 [3,04; 38,02] | 0,4085 |
| ИВ САДн (гипер.), % | 16,91 [0,5;38,5] | 55,57 [5,09;82,85] | 0,0453 |
| ИВ САД24 (гипер.), % | 14,07 [4,65; 36,32] | 19,86 [4,86; 44,03] | 0,1835 |
| ИВ ДАДд (гипер.), % | 86,46 [79,14; 98,67] | 78,57 [55,95; 91,43] | 0,1274 |
| ИВ ДАДн (гипер.), % | 88,89 [83,19;90,34] | 70,83 [50,0; 77,50] | 0,0132 |
| ИВ ДАД24 (гипер.), % | 85,97 [76,39; 92,92] | 72,85 [42,99; 85,86] | 0,0164 |
| СУП САД, мм рт. ст. | 0,0 [-12,18; 21,53] | 6,02 [-15,33; 16,83] | 0,7769 |
| СУП ДАД, мм рт. ст. | 0,5 [-32,0; 15,47] | 4,75 [-16,22; 11,42] | 0,6939 |
| ВУП САД, мм рт. ст. | 31,0 [22,0; 47,0] | 39,5 [29,0; 46,5] | 0,1539 |
| ВУП ДАД, мм рт. ст. | 24,0 [16,0; 35,0] | 29,0 [20,5; 39,5] | 0,1377 |
| ВАР САД, мм рт. ст. | 15,02 [13,3; 17,65] | 14,61 [13,44; 16,97] | 0,7978 |
| ВАР ДАД, мм рт.ст. | 12,56 [9,46; 14,91] | 11,55 [10,28; 13,26] | 0,6276 |
| СИ САД, % | 7,56 [-5,3; 9,92] | 2,26 [-3,36; 10,92] | 0,4178 |
| СИ ДАД, % | 7,54 [2,03; 16,78] | 11,39 [2,86; 16,22] | 0,9130 |

При изучении взаимосвязи *АГ и ХБП* выявлена связь показателей СМАД с нарушением функции почек: СУП САД и СУП ДАД были значительно выше при ХБП С3а и С3б, а ВУП САД и ВУП ДАД возрастали параллельно прогрессированию стадии ХБП (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели СМАД у пациентов 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) групп при разных стадиях ХБП

| Показатель | Стадия ХБП | | | | Р С1–С3б |
|-----------------------------|--|--|-------------------------|-------------------------|---------------|
| | С 1 / ≥ 90 мл/мин/1,73м ² | С 2 / 60–89 мл/мин/1,73м ² | С 3а | С 3б | |
| СИ САД | | | | | |
| 1-ая группа (СД2+ПГ), % | 11,92 [9,34; 13,02] | 14,04 [9,17; 14,04] | 3,05 [-8,73; 7,96] | 6,25 [-5,3; 7,56] | 0,0470 |
| 2-ая группа (СД2), % | 15,31 [14,62; 16,0] | 5,24 [-2,99; 11,21] | 2,29 [-3,36; 10,49] | 0,0 [-4,41; 7,26] | 0,0253 |
| СИ ДАД | | | | | |
| 1-ая группа, (СД2+ПГ), % | 16,46 [3,76; 21,45] | 14,47 [2,86; 20,99] | 11,76 [10,26; 11,94] | 5,63 [-1,47; 10,0] | 0,0528 |
| 2-ая группа (СД2), % | 18,59 [16,42; 18,75] | 10,47 [-1,45; 14,67] | 5,56 [2,78; 15,15] | 5,06 [-5,13; 17,0] | 0,5121 |
| ВУП САД | | | | | |
| 1-ая группа (СД2+ПГ), % | 11,0 [0,5; 16,0] | 22,0 [0,5; 26,0] | 33,0 [29,0; 47,0] | 57,0 [41,0; 64,0] | 0,0215 |
| 2-ая группа (СД2), % | 20,0 [13,0; 31,0] | 38,0 [31,0; 69,0] | 42,0 [27,0; 47,0] | 59,0 [41,0; 77,0] | 0,0336 |
| ВУП ДАД | | | | | |
| 1-ая группа (СД2+ПГ), % | 8,0 [0,5; 17,0] | 24,0 [8,0; 30,0] | 27,0 [17,0; 39,0] | 33,0 [25,0; 38,0] | 0,0378 |
| 2-ая группа (СД2), % | 28,0 [16,0; 35,0] | 33,0 [20,0; 44,0] | 36,0 [21,0; 64,0] | 40,5 [25,0; 56,0] | 0,6181 |
| СУП САД | | | | | |
| 1-ая группа (СД2+ПГ), % | -11,0 [-18,76; 14,0] | -11,5 [-21,7; 13,2] | 3,5 [0; 27,86] | 16,29 [-12,18; 30,0] | 0,5117 |
| 2-ая группа (СД2), % | -10,57 [-23,0; 16,0] | 4,33 [-13,33; 7,75] | 18,68 [16,86; 20,5] | 7,71 [1,33; 21,0] | 0,3100 |
| СУП ДАД | | | | | |
| 1-ая группа (СД2+ПГ), % | -32,0 [-36,0; -3,43] | 8,0 [0,5; 9,0] | 24,0 [3,32; 24,54] | 15,2 [-10,27; 15,47] | 0,2336 |
| 2-ая группа (СД2), % | -10,0 [-19,07; 12,8] | 3,64 [-22,0; 16,5] | 11,28 [10,06; 12,5] | 5,78 [-16,94; 10,34] | 0,6974 |

СИ САД и СИ ДАД у пациентов с ХБП стадии С3а и С3б в 1-ой группе были значимо ниже, чем при СКФ более 60 мл/мин/1,73м², что свидетельствует о

нарушении суточного ритма АД с недостаточным снижением его в ночное время (Рисунок 39). Во 2-ой группе отмечена та же тенденция, но различия были статистически незначимы: показатель СИ САД составил 2,29 [-2,9;7,26] % и 10,62 [-9,92;14,62] % ($p=0,5660$), СИ ДАД – 5,56 [5,06;15,15] % и 13,51 [2,6;18,42] % ($p=0,8252$) – у пациентов с СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м², соответственно.

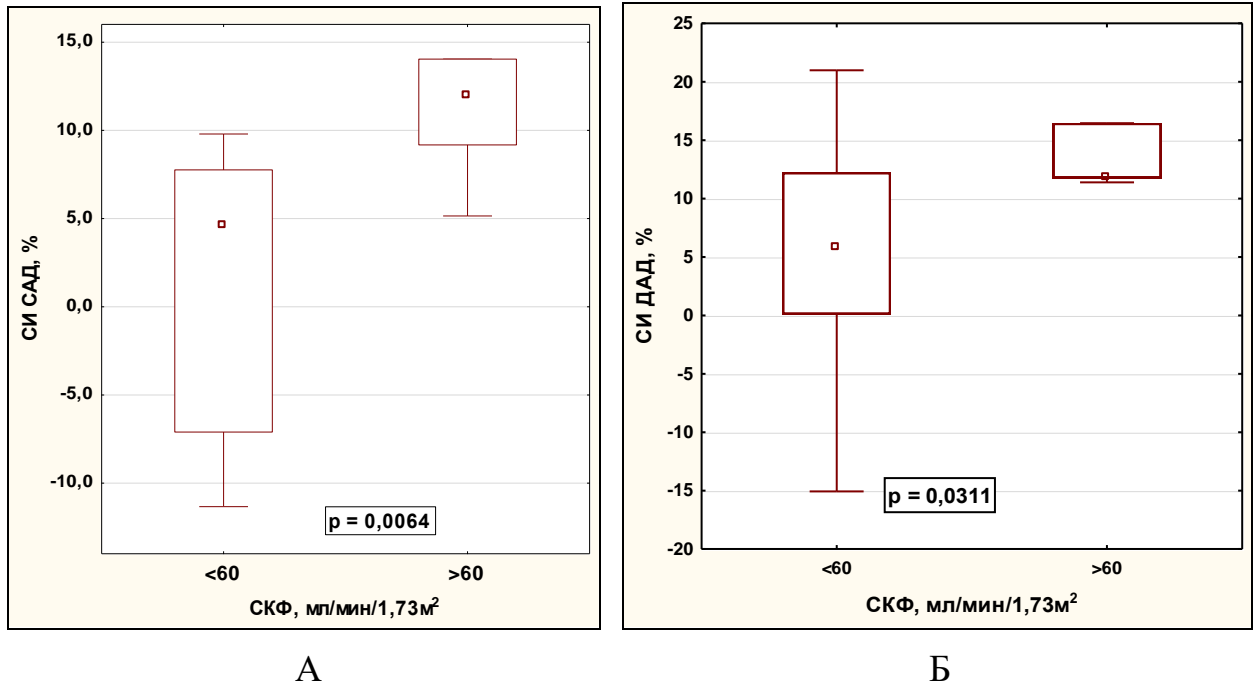


Рисунок 39 – Показатели СИ САД (А) и СИ ДАД (Б) у пациентов с СД 2 типа и ПГ при СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м²

СКФ в 1-ой группе показала значимую отрицательную корреляцию с ВУП САД, ИВ САДн (гипер.), положительную – с СИ САД; во 2-ой группе значимо отрицательно коррелировала с ВУП САД и ВАР ДАД (Таблица 16).

АУ была взаимосвязана с ИВ ДАДн (гипер.) в обеих группах и с показателем САД, ДАД, ИВ ДАДн (гипер.) и СИ ДАД во 2-ой группе (Таблица 17).

Таблица 16 – Корреляционные связи СКФ с показателями СМАД в 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) группах пациентов

| Параметры СМАД | 1-ая группа (СД2+ПГ) | | 2-ая группа (СД2) | |
|-------------------------|----------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | г | р | г | р |
| ВУП САД | - 0,5412 | 0,0204 | - 0,4785 | 0,0446 |
| ВУП ДАД | - 0,3222 | 0,0922 | - | - |
| ИВ САДн (гипер.) | - 0,4841 | 0,0489 | - | - |
| ВАР ДАД | - | - | - 0,3940 | 0,0351 |
| СИ САД | 0,5753 | 0,0125 | - | - |
| СИ ДАД | 0,4364 | 0,0702 | - | - |

Таблица 17 – Корреляционные связи альбуминурии с показателями СМАД в 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) группах пациентов

| Параметры СМАД | 1-ая группа (СД2+ПГ) | | 2-ая группа (СД2) | |
|--------------------------|----------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | г | р | г | р |
| САД | - | - | 0,4009 | 0,0409 |
| ДАД | - | - | 0,3177 | 0,0688 |
| ВУП САД | 0,4010 | 0,1106 | 0,3420 | 0,2314 |
| ВУП ДАД | 0,3871 | 0,1248 | - | - |
| СУП САД | - | - | 0,2639 | 0,3620 |
| СУП ДАД | - | - | 0,3970 | 0,1599 |
| ИВ САД д (гипер.) | - | - | 0,3549 | 0,2130 |
| ИВ ДАД д (гипер.) | 0,2831 | 0,2708 | 0,2476 | 0,3934 |
| ИВ САД н (гипер.) | - | - | 0,2476 | 0,3934 |
| ИВ ДАД н (гипер.) | 0,4348 | 0,0411 | 0,7468 | 0,0021 |
| СИ САД | - | - | -0,4085 | 0,1471 |
| СИ ДАД | - | - | -0,6499 | 0,0119 |

При сравнительном анализе показателей СМАД в подгруппах с НАУ-ХБП и ДН явных различий на фоне антигипертензивной терапии не было обнаружено. Можно отметить, что СИ САД и СИ ДАД были ниже при ДН (значимо во 2-ой группе) (Таблица 18), что, возможно, обусловлено большей длительностью СД и развитием автономной (вегетативной) диабетической нейропатии при ДН.

Таблица 18 – Сравнительная оценка параметров СМАД у пациентов НАУ-ХБП и диабетической нефропатии

| Параметры СМАД | 1-ая группа (СД2+ПГ) | | | 2-ая группа (СД2) | | |
|----------------------|------------------------|------------------------|---------------|------------------------|------------------------|---------------|
| | НАУ-ХБП | ДН | p | НАУ-ХБП | ДН | p |
| САД, мм рт. ст. | 117,0 [112,0;130,0] | 117,0 [115,0;134,5] | 0,8202 | 123,0 [116,5;140,0] | 134,0 [118,0;137,0] | 0,0740 |
| ДАД, мм рт. ст. | 69,0 [68,0;84,0] | 75,0 [70,0;80,0] | 0,4361 | 75,5 [74,5;82,5] | 77,0 [69,0;79,0] | 0,0468 |
| ВУП САД, мм рт. ст. | 44,0 [31,0;53,0] | 20,79 [18,0;29,4] | 0,0255 | 51,0 [24,5;72,0] | 34,5 [31,0;44,0] | 0,3250 |
| ВУП ДАД, мм рт. ст. | 27,0 [17,0; 38,0] | 17,0 [15,0;33,5] | 0,1849 | 27,0 [20,0;38,0] | 17,0 [16,5;35,0] | 0,2248 |
| ВАР САД, мм рт.ст. | 15,32 [13,44; 18,6] | 10,79 [8,14;15,3] | 0,3140 | 21,07 [17,76;23,48] | 13,44 [10,94;17,15] | 0,0240 |
| ВАР ДАД, мм рт. ст. | 12,32 [9,24;15,44] | 10,52 [9,46;13,65] | 0,7421 | 14,64 [11,69;16,12] | 11,55 10,28;12,75] | 0,2689 |
| ИБ САД д (гипер.), % | 11,56 [1,57;19,44] | 4,69 [3,4;12,35] | 0,6441 | 44,73 [33,28;54,16] | 11,79 [0,0;57,29] | 0,0596 |
| ИБ САД н (гипер.), % | 19,85 [7,17;50,0] | 1,88 [1,88;38,5] | 0,5560 | 81,95 [44,69;90,19] | 55,57 [20,5;62,5] | 0,0685 |
| ИБ САД 24 (гипер.) | 17,71 [5,28;28,82] | 3,75 [2,5;18,76] | 0,7637 | 56,08 [37,09;68,51] | 18,19 [4,86;41,81] | 0,0406 |
| ИБ ДАДн (гипер.), % | 80,0 [60,0;88,33] | 87,5 [59,2;90,34] | 0,6060 | 79,03 [51,94;90,33] | 81,5 [64,5;86,64] | 0,4925 |
| ИБ ДАД24 гипер.), % | 82,85 [52,99;92,5] | 79,44 [34,24;85,8] | 0,8619 | 82,85 [78,06;86,46] | 81,47 [71,32;83,92] | 0,5777 |
| СИ САД, % | 9,92 [3,05;14,04] | 6,0 [-8,73;7,96] | 0,0815 | 3,79 [-4,92;12,17] | -2,21 [-12,99;2,29] | 0,1253 |
| СИ ДАД, % | 11,94 [9,65;15,02] | 5,63 [-1,47;8,47] | 0,0248 | 7,54 [5,56;16,78] | 0,0 [-5,13;5,06] | 0,0366 |

4.4.2. Генетические факторы формирования артериальной гипертензии при СД 2 типа

При изучении ассоциации генов RAS и генов, кодирующих факторы эндотелия, с развитием и прогрессированием АГ при СД 2 типа изучено распределение частот аллелей и генотипов и ассоциация полиморфных маркеров I/D гена ACE, M235T гена AGT, T-786C гена eNOS3 и Lys198Asn гена EDN1 у пациентов с СД 2 типа и АГ.

Распределение частот генотипов полиморфизма типа I/D гена ACE среди пациентов с СД 2 типа и АГ представлено в Таблице 19. Полученные данные позволяют предположить участие генотипа DD полиморфизма I/D гена ACE в развитии АГ у пациентов с СД 2 типа.

Таблица 19 – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена ACE у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|-------------|--------------|----------|--------------|
| | СД и АГ | Контроль | | значение | 95% ДИ |
| Аллель I, % | 38,89±5,14 | 57,14±9,52 | 0,098 | 0,318 | 0,123–0,822 |
| Аллель D, % | 61,11±5,14 | 42,86±9,52 | 0,096 | 2,095 | 0,887–4,952 |
| Генотип II, % | 17,78±5,7 | 28,57±12,53 | 0,453 | 0,541 | 0,135–2,167 |
| Генотип ID, % | 42,22±7,36 | 57,14±13,73 | 0,348 | 0,548 | 0,163–1,843 |
| Генотип DD, % | 40,0±7,3 | 14,29±9,71 | 0,043 | 4,320 | 0,859–21,719 |

При анализе параметров СМАД у носителей D и I аллелей гена ACE, получающих антигипертензивную терапии, в показателях САД, ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД, СУП и ВУП САД и ДАД не было выявлено значимых различий. Однако у пациентов с генотипом DD отмечено более значительное нарушение циркадности ритма АД в виде недостаточного снижения ДАД в ночные часы: профиль нон–диппер выявлен у 83,33±9,04% пациентов, диппер – у 16,67±9,04%

($p=0,0350$), в группе с генотипом II – нон–диппер у $37,50\pm 18,30\%$, диппер – у $62,50\pm 18,30\%$ пациентов ($p=0,0350$).

Результаты генотипирования полиморфизма *M235T* гена *AGT* представлены в Таблице 20. У носителей аллеля Т отмечено статистически значимое повышение частоты АГ, аллель М, напротив, значимо реже встречался при АГ.

Таблица 20 – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *AGT* у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | р | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|-------------|---------------|----------|--------------|
| | СД и АГ | Контроль | | значение | 95% ДИ |
| Аллель Т, % | 66,67±4,97 | 42,86±9,35 | 0,0264 | 2,667 | 1,120–6,348 |
| Аллель М, % | 33,33±4,97 | 57,14±9,35 | 0,0264 | 0,375 | 0,158–0,893 |
| Генотип ТТ, % | 37,78±7,23 | 14,29±9,35 | 0,0517 | 3,643 | 0,725–18,293 |
| Генотип МТ, % | 57,78±7,36 | 57,14±13,23 | 0,9664 | 1,026 | 0,305–3,451 |
| Генотип ММ, % | 4,44±3,07 | 28,57±12,07 | 0,0577 | 0,116 | 0,019–0,726 |

У пациентов с генотипом ТТ отмечена тенденция к повышению вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время и преобладание профиля нон–диппер у $64,1\pm 8,50\%$ пациентов в сравнении с $32,14\pm 6,80\%$ с генотипом ММ ($p=0,0053$).

Полученные данные демонстрируют участие аллеля Т полиморфизма *M235T* гена *AGT* в развитии АГ у пациентов с СД 2 типа.

При исследовании генов, кодирующих функции эндотелия, изучено распределение частот аллелей и генотипов и ассоциация полиморфных маркеров *T-786C* гена *eNOS3* и *Lys198Asn* гена *EDN1* у пациентов с СД 2 типа и АГ (Таблица 21, 22).

Таблица 21 – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *eNOS3* у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|-------------|--------|----------|--------------|
| | СД 2 + АГ | Контроль | | значение | 95% ДИ |
| Аллель Т, % | 33,33±4,97 | 53,57±9,42 | 0,0599 | 0,433 | 0,183–1,026 |
| Аллель С, % | 66,67±4,97 | 46,43±9,42 | 0,0599 | 2,308 | 0,974–5,466 |
| Генотип ТТ, % | 2,22±2,20 | 21,41±10,97 | 0,0918 | 0,083 | 0,008–0,881 |
| Генотип ТС, % | 62,22±7,23 | 64,29±12,81 | 0,8817 | 0,915 | 0,263–3,188 |
| Генотип СС, % | 35,56±7,14 | 14,29±9,35 | 0,0759 | 3,310 | 0,657–16,671 |

При изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров *T-786C* гена *eNOS3* аллель С и генотип СС чаще встречались у пациентов с СД 2 типа в сочетании с АГ в сравнении с контролем, но различия не были статистически значимы. При этом у пациентов с генотипом СС отмечено значимое преобладание профиля нон-диппер в сравнении с носителями генотипа ТТ – 62,50±8,50% и 38,00±6,80%, соответственно ($p=0,0296$), а также тенденция к повышению вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время. При оценке ЭЗВД с помощью манжеточной пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии (Δd) у пациентов с генотипом СС составил 14,6 [13,7;15,4] %, с генотипом ТТ – 19,5 [18,4;20,6] % ($p=0,0012$).

При исследовании распределения частот генотипов и аллелей гена *EDN1* у пациентов с СД 2 типа и АГ носительство мутантного аллеля Asn в гомозиготном (AsnAsn) и гетерозиготном (AsnLys) состоянии значимо не отличалось от группы контроля (Таблица 22). При этом уровень Э-1 был в 2 раза выше у носителей аллеля Asn в гомозиготном состоянии – 2,03 [1,87;2,18] фмоль/мл, чем генотипа LysLys – 1,36 [1,28;1,41] фмоль/мл ($p=0,0004$). ИВ ДАД 24 (гипер.) был значимо выше в группе носителей генотипа AsnAsn полиморфизма *Lys198Asn* гена *EDN1* в сравнении с генотипом LysLys, – 89,8±7,2% и 64,3±6,1% ($p=0,0099$).

Таблица 22 – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *EDN1* у пациентов с СД 2 типа с артериальной гипертензией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|-------------------|-----------------------------|-------------|--------|----------|-------------|
| | СД 2 + АГ | Контроль | | значение | 95% ДИ |
| Аллель Lys, % | 28,89±4,78 | 39,29±9,23 | 0,3191 | 0,628 | 0,259–1,521 |
| Аллель Asn, % | 71,11±4,78 | 60,71±9,23 | 0,3191 | 1,593 | 0,657–3,859 |
| Генотип LysLys, % | 2,22±2,20 | 7,14±6,88 | 0,4985 | 0,318 | 0,019–5,426 |
| Генотип LysAsn, % | 53,33±7,44 | 64,29±12,81 | 0,4624 | 0,635 | 0,184–2,195 |
| Генотип AsnAsn, % | 44,44±7,41 | 28,57±12,07 | 0,2672 | 2,000 | 0,545–7,339 |

Таким образом, полиморфные маркеры генов *RAC – I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT*, наличие генотипа *DD* и носительство аллеля *T* этих маркеров ассоциированы с развитием артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа.

4.5. Оценка генетических факторов диабетической нефропатии при СД 2 типа и гипотиреозе

При изучении ассоциации полиморфных маркеров *I/D* гена *ACE*, *M234T* гена *AGT*, *T-786C* гена *eNOS3*, *Lys198Asp* гена *EDN1* в группах ДН «+» и ДН «-» получены следующие результаты.

Продемонстрирована ассоциация между носительством *D*-аллеля и генотипа *DD* полиморфизма *I/D гена ACE* и ДН у пациентов с СД 2 типа. Напротив, аллель *I* и генотип *II* встречались значительно реже при ДН (Таблица 23), что указывает на протективную роль аллеля *I* и генотипа *II* в развитии ДН при СД 2 типа. При проведении анализа частот аллелей и генотипов у пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием гипофункции ЩЖ статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 23 – 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 (Таблица 24). Частота аллелей и генотипов у пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием гипотиреоза также значимо не различалась (Таблица 25, 26).

Таблица 24 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *AGT* у пациентов с СД 2 типа и диабетической нефропатией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|------------|--------|----------|-------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель M, % | 52,50±5,58 | 42,31±4,84 | 0,1694 | 1,507 | 0,838–2,709 |
| Аллель T, % | 47,50±5,58 | 57,69±4,8 | 0,1581 | 0,663 | 0,369–1,193 |
| Генотип MM, % | 30,00±7,25 | 26,92±6,15 | 0,7467 | 1,163 | 0,467–2,897 |
| Генотип MT, % | 45,00±7,87 | 30,77±6,40 | 0,1641 | 1,841 | 0,781–4,338 |
| Генотип TT, % | 25,00±6,85 | 42,31±6,85 | 0,0774 | 0,461 | 0,184–1,121 |

Таблица 25 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *AGT* у пациентов с СД 2 типа, гипотиреозом и диабетической нефропатией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|-------------|--------|----------|-------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель М, % | 43,33±9,05 | 50,00±7,37 | 0,5694 | 0,765 | 0,303–1,928 |
| Аллель Т, % | 56,67±9,05 | 50,00±7,37 | 0,5694 | 1,308 | 0,519–3,298 |
| Генотип ММ, % | 26,67±11,42 | 30,43±9,59 | 0,8024 | 0,831 | 0,195–3,539 |
| Генотип МТ, % | 33,33±12,17 | 39,14±10,18 | 0,7164 | 0,778 | 0,199–3,035 |
| Генотип ТТ, % | 40,00±12,65 | 30,43±9,59 | 0,5505 | 1,524 | 0,390–5,951 |

Таблица 26 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *AGT* у пациентов с СД 2 типа с диабетической нефропатией без патологии щитовидной железы

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|------------|--------|----------|-------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель М, % | 46,00±7,05 | 58,62±6,47 | 0,1932 | 0,601 | 0,280–1,290 |
| Аллель Т, % | 54,00±7,0 | 41,38±6,47 | 0,1932 | 0,389 | 0,775–3,567 |
| Генотип ММ, % | 32,00±9,33 | 37,93±9,0 | 0,6495 | 0,770 | 0,250–2,375 |
| Генотип МТ, % | 28,00±8,98 | 41,38±9,15 | 0,3016 | 0,454 | 0,142–1,454 |
| Генотип ТТ, % | 40,00±9,80 | 20,69±7,52 | 0,1242 | 2,556 | 0,767–8,511 |

Также не выявлен синергизм генов *ACE* и *AGT*: при совместном анализе маркеров *I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT* не было обнаружено ассоциации сочетания указанных генетических полиморфизмов с ДН.

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, так и у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом

(Таблица 27, 28, 29). Напротив, аллель Т встречался значительно реже при ДН, что позволило предположить протективную роль аллеля Т в развитии ДН. При этом у пациентов с сопутствующим гипотиреозом и ДН 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 27 – 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 |

Таблица 28 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *eNOS3* у пациентов с СД 2 типа, гипотиреозом и диабетической нефропатией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|-------------|---------------|----------|--------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель Т, % | 33,33±8,61 | 60,87±7,20 | 0,0165 | 0,321 | 0,123–0,842 |
| Аллель С, % | 66,67±8,61 | 39,13±7,20 | 0,0165 | 3,111 | 1,188–8,148 |
| Генотип ТТ, % | 20,00±10,33 | 43,48±10,34 | 0,1172 | 0,325 | 0,172–1,471 |
| Генотип ТС, % | 26,67±11,42 | 34,78±9,93 | 0,5954 | 0,682 | 0,163–2,850 |
| Генотип СС, % | 53,33±12,88 | 21,74±8,60 | 0,0489 | 4,114 | 0,996–16,987 |

Таблица 29 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *eNOS3* у пациентов с СД 2 типа с диабетической нефропатией без патологии щитовидной железы

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|------------------|-----------------------------|------------|--------|----------|--------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель T, % | 48,00±7,07 | 63,79±6,31 | 0,0986 | 0,524 | 0,242–1,133 |
| Аллель C, % | 52,00±7,07 | 36,21±6,31 | 0,0986 | 1,909 | 0,883–4,127 |
| Генотип TT, % | 32,00±9,33 | 41,38±9,15 | 0,4762 | 0,667 | 0,218–2,041 |
| Генотип TC, % | 32,00±9,33 | 44,83±9,23 | 0,3073 | 0,579 | 0,190–1,765 |
| Генотип CC, % | 36,00±9,60 | 13,79±6,40 | 0,0598 | 0,681 | 0,926–13,353 |

Не было выявлено различий в распределении частот генотипов и аллелей гена *Lys198Asn* гена *EDN1* у пациентов с СД 2 типа с ДН (Таблица 30), концентрация Э-1 в группах исследуемых с наличием и отсутствием ДН не отличалась – 1,05 [0,49; 1,55] и 1,28 [0,96; 2,04] фмоль/мл ($p=0,7305$). Вместе с тем, в группе ДН «+» обнаружена положительная корреляция уровня Э-1 с АУ ($r=0,4600$, $p=0,0442$), но не с СКФ.

Следует отметить, что аллель Asp почти в 1,5 раза чаще статистически значимо встречался у пациентов с СД 2 типа и ПГ в сравнении с пациентами с СД 2 типа без патологии ЩЖ – как в группе ДН «+»: 70,00±8,37% и 48,00±7,07% ($p=0,0480$), генотип AsnAsn в 3 раза чаще – 60,0±12,65% и 20,00±8,00% ($p=0,0111$), соответственно, так и в группе ДН «-»: аллель Asp – 71,74±6,64% и 43,10±6,50% ($p=0,0026$), генотип AsnAsn – 56,52±10,34% и 17,24±7,01% ($p=0,0022$) (Таблица 31, 32).

Таблица 30 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *EDNI* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | р | ОШ | |
|-------------------|-----------------------------|------------|--------|----------|-------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель Lys, % | 43,75±5,55 | 44,23±4,87 | 0,9482 | 0,300 | 0,545–1,764 |
| Аллель Asn, % | 56,25±5,55 | 55,77±4,87 | 0,9482 | 1,020 | 0,567–1,835 |
| Генотип LysLys, % | 22,50±6,60 | 23,08±5,84 | 0,9477 | 0,502 | 0,362–2,587 |
| Генотип LysAsn, % | 42,50±7,82 | 42,30±6,85 | 0,9847 | 1,008 | 0,438–2,321 |
| Генотип AsnAsn, % | 35,00±7,54 | 34,62±6,60 | 0,9698 | 1,197 | 0,509–2,815 |

Таблица 31 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *EDNI* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, гипотиреозом и диабетической нефропатией

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | р | ОШ | |
|-------------------|-----------------------------|-------------|--------|----------|-------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель Lys, % | 30,00±8,37 | 28,26±6,64 | 0,8711 | 1,088 | 0,369–2,989 |
| Аллель Asn, % | 70,00±8,37 | 71,74±6,64 | 0,8711 | 0,919 | 0,335–2,526 |
| Генотип LysLys, % | 20,00±10,33 | 13,04±7,02 | 0,5809 | 1,667 | 0,289–9,621 |
| Генотип LysAsn, % | 20,00±10,33 | 30,44±9,59 | 0,4638 | 0,571 | 0,122–2,681 |
| Генотип AsnAsn, % | 60,00±12,65 | 56,52±10,34 | 0,8326 | 1,674 | 0,308–4,326 |

Также была оценена частота развития ДН у пациентов с различным набором генотипов исследованных генов. Сочетание трех мутантных аллелей в гомозиготном состоянии у пациентов в 1-ой группе наблюдалось в 30,0±7,25% случаев, во 2-ой группе – лишь у 7,69±3,70% пациентов (p=0,0074). В 67,5±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).

Таблица 32 – Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена *EDN1* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией без патологии щитовидной железы

| Аллель и генотип | Частота аллелей и генотипов | | p | ОШ | |
|-------------------|-----------------------------|------------|--------|----------|-------------|
| | ДН «+» | ДН «-» | | значение | 95% ДИ |
| Аллель Lys, % | 52,00±7,07 | 56,90±6,50 | 0,6110 | 0,388 | 0,384–1,755 |
| Аллель Asn, % | 48,00±7,07 | 43,10±6,50 | 0,6110 | 0,388 | 0,570–2,606 |
| Генотип LysLys, % | 24,00±8,54 | 31,03±8,59 | 0,5642 | 0,617 | 0,209–2,351 |
| Генотип LysAsn, % | 56,00±9,93 | 51,72±9,28 | 0,7542 | 1,188 | 0,406–3,478 |
| Генотип AsnAsn, % | 20,00±8,00 | 17,24±7,01 | 0,7963 | 1,200 | 0,304–4,743 |

Таким образом, анализ полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты РАС и состояние эндотелиальной функции, продемонстрировал ассоциацию D-аллеля и генотипа DD полиморфизма *I/D* гена *ACE*, а также генотипа CC и аллеля C полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3* с развитием диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа в сочетании с гипотиреозом. Аллель I и генотип II полиморфизма *I/D* гена *ACE* и аллель T полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3*, напротив, продемонстрировали связь с отсутствием ДН, что позволяет предположить их протективную роль в развитии ДН у данной группы пациентов.

4.6. Прогнозирование риска развития разных фенотипов ХБП (диабетической нефропатии и НАУ-ХБП) у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа и гипофункцией щитовидной железы

При прогнозировании риска развития ХБП у пациентов с СД 2 типа и первичным гипотиреозом, не имеющих АУ, ПУ, снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м, в течение 5-летнего наблюдения получены следующие результаты: данные ROC-анализа – прогноза развития НАУ-ХБП и ДН у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) и 2-ой группы (СД2) представлены в Таблицах 33 и 34.

Хорошее, очень хорошее и среднее качество модели для НАУ-ХБП в зависимости от площади под кривой при статистической значимости показали такие параметры, как возраст пациентов (Рисунок 40 А), уровень креатинина (Рисунок 41 А) и СКФ (Рисунок 41 Б) в обеих группах; уровень ППГ во 2-ой группе. В 1-ой группе – длительность СД (Рисунок 40 Б), СИ САД (Рисунок 42 А) и СИ ДАД (Рисунок 42 Б).

Таблица 33 – Данные ROC-анализа – прогноза НАУ-ХБП у пациентов с сочетанием СД 2 типа с гипофункцией щитовидной железы (1-ая группа) и СД 2 типа (2-ая группа)

| | группа | Точка cut-off | Индекса Юдена | Ч, % | С, % | AUC | p | ДИ 95% |
|-----------------------------|--------|---------------|---------------|-------|-------|-------|-------------------|-------------|
| Возраст, лет | 1 | 64,0 | 0,4233 | 64,00 | 78,33 | 0,748 | <0,0001 | 0,642–0,836 |
| | 2 | 60,0 | 0,3228 | 61,90 | 70,37 | 0,690 | 0,0014 | 0,602–0,768 |
| Длительность СД 2 типа, лет | 1 | 11,0 | 0,3107 | 66,67 | 64,41 | 0,644 | 0,0457 | 0,531–0,746 |
| | 2 | 10,0 | 0,1393 | 52,4 | 53,8 | 0,565 | 0,3353 | 0,474–0,653 |
| HbA1c, % | 1 | 8,9 | 0,2030 | 52,94 | 58,06 | 0,594 | 0,2904 | 0,443–0,733 |
| | 2 | 7,8 | 0,2231 | 50,0 | 59,7 | 0,560 | 0,4816 | 0,440–0,676 |
| ОХС, ммоль/л | 1 | 6,31 | 0,2429 | 50,0 | 52,8 | 0,576 | 0,3049 | 0,458–0,688 |
| | 2 | 5,59 | 0,2491 | 54,5 | 57,0 | 0,556 | 0,4767 | 0,464–0,646 |

Продолжение Таблицы 33

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|--------|--------|-------|-------|-------|-------------------|-----------------|
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 1 | 3,62 | 0,1765 | 70,6 | 41,2 | 0,526 | 0,8020 | 0,348– 0,699 |
| | 2 | 2,85 | 0,2750 | 50,0 | 77,5 | 0,581 | 0,4276 | 0,381– 0,782 |
| Креатинин, мкмоль/л | 1 | 87 | 0,6370 | 96,0 | 66,0 | 0,795 | <0,0001 | 0,695– 0,896 |
| | 2 | 66 | 0,6389 | 95,5 | 67,9 | 0,855 | <0,0001 | 0,761– 0,949 |
| СКФ, мл/мин/1,73м ² | 1 | 70 | 0,7692 | 100,0 | 51,9 | 0,847 | <0,0001 | 0,758– 0,936 |
| | 2 | 60 | 0,8125 | 100,0 | 50,0 | 0,888 | <0,0001 | 0,831– 0,946 |
| Э-1, фмоль/мл | 1 | 0,8 | 0,3016 | 66,7 | 57,1 | 0,667 | 0,2413 | 0,393– 0,876 |
| | 2 | 1,0 | 0,4333 | 70,0 | 73,3 | 0,717 | 0,0574 | 0,493– 0,940 |
| ИМТ, кг/м ² | 1 | 32,4 | 0,2704 | 60,9 | 51,2 | 0,570 | 0,3386 | 0,440– 0,693 |
| | 2 | 33,0 | 0,2208 | 70,6 | 46,6 | 0,544 | 0,5586 | 0,398– 0,689 |
| ГКН, ммоль/л | 1 | 9,4 | 0,2440 | 79,2 | 44,6 | 0,526 | 0,6828 | 0,411– 0,639 |
| | 2 | 7,7 | 0,1792 | 63,6 | 56,2 | 0,532 | 0,6763 | 0,380– 0,685 |
| ППГ, ммоль/л | 1 | 9,7 | 0,2186 | 54,2 | 64,8 | 0,586 | 0,233 | 0,444– 0,728 |
| | 2 | 9,8 | 0,1989 | 65,2 | 52,5 | 0,603 | 0,0232 | 0,533– 0,671 |
| VEGF-A, | 1 | 323,14 | 0,6000 | 60,0 | 100,0 | 0,667 | 0,4510 | 0,233– 1,000 |
| | 2 | 477,9 | 0,4000 | 60,0 | 75,0 | 0,650 | 0,4101 | 0,293– 1,000 |
| Лептин, нг/мл | 1 | 15,66 | 0,2714 | 57,1 | 70,0 | 0,514 | 0,9295 | 0,265– 0,758 |
| | 2 | 21,02 | 0,4737 | 83,3 | 63,2 | 0,697 | 0,0636 | 0,489– 0,906 |
| Цистатин С, мг/л | 1 | 969,8 | 0,5000 | 50,0 | 100,0 | 0,667 | 0,3865 | 0,289– 1,000 |
| | 2 | 984,72 | 0,3462 | 47,9 | 84,6 | 0,615 | 0,4044 | 0,381– 0,816 |
| ТТГ, мкМЕ/мл | 1 | 7,0 | 0,2135 | 73,7 | 40,0 | 0,523 | 0,7758 | 0,262– 0,684 |
| | 2 | 2,5 | 0,3854 | 57,1 | 81,4 | 0,535 | 0,8293 | 0,218– 0,852 |
| св.Т4, пполь/л | 1 | 12,7 | 0,2661 | 64,7 | 61,9 | 0,539 | 0,6946 | 0,370– 0,702 |
| | 2 | 12,7 | 0,3854 | 63,6 | 72,0 | 0,625 | 0,0970 | 0,388– 0,677 |

Продолжение Таблицы 33

| | | | | | | | | |
|-----------------|---|------|--------|-------|-------|-------|-------------------|-----------------|
| св.ТЗ, пмоль/л | 1 | 3,9 | 0,1667 | 50,0 | 53,8 | 0,525 | 0,7948 | 0,369– 0,677 |
| | 2 | 2,8 | 0,500 | 66,7 | 83,3 | 0,657 | 0,3661 | 0,316– 0,999 |
| НОМА-IR | 1 | 4,33 | 0,3333 | 60,0 | 66,7 | 0,600 | 0,6010 | 0,225– 0,975 |
| | 2 | 3,47 | 0,3810 | 66,7 | 71,4 | 0,571 | 0,5120 | 0,344– 0,762 |
| ВУП ДАД, мм | 1 | 24,0 | 0,5114 | 63,64 | 87,50 | 0,744 | 0,0545 | 0,496– 0,913 |
| | 2 | 26,0 | 0,1750 | 53,20 | 54,20 | 0,554 | 0,5832 | 0,361– 0,748 |
| КИМ ОСА (D), мм | 1 | 1,0 | 0,2949 | 66,70 | 61,50 | 0,692 | 0,0697 | 0,478– 0,860 |
| | 2 | 0,8 | 0,2143 | 75,0 | 56,4 | 0,629 | 0,3352 | 0,266– 0,893 |
| КИМ ОСА (S), мм | 1 | 0,9 | 0,1966 | 56,25 | 63,41 | 0,613 | 0,1430 | 0,475– 0,739 |
| | 2 | 0,9 | 0,2143 | 50,0 | 71,4 | 0,545 | 0,7805 | 0,231– 0,859 |
| ЭЗВД (d), мм | 1 | 8,9 | 0,4048 | 83,3 | 57,1 | 0,595 | 0,5456 | 0,350– 0,810 |
| | 2 | 5,6 | 0,8571 | 100,0 | 85,7 | 0,929 | <0,0001 | 0,759– 1,000 |
| СИ ДАД, % | 1 | 10,0 | 0,6364 | 72,7 | 87,5 | 0,813 | 0,0029 | 0,607– 1,000 |
| | 2 | 10,0 | 0,3583 | 73,3 | 62,5 | 0,614 | 0,2375 | 0,425– 0,803 |
| СИ САД, % | 1 | 8,7 | 0,6591 | 90,9 | 75,0 | 0,852 | 0,0003 | 0,660– 1,000 |
| | 2 | 2,9 | 0,2500 | 50,0 | 75,0 | 0,516 | 0,930 | 0,169– 0,863 |
| ФВ ЛЖ, % | 1 | 64 | 0,4286 | 100,0 | 42,86 | 0,571 | 0,6854 | 0,226– 0,917 |
| | 2 | 61 | 0,2889 | 60,0 | 55,6 | 0,615 | 0,4863 | 0,292– 0,938 |
| IVRT, сек | 1 | 0,11 | 0,4286 | 42,9 | 100,0 | 0,600 | 0,5690 | 0,265– 0,935 |
| | 2 | 0,1 | 0,2778 | 100,0 | 27,8 | 0,594 | 0,3609 | 0,392– 0,797 |

Примечание – Ч. – чувствительность; С. – специфичность

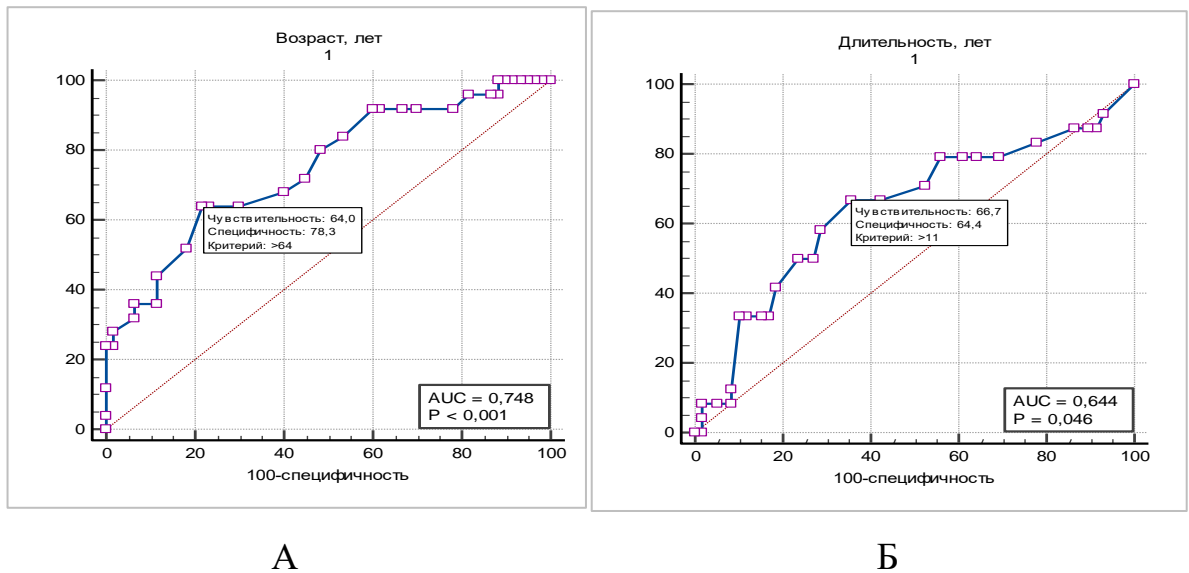


Рисунок 40 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости возраста пациентов (А) и длительности СД (Б) и формирования НАУ-ХБП при СД 2 типа и гипофункции ЩЖ

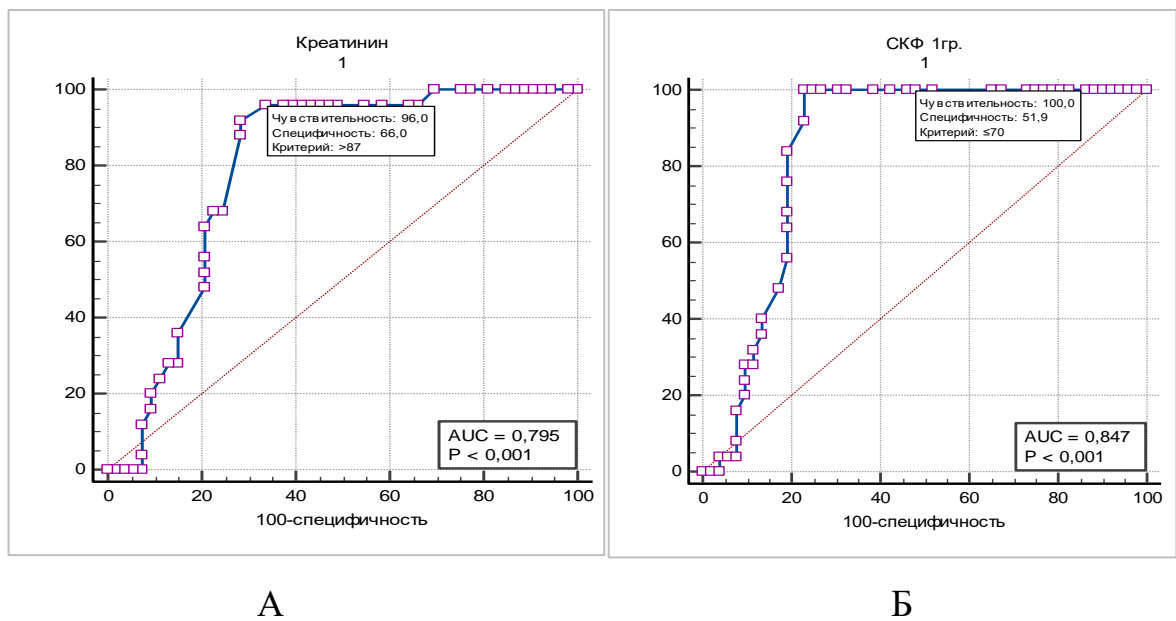
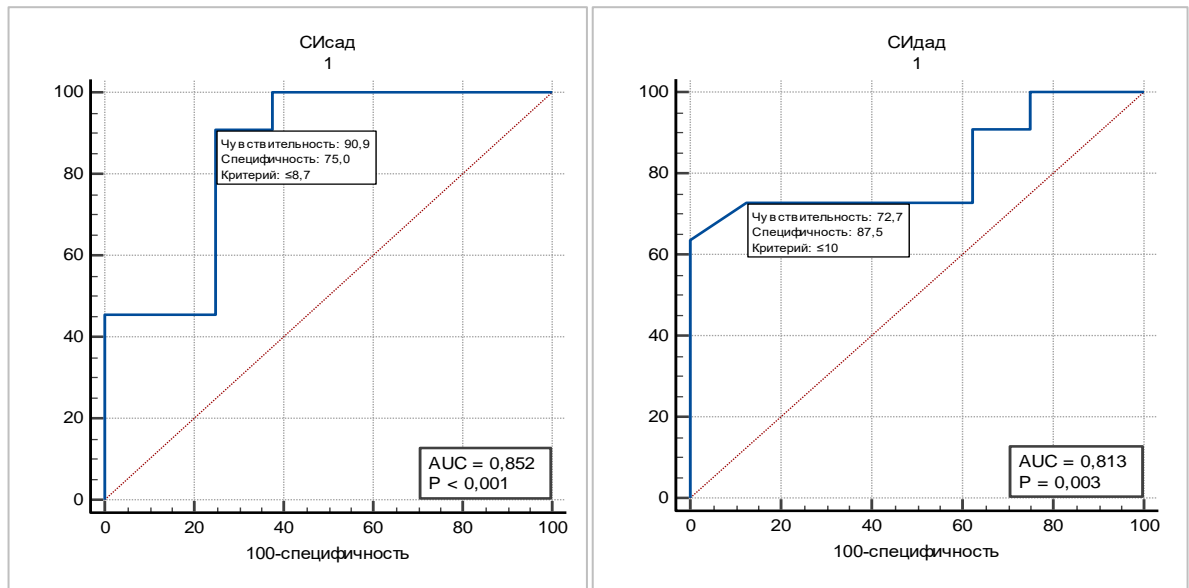


Рисунок 41 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня креатинина (А) и СКФ (Б) и формирования НАУ-ХБП при СД 2 типа и гипофункции ЩЖ



А

Б

Рисунок 42 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости показателя СИ САД (А), СИ ДАД (Б) и формирования НАУ-ХБП при СД 2 типа и гипофункции ЩЖ

Для альбуминурической ДН хорошее, очень хорошее и среднее качество прогностической модели при статистической значимости во 2-ой группе показали следующие параметры: длительность СД 2 типа более 9 лет, уровень креатинина более 84 мкмоль/л и СКФ менее 65 мл/мин/1,73м², ИМТ более 33 кг/м², уровень Нв менее 130 г/л, ФВ ЛЖ менее 61%; в обеих группах – гемодинамические показатели СИ САД менее 4,5%, СИ ДАД менее 5,1% (Рисунок 43) и ВУП ДАД более 28 мм рт.ст. (значимо во 2-ой группе). В 1-ой группе очень хорошее качество прогностической модели показало снижение уровня св.Т3 (Рисунок 44), вероятно, как более мощного вазодилататора в сравнении с параметром св.Т4 (Таблица 34).

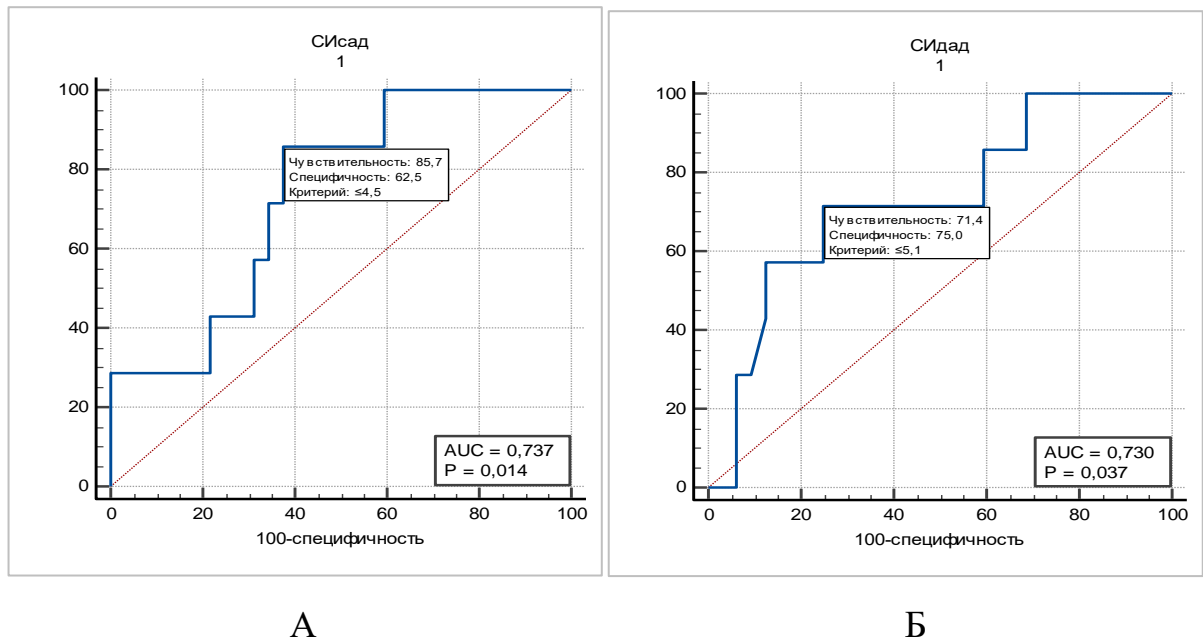


Рисунок 43 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости СИ САД (А) СИ ДАД (Б) и формирования ДН при СД 2 типа и гипофункции ЩЖ

Таблица 34 – Данные ROC-анализа – прогноза ДН у пациентов с СД 2 типа (2-ая группа) и в сочетании СД 2 типа с гипофункцией щитовидной железы (1-ая группа)

| | группа | Точка cut-off | Индекса Юдена | Ч, % | С, % | AUC | p | ДИ 95% |
|-----------------------------|--------|---------------|---------------|-------|-------|-------|---------------|-------------|
| Возраст, лет | 1 | ≤ 62,0 | 0,1848 | 75,00 | 43,5 | 0,580 | 0,3150 | 0,369–0,643 |
| | 2 | ≤ 61,0 | 0,09856 | 72,7 | 30,8 | 0,506 | 0,9323 | 0,602–0,768 |
| Длительность СД 2 типа, лет | 1 | 9,0 | 0,1558 | 62,5 | 43,3 | 0,544 | 0,5705 | 0,391–0,697 |
| | 2 | 9,0 | 0,1393 | 72,7 | 58,1 | 0,711 | 0,0002 | 0,602–0,820 |
| HbA1c, % | 1 | 8,5 | 0,2705 | 69,6 | 50,5 | 0,567 | 0,2666 | 0,449–0,685 |
| | 2 | 8,1 | 0,4805 | 92,31 | 54,1 | 0,634 | 0,0675 | 0,490–0,777 |
| ОХС, ммоль/л | 1 | 6,61 | 0,1383 | 62,5 | 41,0 | 0,520 | 0,8106 | 0,357–0,683 |
| | 2 | 5,82 | 0,1909 | 61,9 | 54,5 | 0,556 | 0,4810 | 0,400–0,713 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 1 | 3,62 | 0,3558 | 62,50 | 73,08 | 0,613 | 0,3091 | 0,395–0,831 |
| | 2 | 3,38 | 0,2750 | 75,0 | 52,5 | 0,586 | 0,4182 | 0,378–0,794 |

| | | | | | | | | |
|---|---|--------|--------|--------|-------|-------|---------------|-----------------|
| Триглицериды, ммоль/л | 1 | 2,26 | 0,2981 | 62,5 | 53,8 | 0,635 | 0,2810 | 0,452– 0,792 |
| | 2 | 1,57 | 0,2587 | 50,0 | 60,5 | 0,513 | 0,9298 | 0,369– 0,656 |
| СКФ-creat, мл/мин/1,73м ² | 1 | 66 | 0,1925 | 73,3 | 45,2 | 0,566 | 0,4924 | 0,448– 0,678 |
| | 2 | 65 | 0,2498 | 63,6 | 60,4 | 0,662 | 0,0151 | 0,571– 0,745 |
| Креатинин, мкмоль/л | 1 | 83 | 0,7692 | 68,7 | 40,3 | 0,554 | 0,5773 | 0,437– 0,667 |
| | 2 | 84 | 0,2847 | 68,2 | 51,9 | 0,639 | 0,0512 | 0,550– 0,722 |
| ЭЗВД (d), мм | 1 | 12,2 | 0,3929 | 85,71 | 53,57 | 0,684 | 0,0599 | 0,505– 0,830 |
| | 2 | 12,2 | 0,5000 | 100,0 | 50,0 | 0,604 | 0,4806 | 0,335– 0,833 |
| Э-1, фмоль/мл | 1 | 1,7 | 0,2857 | 50,0 | 78,6 | 0,685 | 0,8420 | 0,347– 0,753 |
| | 2 | 1,0 | 0,4000 | 100,0 | 40,0 | 0,720 | 0,2935 | 0,328– 0,941 |
| ИМТ, кг/м ² | 1 | 31,0 | 0,3074 | 70,0 | 42,6 | 0,640 | 0,1688 | 0,510– 0,756 |
| | 2 | 33,0 | 0,2973 | 62,5 | 60,8 | 0,655 | 0,0252 | 0,547– 0,752 |
| ГКН, ммоль/л | 1 | 8,1 | 0,1250 | 50,0 | 62,50 | 0,502 | 0,9827 | 0,388– 0,616 |
| | 2 | 7,3 | 0,0839 | 63,64 | 44,76 | 0,516 | 0,8148 | 0,380– 0,685 |
| ППГ, ммоль/л | 1 | 10,9 | 0,1379 | 62,5 | 41,3 | 0,537 | 0,6651 | 0,421– 0,650 |
| | 2 | 9,0 | 0,1359 | 54,55 | 59,05 | 0,510 | 0,8891 | 0,420– 0,600 |
| Нб, г/л | 1 | 135,0 | 0,1458 | 50,0 | 52,1 | 0,510 | 0,9192 | 0,378– 0,642 |
| | 2 | 130,0 | 0,3068 | 62,5 | 68,18 | 0,666 | 0,0421 | 0,553– 0,766 |
| VEGF-A, пг/мл | 1 | 356,0 | 0,3333 | 66,7 | 54,5 | 0,561 | 0,8118 | 0,350– 0,756 |
| | 2 | 356,0 | 0,3333 | 60,0 | 75,0 | 0,571 | 0,7800 | 0,314– 0,803 |
| Лептин, нг/мл | 1 | 12,9 | 0,3571 | 100,0 | 35,71 | 0,595 | 0,6668 | 0,336– 0,821 |
| | 2 | 25,3 | 0,4394 | 66,67 | 77,27 | 0,712 | 0,2746 | 0,498– 0,874 |
| Цистатин С, мг/л | 1 | 1032,0 | 0,4444 | 100,00 | 44,44 | 0,611 | 0,4565 | 0,377– 0,813 |
| | 2 | 1032,0 | 0,6000 | 100,0 | 60,0 | 0,650 | 0,3428 | 0,334– 0,891 |

| | | | | | | | | |
|------------------|---|-------|--------|--------|-------|-------|---------------|-----------------|
| ТТГ, мкМЕ/мл | 1 | 3,8 | 0,2199 | 54,5 | 67,4 | 0,542 | 0,7008 | 0,401– 0,679 |
| | 2 | 2,5 | 0,2061 | 58,3 | 57,9 | 0,568 | 0,4812 | 0,420– 0,707 |
| св. Т4, пмоль/л | 1 | 12,3 | 0,3088 | 80,0 | 50,88 | 0,610 | 0,1638 | 0,334– 0,666 |
| | 2 | 13,24 | 0,5200 | 100,0 | 52,00 | 0,636 | 0,152 | 0,453– 0,793 |
| св. Т3, пмоль/л | 1 | 3,6 | 0,7647 | 100,0 | 76,47 | 0,814 | 0,0009 | 0,579– 0,950 |
| | 2 | 4,3 | 0,3333 | 83,33 | 50,0 | 0,542 | 0,7624 | 0,328– 0,744 |
| НОМА-IR | 1 | 6,23 | 0,4167 | 66,67 | 75,00 | 0,583 | 0,7849 | 0,264– 0,858 |
| | 2 | 6,23 | 0,3333 | 50,00 | 83,33 | 0,583 | 0,6809 | 0,383– 0,765 |
| ВУП ДАД, мм | 1 | 28,0 | 0,5446 | 85,71 | 68,75 | 0,705 | 0,0530 | 0,538– 0,840 |
| | 2 | 28,0 | 0,7143 | 100,0 | 71,43 | 0,786 | 0,0074 | 0,548– 0,935 |
| КИМ ОСА D, мм | 1 | 1,1 | 0,3500 | 60,0 | 75,0 | 0,600 | 0,5845 | 0,387– 0,789 |
| | 2 | 0,8 | 0,2500 | 62,5 | 62,5 | 0,641 | 0,1890 | 0,452– 0,802 |
| КИМ ОСА S, мм | 1 | 1,0 | 0,2500 | 80,00 | 45,00 | 0,615 | 0,408 | 0,401– 0,801 |
| | 2 | 0,8 | 0,2500 | 62,50 | 62,50 | 0,648 | 0,1420 | 0,460– 0,808 |
| СИ ДАД, % | 1 | 5,1 | 0,4643 | 71,43 | 75,00 | 0,730 | 0,0368 | 0,564– 0,859 |
| | 2 | 5,1 | 0,6190 | 83,33 | 78,57 | 0,833 | 0,0029 | 0,601– 0,960 |
| СИ САД, % | 1 | 4,5 | 0,4821 | 85,71 | 62,50 | 0,737 | 0,0137 | 0,571– 0,864 |
| | 2 | 4,5 | 0,5714 | 100,0 | 57,10 | 0,774 | 0,0148 | 0,169– 0,863 |
| ФВ ЛЖ, % | 1 | 61 | 0,4000 | 60,00 | 66,70 | 0,542 | 0,8521 | 0,289– 0,780 |
| | 2 | 61 | 0,5769 | 100,00 | 57,69 | 0,808 | 0,0001 | 0,630– 0,925 |
| IVRT, сек | 1 | 0,1 | 0,3333 | 53,0 | 43,7 | 0,519 | 0,6900 | 0,225– 0,803 |
| | 2 | 0,1 | 0,2786 | 42,86 | 75,00 | 0,513 | 0,6090 | 0,338– 0,685 |

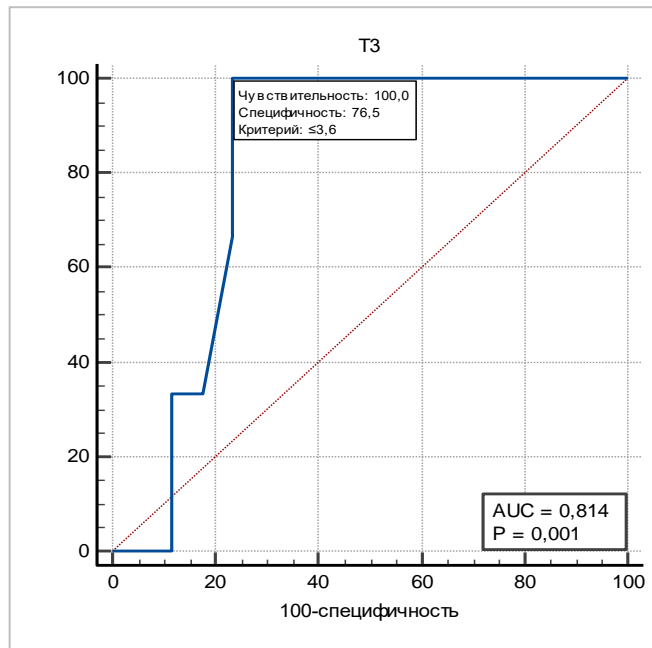


Рисунок 44 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня св. Т3 и формирования ДН при СД 2 типа и гипофункции ЩЖ

Проведенный ROC-анализ свидетельствуют о том, что возраст пациентов, длительность СД 2 типа, гемодинамические показатели – СИ САД и СИ ДАД, имеющийся уровень креатинина и СКФ 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 классической формы ХБП в указанной группе пациентов в качестве предикторов для оценки вероятности развития можно использовать следующие параметры: СИ САД, СИ ДАД, а также уровень свободного трийодтиронина, что, возможно, обусловлено его более выраженным вазодилатирующим эффектом в сравнении с тетраiodтиронином.

ГЛАВА 5. ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1. Ожирение и активность интраабдоминальной жировой ткани при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом

При межгрупповом сравнении у пациентов с коморбидной патологией – СД2+ПГ (1-ая группа) и СД 2 типа без тиреоидной патологии (2-ая группа) не было выявлено значимых различий в показателях ИМТ (Таблица 35). Однако, у пациентов с ожирением 3 степени отмечался наибольший уровень ТТГ: не только в 1-ой группе – 7,15 [3,8;10,25] мкМЕ/мл, но и во 2-ой группе при эутиреозе – 2,36 [1,75;2,64] мкМЕ/мл в сравнении с пациентами без ожирения, у которых уровень ТТГ составил в 1-ой группе 3,29 [1,81;8,05] мкМЕ/мл ($p=0,0226$), во 2-ой группе – 1,6 [1,2;2,6] мкМЕ/мл ($p=0,0646$). При этом в обеих группах ИМТ был значимо выше у женщин и составил в 1-ой группе: у женщин – 32,44 [28,99;36,0] кг/м², у мужчин – 23,57 [20,9;26,23] кг/м² ($p=0,0342$); во 2-ой группе: у женщин 32,97 [29,79;36,3] кг/м², у мужчин – 27,0 [24,12;31,0] кг/м² ($p=0,0014$).

Толщина ИАЖ в указанных группах различалась незначительно (Таблица 35), была больше (но не значимо) у мужчин и составила: в 1-ой группе у мужчин 69,5 [58,0;81,0] мм, у женщин – 56,5 [44,5;68,0] мм ($p=0,0644$); во 2-ой группе у мужчин – 67,0 [60,0;79,0] мм, у женщин – 54,0 [41,0;63,0] мм ($p=0,3099$). Увеличение толщины ИАЖ у женщин в 1-ой группе имело место в 88,16±3,71% случаев, во 2-ой – в 90,55±2,60% ($p=0,5984$), у мужчин – у 100,0% в обеих группах. Возможно, отсутствие значимых различий толщины ИАЖ с 1-ой и 2-ой группами обусловлено тем, что рецепторы ТТГ в большей степени экспрессируются в ПКЖ, чем в висцеральном.

Индекс НОМА-IR был значимо выше у пациентов в 1-ой группе (СД2+ПГ) (Таблица 35).

Таблица 35 – Основные клинические и лабораторно-инструментальные параметры в группах пациентов с СД 2 типа и в сочетании с гипотиреозом

| Показатель | 1-ая группа (СД2+ПГ) n=76 | 2-ая группа (СД2) n=127 | p |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---------|
| ИМТ, кг/м ² | 32,42 [27,88; 36,0] | 32,35 [28,3;35,15] | 0,8918 |
| ИАЖ, мм min-max | 60,0 [49,0;74,0] 32,0–91,0 | 58,0 [46,0;70,0] 25,0–84,0 | 0,4332 |
| 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 |
| 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 min-max | 16,0 [5,0;50,0] 0–113,0 | 5,5 [0;20,0] 0–50,0 | 0,0181 |
| Креатинин, мкмоль/л | 88,0 [78,0;99,0] | 85,5 [72,0;95,0] | 0,0440 |
| СКФ, мл/мин/1,73кг/м ² (СКД-ЕРІ-creat,2009) | 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, мл/мин/1,73кг/м ² (СКД-ЕРІ-cys,2012) | 67,0 [63,0;74,0] | 51,5 [45,0;65,0] | 0,0272 |
| РАІ–1, нг/мл | 61,7 [44,9;82,3] | 45,7 [21,3;67,4] | 0,0469 |
| Лептин, нг/мл min-max | 23,4 [12,9;27,35] 7,66–40,3 | 15,6 [12,0;23,9] 7,5–33,3 | 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 |

При оценке концентрации адипокинов уровень лептина был максимальным у пациентов с ожирением 3 степени (Рисунок 45) и показал взаимосвязи с рядом

показателей – антропометрических, липидного обмена, системного воспаления, уровнем креатинина (Таблица 36).

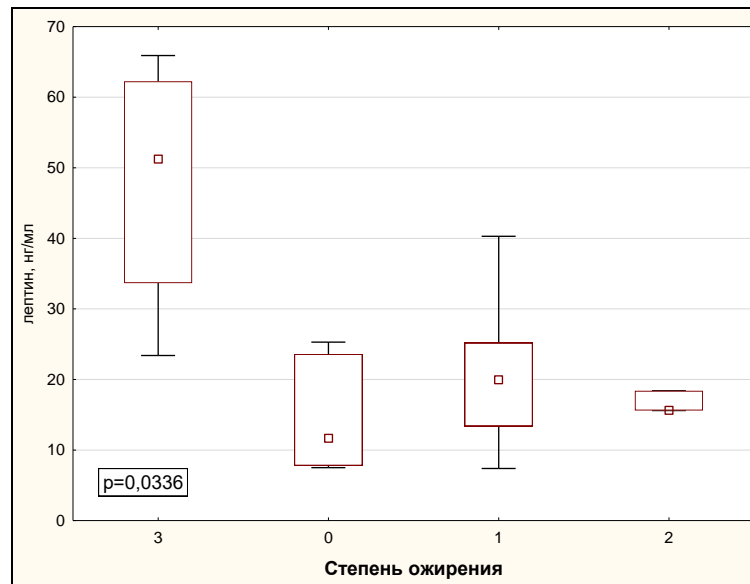


Рисунок 45 – Показатели лептина у пациентов с СД 2 типа с ожирением 1, 2, 3 степени и без ожирения

Примечание – 0 – нет ожирения

При межгрупповом сравнении отмечено значимое увеличение концентрации РАІ-1 и тенденция к повышению лептина в 1-ой группе в сравнении со 2-ой группой (Таблица 35). При этом не было выявлено линейной корреляционной зависимости РАІ-1 от уровня ТТГ, но отмечена значимая связь РАІ-1 с уровнем св.ТЗ: $r = -0,4318$ ($p = 0,0285$), ІL-6 – с уровнем ТТГ: $r = 0,8098$ ($p = 0,0014$).

В 1-ой группе выявлена корреляционная связь уровня РАІ-1 и показателя ОХС ($r = 0,5357$, $p = 0,0483$), ХС ЛПНП ($r = 0,3607$, $p = 0,1549$), толщины ИАЖ ($r = 0,6998$, $p = 0,0302$). При этом связь с ИМТ и ПКЖ не была статистически значимой (в отличие от ИАЖ) – с ИМТ: $r = 0,4274$ ($p = 0,1658$); ПКЖ: $r = 0,3534$ ($p = 0,1794$). У пациентов обеих групп уровень РАІ-1 значимо коррелировал с другим адипокином – TNF- α : $r = 0,4650$ ($p = 0,0337$).

Таблица 36 – Корреляционные взаимосвязи уровня лептина с рядом показателей у пациентов 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) групп

| | 1-ая группа (СД2+ПГ) | | 2-ая группа (СД2) | | Всего | |
|------------|-------------------------|---------------|----------------------|---------------|---------|---------------|
| | г | р | г | р | г | р |
| ИМТ | 0,5174 | 0,0401 | 0,6297 | 0,0022 | 0,5764 | 0,0002 |
| ОТ | 0,6796 | 0,0075 | 0,6702 | 0,0063 | 0,6232 | 0,0003 |
| ИАЖ | 0,7264 | 0,0014 | 0,4091 | 0,0526 | 0,4869 | 0,0017 |
| ПКЖ | 0,6791 | 0,0054 | 0,5397 | 0,0095 | 0,5338 | 0,0007 |
| Креатинин | 0,4743 | 0,0544 | 0,5083 | 0,0095 | 0,4436 | 0,0033 |
| СКФ-creat | -0,2032 | 0,4341 | -0,3140 | 0,1351 | -0,1902 | 0,2336 |
| ХС ЛПНП | 0,7595 | 0,0026 | 0,2415 | 0,3858 | 0,3712 | 0,0518 |
| ОХС | 0,4209 | 0,0925 | -0,2335 | 0,2613 | -0,0880 | 0,5793 |
| ЭКЖ | 0,8430 | 0,3616 | 0,5341 | 0,3538 | 0,5915 | 0,1225 |
| КВР | 0,1840 | 0,4950 | 0,3654 | 0,1359 | 0,3065 | 0,0779 |
| ИК Чарлсон | 0,3438 | 0,1766 | 0,4283 | 0,0327 | 0,2839 | 0,0685 |
| Фибриноген | 0,5104 | 0,0747 | 0,6260 | 0,0221 | 0,5460 | 0,0039 |
| Цистатин С | – | – | 0,3921 | 0,0787 | – | – |
| РАI-1 | 0,7100 | 0,1140 | | | | |
| св.Т4 | -0,3263 | 0,2549 | – | – | – | – |

Примечание – ЭКЖ – эпикардальный жир (по данным Эхо-КГ); КВР – косо́й вертикальный размер правой доли печени (по данным УЗИ)

Следует отметить, что уровень РАI-1 показал значимую связь только с показателем ИАЖ, а также КВР правой доли печени, в отличие от лептина, продемонстрировавшего корреляцию со всеми параметрами жирового обмена (ИМТ, ОТ, ИАЖ, ПКЖ), что согласуется с мнением авторов, рекомендующих рассматривать уровень РАI-1 как один из параметров МС [65].

При анализе в подгруппах, выделенных в зависимости от компенсации гипотиреоза по уровню ТТГ, наибольшие показатели ИМТ, толщины ПКЖ, уровня лептина, IL-6 выявлены в подгруппе IV (ТТГ более 10,0 мкМЕ/мл) в сравнении с подгруппой II (ТТГ 2,5–4,0 мкМЕ/мл); ИАЖ и РАИ-1 – в сравнении с подгруппой I (ТТГ < 2,5 мкМЕ/мл) (Рисунок 46).

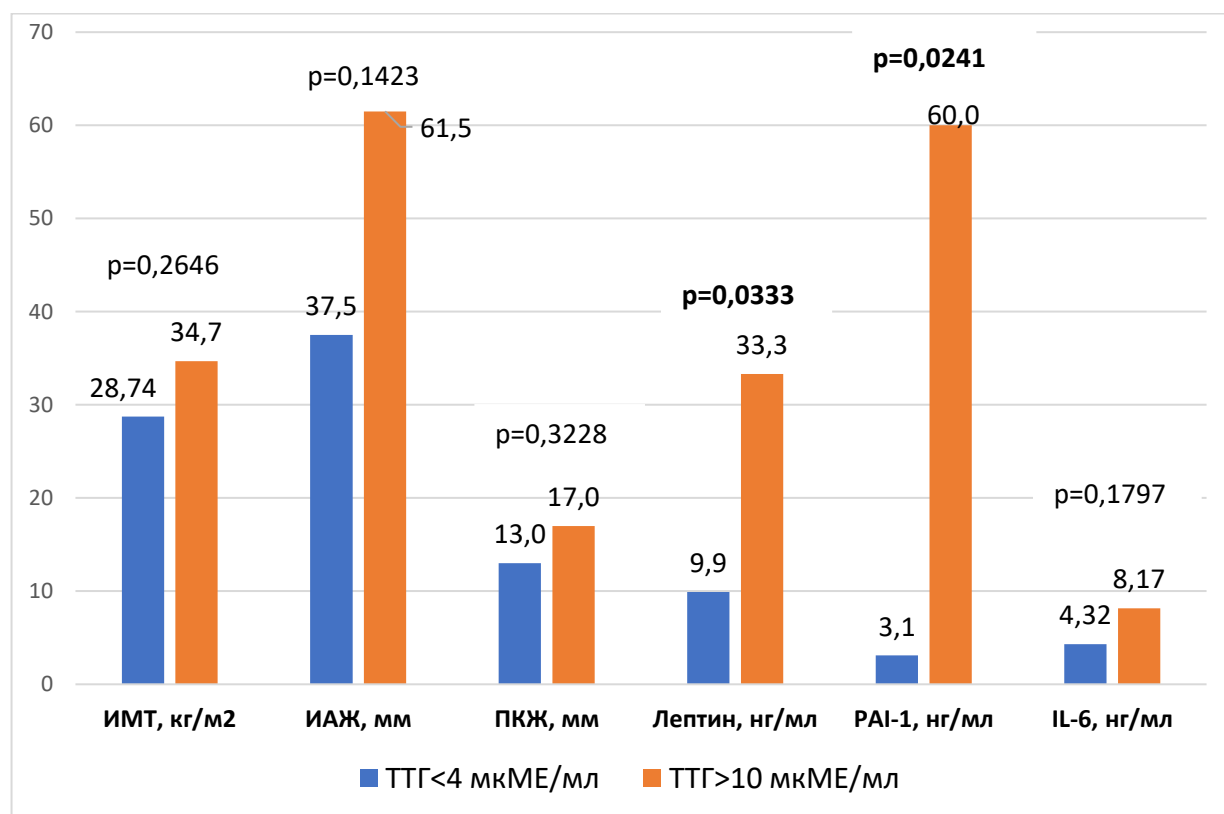


Рисунок 46 – Показатели ИМТ, ИАЖ, ПКЖ и адипокинов в подгруппах № I и II (ТТГ < 4,0 мкМЕ/мл) в сравнении с подгруппой № IV (ТТГ > 10,0 мкМЕ/мл)

5.2. Изучение роли ожирения и активности интраабдоминальной жировой ткани в формировании ХБП при СД 2 типа и гипотиреозе

При оценке функции почек снижение СКФ было более выражено у пациентов с ожирением 3 степени в сравнении с пациентами с ИМТ < 30 кг/м²: в 1-ой группе СКФ – 50,0 [49,0;70,0] и 66,0 [56,0;76,0] мл/мин/1,73м² (p=0,0356), во 2-ой группе – 57,16 [46,5;76,0] и 73,5 [59,0;86,0] мл/мин/1,73м² (p=0,0449).

Выявлена статистически значимая зависимость СКФ и АУ от ИМТ, АУ – от ОТ и толщины ИАЖ. При этом показатель СКФ показал значимую корреляцию с ИМТ у всех обследованных ($r = -0,3033$, $p=0,0145$) (Рисунок 47), а АУ – во 2-ой группе: АУ с ИМТ: $r = -0,2705$ ($p=0,0479$); АУ с ОТ: $r=0,3103$ ($p=0,0455$), АУ с ИАЖ: $r=0,3474$, ($p=0,0302$) (возможно, это связано с преобладанием НАУ-ХБП и меньшей долей альбуминурической ДН в 1-ой группе). При этом ассоциация АУ с ПКЖ не была статистически значима: $r=0,1986$ ($p=0,2386$) в отличие от ИАЖ.

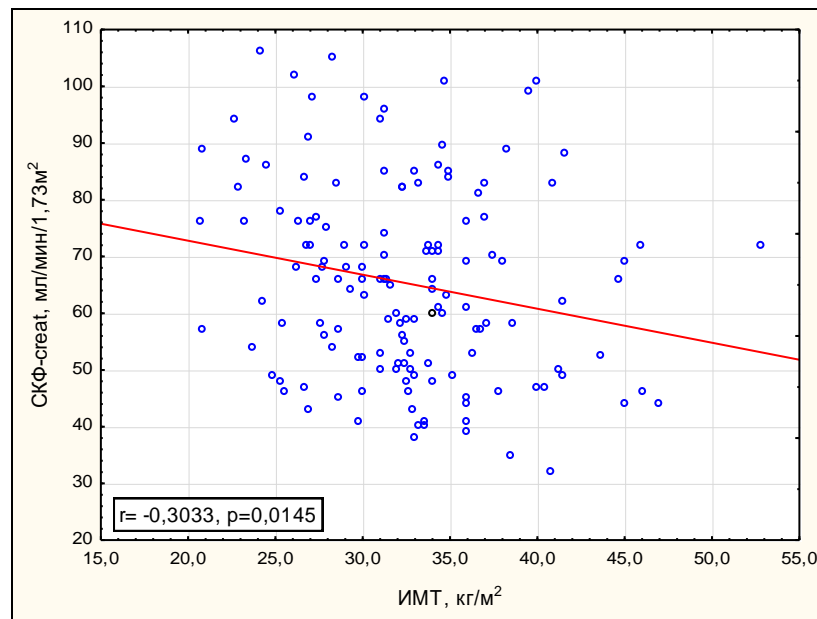


Рисунок 47 – Корреляционная зависимость СКФ-creat и ИМТ суммарно в 1-ой и 2-ой группе

При оценке показателей в зависимости от стадии ХБП (СКД-ЕРІ-creat) параметры ИМТ были наибольшими у пациентов с ХБП СЗб в обеих группах: в 1-ой группе – $33,6$ [$32,97;39,53$], во 2-ой группе – $34,6$ [$32,58;40,8$] $\text{кг}/\text{м}^2$, что значимо отличалось от пациентов с $\text{СКФ} \geq 90$ $\text{мл}/\text{мин}/1,73\text{м}^2$ – $30,12$ [$26,16;36,0$] ($p=0,0489$) и $29,65$ [$26,88;34,6$] $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p=0,0226$), соответственно.

Толщина ИАЖ также значимо различалась в 1-ой группе при ХБП СЗб в сравнении с пациентами с $\text{СКФ} \geq 90$ $\text{мл}/\text{мин}/1,73\text{м}^2$ как при оценке СКФ по СКД-ЕРІ-creat ($63,0$ [$48,0; 66,0$] мм и $47,5$ [$40,0; 48,5$] мм , $p=0,0448$), так и по СКД-ЕРІ-

cys (84,0 [70,0; 87,0] мм и 51,0 [44,0; 60,0] мм, $p=0,0213$), соответственно, что показывает влияние висцеральной жировой ткани на формирование ХБП.

При оценке гормональной активности ИАЖ выявлена отрицательная связь между показателями СКФ и РАІ-1 в 1-ой группе: $r= - 0,6126$ ($p=0,0260$) и лептина в обеих группах – в 1-ой: $r= - 0,3932$ ($p=0,0434$), во 2-ой: $r= - 0,4219$ ($p=0,0548$), АУ и TNF- α в 1-ой: $r=0,5930$ ($p=0,0421$) и во 2-ой группе: $r=0,4266$ ($p=0,0775$). Кроме того, у пациентов с ХБП С3б выявлены максимальные показатели в обеих группах: лептина – 41,66 [37,3;57,18] и 53,11 [40,3;65,91] нг/мл (различия значимы с С1 и С2); в 1-ой группе – НОМА-IR – 5,83 [3,55;7,82] и TNF- α – 39,37 [37,62;41,12] пкг/мл; во 2-ой группе – цистатина С – 1282,5 [1187,5;1383,5] нг/мл.

5.3. НАЖБП при СД 2 типа и гипотиреозе, оценка взаимосвязи НАЖБП и ХБП

В настоящее время НАЖБП рассматривается как компонент МС [65, 149]. В связи с этим, учитывая доказанное влияние ожирения на развитие патологии почек, представляет интерес связь ХБП и различных форм НАЖБП, а также взаимосвязь гипофункции ЩЖ и НАЖБП.

В подтверждение результатов исследований о связи висцеральной (интраабдоминальной) жировой ткани с развитием НАЖБП [144], выявлена ассоциация КВР правой доли печени с ОТ и толщиной ИАЖ (по данным УЗИ) в обеих группах пациентов (Рисунок 48 А, Б)

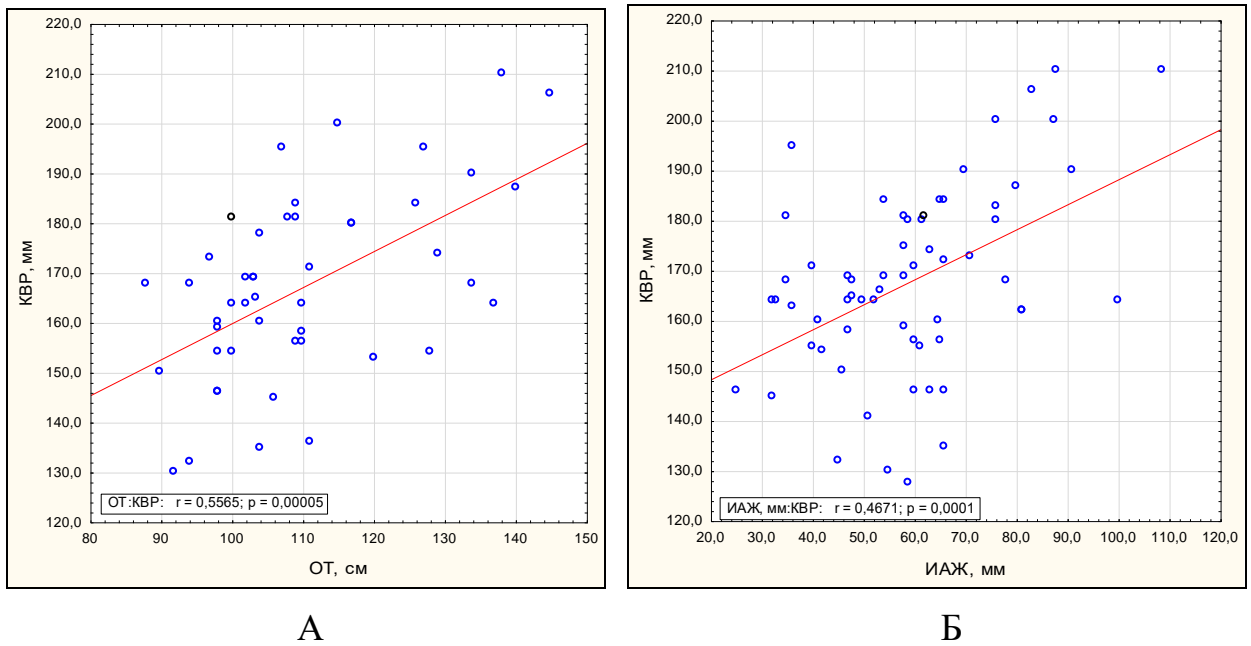
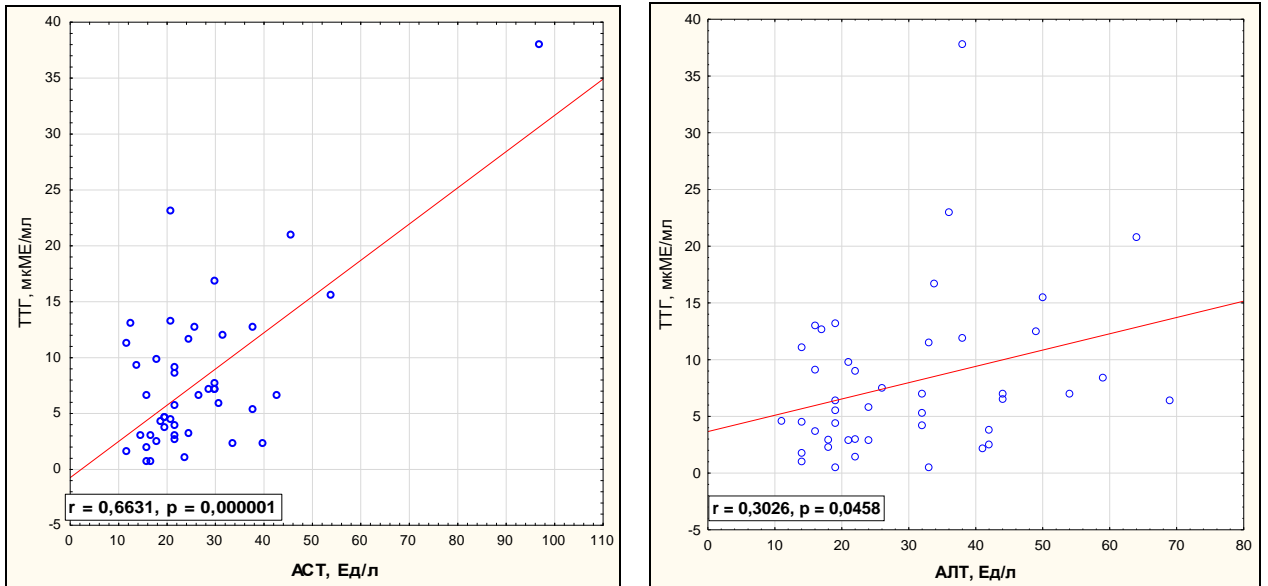


Рисунок 48 – Корреляционная зависимость КВР правой доли печени и ОТ (А); КВР и толщины ИАЖ (Б) в обеих группах пациентов

При оценке активности ИАЖ (уровня адипокинов) сильную связь с показателем КВР правой доли печени показал РАІ-1 в 1-ой группе ($r=0,9319$, $p=0,0003$); отмечена ассоциация лептина ($r=0,3065$, $p=0,0779$), ІL-6 ($r=0,5031$, $p=0,0559$); а также VEGF-A в 1-ой группе ($r=0,7568$, $p=0,0297$), НОМА-ІR ($r=0,3028$; $p=0,2220$), из показателей липидного спектра – триглицеридов ($r=0,4873$; $p=0,0302$).

Выявленные корреляционные связи с показателями цитолиза (АСТ, АЛТ) не были статистически значимы: РАІ-1 и АЛТ: $r=0,4518$ ($p=0,1211$), ІL-6 и АСТ: $r=0,2167$ ($p=0,3729$), ІL-6 и АЛТ: $r=0,3177$ ($p=0,1851$) – в 1-ой группе.

При оценке *взаимосвязи функции ЩЖ и НАЖБП* ассоциация КВР правой доли печени и уровня ТТГ не была статистически значимой: в 1-ой группе: $r=0,1985$ ($p=0,3310$), во 2-ой группе: $r=0,1885$ ($p=0,3016$). При этом выявлена статистически значимая ассоциация ТТГ и активности печеночных ферментов (Рисунок 49):



А

Б

Рисунок 49 – Корреляционная связь показателей АСТ (А) и АЛТ (Б) с уровнем ТТГ в группе СД2+ПГ

Различия хорошо прослеживались и при анализе по подгруппам, выделенным в зависимости от уровня ТТГ: показатель АСТ был наибольшим при $\text{TТГ} > 10,0$ мкМЕ/мл и наименьшим при $\text{TТГ} 0,4\text{--}4,0$ мкМЕ/мл – $28,1 [21,0;42,0]$ Ед/л и $20,0 [17,0;22,0]$ Ед/л, соответственно ($p=0,0372$). Аналогичные результаты получены и при анализе показателя АЛТ в IV и I подгруппах: $34,9 [18,0;43,5]$ Ед/л и $20,0 [16,0;32,0]$ Ед/л ($p=0,0556$), соответственно.

Заслуживают внимания и результаты, полученные во 2-ой группе (без патологии ЩЖ), – связь ТТГ и тиреоидных гормонов с АСТ и АЛТ (Таблица 37).

При межгрупповом сравнении у пациентов с коморбидной патологией (1-ая группа) и СД 2 без патологии ЩЖ (2-ая группа) отмечено умеренное повышение распространенности НАЖБП в 1-ой группе – $53,95 \pm 5,72\%$ (включала стеатогепатоз, НАСГ); во 2-ой группе – $40,94 \pm 4,36\%$ ($p=0,0719$). При этом частота стеатогепатоза составила: $35,53 \pm 5,49\%$ и $33,86 \pm 4,20\%$ ($p=0,8093$), а частота НАСГ различалась статистически значимо – $18,42 \pm 4,45\%$ и $7,09 \pm 2,28\%$ ($p=0,0417$) в 1-ой и 2-ой группе, соответственно.

Таблица 37 – Корреляционные связи показателей тиреоидного гормонального спектра и уровней АСТ, АЛТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сочетании с гипотиреозом

| | 1-ая группа (СД2+ПГ) | | | | 2-ая группа (СД2) | | | |
|--------|----------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|----------------|---------------|
| | АСТ | | АЛТ | | АСТ | | АЛТ | |
| | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ТТГ | 0,6631 | <0,0001 | 0,3026 | 0,0458 | 0,2752 | 0,0899 | 0,2446 | 0,1335 |
| св. Т4 | -0,4640 | 0,0075 | -0,3053 | 0,0893 | -0,3873 | 0,0379 | -0,4051 | 0,0293 |
| св. Т3 | -0,2782 | 0,2797 | -0,1556 | 0,5509 | 0,0636 | 0,7678 | -0,1431 | 0,5047 |

Вероятность развития НАЖБП при СД 2 типа с сопутствующим ПГ составила: ОШ=1,690 (95% ДИ 0,952–2,997). При этом для стеатогепатоза ОШ=1,076 (95% ДИ 0,593–1,954), для НАСГ – ОШ=2,961 (95% ДИ 1,213–7,224).

При анализе показателей тиреоидного гормонального спектра при разных формах НАЖБП (стеатогепатоз, НАСГ) получены следующие результаты: наибольший уровень ТТГ и наименьший св.Т4 отмечены у пациентов с НАСГ в сравнении пациентами без НАЖБП и стеатогепатозом в 1-ой и 2-ой группах исследуемых. При этом в 1-ой группе различия были статистически значимы (Рисунок 50 А, Б). Показатели св. Т3 различались незначимо в 1-ой группе, но во 2-ой группе отмечалось значительное снижение уровня св.Т3 у пациентов с НАСГ – 3,03 [2,55;3,5] пмоль/л с сравнении с пациентами без признаков НАЖБП 5,0 [4,4;5,4] пмоль/л (p=0,0134).

При оценке возможной *взаимосвязи НАЖБП и ХБП* не выявили значимой ассоциации показателей: связь АУ и КВР правой доли печени в 1-ой группе: r=0,2338 (p=0,2608), во 2-ой группе: r=0,2679 (p=0,1039). В 1-ой группе АУ и АСТ: r=0,1430 (p=0,3603), креатинин и АСТ: r=0,1857 (p=0,1452), СКФ-creat и КВР правой доли печени: r= - 0,2535 (p=0,1616), СКФ-cys и АСТ: r= - 0,1425 (p=0,6760).

Не было выявлено связи КВР правой доли печени, печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) с показателями функции эндотелия – ЭЗВД и Э-1 в обеих группах исследуемых. При различных фенотипах ХБП (ДН и НАУ-ХБП) указанные показатели также значимо не различались.

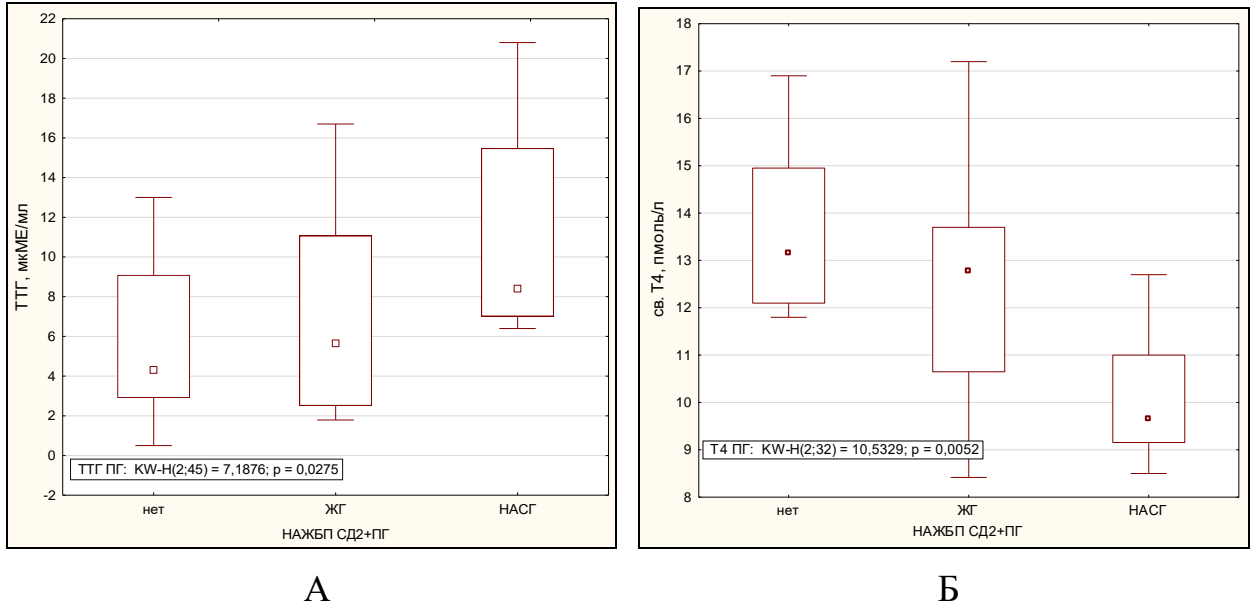


Рисунок 50 – Показатели ТТГ (А) и св. Т4 (Б) при разных формах НАЖБП у пациентов 1-ой (СД2+ПГ) группы

ГЛАВА 6. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА И ГИПОФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6.1. Исследование патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом

При сравнительной оценке частоты патологии ССС в группах пациентов СД2+ПГ (1-ая группа) и СД2 (2-ая группа) отмечено статистически значимое увеличение частоты АГ в 1-ой группе, ишемической болезни сердца: стенокардии напряжения (ИБС:СН), а также тенденция к увеличению частоты ОНМК в анамнезе, аритмий, в том числе фибрилляции предсердий (ФП) (Рисунок 51).

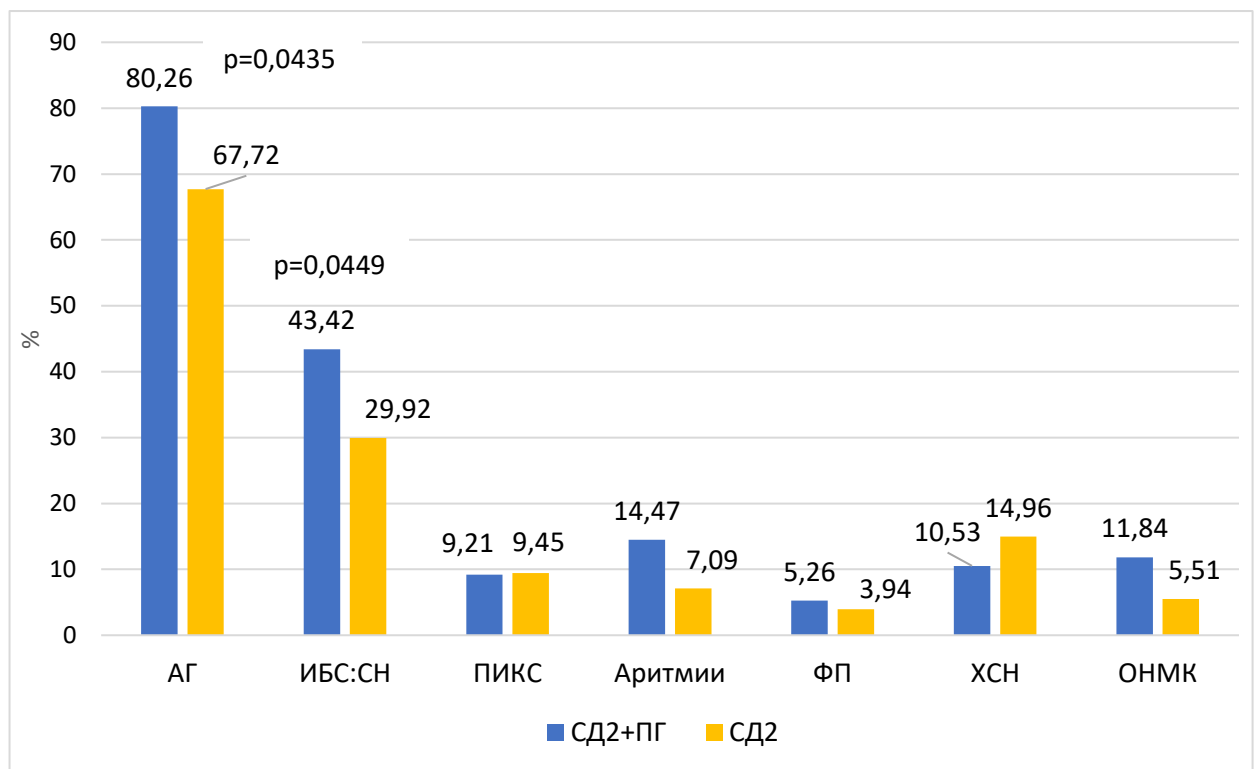


Рисунок 51 – Частота патологии сердечно–сосудистой системы в группах пациентов с СД 2 типа (СД2) и в сочетании с ПГ (СД2+ПГ)

При анализе данных ЭКГ отмечено значимое увеличение частоты синусовой брадикардии и нарушения внутрижелудочковой проводимости в 1-ой

группе, а также тенденция к увеличению синусовой тахикардии, признаков увеличения ЛЖ и левого предсердия (ЛП), ишемических и рубцовых изменений миокарда, AV блокады 1 степени, наджелудочковой экстрасистолии (ЭС), ФП в сравнении с пациентами СД 2 типа без тиреоидной патологии (Рисунок 52).

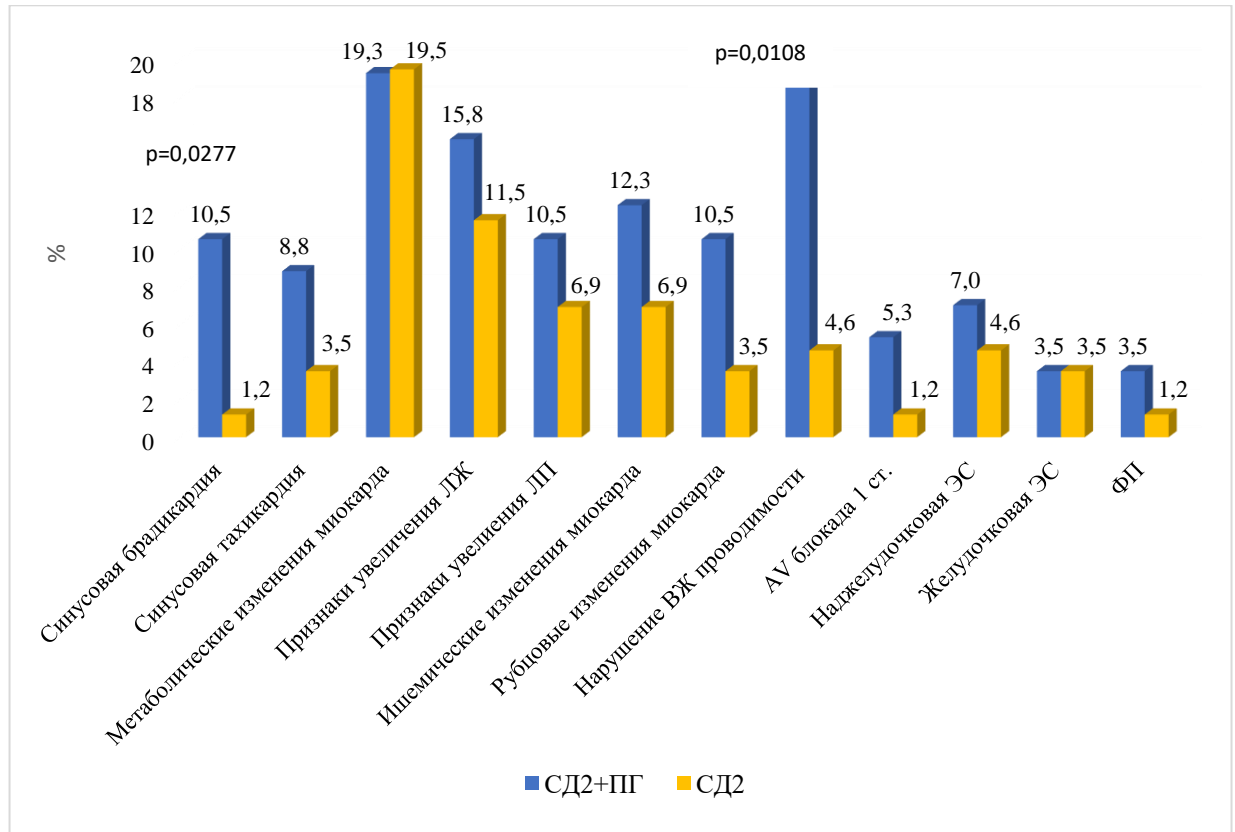


Рисунок 52 – Изменения, выявленные на ЭКГ, в группах пациентов 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой групп (СД2)

При анализе результатов суточного мониторирования ЭКГ значимых различий у пациентов 1-ой и 2-ой групп не отмечалось: в 1-ой группе средняя ЧСС (за сутки) была несколько ниже, общее количество пауз превышало показатель во 2-ой группе; AV блокада 1 степени, желудочковые ЭС и депрессия сегмента ST отмечены чаще, но статистически незначимо (Таблица 38).

Таблица 38 – Сравнительный анализ результатов суточного мониторинга ЭКГ у пациентов 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) групп

| | 1-ая группа (СД2+ПГ) n=76 | 2-ая группа (СД2) n=127 | p |
|---|---------------------------------|-------------------------------|--------|
| Средняя ЧСС (за сутки), уд./мин. | 71,0 [64,5;78,0] | 75,5 [68,5;82,5] | 0,3409 |
| Средняя ЧСС (днем), уд./мин. | 71,0 [69,0;94,0] | 73,3 [67,0;86,0] | 0,7733 |
| Средняя ЧСС (ночью), уд./мин. | 68,0 [61,0;70,0] | 67,0 [66,0;78,0] | 0,6466 |
| Циркадный индекс | 1,13 [1,07;1,32] | 1,13 [1,10;1,14] | 0,8545 |
| Общее количество пауз, | 253,0 [123,0;294,0] | 101,0 [84,0;142,0] | 0,3173 |
| в том числе > 3 сек | – | – | – |
| АV блокада (1 ст.), n / % от n | 6 / 7,89±3,09 | 2 / 1,57±1,10 | 0,0554 |
| Блокада правой ножки пучка Гиса, n / % от n | 10 / 13,16±3,88 | 12 / 9,45±2,60 | 0,4279 |
| Наджелудочковые экстрасистолы | 11,5 [5,5;73,5] | 15,5 [9,0;511,0] | 0,5158 |
| Желудочковые экстрасистолы | 33,0 [3,0;101,0] | 19,0 [3,0;30,0] | 0,5503 |
| Фибрилляция предсердий, n / % от n | 4 / 5,26±2,56 | 6 / 4,72±1,88 | 0,8652 |
| Депрессия сегмента ST, n / % от n | 14 / 18,42±4,45 | 12 / 9,45±2,60 | 0,2961 |
| продолжительность, мин. | 44,0 [30,0;66,0] | 30,0 [30,0;61,0] | 0,7828 |
| Удлинение интервала QT, n /, % от n | 6 / 7,89±3,09 | 8 / 6,30±2,16 | 0,6737 |
| Продолжительность, мин | 101,0 [101,0;112,0] | 106,5 [101,0;218,0] | 0,6511 |

При оценке показателей Эхо-КГ явных различий в группах пациентов с коморбидной патологией (СД2+ПГ) и СД 2 типа без патологии ЩЖ, в том числе отдельно у мужчин и женщин, выявлено не было, за исключением толщины МПП у женщин, которая составила в 1-ой группе 13,5 [12,5;14,0] мм, во 2-ой группе – 12,0 [11,0;13,0] мм ($p=0,0379$).

Однако при подсчете количества пациентов (в %), имеющих отклонения в показателях Эхо-КГ, отмечено значимое превышение числа пациентов с увеличением показателя МЖП, IVRT в 1-ой группе, а также с увеличением следующих показателей: конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), КДР ЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и снижением ФВЛЖ (при $p>0,05$). ГЛЖ концентрического типа значимо чаще встречалась во 2-ой группе, но при этом ГЛЖ эксцентрического типа несколько чаще – в 1-ой группе (Рисунок 53).

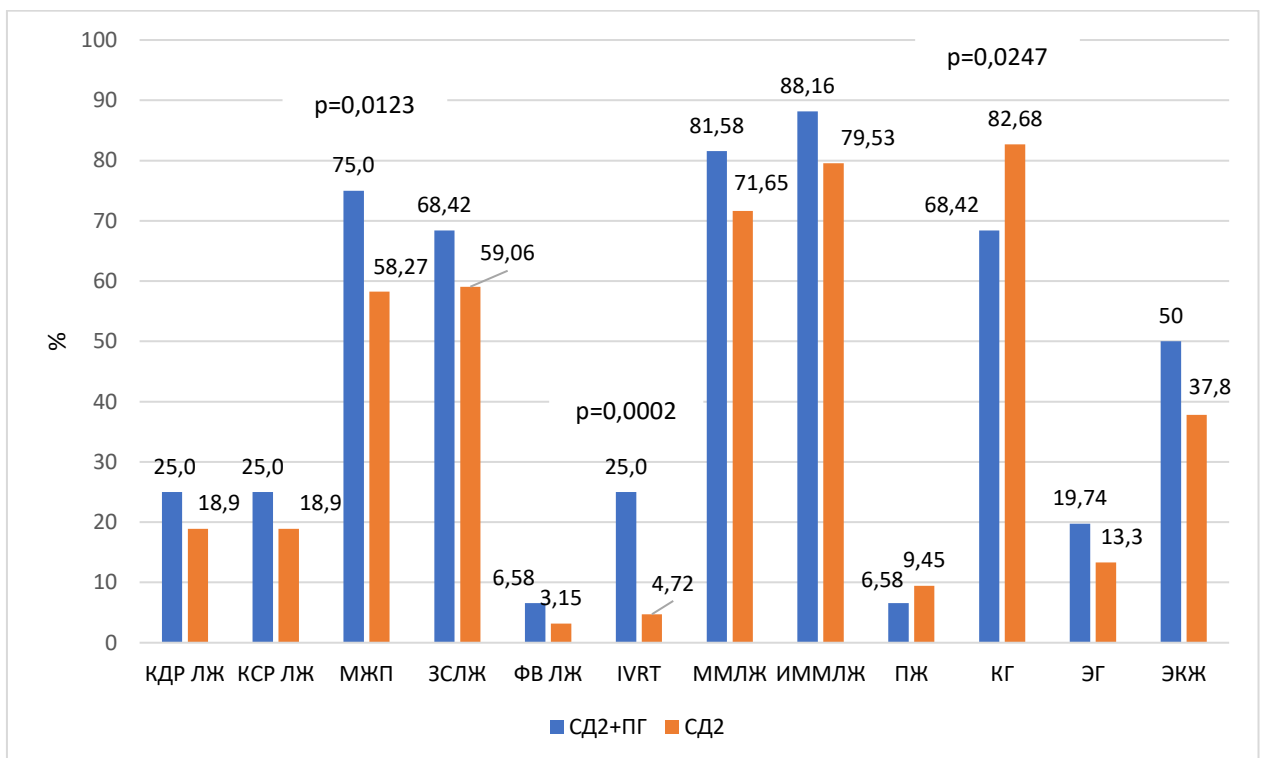


Рисунок 53 – Отклонение показателей Эхо-КГ у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с ПГ (СД2+ПГ)

Корреляционную связь с уровнем св.Т4 в 1-ой группе показали следующие эхокардиографические параметры: ФВЛЖ: $r=0,3551$, $p=0,0461$; толщина МЖП: $r=-0,3431$, $p=0,0588$; ЗС ЛЖ: $r=-0,3286$, $p=0,0710$; ММЛЖ: $r=-0,2325$, $p=0,2163$; ИММЛЖ: $r=-0,2490$, $p=0,1846$; IVRT: $r=-0,3574$, $p=0,4842$.

При анализе данных УЗДГ брахиоцефальных артерий (БЦА) толщина КИМ ОСА была значимо больше в 1-ой группе пациентов с обеих сторон (Рисунок 54 А, Б). Доля пациентов, имеющих утолщение КИМ ОСА более 1 мм, также была больше в группе с сочетанной патологией (Таблица 30).

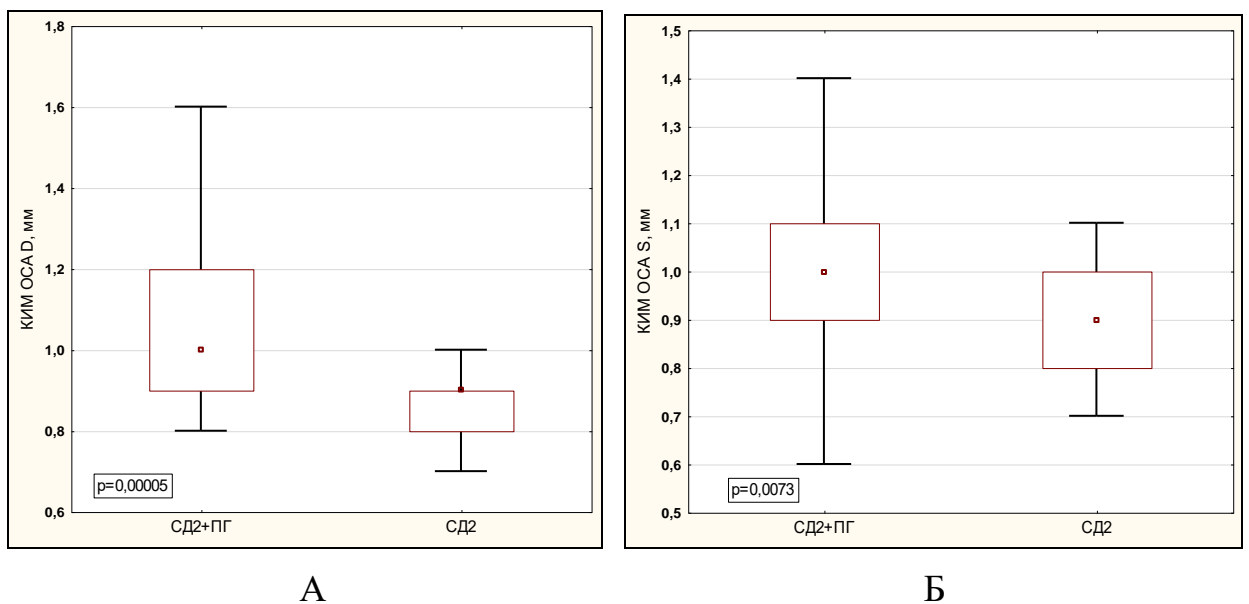


Рисунок 54 – Толщина КИМ ОСА справа (D) (А) и слева (S) (Б) у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с ПГ

Показатели УЗДГ брахиоцефальных артерий у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с ПГ представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Показатели УЗДГ брахиоцефальных артерий у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с ПГ

| | справа | | | слева | | |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | 1-ая группа (СД2+ПГ) n=76 | 2-ая группа (СД 2) n=127 | p | 1-ая группа (СД2+ПГ) n=76 | 2-ая группа (СД 2) n=127 | p |
| КИМ ОСА, мм | 1,0 [0,9;1,2] | 0,9 [0,8;0,9] | <0,0001 | 1,0 [0,9;1,1] | 0,9 [0,8;1,0] | 0,0073 |
| КИМ ОСА >1 мм, n / % от n | 37 / 48,68±5,73 | 20 / 15,75±3,23 | <0,0001 | 30 / 39,47±5,61 | 12 / 9,45±2,60 | <0,0001 |
| ОСА, % стеноза | 30,0 [27,5;34,5] | 35,0 [30,0;45,0] | 0,4013 | 30,0 [27,5;34,5] | 35,0 [30,0;45,0] | 0,4013 |
| ГНС, n / % от n | 33 / 43,42±5,69 | 37 / 29,13±4,03 | 0,0301 | 33 / 43,42±5,69 | 33 / 25,98±3,89 | 0,0122 |
| ГЗС, n / % от n | 3 / 3,95±2,23 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0780 | 3 / 3,95±2,23 | 4 / 3,15±1,55 | 0,7686 |
| ВСА, % стеноза | 50,0 [37,5;67,5] | 35,0 [30,0;40,0] | 0,0079 | 50,0 [40,0; 50,0] | 45,0 [45,0;45,0] | 0,8730 |
| ГНС, n / % от n | 9 / 11,84±3,71 | 37 / 29,13±4,03 | 0,0018 | 12 / 15,79±4,18 | 4 / 3,15±1,55 | 0,0050 |
| ГЗС, n / % от n | 15 / 19,74±4,57 | 0 / 0,0±0,0 | <0,0001 | 15 / 19,74±4,57 | 0 / 0,0±0,0 | <0,0001 |
| НСА, % стеноза | 40,0 [40,0; 40,0] | 0,0 [0,0;0,0] | <0,0001 | 45,0 [30,0; 60,0] | 35,0 [25,0;45,0] | 0,6349 |
| ГНС, n / % от n | 6 / 7,89±3,09 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0114 | 3 / 3,95±2,23 | 8 / 6,30±2,16 | 0,4499 |
| ГЗС, n / % от n | 0 / 0,0±0,0 | 0 / 0,0±0,0 | – | 3 / 3,95±2,23 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0780 |
| ПзВА, % стеноза | 0,0 [0,0;0,0] | 35,0 [30,0;40,0] | <0,0001 | 0,0 [0,0;0,0] | 40,0 [40,0;40,0] | <0,0001 |
| ГНС, n / % от n | 0 / 0,0±0,0 | 8 / 6,30±2,16 | 0,0039 | 0 / 0,0±0,0 | 4 / 3,15±1,55 | 0,0435 |
| ГЗС, n / % от n | 0 / 0,0±0,0 | 0 / 0,0±0,0 | – | 0 / 0,0±0,0 | 0 / 0,0±0,0 | – |
| ПдкЛА, % стеноза | 30,0 [30,0;45,0] | 30,0 [30,0;30,0] | 0,4394 | 40,0 [30,0;50,0] | 0,0 [0,0;0,0] | <0,0001 |
| ГНС, n / % от n | 12 / 15,79±4,18 | 20 / 15,75±3,23 | 0,9939 | 3 / 3,95±2,23 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0780 |
| ГЗС, n / % от n | 3 / 3,95±2,23 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0780 | 3 / 3,95±2,23 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0780 |

Примечание – ГНС – гемодинамически незначимый стеноз; ГЗС – гемодинамически значимый стеноз; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия; ПзВА – позвоночная артерия; ПдкЛА – подключичная артерия

Выявлена значимо большая величина (%) стеноза ВСА и НСА (справа), Пдкла (слева) и ПзВА с обеих сторон, а также преобладание ГЗС ВСА с обеих сторон в 1-ой группе (СД2+ПГ). Стенозирование ВСА и НСА (слева) также было более выражено в 1-ой группе, но различия не достигали статистической значимости. Кроме того, у пациентов с сочетанной патологией отмечена тенденция к увеличению количества двусторонних ГЗС ОСА, Пдкла и НСА слева (Таблица 30).

При анализе показателей УЗДГ артерий нижних конечностей (АНК) выявлено значимое двустороннее превышение толщины КИМ ОБА (Рисунок 55) и количества пациентов (%) с утолщением КИМ ОБА более 1 мм в 1-ой группе в сравнении со 2-ой группой (Таблица 31).

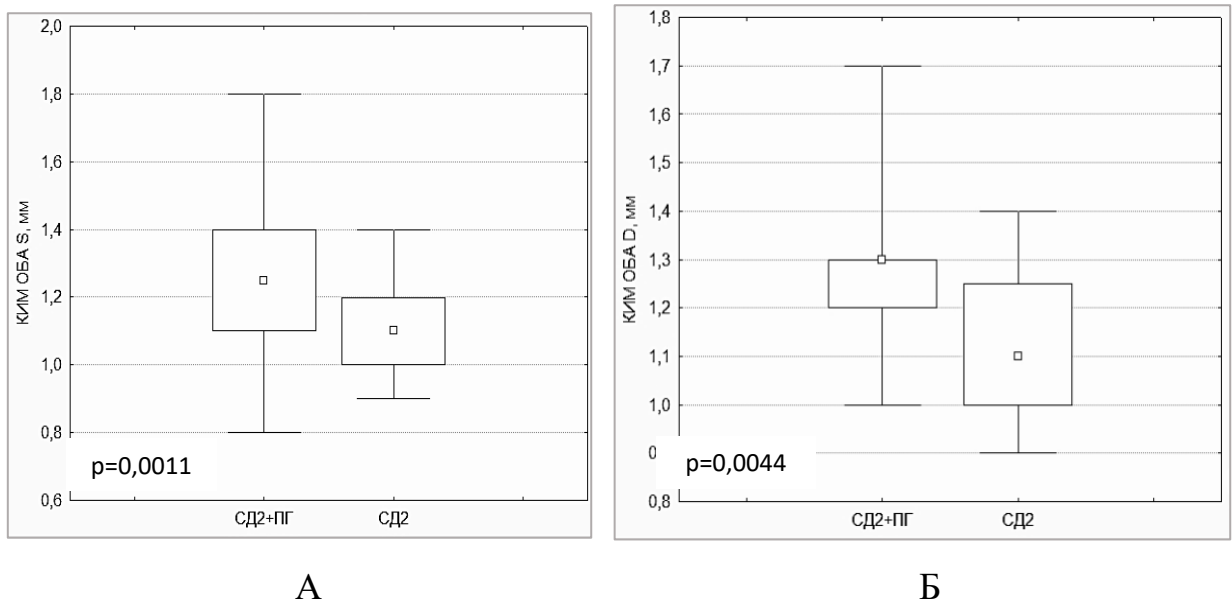


Рисунок 55 – Толщина КИМ ОБА справа (D) (А) и слева (S) (Б) у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) и 2-ой группы (СД 2)

Отмечено более выраженное статистически значимое двухстороннее стенозирование ПБА, Пдкол и ЗББА у пациентов с СД 2 типа и сопутствующим гипотиреозом, а также значимое одностороннее превышение % ГНС и ГЗС Пдкол (справа), ГНС ОБА (справа) и ЗББА (двухстороннее) (Таблица 40).

Таблица 40 – Показатели УЗДГ артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с ПГ

| | справа | | | слева | | |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------|
| | 1-ая группа (СД2+ПГ) n=76 | 2-ая группа (СД2) n=127 | р | 1-ая группа (СД2+ПГ) n=76 | 2-ая группа (СД2) n=127 | р |
| КИМ ОБА, мм | 1,3 [1,2;1,3] | 1,1 [1,0;1,25] | 0,0011 | 1,2 [1,15;1,4] | 1,15 [1,0;1,2] | 0,0044 |
| КИМ ОБА >1 мм, n / % от n | 66 / 86,84±3,88 | 94 / 74,02±3,89 | 0,0206 | 68 / 89,47±3,52 | 76 / 59,84±4,35 | <0,0001 |
| ОБА , % стеноза | 40,0 [35,0; 45,0] | 35,0 [30,0; 50,0] | 0,4407 | 40,0 [35,0; 45,0] | 40,0 [35,0; 40,0] | 0,2465 |
| ГНС, n / % от n | 25 / 32,89±5,39 | 17 / 13,39±3,02 | 0,0018 | 18 / 23,68±4,88 | 51 / 40,16±4,35 | 0,0125 |
| ГЗС, n / % от n | 8 / 10,53±3,52 | 9 / 7,09±2,28 | 0,4131 | 4 / 5,26±2,56 | 4 / 3,15±1,55 | 0,4816 |
| ГБА , % стеноза | 0,0 [0,0;0,0] | 0,0 [0,0;0,0] | – | 40,0 [35,0; 40,0] | 40,0 [35,0; 45,0] | 0,7772 |
| ГНС, n / % от n | 0 / 0,0±0,0 | 0 / 0,0±0,0 | – | 2 / 2,63±1,84 | 4 / 3,15±1,55 | 0,8291 |
| ГЗС, n / % от n | 0 / 0,0±0,0 | 0 / 0,0±0,0 | – | 0 / 0,0±0,0 | 0 / 0,0±0,0 | – |
| ПБА , % стеноза | 47,5 [40,0; 55,0] | 0,0 [0,0;0,0] | <0,0001 | 45,0 [30,0; 60,0] | 0,0 [0,0;0,0] | 0,0024 |
| ГНС, n / % от n | 2 / 2,63±1,84 | 0 / 0,0±0,0 | 0,1545 | 4 / 5,26±2,56 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0412 |
| ГЗС, n / % от n | 2 / 2,63±1,84 | 0 / 0,0±0,0 | 0,1545 | 2 / 2,63±1,84 | 0 / 0,0±0,0 | 0,1545 |
| Пдкол , % стеноза | 45,0 [40,0; 50,0] | 40,0 [30,0; 45,0] | 0,0299 | 40,0 [30,0; 50,0] | 30,0 [25,0; 35,0] | 0,0128 |
| ГНС, n / % от n | 35 / 46,05±5,72 | 29 / 22,83±3,72 | 0,0008 | 19 / 25,00±4,97 | 47 / 37,01±4,28 | 0,0686 |
| ГЗС, n / % от n | 14 / 18,42±4,45 | 4 / 3,15±1,55 | 0,0014 | 12 / 15,79±4,18 | 13 / 10,24±2,69 | 0,2655 |
| ЗБА , % стеноза | 35,0 [30,0; 70,0] | 0,0 [0,0;0,0] | 0,0232 | 30,0 [30,0; 30,0] | 0,0 [0,0;0,0] | 0,0004 |
| ГНС, n / % от n | 4 / 5,26±2,56 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0412 | 8 / 10,53±3,52 | 0 / 0,0±0,0 | 0,0031 |
| ГЗС, n / % от n | 2 / 2,63±1,84 | 0 / 0,0±0,0 | 0,1545 | 0 / 0,0±0,0 | 0 / 0,0±0,0 | – |
| ПББА , % стеноза | 0,0 [0,0;0,0] | 0,0 [0,0;0,0] | – | 0,0 [0,0;0,0] | 0,0 [0,0;0,0] | – |

Примечание – ОБА – общая бедренная артерия, ГБА – глубокая бедренная артерия, ПБА – поверхностная бедренная артерия, Пдкол – подколенная артерия, ЗБА – задняя большеберцовая артерия, ПББА – передняя большеберцовая артерия

При оценке частоты стенозирующего атеросклероза в разных сосудистых бассейнах наибольший показатель выявлен в БЦА у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ), при этом различия с группой пациентов без патологии ЩЖ были статистически значимы ($p=0,00005$). Частота стенозов АНК значимо не различалась ($p=0,3902$), распространенность МФА – сочетанное стенозирование в двух сосудистых бассейнах (БЦА и АНК), также была значимо выше в 1-ой группе ($p=0,0377$) (Рисунок 56). Поражение одного сосудистого бассейна (как и отсутствие артериальных стенозов), чаще имело место во 2-ой группе (Рисунок 57).

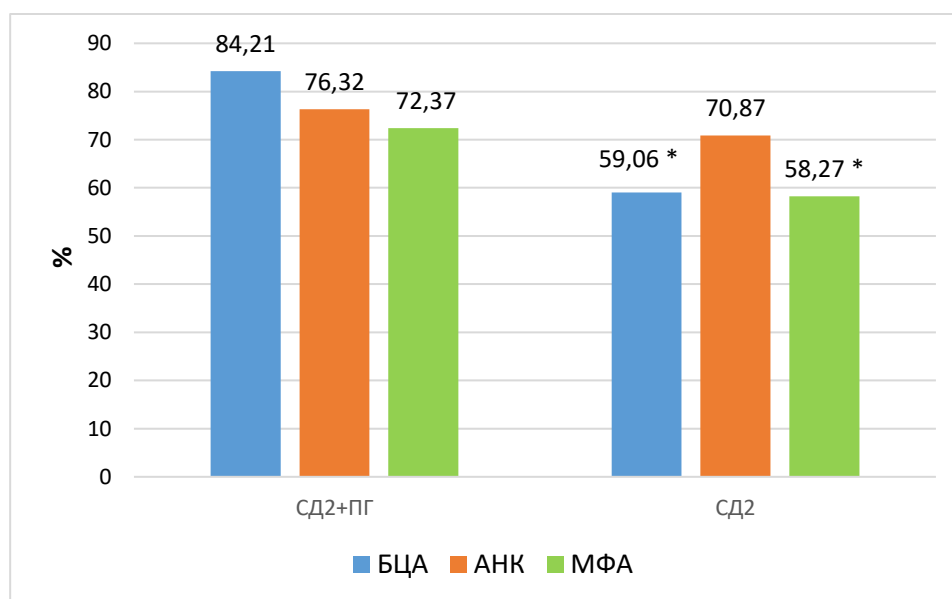


Рисунок 56 – Частота артериальных стенозов у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) и 2-ой группы (СД 2) в бассейне БЦА, АНК и МФА

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с группой СД2+ПГ ($p < 0,05$); БЦА – брахиоцефальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей; МФА – мультифокальный атеросклероз (2 бассейна)

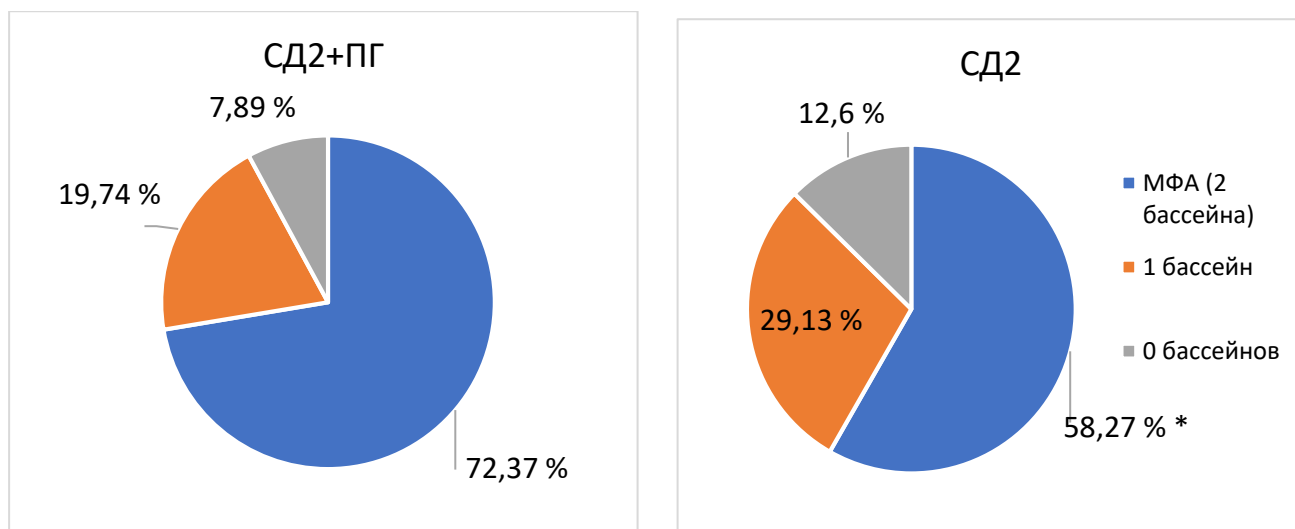


Рисунок 57 – Частота стенозирования в сосудистых бассейнах у пациентов у пациентов 1-ой группы (СД2+ППГ) и 2-ой группы (СД 2)

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с группой СД2+ППГ ($p < 0,05$); МФА – мультифокальный атеросклероз

Выявлена корреляционная связь толщины КИМ ОСА (D и S) с большим количеством показателей в 1-ой группе, в том числе с уровнем ТТГ и СКФ (Таблица 41).

Таблица 41 – Взаимосвязь толщины КИМ ОСА с клинико-метаболическими показателями в группе пациентов СД2+ПГ

| Показатель | 1-ая группа (СД2+ПГ) | | | |
|-------------------|----------------------|---------------|----------------|---------------|
| | КИМ ОСА D | | КИМ ОСА S | |
| | r | p | r | p |
| Возраст | – | – | 0,3208, | 0,0159 |
| Длительность СД | 0,1205 | 0,5747 | – | – |
| HbA1c | – | – | 0,1290 | 0,3719 |
| ИМТ | 0,2249 | 0,1203 | – | – |
| ОГ | 0,4863 | 0,0064 | – | – |
| ОБ | 0,5213 | 0,0031 | – | – |
| ТТГ | 0,3617 | 0,0414 | – | – |
| ОХС | 0,2667 | 0,0469 | 0,2249 | 0,0956 |
| Триглицериды | 0,2356 | 0,1236 | 0,1133 | 0,4639 |
| ХС ЛПНП | 0,3502 | 0,0213 | 0,2137 | 0,1689 |
| ХС ЛПВП | –0,1341 | 0,3973 | –0,1325 | 0,4029 |
| Креатинин | 0,2551 | 0,0577 | – | – |
| СКФ–creat | – | – | –0,4621 | 0,0200 |
| ИАЖ | 0,2600 | 0,0683 | – | – |
| ПКЖ | 0,3783 | 0,0104 | – | – |
| Инсулин | 0,6391 | 0,0043 | – | – |
| НОМА-IR | 0,6391 | 0,0043 | 0,4752 | 0,0463 |
| РАI-1 | 0,1324 | 0,6664 | 0,3467 | 0,2458 |
| Лептин | 0,2794 | 0,1581 | – | – |
| IL-6 | 0,5000 | 0,0818 | – | – |
| СИ САД | – | – | –0,5028 | 0,0064 |
| СИ ДАД | – | – | –0,3648 | 0,0563 |
| ФВ ЛЖ | –0,1641 | 0,2930 | – | – |
| Правое предсердие | 0,3260 | 0,0641 | – | – |

6.2. Изучение кардиоренальных (ренокардиальных) взаимоотношений при коморбидной патологии – СД 2 типа и гипотиреозе

При оценке взаимосвязи ХБП и патологии ССС отмечено увеличение распространенности ИБС:СН у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ХБП С1–С3 ст. (во 2-ой группе статистически значимое), тенденция к увеличению частоты ХСН, ИМ и ОНМК в анамнезе, аритмий в обеих группах, в том числе значимое увеличение ФП в 1-ой группе (Рисунок 58, 59).

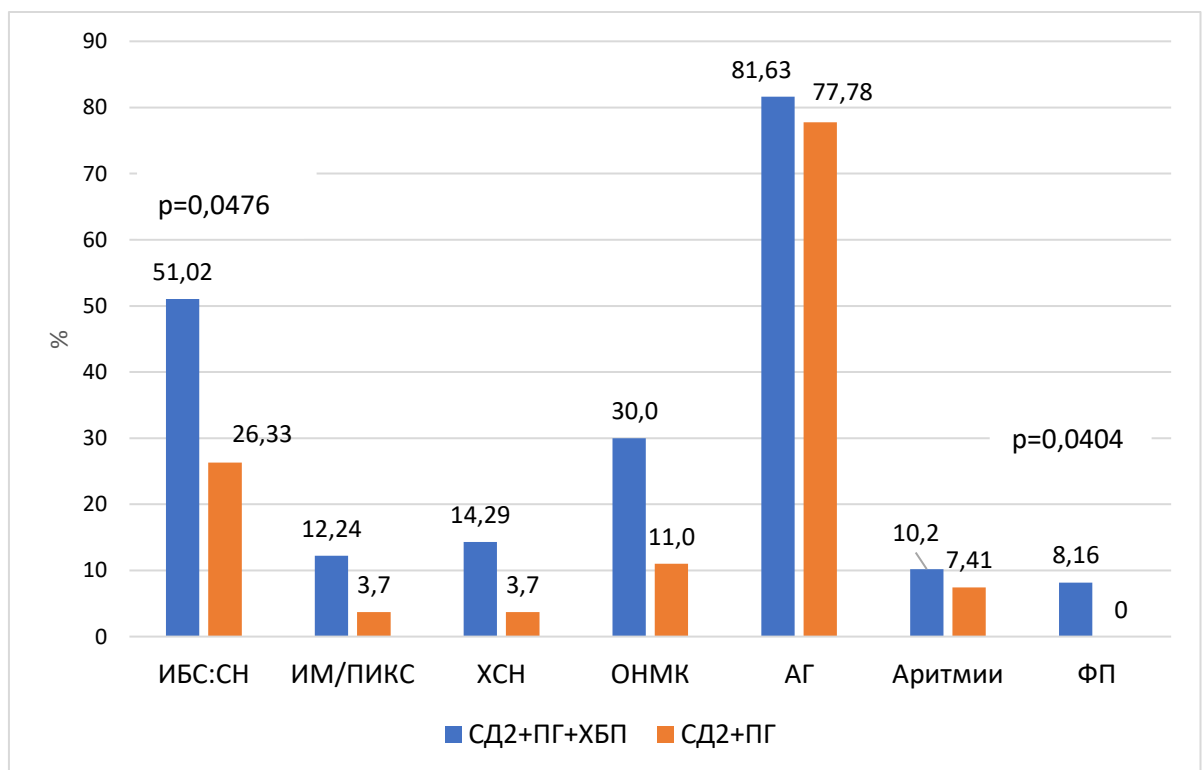


Рисунок 58 – Частота патологии ССС у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) с наличием и отсутствием ХБП

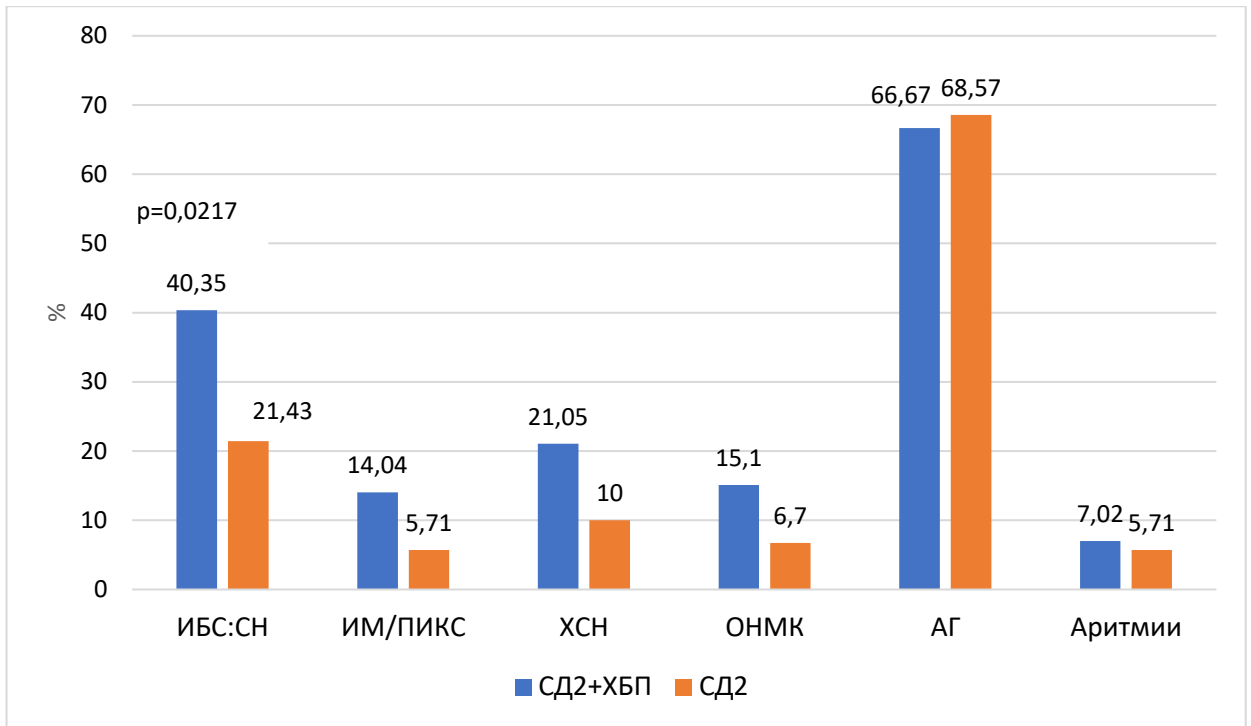


Рисунок 59 – Частота патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов 2-ой группы (СД2) с наличием и отсутствием ХБП

У пациентов с НАУ-ХБП в сравнении с исследуемыми, имеющими альбуминурическую ДН, патология ССС отмечалась значимо чаще: ХСН – в обеих группах; ИБС:СН, ИМ (в анамнезе) – во 2-ой группе. В 1-ой группе также при НАУ-ХБП отмечена тенденция к увеличению частоты ИБС:СН, ИМ (в анамнезе), АГ, ОНМК (в анамнезе), но различия не были статистически значимы (Рисунок 60, 61).

Альбуминурическая ДН значимо чаще сочеталась с ДР – в 43,75% и 72,73% случаев в 1-ой и 2-ой группах, соответственно, что свидетельствует о формировании нефро–ретиального синдрома, а также нефро-ретиального анемического синдрома при ДН: анемия также несколько чаще выявлялась при ДН, чем при НАУ-ХБП: в 1-ой группе 18,75% и 16,0% ($p=0,8277$), во 2-ой группе – 22,73 и 19,05% ($p=0,7730$), соответственно (см. глава 4).

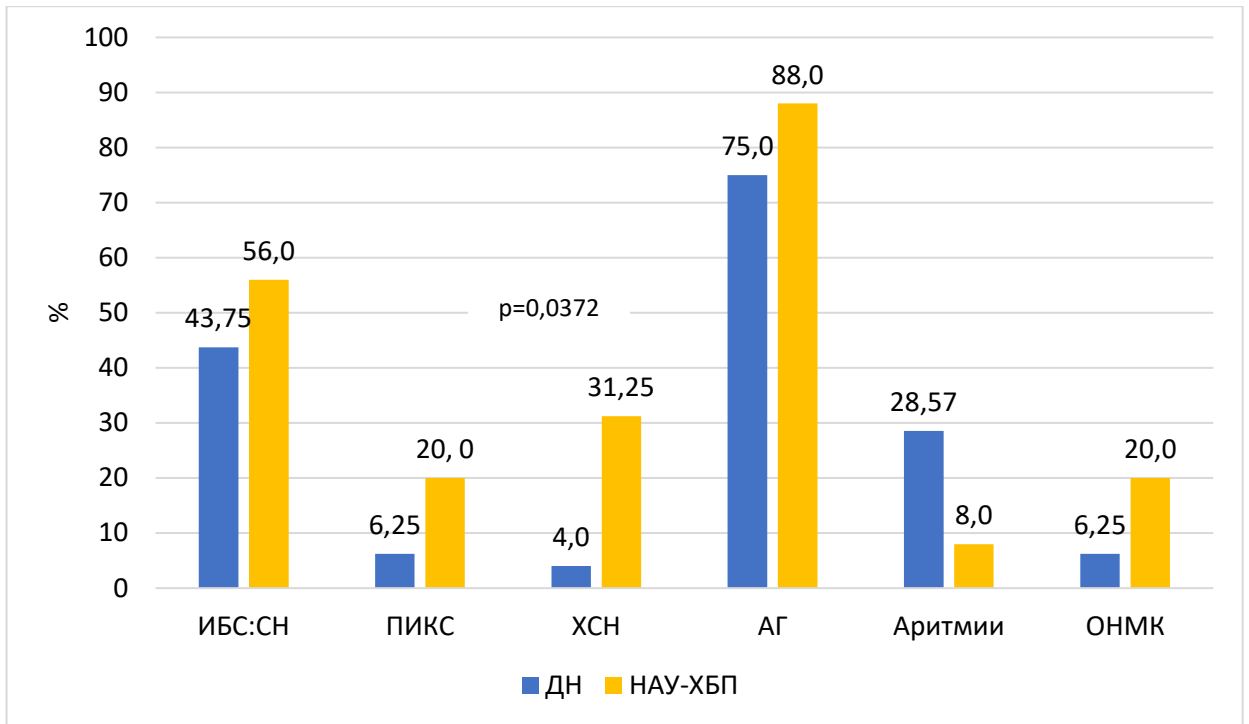


Рисунок 60 – Частота патологии ССС у пациентов с ДН и НАУ-ХБП в 1-ой группе (СД2+ПИГ)

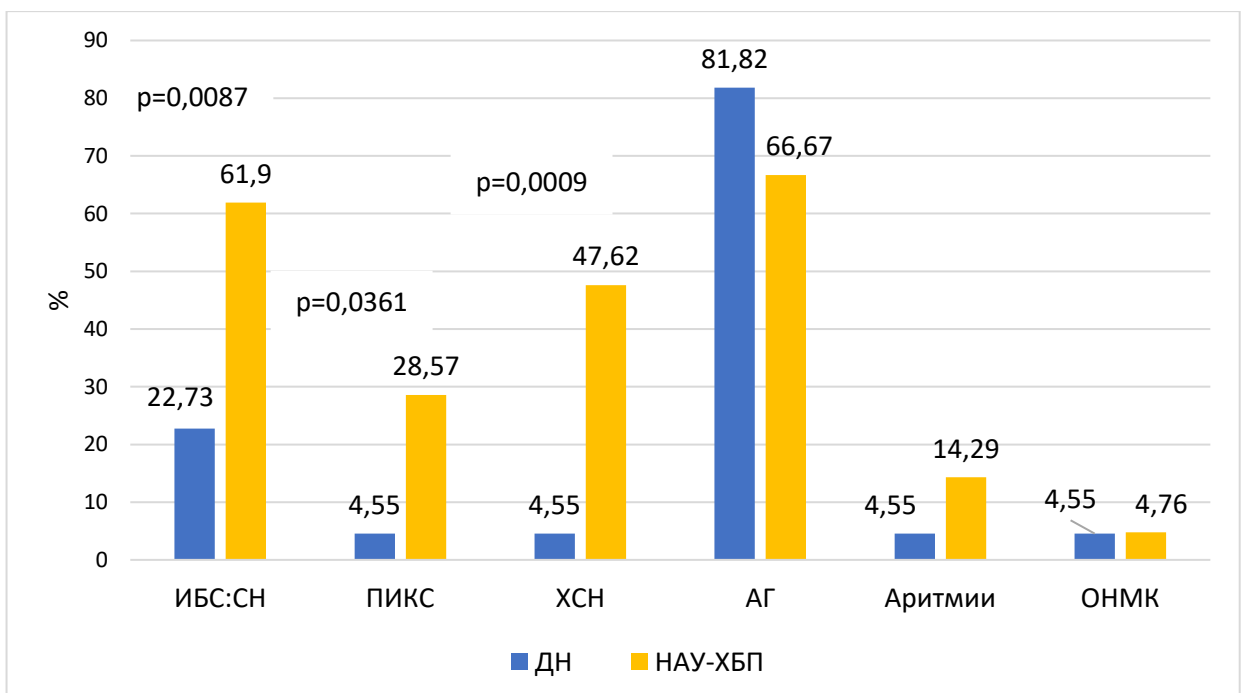


Рисунок 61 – Частота патологии ССС у пациентов с ДН и НАУ-ХБП во 2-ой группе (СД2)

При сравнительной оценке результатов Эхо-КГ у пациентов 1-ой группы, имеющих ХБП, толщина МЖП, МПП, ММЛЖ были значимо больше, а ФВЛЖ меньше, чем у пациентов той же группы без нарушения функции почек. Другие эхокардиографические показатели (КДР ЛЖ, КСР, ЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ, размер правого желудочка (ПЖ)) также имели большие значения у пациентов с ХБП (но при $p > 0,05$) (Таблица 42). Во 2-ой группе значимые различия отмечены в параметрах МЖП, ФВЛЖ и МПП (Таблица 43).

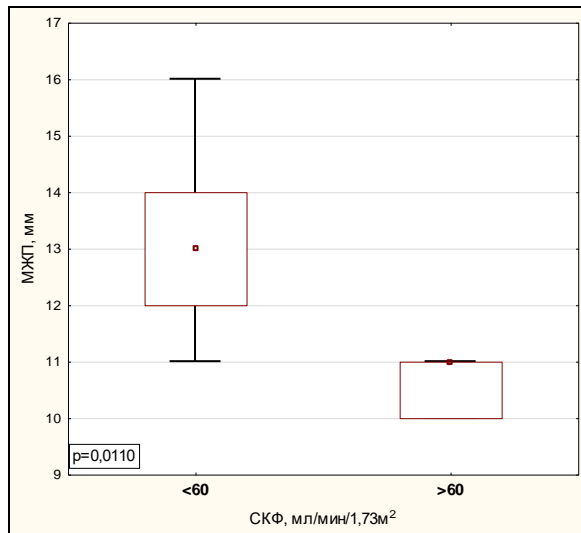
Таблица 42 – Сравнительная оценка показателей ЭХО-КГ у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) с ХБП и без ХБП

| Показатель | СД2+ПГ | СД2+ПГ+ХБП | Р |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|
| КДР ЛЖ, см | 5,2 [4,7;5,35] | 5,3 [4,8;5,5] | 0,5348 |
| КСР ЛЖ, см | 3,4 [3,2;3,6] | 3,6 [3,3;3,75] | 0,6391 |
| МЖП, мм | 11,0 [10,0;12,0] | 12,5 [12,0;14,0] | 0,0484 |
| ЗСЛЖ, мм | 11,0 [10,0;12,0] | 12,5 [11,0;14,0] | 0,0505 |
| ФВЛЖ, % | 64,0 [61,0;64,5] | 60,5 [60,0;61,5] | 0,0319 |
| IVRT, с | 0,10 [0,08;0,12] | 0,10 [0,09;0,12] | 0,6435 |
| ММЛЖ, г | 226,0 [204,0;248,5] | 287,0 [256,5;289,0] | 0,0181 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 125,0 [112,5;138,0] | 149,0 [117,0;156,0] | 0,3761 |
| ПЖ, см | 1,95 [1,55;2,2] | 2,0 [1,3;2,5] | 0,5178 |
| МПП, мм | 12,0 [11,0;12,5] | 13,5 [12,5;14,0] | 0,0232 |

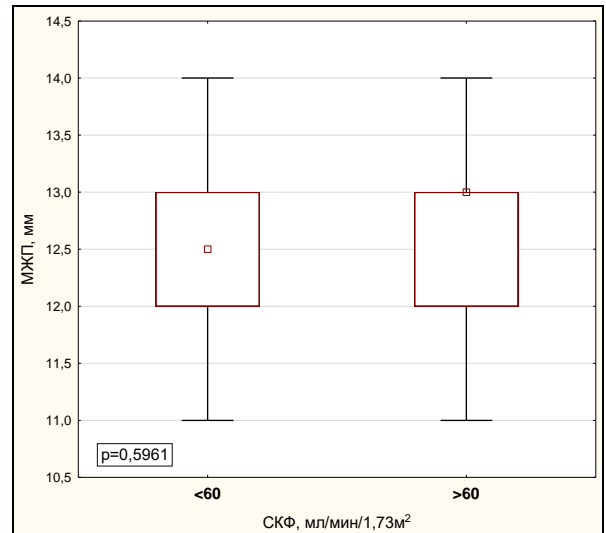
Таблица 43 – Сравнительная оценка показателей ЭХО-КГ у пациентов 2-ой группы (СД 2) в сочетании с ХБП и без ХБП

| Показатель | СД2 | СД2+ХБП | Р |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| КДР ЛЖ, см | 5,1 [4,85;5,5] | 5,3 [4,95;5,6] | 0,8054 |
| КСР ЛЖ, см | 3,35 [3,2;3,7] | 3,6 [3,3;3,75] | 0,5688 |
| МЖП, мм | 11,0 [10,0;12,0] | 12,5 [12,0;14,0] | 0,0484 |
| ЗСЛЖ, мм | 11,0 [10,0;12,0] | 12,5 [11,0;14,0] | 0,0505 |
| ФВЛЖ, % | 64,0 [61,0;64,5] | 60,5 [60,0;61,5] | 0,0319 |
| IVRT, с | 0,10 [0,09;0,10] | 0,10 [0,10;0,105] | 0,3392 |
| ММЛЖ, г | 251,0 [226,0;287,0] | 287,0 [223,0;323,0] | 0,2939 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 125,0 [112,5;138,0] | 144,0 [112,0;156,0] | 0,2399 |
| ПЖ, см | 2,05 [1,7;2,35] | 2,1 [1,85;2,3] | 0,7739 |
| МПП, мм | 11,0 [11,0;12,0] | 12,5 [12,0;13,0] | 0,0457 |

При оценке по стадиям ХБП по *результатам Эхо-КГ* у пациентов с ХБП С3а и С3б толщина МЖП составила 13,0 [12,0;14,0] мм, толщина ЗСЛЖ – 13,0 [12,0;14,0] мм; у пациентов с СКФ более 60 мл/мин/1,73м² – 12,0 [11,0;13,0] мм (p=0,0382) и 12,0 [11,0;13,0] мм (p=0,0410), соответственно. Результаты отдельно в группах представлены на Рисунках 62 А,Б и 63 А,Б: различия статистически значимы в 1-ой группе (СД2+ПГ).

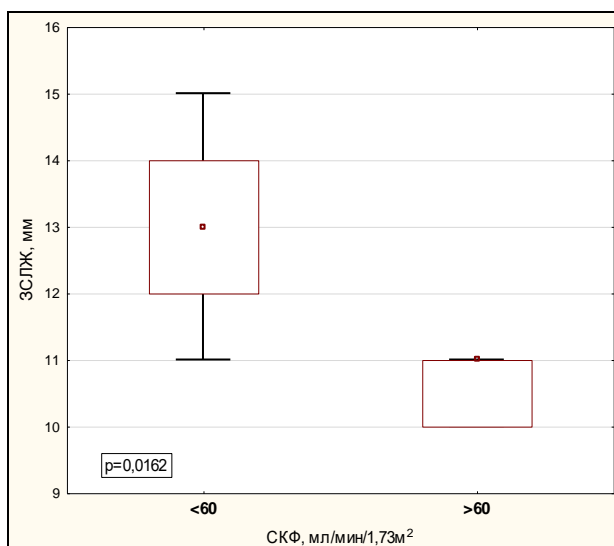


А

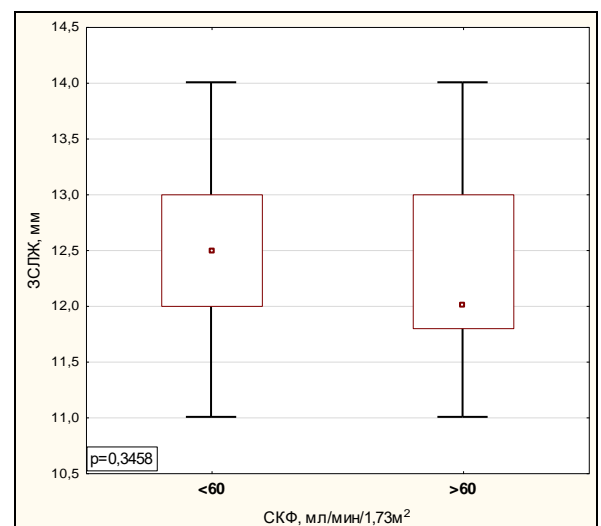


Б

Рисунок 62 – Толщина МЖП (по данным Эхо-КГ) у пациентов с СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² в 1-ой группе (СД2+ПГ) (А) и 2-ой группе (СД2) (Б)



А



Б

Рисунок 63 – Толщина ЗСЛЖ (по данным Эхо-КГ) у пациентов с СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² в 1-ой группе (СД2+ПГ) (А) и 2-ой группе (СД2) (Б)

Максимальный показатель IVRT отмечен при ХБП 3б стадии – 0,12 [0,10;0,12] секунд, при СКФ \geq 90 мл/мин/1,73м² – 0,095 [0,09;0,1] секунд (p=0,0296). ФВЛЖ отрицательно коррелировала с уровнем креатинина (r= – 0,2737, p=0,0470), в 1-ой группе – с АУ (r= – 0,7871, p=0,0005); положительно – с СКФ-creat во 2-ой группе (r=0,2148, p=0,0407). Показатель IVRT показал связь с СКФ-creat и СКФ-cys во 2-ой группе: r= – 0,2990 (p=0,0365) и r= – 0,9064 (p=0,0093), соответственно. Выявлена корреляционная связь ММЛЖ с СКФ-creat в 1-ой группе (r= – 0,5410, p=0,0305), СКФ-creat во 2-ой группе (r= – 0,4235, p=0,0252), СКФ-cys во 2-ой группе (r=–0,4207, p=0,0634); с АУ в обеих группах (r=0,3843, p=0,0157).

При оценке толщины КИМ ОСА БЦА и КИМ ОБА АНК значения ряда показателей были выше у пациентов с НАУ-ХБП в сравнении с пациентами, имеющими альбуминурическую форму ДН (Таблица 44).

Таблица 44 – Показатели толщины КИМ ОСА и ОБА у пациентов с НАУ-ХБП и ДН

| Показатель | 1-ая группа (СД2+ПГ) | | | 2-ая группа (СД 2) | | |
|------------------|-------------------------|------------------|--------|--------------------------------|--------------------------------|---------------|
| | НАУ-ХБП | ДН | p | НАУ-ХБП | ДН | p |
| КИМ D ОСА, мм | 1,2 [1,0;1,3] | 1,0 [0,9;1,1] | 0,2776 | 0,9 [0,85;1,0] | 0,8 [0,75;0,9] | 0,2019 |
| КИМ S ОСА, мм | 1,0 [0,9;1,1] | 0,9 [0,9;1,0] | 0,2125 | 0,9 [0,8;1,0] | 0,8 [0,75;0,9] | 0,1465 |
| КИМ D ОБА, мм | 1,3 [1,1;1,35] | 1,3 [1,2;1,5] | 0,9106 | 1,4 [1,4;1,6] | 1,1 [1,0;1,5] | 0,0050 |
| КИМ S ОБА, мм | 1,3 [1,2;1,4] | 1,3 [1,1;1,5] | 0,9238 | 1,3 [1,0;1,5] | 1,2 [1,2;1,5] | 0,3967 |

При оценке по стадиям ХБП во 2-ой группе максимальные показатели толщины КИМ ОСА (D и S) отмечены у пациентов с ХБП С3б, как при расчете по формуле СКД-ЕРІ-creat, так и по формуле СКД-ЕРІ-cys. Отмечена отрицательная

связь КИМ ОСА S с уровнем СКФ-creat: в 1-ой группе: $r = -0,4621$ ($p = 0,0200$); во 2-ой группе: $r = -0,3667$ ($p = 0,0402$).

6.2.1. Прогнозирование риска инфаркта миокарда у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и гипофункцией щитовидной железы

При прогнозировании риска развития ИМ у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–С3б и первичным гипотиреозом, не имеющих в анамнезе ИМ, в течение трехлетнего наблюдения получены следующие результаты (Таблица 45).

Таблица 45 – 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) | AUC | p | ДИ 95% | Индекс Юдена | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------|--------|-------------|--------------|---------------------|------------------|
| 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 | > 3,57 | 0,718 | <0,001 | 0,623–0,800 | 0,5193 | 81,8 | 70,1 |
| СКФ-creat, мл/мин/1,72м ² | ≤ 52 | 0,838 | <0,001 | 0,779–0,886 | 0,6404 | 83,3 | 80,7 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | > 3,98 | 0,809 | <0,001 | 0,714–0,884 | 0,5831 | 95,5 | 62,9 |
| HbA1c, % | > 9,1 | 0,670 | 0,029 | 0,579–0,752 | 0,3782 | 73,3 | 64,5 |

Проведенный ROC-анализ свидетельствует о том, что длительность СД 2 типа (как длительность хронической гипергликемии) (Рисунок 64), индекс коморбидности Чарлсон (Рисунок 65), показатель ТТГ (Рисунок 66), СКФ-creat

(Рисунок 67), уровень ХС ЛПНП (Рисунок 68), HbA1c являются предикторами развития ИМ.

Следует отметить, что длительность СД 2 типа (как длительность хронической гипергликемии) в сравнении с показателем HbA1c по статистическим параметрам являлась лучшим прогностическим критерием. Возможно, это связано с проявлением феномена метаболической памяти.

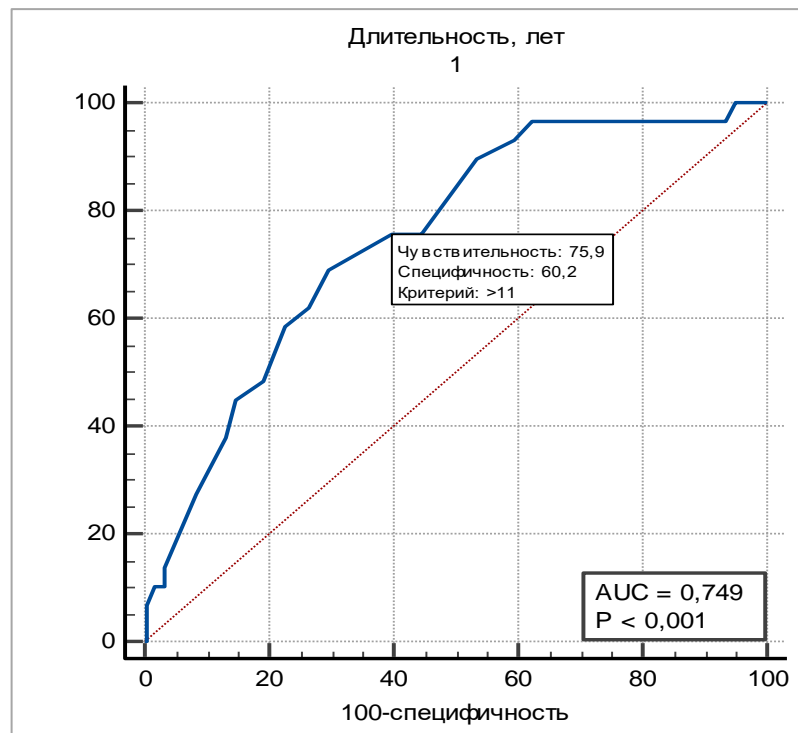


Рисунок 64 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости риска развития ИМ от длительности СД у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–3б и гипотиреозом

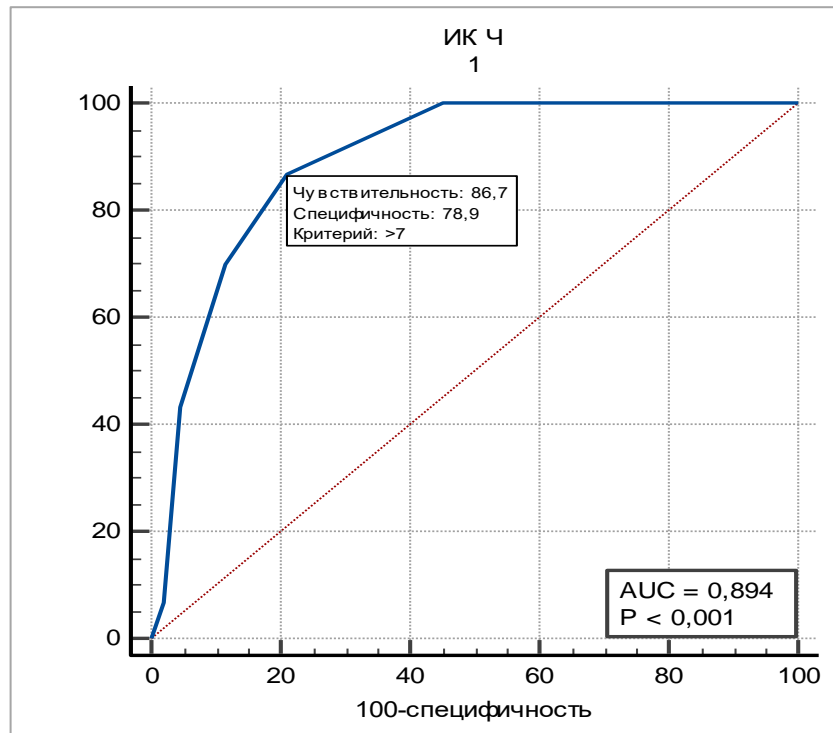


Рисунок 65 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости риска развития ИМ от ИК Чарлсон у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–3б и гипотиреозом

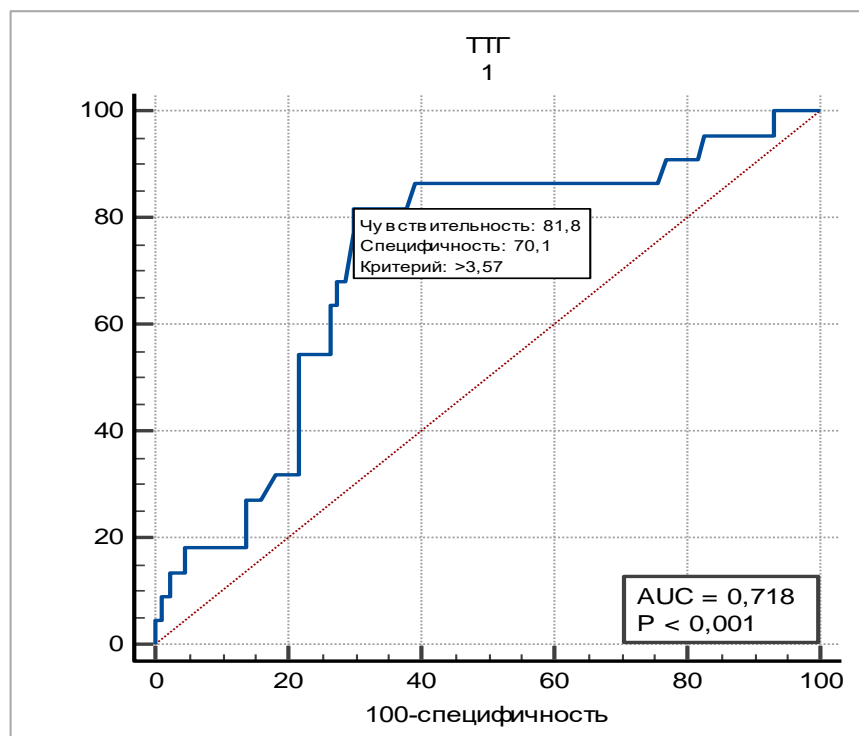


Рисунок 66 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости риска развития ИМ от уровня ТТГ у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–3б и гипотиреозом

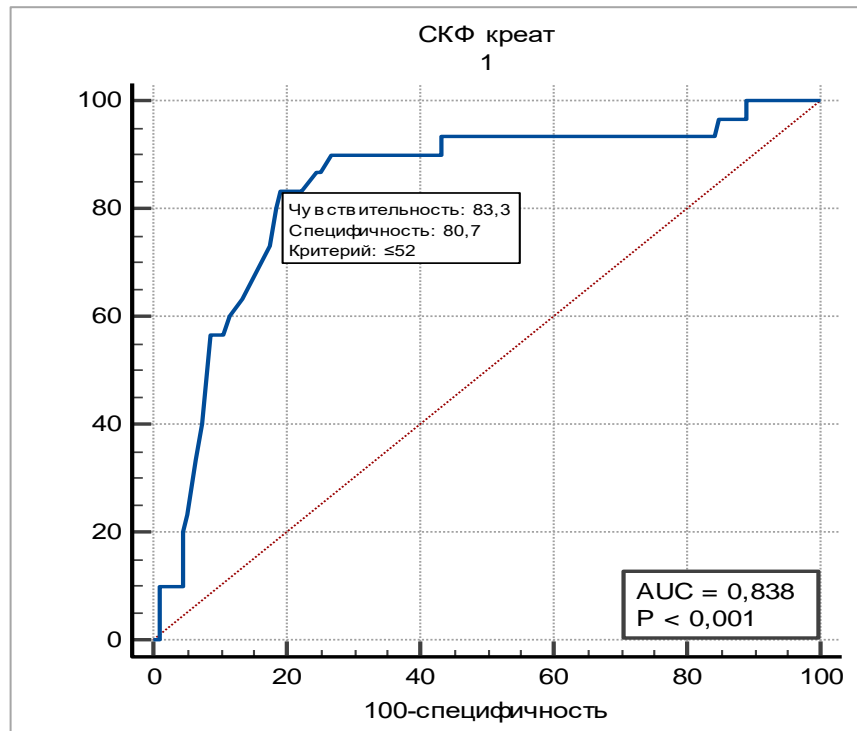


Рисунок 67 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости риска развития ИМ от уровня СКФ–креат у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–3б и гипотиреозом

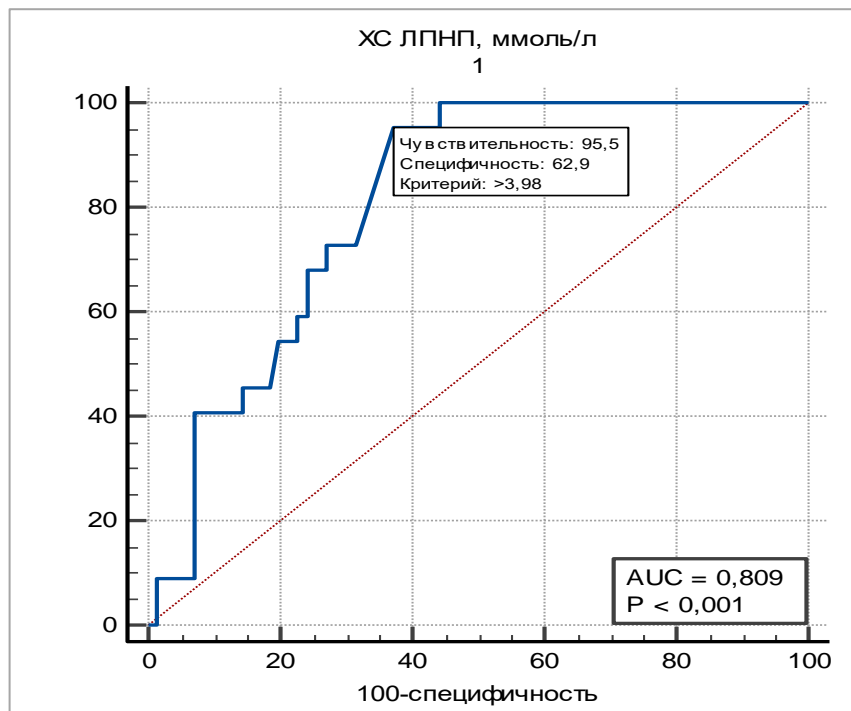


Рисунок 68 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости риска развития ИМ от уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД 2 типа, ХБП С2–3б и гипотиреозом

Для оценки возможности прогнозирования риска развития ИМ применялся метод бинарной логистической регрессии. *R*-квадрат Найджелкерка составил 0,6183. Значимость модели составила <0,0001 ($p < 0,0001$).

Уравнение регрессии: $Z = -10,60334 + 0,19115 \times X_1 + 0,74515 \times X_2 + 0,17335 \times X_3$,
где X_1 – длительность СД, лет; X_2 – индекс коморбидности Чарлсон, баллы; X_3 – ТТГ, мкМЕ/мл.

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

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

При изучении кардиоренальных взаимоотношений при трехлетнем наблюдении также проведен ROC-анализ с построением прогностической модели зависимости уровня НОМА-IR и развития ИМ у пациентов с СД 2 типа и гипофункцией ЩЖ, имеющих ХБП С1–С3б, без указаний на ИМ в анамнезе/ПИКС. Получены следующие данные: пороговое значение НОМА-IR в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена, – 5,70, площадь под кривой – 0,848. Чувствительность метода составила 91,67%, специфичность – 73,08%, 95%ДИ 0,6923–0,8126 ($p = 0,0054$) (Рисунок 69). Таким образом, при значении НОМА-IR, равном или выше 5,70, прогнозируется развитие ИМ у пациентов с СД2, ПГ и ХБП С1–С3б.

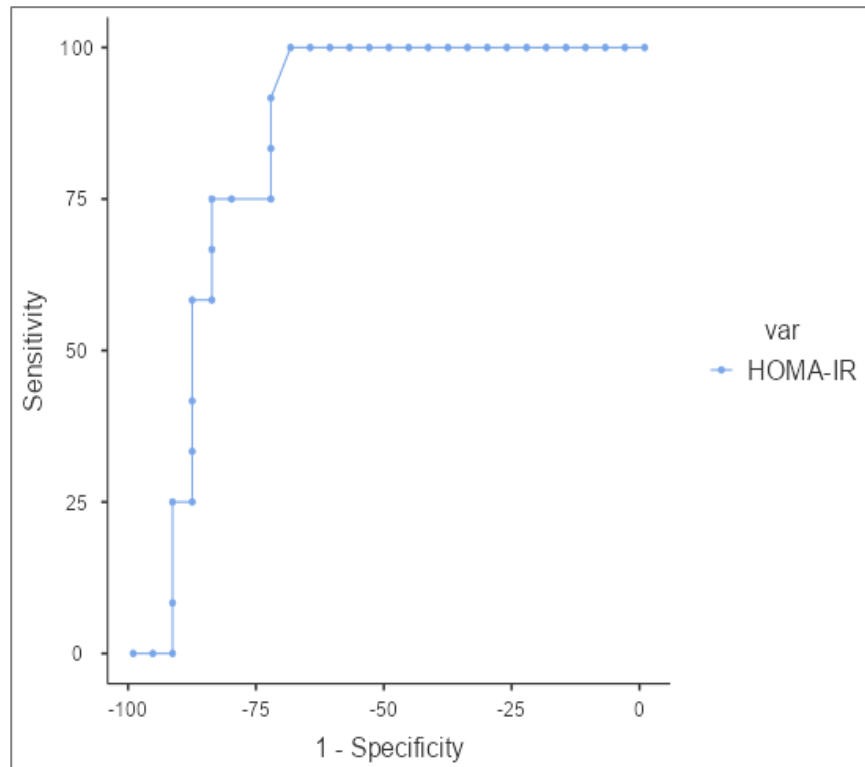


Рисунок 69 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня НОМА-IR и развития ИМ у пациентов с СД2, ПГ и ХБП С1–С3б

ГЛАВА 7. ЦИСТАТИН С – МАРКЕР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК И КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ СД 2 ТИПА И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

7.1. Цистатин С как маркер ХБП

При оценке уровня цистатина С в качестве маркера фильтрационной функции почек наибольшие показатели цистатина С были выявлены во 2-ой группе пациентов (СД 2 типа), они статистически значимо превышали уровень в 1-ой группе (СД2+ПГ) и контроле. Различия в 1-ой 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 незначимы (Рисунок 70).

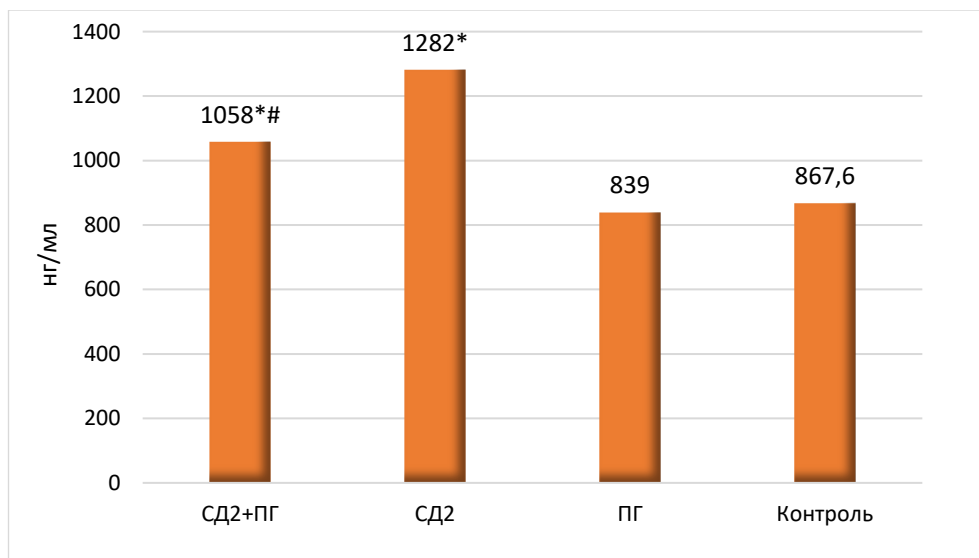


Рисунок 70 – Показатели цистатина С в группах пациентов СД2+ПГ, СД 2 типа, ПГ и контрольной

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

В 1-ой группе концентрация цистатина С положительно коррелировала с уровнем св.Т4 ($r=0,5323$, $p=0,0278$); во 2-ой группе – с возрастом пациентов ($r=0,6927$, $p=0,0386$), толщиной ИАЖ по данным УЗИ ($r=0,4889$, $p=0,0062$), уровнем инсулина ($r=0,5124$, $p=0,0299$), НОМА-IR ($r=0,4106$, $p=0,0334$) и лептина ($r=0,4886$, $p=0,0502$), что свидетельствует в пользу мнения о связи цистатина С с ИР при СД 2 типа.

При оценке соотношения между показателями СКФ, рассчитанной по формулам СКD-EPI-creat и СКD-EPI-cys, выявлена значимая положительная связь, но только у пациентов 2-ой группы: $r=0,6024$ ($p=0,0086$). Диапазон различий показателей по СКD-EPI-creat и СКD-EPI-cys был меньше во 2-ой группе и у большей части пациентов (70,10%) составил менее 10 мл/мин. Напротив, в 1-ой группе почти у трети пациентов разница составила от 11 до 20 мл/мин (Таблица 46).

Таблица 46 – Диапазон различий показателей СКФ, рассчитанных по формулам СКD-EPI-creat, 2009 и СКD-EPI-cys, 2012

| Группа | Диапазон различий СКФ, мл/мин/1,73 | | |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------|------------|
| | ≤ 10 | 11–20 | >20 |
| 1-ая группа (СД2+ППГ), % | 42,11±5,66 | 32,89±5,39 | 25,00±4,97 |
| 2-ая группа (СД2), % | 70,08±4,06 | 10,24±2,69 | 19,68±3,53 |
| p | p<0,0001 | p=0,0002 | p=0,3839 |

Было оценено распределение пациентов по СКФ, рассчитанной по двум указанным формулам. Во 2-ой группе снижение СКФ менее 60 (30–59) мл/мин/1,73м² несколько чаще встречалось при подсчете по СКD-EPI-cys (выявлено у 50,4%) в сравнении с СКD-EPI-creat – у 40,2%, ($p=0,1011$) (Таблица 47). Это в целом согласуется с литературными данными: считается, что цистатин С лучше, чем креатинин диагностирует начальные стадии гипофилтрации [160].

В 1-ой группе, напротив, в связи с более низкими показателями цистатина С у пациентов с СД 2 типа с сопутствующим ПГ, СКФ (СКД-ЕРІ-сус) ≥ 60 мл/мин/1,73м² определялась у большинства пациентов – 82,9% (Таблица 47), что могло привести к гиподиагностике ХБП.

Таблица 47 – Показатели СКФ, рассчитанные по СКД-ЕРІ-сус, 2009 и СКД-ЕРІ-сус, 2012

| Группа | СКФ, мл/мин/1,73м ² | | | |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | <60 (30–59) | | ≥60 | |
| | СКД-ЕРІ-сус, 2009 | СКД-ЕРІ-сус, 2012 | СКД-ЕРІ-сус, 2009 | СКД-ЕРІ-сус, 2012 |
| 1-ая группа (СД2+ПГ), % | 67,11±5,39% | 17,11±4,32% | 32,89±5,39% | 82,89±4,32% |
| | p<0,0001 | | p<0,0001 | |
| 2-ая группа (СД2), % | 40,16±4,35% | 50,39±4,44% | 59,84±4,35% | 49,61±4,44% |
| | p=0,1011 | | p=0,1011 | |

Не было отмечено значимой корреляционной связи СКФ-сус с длительностью СД в 1-ой и 2-ой группах. СКФ-сус показала значимую связь с длительностью СД во 2-ой группе ($r = -0,3038$, $p = 0,0009$), но в 1-ой группе связь не была статистически значимой ($r = -0,2078$, $p = 0,0777$), что указывает, вероятно, на действие других факторов на формирование ХБП при ПГ (кроме длительности хронической гипергликемии).

Максимальный уровень цистатина С выявлен у пациентов с ожирением 3 степени в обеих группах, медиана составила 1391,50 [1366,00;1417,00] нг/мл. Наименьший показатель СКФ-сус во 2-ой группе также отмечен при ожирении 3 степени – 46,50 [45,00;48,00] мл/мин/1,73м². Толщина ИАЖ была наибольшей при ХБП С3б в обеих группах, как при оценке стадии ХБП по СКФ-сус (ИАЖ – 63,00 [41,00;63,00] мм и 63,40 [52,00;66,00] мм), так и по уровню цистатина С (ИАЖ – 87,00 [42,00;96,00] мм и 80,00 [33,00;108,00] мм), в 1-ой и 2-ой группах, соответственно, что подтверждает мнение об ассоциации повышения продукции

цистатина С с ожирением [431], а также показывает влияние висцеральной жировой ткани на формирование ХБП.

7.2. Цистатин С как маркер кардиоренального синдрома

При исследовании показателя цистатина С в качестве маркера КРС в 1-ой группе (СД2+ПГ) выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем цистатина С и показателем ДАД (по данным СМАД), ФВ ЛЖ, IVRT ЛЖ, толщиной стенки аорты (по данным Эхо-КГ), а также Δd , толщиной ИАЖ (Таблица 48).

Во 2-ой группе концентрация цистатина С положительно коррелировала с показателями ВАР ДАД, ИВ ДАД 24, СИ САД (по результатам СМАД), толщиной МЖП и ЗСЛЖ, IVRT ЛЖ, ИММЛЖ (при Эхо-КГ), с показателем ЭЗВД – Δd , КИМ ОСА.

Связь показателя с МС подтверждается корреляцией с основным критерием МС – ОТ, а также – с уровнем инсулина, НОМА-IR, лептина, показателями, указывающими на наличие НАЖБП, – АСТ, АЛТ, КВР правой доли печени. Положительная значимая корреляция с показателем СРБ подтверждает связь цистатина С с системным воспалением (Таблица 48).

Отмечено повышение уровня цистатина С у больных с ИБС: СН и ИМ в анамнезе, а также с ОНМК в анамнезе. Уровень цистатина С у пациентов с ГЛЖ и ДДЛЖ (по данным Эхо-КГ) также был выше, чем без указанной патологии, но результаты не достигали степени статистической значимости (Рисунок 71 А–Д).

Таблица 48 – Корреляционные связи уровня цистатина С с показателями СМАД, Эхо-КГ, ЭЗВД, критериями и составляющими МС

| | 1-ая группа (СД 2+ПГ) | | 2-ая группа (СД2) | |
|-----------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | г | р | г | р |
| САД | 0,2620 | 0,4390 | – | – |
| ДАД | 0,4958 | 0,0044 | – | – |
| ВАР ДАД | 0,2098 | 0,2529 | 0,6585 | 0,0269 |
| ИБ САД д | – | – | 0,3359 | 0,2024 |
| ИБ ДАД 24 | – | – | 0,7620 | 0,0343 |
| СИ САД | – 0,2946 | 0,2865 | – 0,4661 | 0,0028 |
| МЖП | – | – | 0,3625 | 0,1243 |
| ЗСЛЖ | – | – | 0,4566 | 0,0033 |
| ФВ ЛЖ | – 0,3633 | 0,0764 | – | – |
| IVRT ЛЖ | 0,3286 | 0,0893 | 0,7121 | 0,0679 |
| ИММЛЖ | – | – | 0,5666 | 0,0056 |
| Аорта | 0,7595 | 0,0028 | – | – |
| Δd | – 0,2765 | 0,1386 | – 0,6868 | 0,0332 |
| ОТ | – | – | 0,5978 | 0,0563 |
| ИАЖ | 0,5858 | 0,0483 | – | – |
| Лептин | 0,5116 | 0,0089 | 0,5662 | 0,0002 |
| СРБ | 0,3700 | 0,0246 | 0,5934 | 0,0001 |
| Инсулин | 0,7129 | 0,0062 | 0,7161 | 0,0132 |
| НОМА–IR | 0,7519 | 0,0030 | 0,5960 | 0,0690 |
| КИМ ОСА | – | – | 0,2466 | 0,1534 |
| АСТ | – | – | 0,3024 | 0,3662 |
| АЛТ | – | – | 0,4050 | 0,0266 |
| КВР | – | – | 0,5077 | 0,0341 |

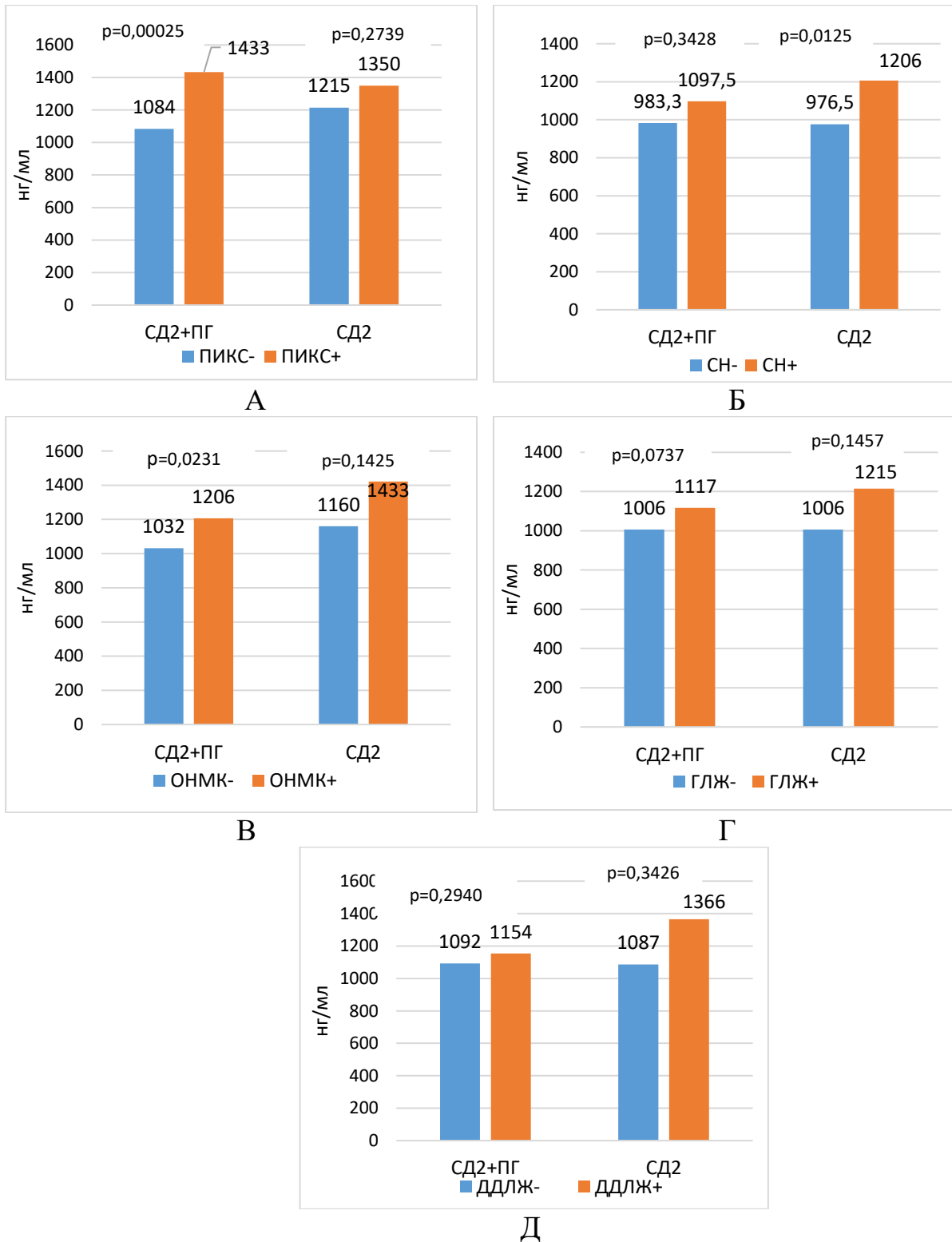


Рисунок 71 – Показатели цистатина С в группах пациентов с СД 2 типа и в сочетании с ПГ (СД2+ПГ) с патологией ССС (А–Д)

Примечание – ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СН – стенокардия напряжения; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (в анамнезе); ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

При изучении кардиоренальных взаимоотношений – зависимости уровня цистатина С и развития ИМ при трехлетнем наблюдении проведен ROC-анализ у пациентов 2-ой группы (СД 2 типа без патологии ЩЖ), имеющих ХБП С1–С3б, без указаний на ИМ в анамнезе/ПИКС. Получены следующие данные: пороговое значение Цистатина С в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена, – 998,0 нг/мл, площадь под кривой – 0,819, что говорит об очень хорошем качестве прогностической модели. Чувствительность метода составила 87,5%, специфичность – 77,78%, 95%ДИ 0,6552–0,8348 ($p=0,0023$) (Рисунок 72). Таким образом, при значении цистатина С, равном или выше 998,0 нг/мл., прогнозируется развитие ИМ у пациентов с СД2 при наличии ХБП С1–С3б.

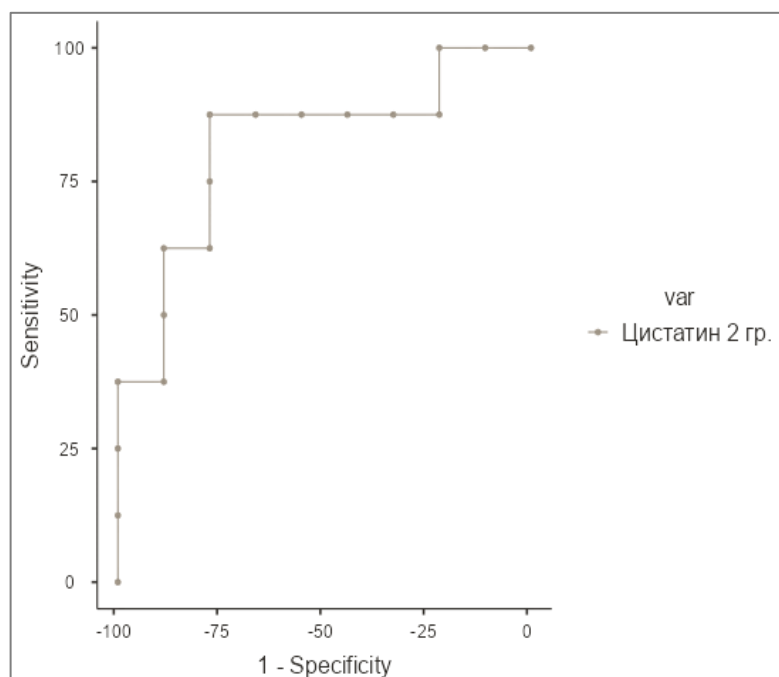


Рисунок 72 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня цистатина С и развития ИМ у пациентов с СД 2 типа и ХБП С1–С3б ст.

ГЛАВА 8. КОМОРБИДНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХБП ПРИ СД 2 ТИПА И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

При анализе частоты коморбидных заболеваний и состояний у 203 пациентов с СД 2 типа индекса коморбидности (ИК) Чарлсон составил 6,0 [4,0;8,0] (min-max – 1,0–11,0). Частота заболеваний и состояний, учитываемых при расчете ИК Чарлсон [237], представлена в Таблице 49.

Таблица 49 – Частота заболеваний и состояний, учитываемых при расчете индекса коморбидности Чарлсон [237]

| Заболевание (состояние) | Частота заболеваний (состояний) |
|---|---------------------------------|
| Инфаркт миокарда в анамнезе / ПИКС | 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 органических поражений | 102 (50,25%) |
| ОНМК с гемиплегией | 2 (0,99%) |
| Умеренная или тяжелая ХБП | 81 (39,90%) |
| СД с органическими поражениями | 101 (49,75%) |
| Злокачественная опухоль без метастазов | 3 (1,48%) |

При анализе показателя ИК Чарлсон в группах пациентов выявлено значимое превышение ИК в 1-ой группе (СД2+ПГ) в сравнении со 2-ой группой (СД) (Рисунок 73 А). При этом показатель ИК не зависел от причины ПГ: у пациентов с АИТ и послеоперационном гипотиреозом практически не различался – 7,0 [5,0;8,0] и 7,0 [5,0;9,0] ($p=0,5975$), соответственно. 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-ой группе (Рисунок 73 Б).

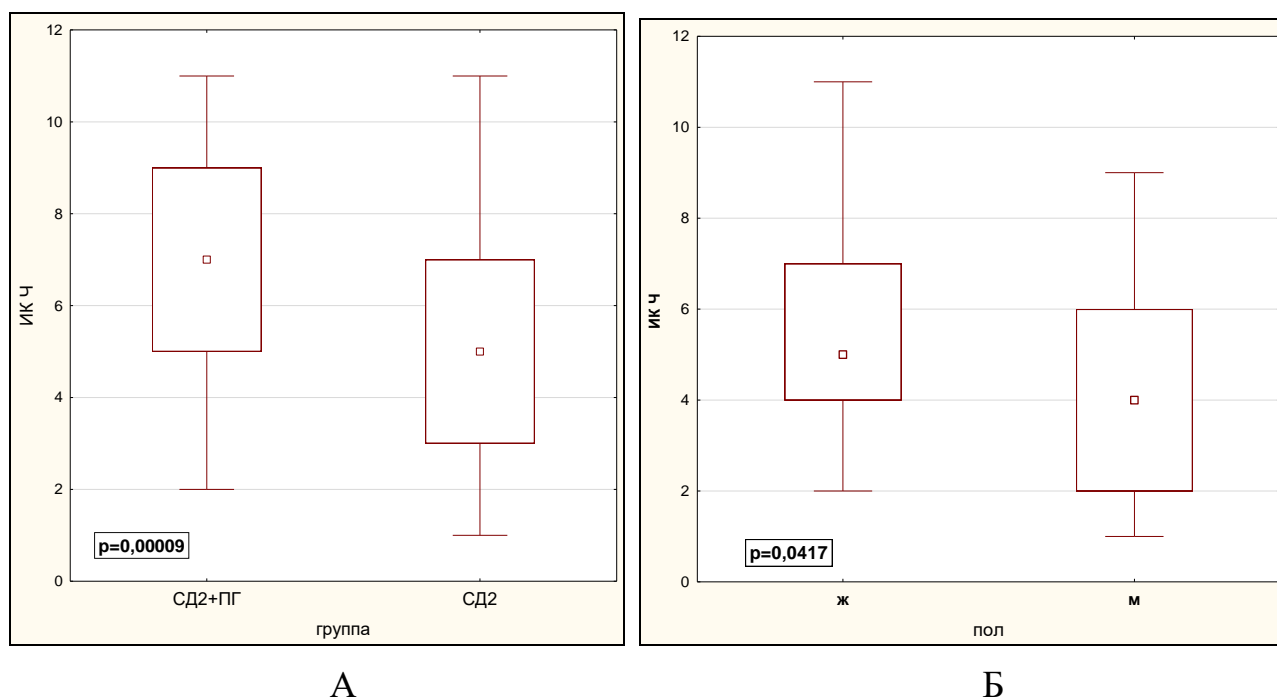


Рисунок 73 – Показатель ИК Чарлсон в группах пациентов СД2+ПГ и СД2 (А) и у мужчин (м) и женщин (ж) в группе СД2 (Б)

ИК был значимо ассоциирован с возрастом пациентов (как одной из составляющих): $r=0,6390$ ($p<0,0001$) и $r=0,4776$ ($p<0,0001$) в 1-ой и 2-ой группах, соответственно, а также показал связь с длительностью СД: в 1-ой группе – $r=0,3376$ ($p=0,0022$), во 2-ой группе – $r=0,3549$ ($p=0,0040$).

У пациентов с ХБП показатель ИК Чарлсон был значимо выше в обеих группах обследованных в сравнении с пациентами без патологии почек (Рисунок 74 А, Б). Следует отметить, что наличие ХБП учитывается при расчете ИК как

«умеренная или тяжелая ХБП», тем не менее повышение ИК превышало расчетное количество баллов (2,0) для данной патологии.

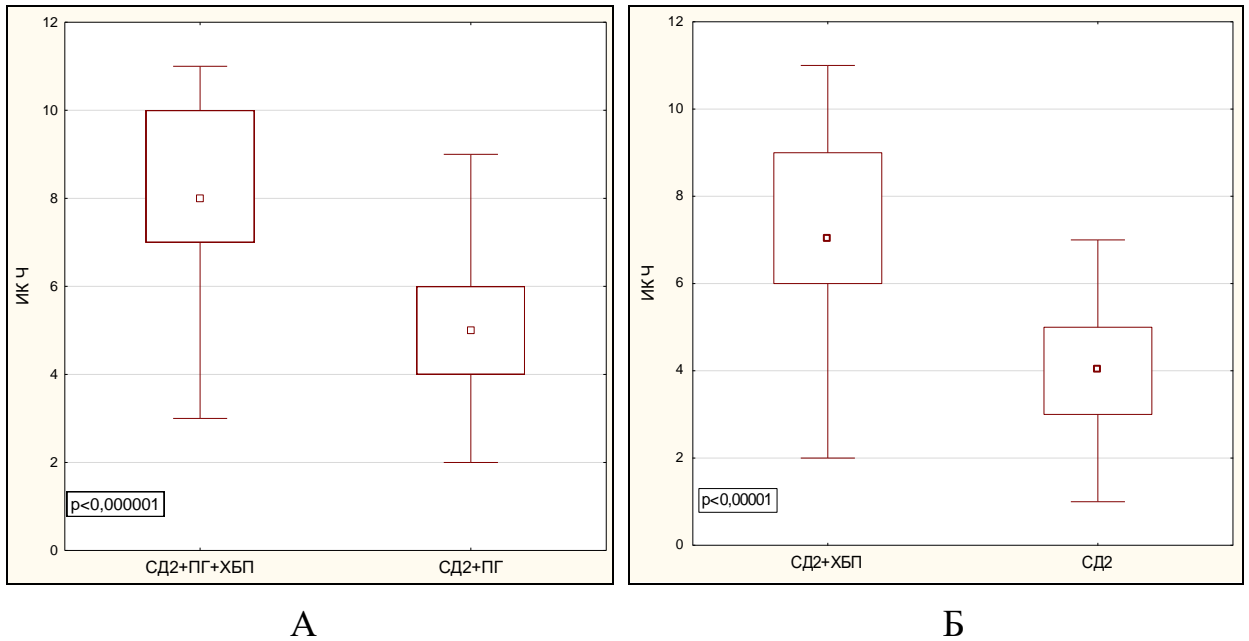


Рисунок 74 – ИК Чарлсон у пациентов группы СД2+ПГ (А) и СД2 (Б) с наличием и отсутствием ХБП

При анализе причин ХБП у всех пациентов наибольшие показатели ИК отмечены при НАУ-ХБП – 9,0 [7,0;9,0] и ДН – 8,0 [7,0;9,0]; эта тенденция отмечена как в 1-ой, так и во 2-ой группе отдельно (Рисунок 75 А,Б).

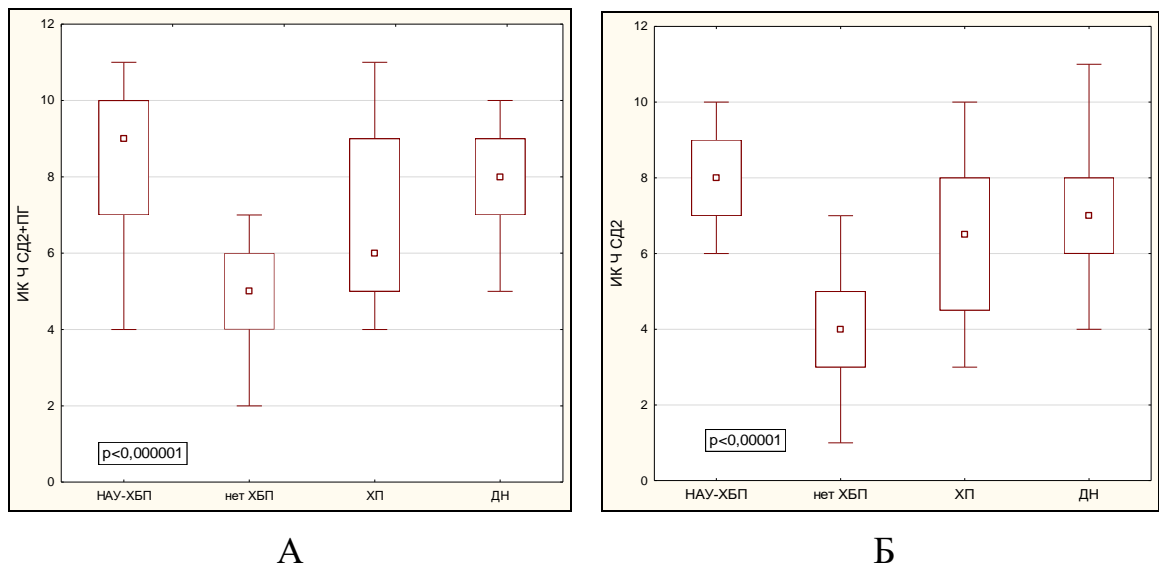


Рисунок 75 – Показатель ИК Чарлсон у пациентов с разными причинами ХБП в группах СД2+ПГ (А) и СД2 (Б)

Примечание – ДН – диабетическая нефропатия, НАУ-ХБП – нормоальбуминурическая ХБП; ХП – хронический пиелонефрит

Представляет интерес анализ показателя ИК в зависимости от стадии ХБП: у пациентов с С1 (или СКФ-creat ≥ 90 мл/мин/1,73м²) и С2 (или СКФ-creat 60–89 мл/мин/1,73м²) ИК не различался, но при этом закономерно возрастал к стадиям С3а и С3б в обеих группах (Рисунок 76 А,Б). Кроме того, при подсчете ИК у пациентов с СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² выявлены значимые различия как в 1-ой, так и во 2-ой группе (Рисунок 77 А,Б).

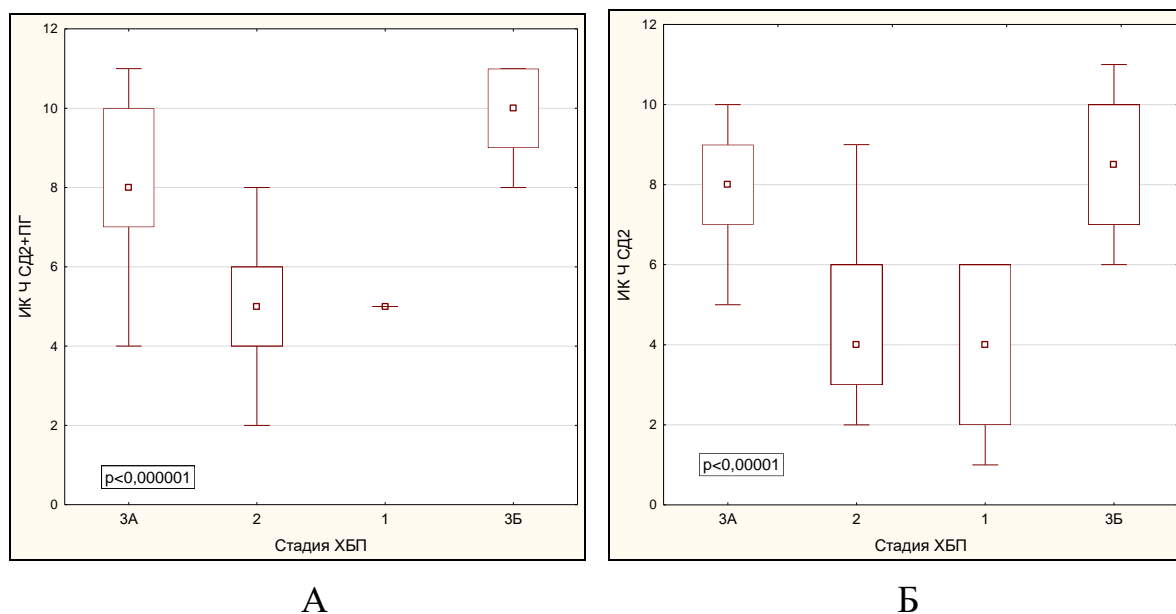


Рисунок 76 – Показатель ИК Чарлсон у пациентов с разными стадиями ХБП в группах СД2+ПГ (А) и СД2 (Б)

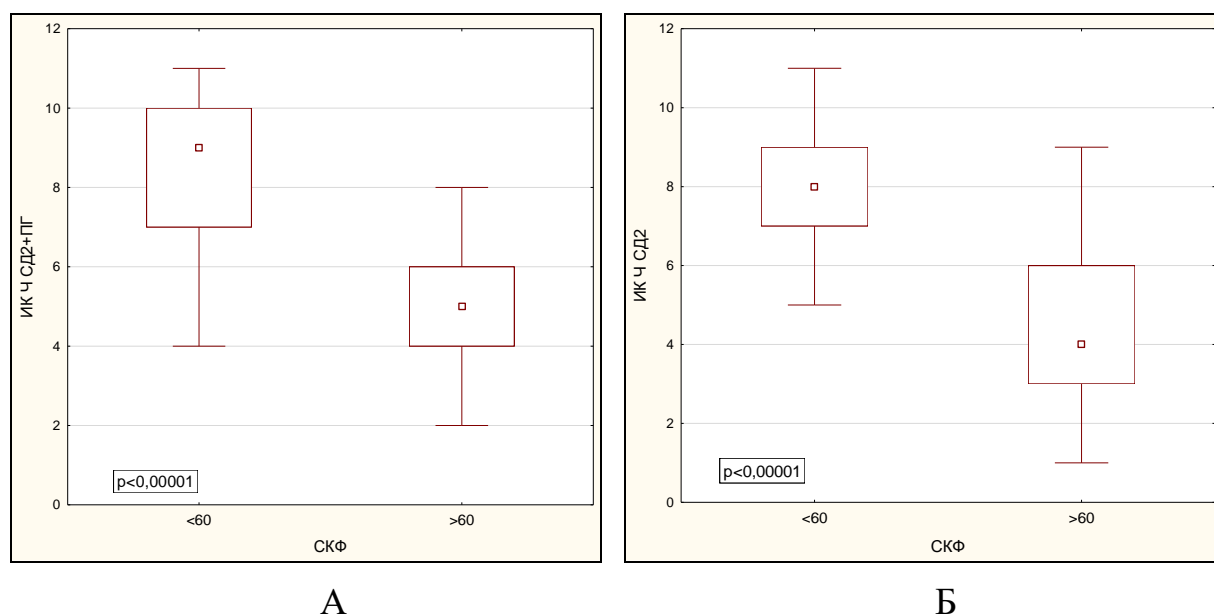


Рисунок 77 – Показатель ИК Чарлсон у пациентов с СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² в группах СД2+ПГ (А) и СД2 (Б)

ИК значимо положительно коррелировал с уровнем креатинина: $r=0,6264$ ($p<0,00001$) в 1-ой группе и $r=0,4108$ ($p<0,00001$) во 2-ой группе; и, соответственно, отрицательно с СКФ–creat: $r= - 0,6928$ ($p<0,00001$) и $r= - 0,6272$ ($p<0,00001$).

ИК показал связь и с уровнем цистатина С – во 2-ой группе: $r=0,4467$ ($p=0,2280$); ИК с СКФ–cys: в 1-ой группе: $r= - 0,8093$ ($p=0,0014$), во 2-ой группе: $r= - 0,5141$ ($p=0,1568$). При расчете СКФ по формуле СКД–ЕРІ–cys, так же, как и при СКД–ЕРІ–creat, максимальные показатели ИК были у пациентов, имеющих стадию ХБП С3б – 10,0 [10,0;10,0] (в 1-ой группе), во 2-ой группе при С3а – 8,0 [8,0;11,0] и при С3б – 7,5 [5,0;10,0]. Уровень АУ также был ассоциирован с показателем ИК, но статистически значимо только во 2-ой группе: $r=0,3126$ ($p=0,0079$).

При расчете ИК у пациентов с патологией ССС наибольшие показатели отмечены у пациентов с ИМ в анамнезе в обеих группах (количество баллов, соответствующее ИМ, учитываемое при расчете ИК Чарлсон, равно 1,0) (Рисунок 78 А,Б).

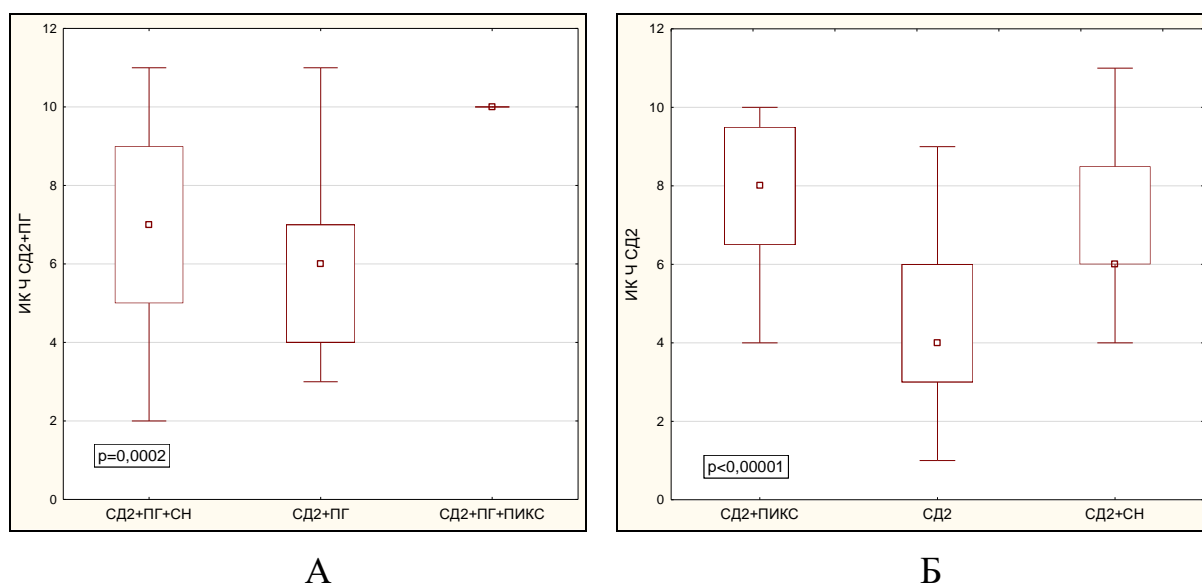


Рисунок 78 – Показатель ИК Чарлсон при патологии ССС у пациентов групп СД2+ПГ (А) и СД2 (Б)

Примечание – СН – Стенокардия напряжения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в анамнезе)

При анализе показателя ИК у больных СД 2 типа с наличием и отсутствием *ДР* отмечены значимо более высокие показатели у пациентов с *ДР* во 2-ой группе ($p=0,0033$), при этом ИК у пациентов 1-ой группы практически не различался (Рисунок 79).

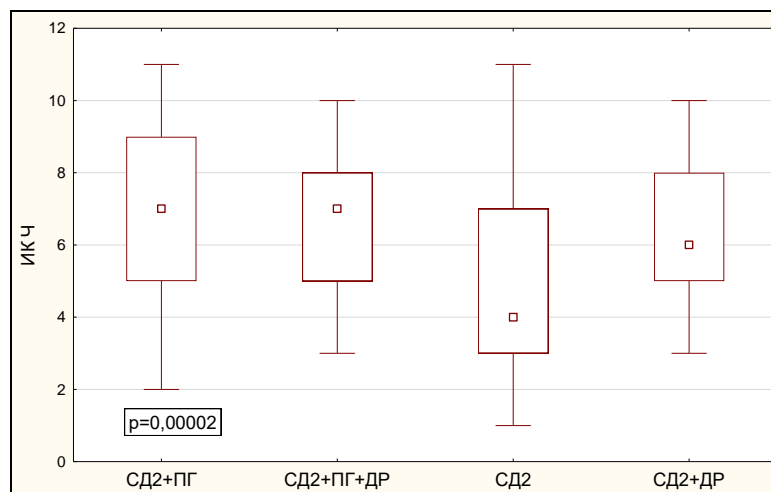


Рисунок 79 – Показатель ИК Чарлсон у пациентов групп СД2+ПГ и СД2 с наличием и отсутствием диабетической ретинопатии

Наибольшие показатели ИК были установлены у пациентов с *ДР* 3 стадии в 1-ой группе; во 2-ой группе – при *ДР* 2 и 3 стадии (Рисунок 80 А, Б).

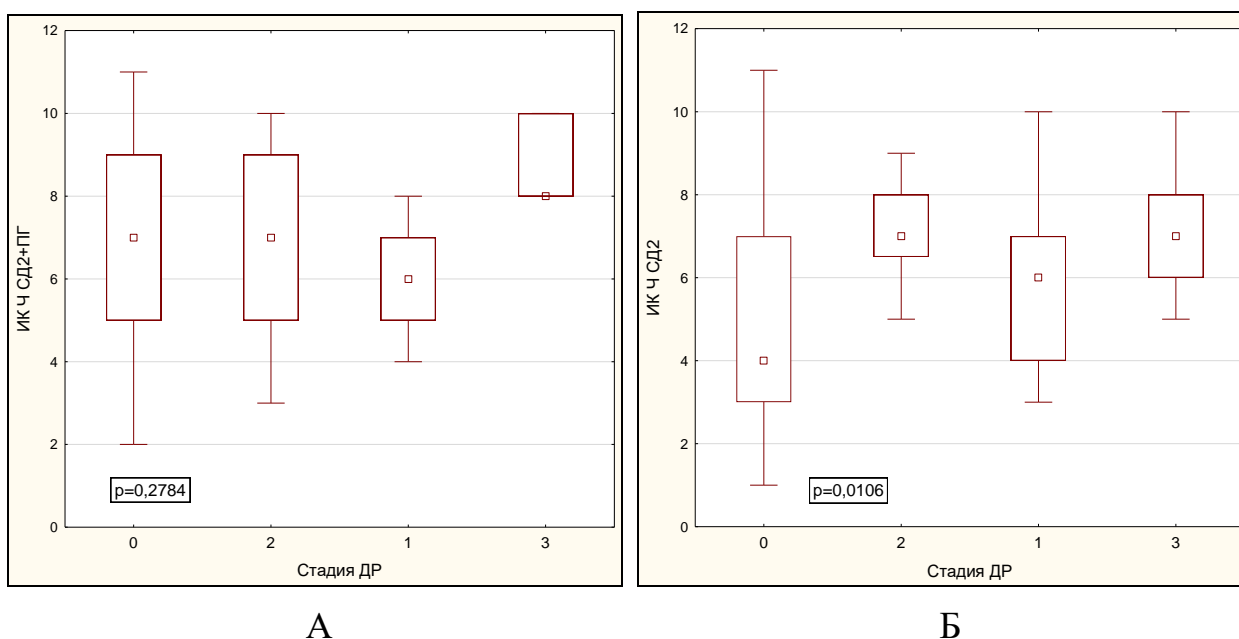


Рисунок 80 – ИК Чарлсон у пациентов группы СД2+ПГ (А) и СД2 (Б) с отсутствием (0) и различными стадиями *ДР*

Следует отметить, что ни наличие ожирения, ни ИМТ не учитываются при расчете ИК Чарлсон. Однако, ИК значимо отличался у пациентов с *ожирением*, но при 3 степени не был максимальным, как можно было бы ожидать (Рисунок 81 А, Б).

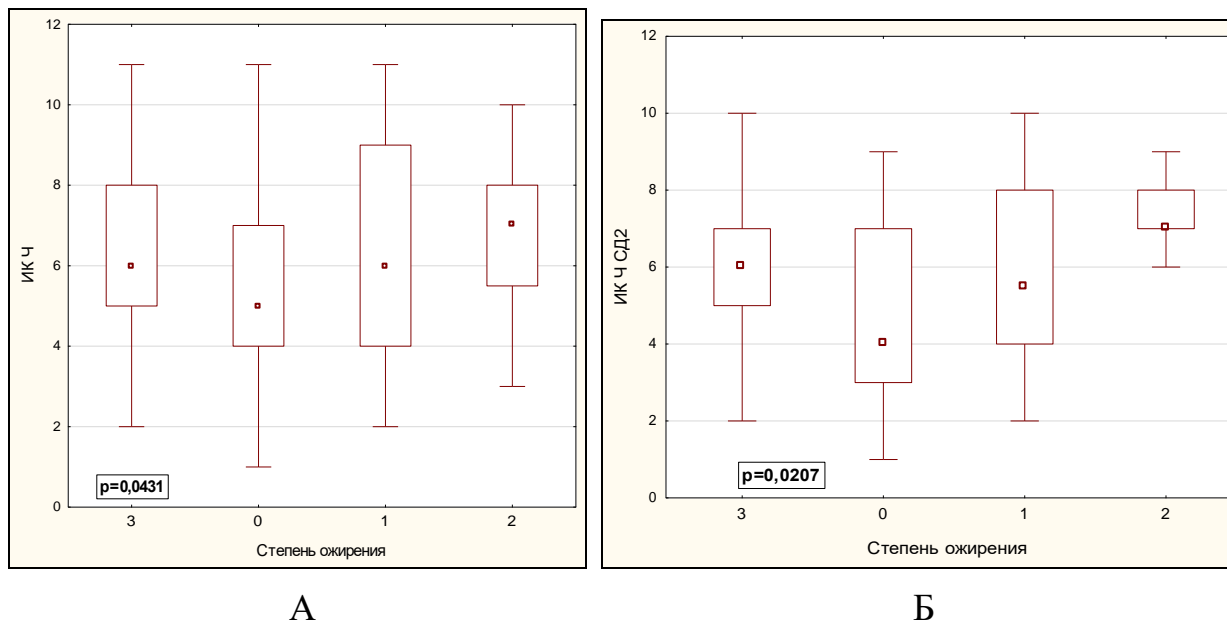


Рисунок 81 – Показатель ИК Чарлсон у пациентов без ожирения (0) и с ожирением 1–3 степени у всех исследуемых (А) и во 2-ой группе (СД2) (Б)

ИК значимо положительно коррелировал с ИМТ: $r=0,4899$ ($p=0,0187$) и $r=0,5348$ ($p=0,0013$) в 1-ой и 2-ой группах, соответственно. ОТ, как основной компонент МС, была также взаимосвязана с ИК: в 1-ой группе $r=0,4152$ ($p=0,0441$), во 2-ой группе – $r=0,4207$ ($p=0,0141$), как и толщина ИАЖ по данным УЗИ: $r=0,4501$ ($p=0,0420$) и $r=0,4441$ ($p=0,0318$) в 1-ой и 2-ой группах, соответственно, в отличие от толщины ПКЖ.

При анализе связи ИК с лабораторными показателями углеводного обмена не выявлено значимой ассоциации с НВА1с и ГКН, отмечена связь с уровнем ППГ во 2-ой группе: $r=0,3418$ ($p=0,0436$).

Учитывая роль ЭД в развитии микро- и макрососудистых осложнений СД, в том числе ДН и ХБП, была проанализирована связь ИК с параметрами ЭД. Отмечена значимая отрицательная корреляция показателя ИК Чарлсон с ЭЗВД (Δd) у пациентов 2-ой группы: $r= - 0,3706$ ($p=0,0157$), а также связь с уровнем

фактора патологического ангиогенеза VEGF-A в 1-ой и 2-ой группе: $r=0,4180$ ($p=0,0302$) и $r=0,5892$ ($p=0,0128$), соответственно.

При анализе показателей *СМАД* не было выявлено взаимосвязи ИК с уровнем САД и ДАД в дневное и ночное время (на фоне антигипертензивной терапии). При этом значимо положительно ИК коррелировал с ВАР ДАД во 2-ой группе – $r=0,5347$ ($p=0,0125$), ВУП САД – $r=0,7145$ ($p=0,0006$) и ВУП ДАД – $r=0,5457$ ($p=0,0157$) в 1-ой группе; а также с параметром, показывающим нарушение суточного ритма АД, – СИ САД: $r= - 0,4413$ ($p=0,0586$) и $r= - 0,4010$ ($p=0,0395$) в 1-ой и 2-ой группах, соответственно. Показатели ИВ САД и ИВ ДАД показали ассоциацию с ИК, но данные были статистически незначимы: в 1-ой группе ИВ САДн (гипер.): $r=0,3622$ ($p=0,1397$) и ИВ САД24 (гипер.): $r=0,2848$ ($p=0,2520$); во 2-ой группе: ИВ ДАДд (гипер.): $r=0,2716$ ($p=0,2337$).

При оценке связи ИК с результатами *Эхо-КГ* выявлена ассоциация ИК с толщиной МЖП ($r=0,3746$, $p=0,0589$), ЗСЛЖ ($r=0,3499$, $p=0,0667$), величиной давления в ПЖ ($r=0,4583$, $p=0,0421$) в обеих группах обследованных, а также толщиной ЗСЛЖ ($r=0,3900$, $p=0,0353$), ФВЛЖ ($r= - 0,3821$, $p=0,0527$), ММЛЖ ($r=0,3948$, $p=0,0432$) в 1-ой группе.

Анализ данных *УЗДГ БЦА* показал связь ИК с толщиной КИМ ОСА: $r=0,4103$ ($p=0,0116$) в обеих группах; при УЗДГ артерий нижних конечностей – связь с КИМ левой ОБА – $r=0,3904$ ($p=0,0140$) и КИМ правой ОБА – $r=0,3471$ ($p=0,0024$) в обеих группах.

Анализ возможного влияния ИК на *показатели КЖ* представлен ниже (8.2).

Таким образом, наличие гипотиреоза, ХБП и хронических осложнений значительно повышает индекс общей коморбидности при СД 2 типа. Нарушение параметров углеводного, липидного обмена, патологический ангиогенез, ожирение (в том числе интраабдоминальное), ЭД, АГ – факторы, ассоциированные с повышением ИК Чарлсон.

8.2. Изучение качества жизни пациентов с ХБП при СД 2 типа и гипотиреозе

Проведено анкетирование 203 пациентов с СД 2 типа с использованием опросника качества жизни (КЖ) SF-36 (SF-36 Medical Outcomes Study 36-item short form health survey). При сравнении медианы показателей КЖ исследуемых с общепопуляционными показателями [112] отмечено снижение параметров КЖ по всем шкалам. Наибольшие различия выявлены по шкалам РФ и РЭ (ограничение выполнения повседневной деятельности из-за физического и эмоционального состояния), а также по шкалам ФФ (ограничение физической активности из-за состояния здоровья) и ЖС («Жизнеспособность» – снижение жизненной активности) (Рисунок 82).

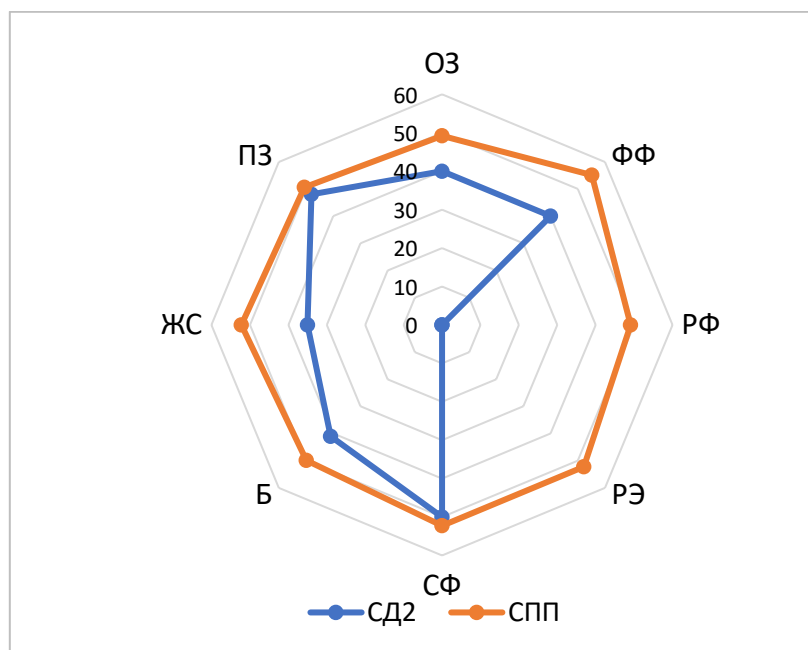


Рисунок 82 – Параметры КЖ пациентов с СД 2 типа и среднепопуляционные показатели [112]

Примечание – СПП – среднепопуляционные показатели

При сравнительной оценке показателей КЖ в группах пациентов – 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой (СД2) получены следующие результаты (Рисунок 83):

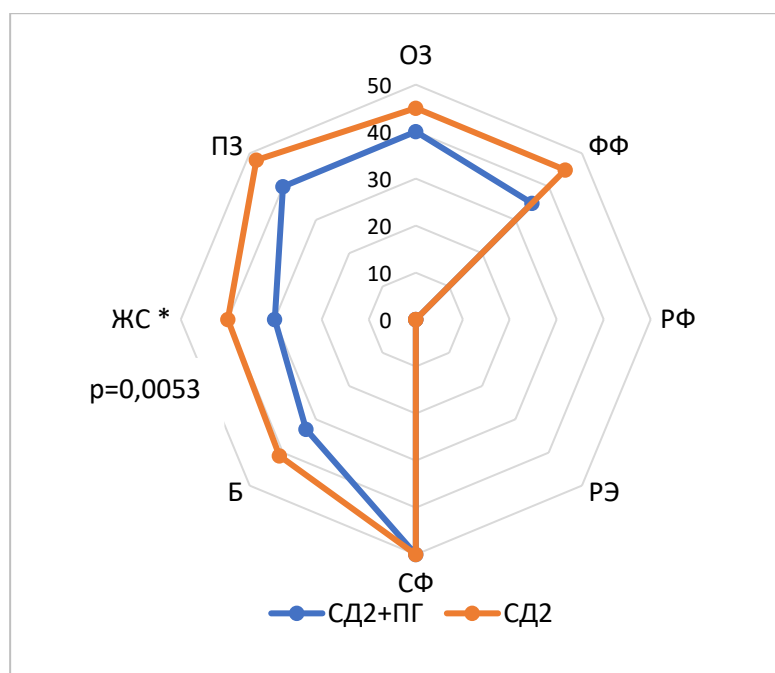


Рисунок 83 – КЖ пациентов в группах СД2+ПГ и СД2

В 1-ой группе отмечено значимое снижение КЖ по шкале ЖС и тенденция к снижению показателей Б и ПЗ в сравнении со 2-ой группой, по ряду других шкал (ОЗ, ФФ) – незначительное ухудшение параметров КЖ. При этом обращают на себя внимание гендерные различия в показателях КЖ: практически по всем шкалам в обеих группах параметры КЖ выше у мужчин, за исключением СФ (Рисунок 84, 85).

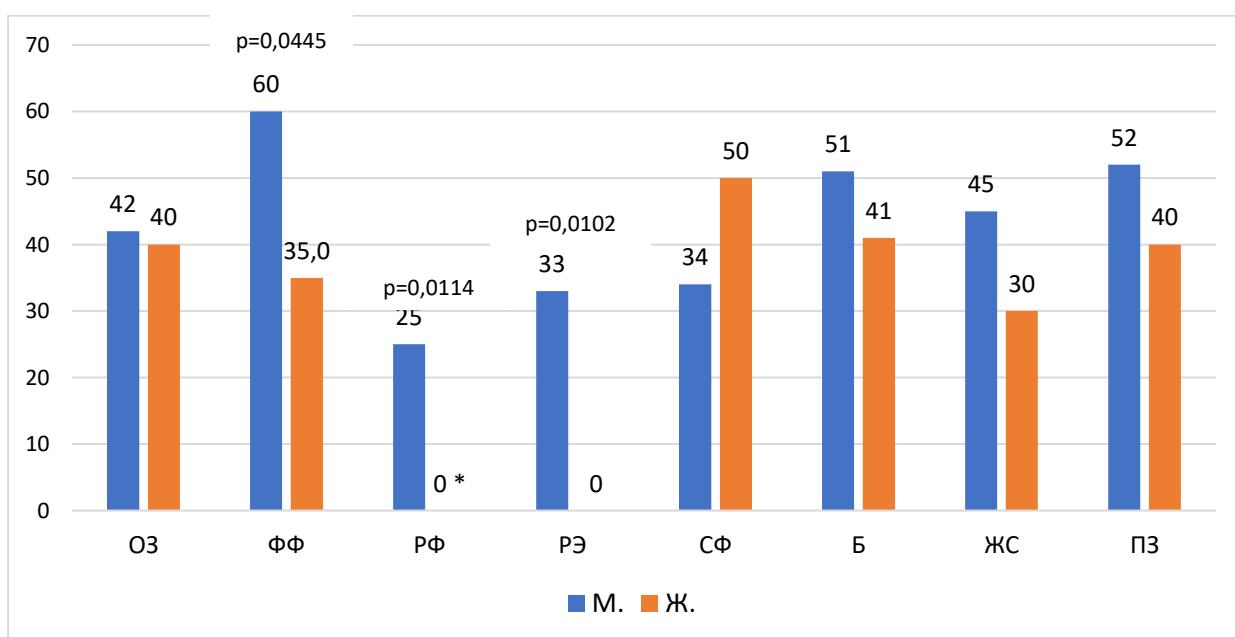


Рисунок 84 – Показатели КЖ у мужчин (М.) и женщин (Ж.) в группе СД2+ПГ

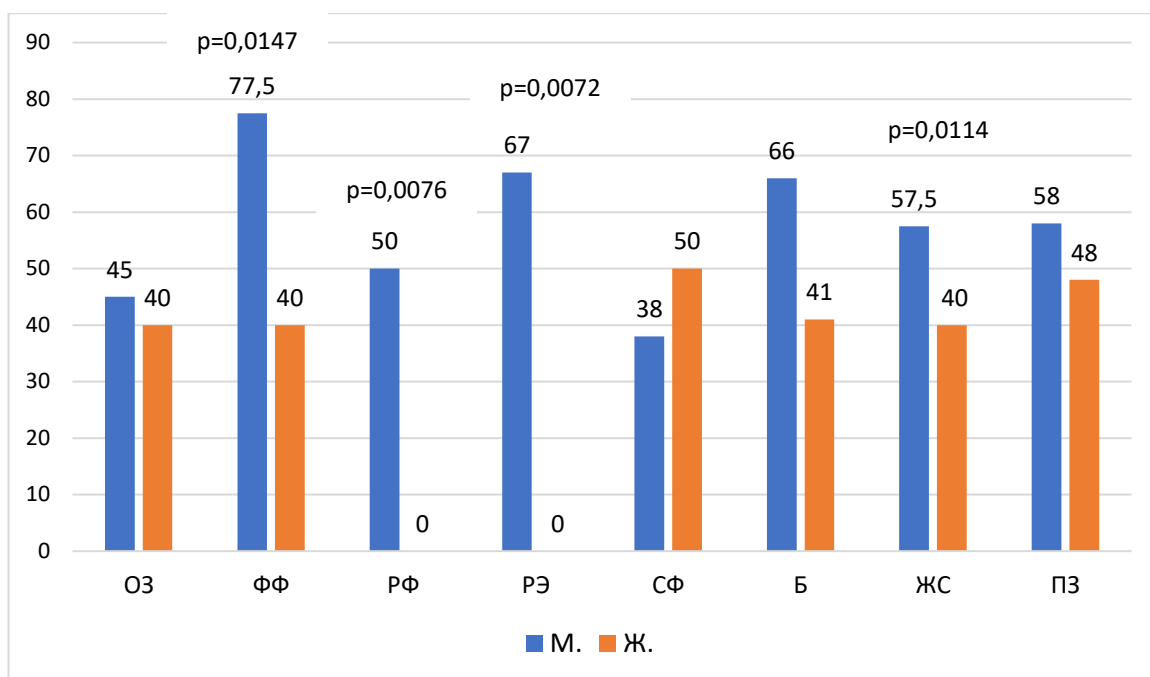


Рисунок 85 – Показатели КЖ по шкале SF-36 у мужчин (М.) и женщин (Ж.) в группе СД2

Обратило на себя внимание и различие в показателях КЖ у пациентов 1-ой группы – с послеоперационным гипотиреозом и развившемся в результате АИТ. Результаты не достигали степени статистической значимости, но практически по всем шкалам (за исключением ПЗ) параметры были ниже у пациентов с послеоперационным гипотиреозом. Наибольшие различия отмечены по шкалам ОЗ, ФФ и Б (Рисунок 86).

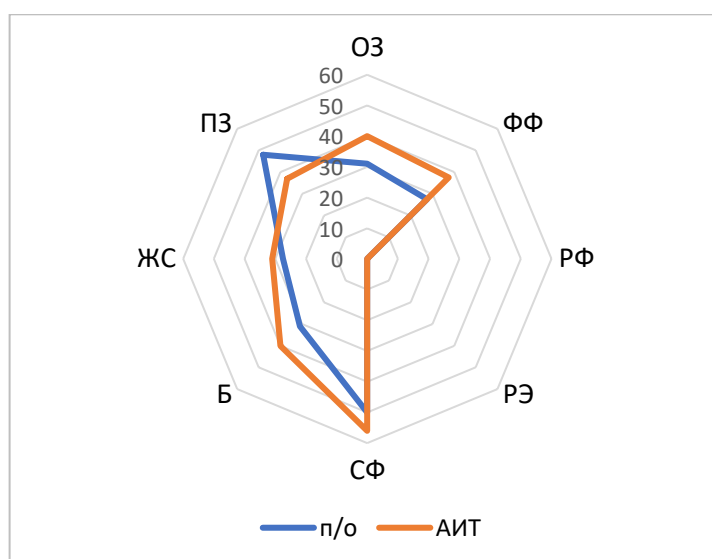


Рисунок 86 – Показатели КЖ по шкале SF-36 пациентов с СД 2 типа в сочетании с послеоперационным гипотиреозом и развившемся в результате АИТ

Для выявления *влияния ренальной патологии на КЖ* пациентов с СД 2 типа оценили параметры в 1-ой и 2-ой группах с наличием и отсутствием ХБП. По всем параметрам КЖ в обеих группах (кроме ПЗ во 2-ой группе, $p=0,6851$) отмечались более низкие показатели у пациентов с наличием ХБП. Большинство показателей различались статистически незначимо, но параметры по шкале ФФ (в обеих группах) и ОЗ (во 2-ой группе) показали значимые различия у пациентов с наличием и отсутствием ХБП (Рисунок 87, 88).

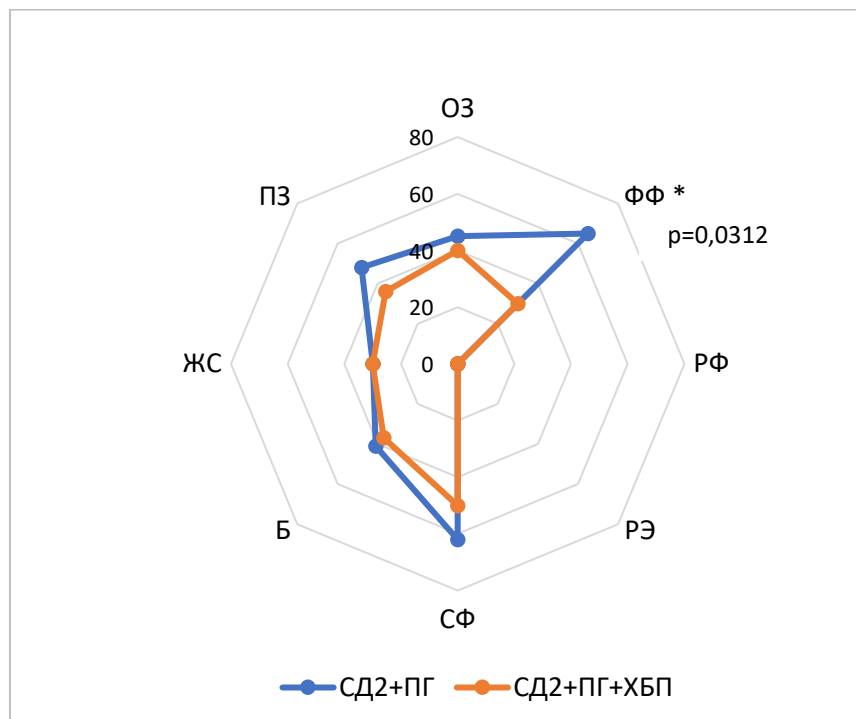


Рисунок 87 – Показатели КЖ по шкале SF-36 у пациентов с наличием и отсутствием ХБП в 1-ой группе (СД2+ПГ)

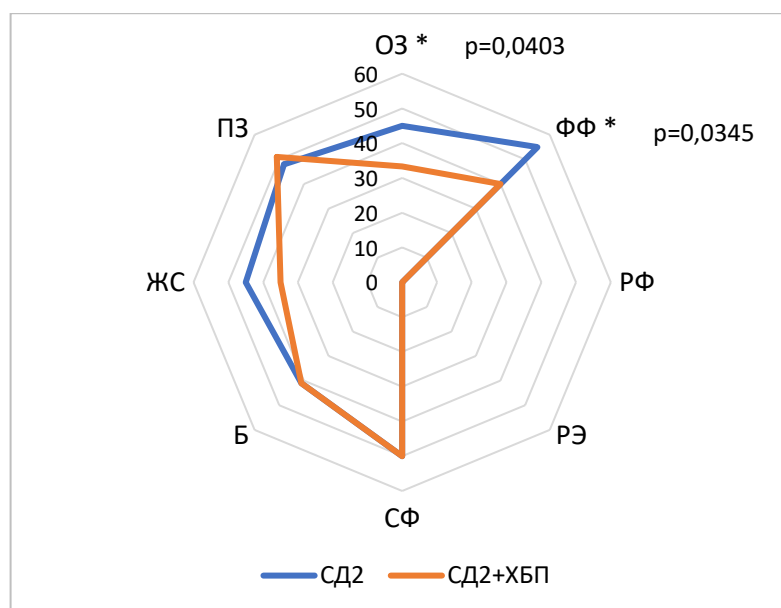


Рисунок 88 – Показатели КЖ по шкале SF-36 у пациентов с наличием и отсутствием ХБП во 2-ой группе (СД2)

Детальная оценка КЖ пациентов в зависимости от стадии ХБП показала значимые различия у всех пациентов и отдельно во 2-ой группе по шкалам ОЗ и ФФ: показатели при СКФ более 90 мл/мин/1,73м² отличались от показателей у пациентов с С2–С3б, а параметр при СКФ более 60 мл/мин/1,73м² – от параметра пациентов, имеющих ХБП С3а–С3б (Рисунок 89 А,Б; 90 А,Б).

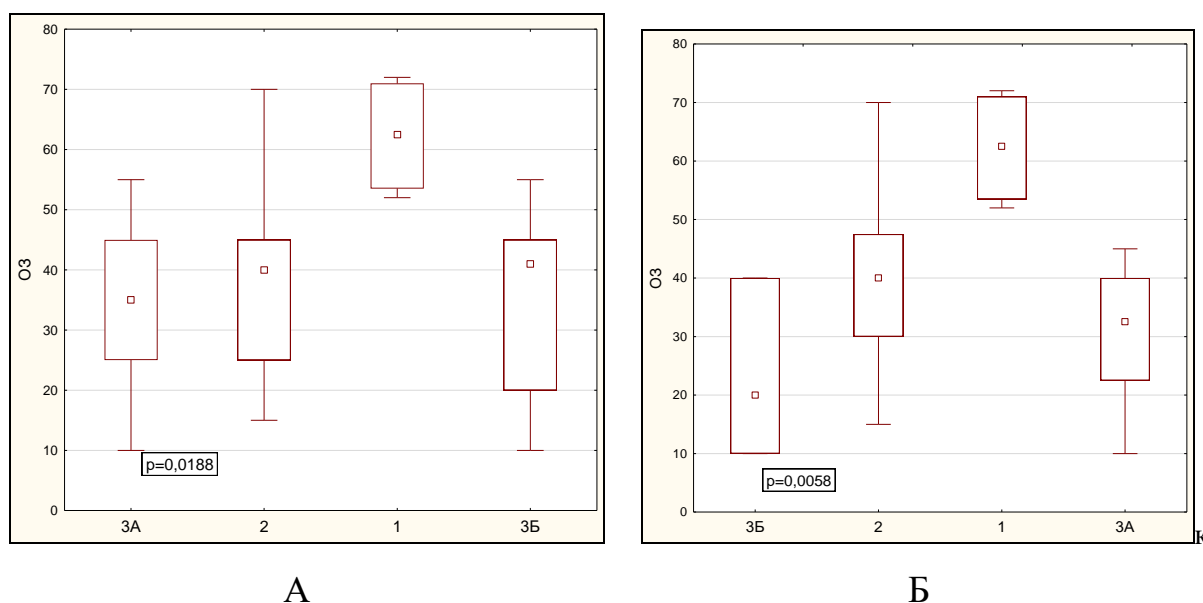


Рисунок 89 – Показатели КЖ у пациентов 1-ой и 2-ой групп (суммарно) (А) и во 2-ой группе (Б) с разными стадиями ХБП по шкале ОЗ

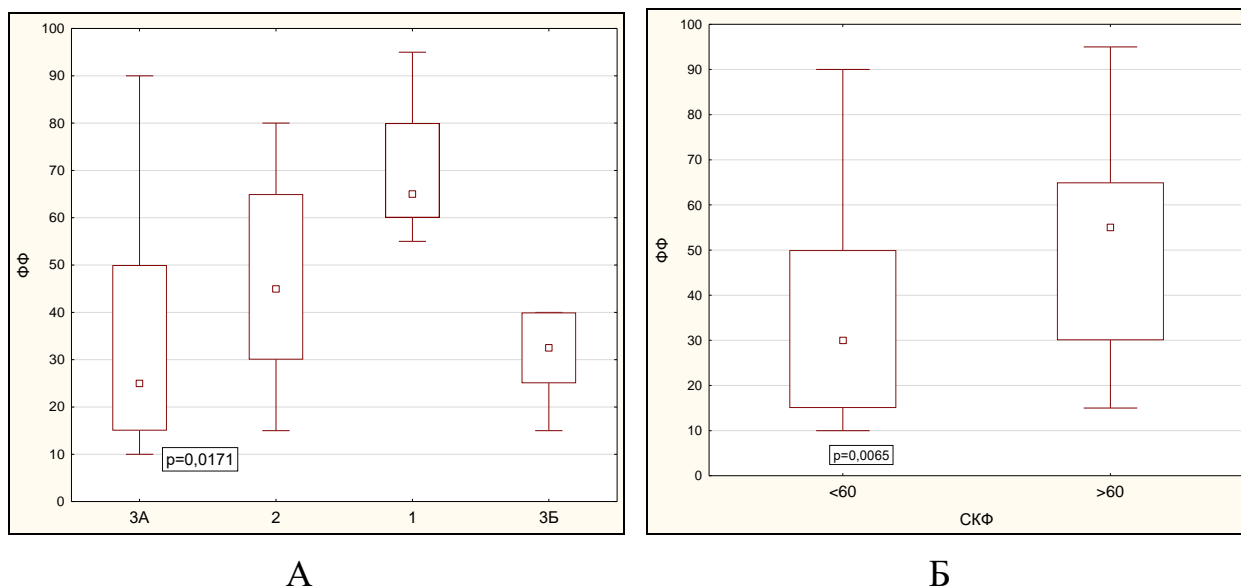


Рисунок 90 – Показатели КЖ у пациентов 1-ой и 2-ой групп (суммарно) с разными стадиями ХБП (А) и СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² во 2-ой группе (Б) по шкале ФФ

Показатель СФ во 2-ой группе показал наименьшее значение при ХБП С3б – 25,0 [13,0;50,0] (p=0,0177). Показатель по шкале Б значительно уменьшался от С1 к С3б у всех пациентов (p=0,0092) отдельно в каждой группе, а также при сравнении исследуемых с СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² (Рисунок 91 А, Б).

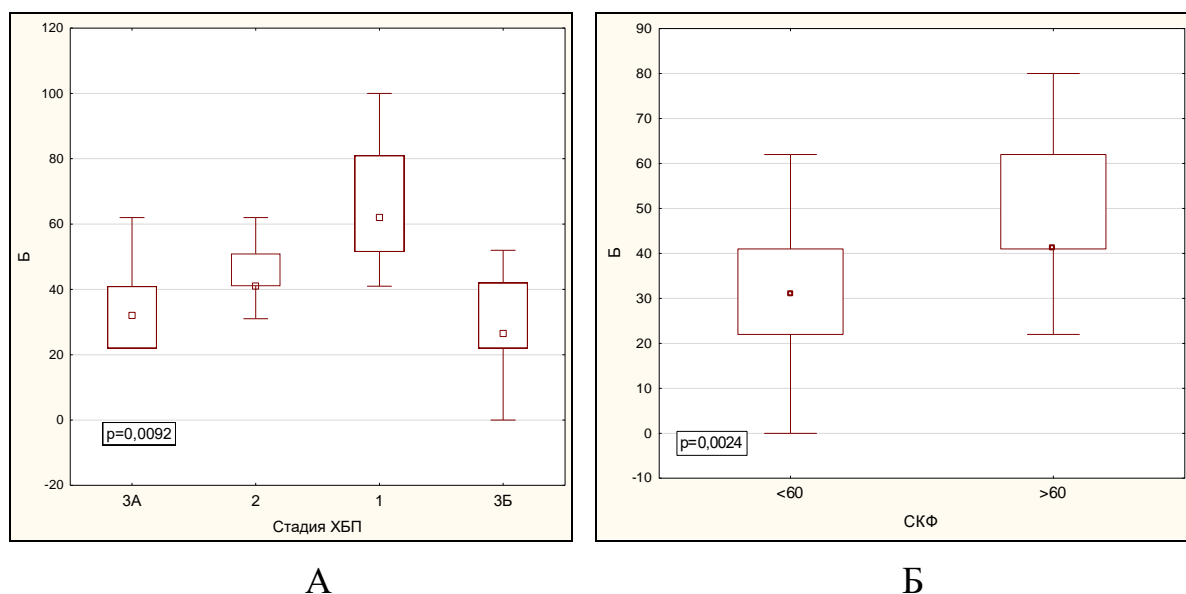


Рисунок 91 – Показатели КЖ у пациентов 1-ой и 2-ой групп (суммарно) с разными стадиями ХБП (А) и СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² во 2-ой группе (Б) по шкале «Боль»

Показатель по шкале ЖС при СКФ более 90 мл/мин/1,73м² также значимо отличался от показателей у пациентов с С2–С3б (Рисунок 92 А), а параметр при СКФ более 60 мл/мин/1,73м² – от параметра у пациентов, имеющих СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (Рисунок 92, Б). Показатель по шкале ПЗ имел аналогичную тенденцию, но значимо различался только во 2-ой группе (p=0,0246).

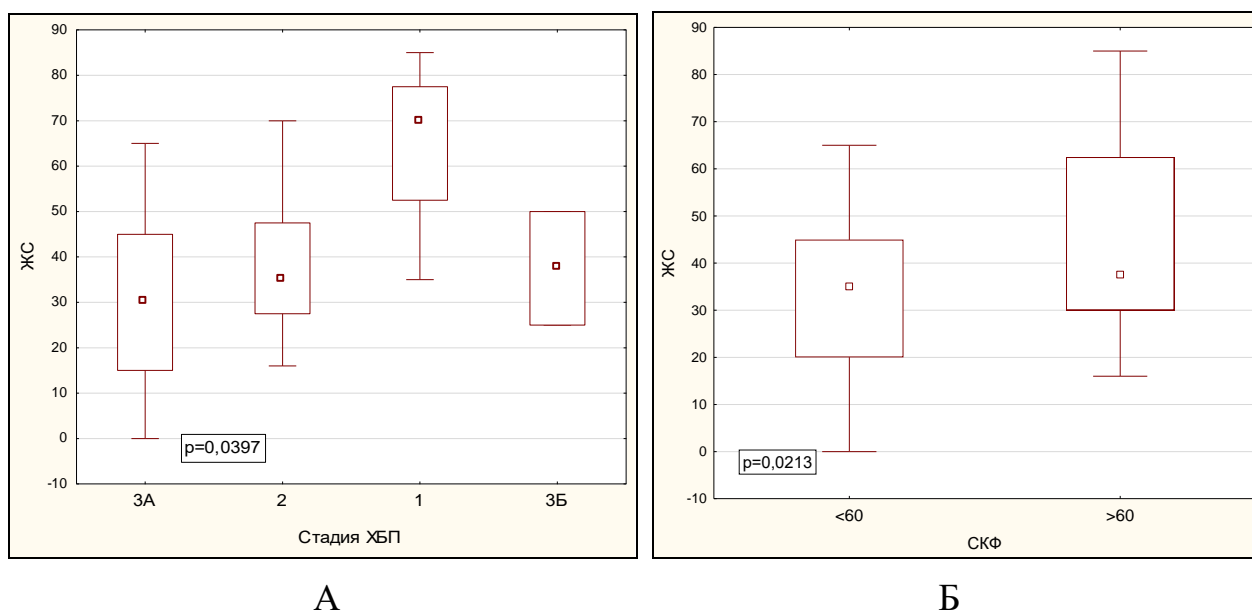


Рисунок 92 – Показатели КЖ у пациентов 1-ой и 2-ой групп (суммарно) с разными стадиями ХБП (А) и СКФ более и менее 60 мл/мин/1,73м² во 2-ой группе (Б) по шкале ЖС

При анализе параметров КЖ по причинам ХБП (нозологиям) показатели по шкалам ОЗ, ФФ и ПЗ (в 2-х группах) имели наименьшие значения при ДН – 32,5 [20,0;45,0], 31,0 [18,0;48,0] и 44,0 [30,0;74,0], соответственно, но различия не были статистически значимы (p=0,3593, p=0,3452 и p=0,8267). По шкалам СФ (во 2-ой группе) и ЖС (в двух группах) наименьшие параметры отмечены при НАУ-ХБП – 30,0 [25,0; 50,0] и 30,0 [15,0; 45,0], соответственно, но различия также не достигали степени статистической значимости (p=0,1211 и p=0,3546, соответственно). По шкалам РФ, РЭ и Б различий у пациентов с разными причинами ХБП в показателях практически не отмечалось.

Для выявления факторов, возможного влияющих на КЖ пациентов с ХБП, СД 2 типа и ПГ, проведен корреляционный анализ.

В 1-ой группе параметры КЖ не показали взаимосвязи с возрастом обследуемых больных. Ассоциация с возрастом отмечалась во 2-ой группе по шкалам ФФ ($r = -0,4650$, $p = 0,0049$), РФ ($r = -0,3930$, $p = 0,0476$), Б ($r = -0,3705$, $p = 0,0284$).

Длительность СД 2 типа значимо отрицательно коррелировала в 1-ой группе с показателем ФФ ($r = -0,4414$, $p = 0,0305$) и ЖС ($r = -0,3293$, $p = 0,0338$). Во 2-ой группе: с ОЗ ($r = -0,4539$, $p = 0,0141$); РФ ($r = -0,3083$, $p = 0,0415$); Б ($r = -0,3430$, $p = 0,0437$); ЖС ($r = -0,3670$, $p = 0,0301$); ПЗ ($r = -0,2596$, $p = 0,0432$).

При оценке взаимосвязи параметров КЖ и углеводного обмена показатели HbA1c, ГКН и ППГ продемонстрировали отрицательную значимую корреляцию со следующими шкалами: в 1-ой группе (СД2+ПГ) HbA1c – с ОЗ ($r = -0,3381$, $p = 0,0484$), СФ ($r = -0,4360$, $p = 0,0390$), ЖС ($r = -0,3415$, $p = 0,0165$), ФФ ($r = -0,4815$, $p = 0,0471$); ГКН – также с ОЗ ($r = -0,3117$, $p = 0,1810$), ЖС ($r = -0,3771$, $p = 0,0102$), ФФ ($r = -0,4183$, $p = 0,0264$), а также с СФ ($r = -0,4836$, $p = 0,0225$); ППГ – так же, как и HbA1c и ГКН, с ОЗ ($r = -0,3449$, $p = 0,0136$), ЖС ($r = -0,4233$, $p = 0,0266$), ПЗ ($r = -0,3929$, $p = 0,0466$), а также с ПЗ ($r = -0,5033$, $p = 0,0237$).

Во 2-ой группе корреляционные связи с показателями углеводного обмена были менее выражены. Значимо были связаны только ГКН с параметром ФФ ($r = -0,3769$, $p = 0,0256$), а ППГ – с ЖС ($r = -0,1509$, $p = 0,0386$).

Для выявления возможного влияния компенсации ПГ на параметры КЖ проведен корреляционный анализ с показателями тиреоидного гормонального спектра (результаты оценивали в 1-ой группе). На фоне заместительной терапии ассоциация выявлена только по шкале «Боль»: ТТГ и «Боль»: $r = -0,3825$, $p = 0,0372$; св.Т4 и «Боль»: $r = 0,3805$, $p = 0,0375$.

Однако при оценке уровня ТТГ – менее 5,5 мкМЕ/мл и более 5,5 мкМЕ/мл, отмечены более высокие показатели КЖ при ТТГ менее 5,5 мкМЕ/мл: ОЗ – 43,0 [35,0;45,0] и 30,0 [25,0;30,0] ($p = 0,0228$); СФ – 50,0 [50,0;63,0] и 30,0 [25,0;50,0] ($p = 0,0678$); «Боль» – 42,0 [35,0;43,0] и 28,0 [15,0;37,0] ($p = 0,0520$); ЖС – 35,0

[25,0;35,0] и 17,5 [2,5;30,0] ($p=0,0346$); ПЗ – 40,0 [30,0;54,0] и 35,0 [20,0;45,0] ($p=0,0561$).

При оценке возможного *влияния ХБП на КЖ* пациентов уровень креатинина показал корреляцию в 1-ой группе с параметрами ОЗ ($r= - 0,3972$, $p=0,0303$); СФ ($r= - 0,4862$, $p=0,0297$) и Б ($r= - 0,3501$, $p=0,0487$); во 2-ой группе – также с ОЗ ($r= - 0,4882$, $p=0,0029$); СФ ($r= - 0,3411$, $p=0,0162$); «Боль» ($r= - 0,3269$, $p=0,0553$).

Цистатин С не показал связи с параметрами КЖ в 1-ой группе, при этом во 2-ой группе был ассоциирован с ОЗ ($r= - 0,3618$, $p=0,0481$); сильно значимо коррелировал с ФФ ($r= - 0,9806$, $p=0,0006$); РФ ($r= - 0,8826$, $p=0,0198$); «Боль» ($r= - 0,8396$, $p=0,0365$), а также с СФ ($r= - 0,5060$, $p=0,0305$).

СКФ-creat в 1-ой группе показала связь с показателями ОЗ ($r=0,3038$, $p=0,0492$); ФФ ($r=0,3232$, $p=0,0504$) и СФ ($r=0,3912$, $p=0,0580$); во 2-ой группе – с ОЗ ($r=0,6260$, $p=0,00006$); ФФ ($r=0,3554$, $p=0,0362$); РФ ($r=0,3293$, $p=0,0507$); «Боль» ($r=0,5021$, $p=0,0021$); ЖС ($r=0,3218$, $p=0,0594$); ПЗ ($r=0,3819$, $p=0,0500$).

Показатель СКФ-cys, в отличие от показателя СКФ-creat, не показал ассоциацию с параметрами КЖ в 1-ой группе, что еще раз свидетельствует в пользу нецелесообразности оценки функции почек с использованием показателя СКФ-cys у пациентов с гипофункцией щитовидной железы.

При этом во 2-ой группе выявлена сильная положительная связь СКФ-cys с ФФ ($r=0,9556$, $p=0,0029$); РФ ($r=0,9467$, $p=0,0042$); РЭ ($r=0,9467$, $p=0,0042$); «Боль» ($r=0,8093$, $p=0,0511$).

Уровень АУ отрицательно коррелировал с показателем ОЗ ($r = - 0,3641$, $p=0,0489$) и РФ ($r= - 0,3212$, $p = 0,0348$) в 1-ой группе; во 2-ой: с ОЗ ($r= - 0,3158$, $p=0,0232$); РФ ($r= - 0,3298$, $p=0,0115$) и «Боль» ($r = - 0,3756$, $p=0,0605$).

Толщина КИМ ОСА, как маркера атеросклеротического поражения сосудистой стенки, по нашему мнению, также могла быть связана с параметрами КЖ у пациентов с СД 2 типа, ПГ, ХБП, в том числе с КРС и НАУ-ХБП. Толщина КИМ ОСА D показала корреляцию с параметрами РФ ($r= - 0,3956$, $p=0,0372$); РЭ

($r = -0,3497$, $p = 0,0681$); КИМ ОСА S – с ФФ ($r = -0,4510$, $p = 0,0197$); РФ ($r = -0,3101$, $p = 0,0522$); СФ ($r = -0,4090$, $p = 0,0209$); ЖС ($r = -0,3595$, $p = 0,0603$).

Показатель ЭД – ЭЗВД (Δd) также коррелировал с параметрами КЖ: выявлена связь по шкалам: в 1-ой группе – с РФ ($r = 0,4575$, $p = 0,0748$); ПЗ ($r = 0,4875$, $p = 0,0554$); во 2-ой группе с ОЗ ($r = 0,4317$, $p = 0,2855$) и ПЗ ($r = -0,3671$, $p = 0,0776$).

Показатели КЖ у пациентов с наличием *диабетической ретинопатии* в 1-ой группе были значимо ниже, чем у больных без диабетической ретинопатии по шкале «Боль» (Рисунок 93), а также имели тенденцию к снижению по шкалам ОЗ, ФФ, СФ.

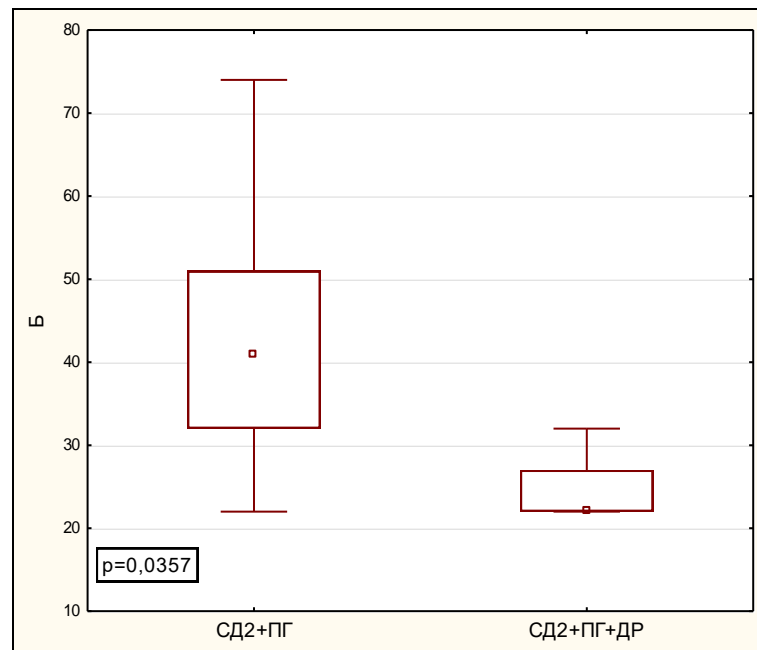


Рисунок 93 – Показатели КЖ по шкале «Боль» в группе СД2+ПГ с наличием и отсутствием диабетической ретинопатии

Во 2-ой группе также отмечена явная тенденция по шкалам ОЗ, ФФ, РФ, РЭ, ПЗ. Следует отметить, что при этом только параметр шкалы СФ во 2-ой группе был минимальным при ДР 3 стадии, большинство показателей были наименьшими при ДР 2 стадии в обеих группах.

При изучении КЖ пациентов с СД 2 типа, ХБП и ПГ с наличием и отсутствием патологии ССС наименьшие показатели в 1-ой группе по шкалам ОЗ,

ФФ, СФ, ЖС, ПЗ отмечались у пациентов с ИМ в анамнезе; во 2-ой группе минимальные параметры по шкалам ФФ ($p=0,0662$), РЭ ($p=0,0379$), Б ($p=0,0874$) выявлены у пациентов с ИБС:СН, по шкале СФ – так же, как и в 1-ой группе, при ИМ в анамнезе ($p=0,0336$).

Так как АГ является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ДН и ХБП, представляет интерес выявление связи показателей СМАД с параметрами КЖ. Показатели САД и ДАД на фоне антигипертензивной терапии не показали статистически значимой ассоциации с параметрами КЖ. При этом ВАР САД имела ассоциацию со шкалами КЖ: в 1-ой группе – с ФФ ($r= - 0,3217$, $p=0,0488$), СФ ($r= - 0,6216$, $p=0,0309$), Б ($r= - 0,2232$, $p=0,0585$), ЖС ($r= - 0,3764$, $p=0,0478$), ПЗ ($r= - 0,3247$, $p=0,0303$); ВАР ДАД в 1-ой группе – со шкалой ОЗ ($r= - 0,2732$, $p=0,0590$), ФФ ($r= - 0,5033$, $p=0,0353$), ПЗ ($r= - 0,4236$, $p=0,0499$); во 2-ой группе – с ОЗ ($r= - 0,3789$, $p=0,0305$), ФФ ($r= - 0,8077$, $p=0,0026$), СФ ($r= - 0,6184$, $p=0,0426$), с Б ($r= - 0,5243$, $p=0,0578$).

Показатель ВУП САД показал связь со шкалой ФФ в 1-ой группе ($r= - 0,3166$, $p=0,0316$), ВУП ДАД – со шкалами ФФ ($r= - 0,3523$, $p=0,0361$) и ЖС ($r= - 0,4810$, $p=0,0434$) в 1-ой группе и со шкалами ОЗ ($r= - 0,4588$, $p=0,0230$), ФФ ($r= - 0,6069$, $p=0,0328$) и СФ во 2-ой группе ($r= - 0,4020$, $p=0,0495$).

При оценке показателя ИВ САД на фоне проводимой антигипертензивной терапии не обнаружено значимой связи с параметрами КЖ, как и при анализе СИ САД и СИ ДАД. ИВ ДАДн (гипер.) был ассоциирован в 1-ой группе с показателем Б ($r= - 0,3381$, $p=0,0456$), во 2-ой группе – с ФФ ($r= - 0,4551$, $p=0,0364$).

При анализе связи параметров КЖ и Эхо-КГ КДР ЛЖ был ассоциирован с параметрами по шкале ЖС ($r=-0,4640$, $p=0,0347$) и ПЗ ($r= - 0,3289$, $p=0,0431$) во 2-ой группе, КСР ЛЖ – также с ЖС ($r= - 0,4223$, $p=0,0325$) и ПЗ ($r= - 0,3088$, $p=0,0573$) во 2-ой группе. Толщина МЖП и ЗСЛЖ были незначимо связаны со шкалой Б во 2-ой группе.

Наибольшую связь с параметрами КЖ продемонстрировал показатель ДДЛЖ – IVRT: в 1-ой группе – со шкалой ОЗ ($r= - 0,3168$; $p = 0,0406$); во 2-ой

группе – с ФФ ($r = -0,4055$, $p = 0,0245$), РФ ($r = -0,7505$, $p = 0,0124$), РЭ ($r = -0,7043$, $p = 0,0230$), Б ($r = -0,4663$, $p = 0,0274$), ЖС ($r = -0,3515$, $p = 0,0319$) и ПЗ ($r = -0,3086$, $p = 0,0562$).

ММЛЖ и ИММЛЖ показали ассоциацию с параметром ЖС во 2-ой группе ($r = -0,3409$, $p = 0,0254$) и ($r = -0,3348$, $p = 0,0560$), соответственно.

Размер ПЖ был значимо связан в 1-ой группе со шкалами ФФ ($r = -0,6332$, $p = 0,0271$), РЭ ($r = -0,4015$, $p = 0,0295$), Б ($r = -0,6301$, $p = 0,0281$), ЖС ($r = -0,4285$, $p = 0,0346$); во 2-ой группе – только с ОЗ ($r = -0,3941$; $p = 0,0506$) и Б ($r = -0,3463$, $p = 0,0460$).

Толщина МПП сильно коррелировала с параметром ФФ ($r = -0,8660$, $p = 0,0333$), РЭ ($r = -0,8660$, $p = 0,0333$), Б ($r = -0,9843$, $p = 0,0119$) в 1-ой группе, а также с ФФ ($r = -0,4575$, $p = 0,0542$) и ЖС ($r = -0,7071$, $p = 0,0292$) во 2-ой группе. Толщина ЭКЖ – также с ЖС во 2-ой группе ($r = -0,5970$, $p = 0,0218$).

При анализе взаимосвязи показателей липидного спектра ОХС был связан с ФФ ($r = -0,3947$, $p = 0,0450$); триглицериды – также с ФФ ($r = -0,4329$, $p = 0,0341$), ЖС ($r = -0,3673$, $p = 0,0468$) и ПЗ ($r = -0,3890$, $p = 0,0399$) в 1-ой группе; ХС ЛПНП – с ФФ ($r = -0,3319$, $p = 0,0339$), СФ ($r = -0,3991$, $p = 0,0313$), ПЗ ($r = -0,4262$, $p = 0,0288$) в 1-ой группе и Б ($r = -0,3911$, $p = 0,0407$) во 2-ой группе.

При оценке ассоциации показателей системного воспаления с параметрами КЖ было установлено, что уровень СРБ коррелировал с параметром ОЗ ($r = -0,5135$, $p = 0,0157$), ФФ ($r = -0,4206$, $p = 0,0259$), РФ ($r = -0,5007$, $p = 0,0298$), Б ($r = -0,6483$, $p = 0,0190$) во 2-ой группе, TNF- α – с СФ ($r = -0,5727$, $p = 0,0427$) также во 2-ой группе. IL-6 показал ассоциацию с параметром ОЗ ($r = -0,4603$, $p = 0,0212$), ФФ ($r = -0,4780$, $p = 0,0293$), ЖС ($r = -0,4918$, $p = 0,0178$) в 1-ой группе; с ОЗ ($r = -0,7085$, $p = 0,0291$) и СФ ($r = -0,7740$, $p = 0,0226$) во 2-ой группе. РАІ-1 коррелировал с ОЗ в 1-ой группе ($r = -0,6252$, $p = 0,0418$) и ФФ во 2-ой группе ($r = -0,9125$, $p = 0,0067$).

Уровень фибриногена был связан с СФ ($r = -0,5009$, $p = 0,0572$) и ПЗ ($r = -0,3593$, $p = 0,0484$) в 1-ой группе и ОЗ ($r = -0,4723$, $p = 0,0265$) и ФФ ($r = -0,3884$, $p = 0,0340$) во 2-ой группе; ПТИ – с ФФ в 1-ой группе ($r = -0,3548$, $p = 0,0544$).

При оценке связи уровня VEGF-A с параметрами КЖ выявлена ассоциация VEGF-A с ОЗ ($r = -0,7340$, $p = 0,0382$), Б ($r = -0,7360$, $p = 0,0374$), СФ ($r = -0,5773$, $p = 0,0340$), ЖС ($r = -0,5481$, $p = 0,0596$) во 2-ой группе.

Интересным представляется выявление отрицательной значимой связи КВР правой доли печени с ОЗ в 1-ой группе ($r = -0,7053$, $p = 0,0033$), Б во 2-ой группе ($r = -0,4134$, $p = 0,0400$). По ряду других шкал (ФФ, ЖС, ПЗ) как в 1-ой, так и во 2-ой группе отмечена та же тенденция ($r = -0,4290$, $r = -0,3095$, $r = -0,2356$), но результаты были незначимы ($p > 0,05$). Показатель АЛТ был ассоциирован с ЖС ($r = -0,4929$, $p = 0,0320$) и ОЗ ($r = -0,5675$, $p = 0,0113$) в 1-ой группе и РФ ($r = -0,3661$, $p = 0,0345$) и ЖС ($r = -0,3354$, $p = 0,0372$) во 2-ой группе. Уровень АСТ показал связь с только в 1-ой группе: с параметром Б ($r = -0,3442$, $p = 0,0490$) и ЖС ($r = -0,3173$, $p = 0,0456$).

Повышение ИМТ было значимо отрицательно ассоциировано в 2-х группах с показателем ОЗ ($r = -0,3634$, $p = 0,0069$); ФФ ($r = -0,3533$, $p = 0,0088$); РФ ($r = -0,3094$, $p = 0,0128$); РЭ ($r = -0,3865$, $p = 0,0476$); Б ($r = -0,3470$, $p = 0,0102$), а также ПЗ ($r = -0,3238$, $p = 0,0538$). При этом в 1-ой группе ИМТ был связан с параметрами РЭ ($r = -0,4829$, $p = 0,0310$) и ОЗ ($r = -0,3947$, $p = 0,0550$); во 2-ой группе – с ОЗ ($r = -0,3944$, $p = 0,0210$); ФФ ($r = -0,4247$, $p = 0,0123$); Б ($r = -0,5696$, $p = 0,0004$); ПЗ ($r = -0,3450$, $p = 0,0457$).

При проведении анализа влияния степени ожирения на параметры КЖ было выявлено, что наименьшие показатели КЖ чаще отмечаются у пациентов с 2 и 3 степенью ожирения: в 1-ой группе при ожирении 3 степени – по шкале ПЗ – 31,0 [28,0;37,0]; 2 степени – по шкале ОЗ – 25,0 [20,0;30,0]; СФ – 30,0 [25,0;37,0]; ЖС – 15,0 [0,0;30,0]. Во 2-ой группе при ожирении 3 степени: по шкалам ФФ – 25,0 [15,0;40,0] (Рисунок 94 А) и Б – 22,0 [22,0;40,0] (Рисунок 94 Б); при 2 степени – по шкале ОЗ – 20,0 [20,0;40,0]; ЖС – 40,0 [20,0;40,0] и ПЗ – 40,0 [37,0;48,0].

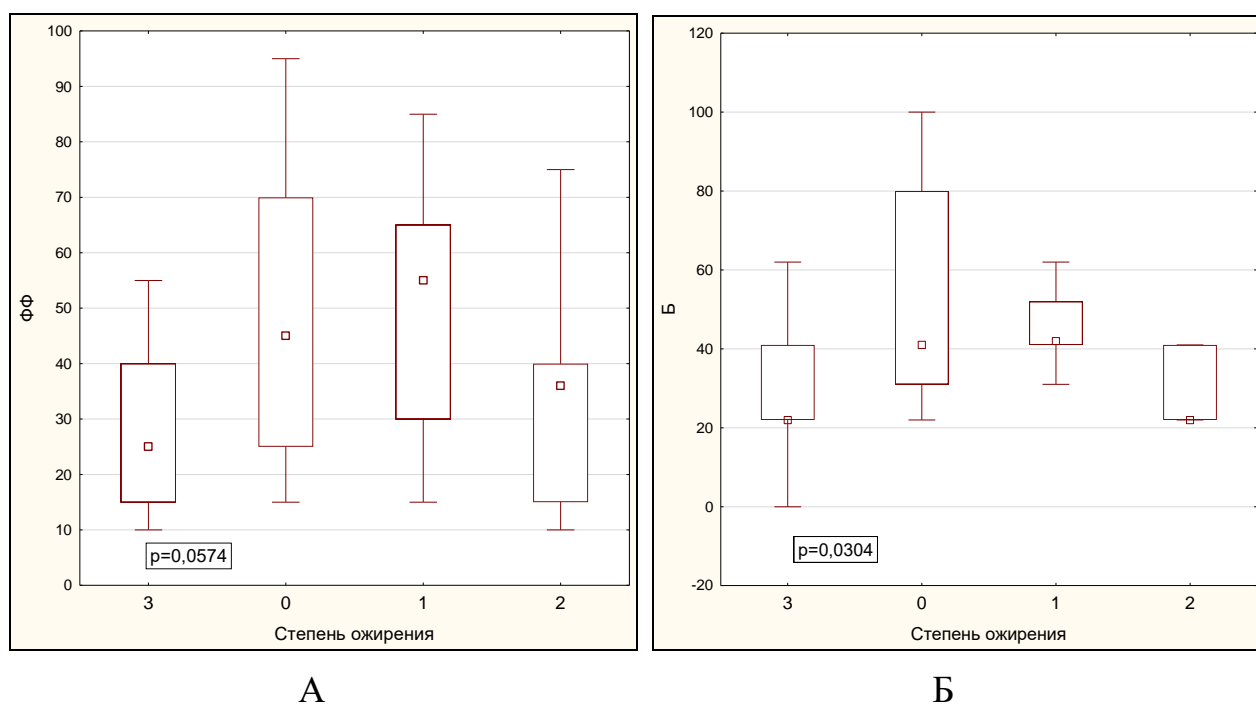


Рисунок 94 – Показатели КЖ по шкалам ФФ (А) и «Боль» (Б) у пациентов с СД 2 типа (2-ой группы) с 1, 2, 3 степенью ожирения

Примечание – 0 – нет ожирения

При этом толщина ИАЖ по данным УЗИ коррелировала с рядом показателей КЖ: ОЗ ($r = -0,4027$, $p = 0,0237$) и ($r = -0,3742$, $p = 0,0716$); ФФ ($r = -0,4487$, $p = 0,0708$) и ($r = -0,5349$; $p = 0,0109$), в 1-ой и 2-ой группах, соответственно; а также с Б во 2-ой группе ($r = -0,3653$, $p = 0,0410$). Толщина ПКЖ – только с ФФ в 1-ой группе ($r = -0,4080$, $p = 0,0247$).

При изучении связи адипокинов с параметрами КЖ выявлена ассоциация лептина с ФФ ($r = -0,4041$, $p = 0,0217$), Б ($r = -0,5123$; $p = 0,0107$), ПЗ ($r = -0,5549$, $p = 0,0464$) в 1-ой группе; ОЗ ($r = -0,4917$, $p = 0,0579$), СФ ($r = -0,3286$, $p = 0,0272$), ПЗ ($r = -0,3954$, $p = 0,0318$) во 2-ой группе.

Индекс ИР НОМА-IR был отрицательно незначимо ассоциирован со шкалами ЖС ($r = -0,3009$, $p = 0,0728$) и ПЗ ($r = -0,3428$, $p = 0,0642$) в 1-ой группе и статистически значимо с ФФ ($r = -0,6710$, $p = 0,0445$), ЖС ($r = -0,3231$, $p = 0,0370$) и ПЗ ($r = -0,3079$, $p = 0,0452$) во 2-ой группе.

Анализ возможного влияния ИК на *показатели КЖ* показал связь ИК с четырьмя шкалами из восьми, при этом данные были статистически значимы во

2-ой группе обследованных: ОЗ ($r = -0,4384$, $p = 0,0084$), ФФ ($r = -0,4966$, $p = 0,0024$), РФ ($r = -0,3568$, $p = 0,0354$), Б ($r = -0,4176$, $p = 0,0125$).

На фоне улучшения показателей тиреоидного гормонального спектра при проведении заместительной терапии гипотиреоза препаратами левотироксина (уменьшение медианы ТТГ с 12,30 до 2,60 мкМЕ/мл через 6 мес., $p = 0,00013$ с достижением эутиреоза) отмечено улучшение параметров КЖ по семи шкалам (Рисунок 97, глава 9).

Таким образом, выявлено, что пациенты с СД 2 типа имеют снижение параметров КЖ в сравнении со среднепопуляционными показателями. Коморбидная патология (в том числе ХБП, гипофункция ЩЖ), а также наличие хронических осложнений СД оказывает значительное отрицательное влияние на КЖ при СД 2 типа.

Факторы риска и прогрессирования ХБП, такие, как длительность СД, ухудшение показателей углеводного, липидного обмена, системного воспаления, ЭД (ЭЗВД), патологического ангиогенеза (VEGF-A), АГ, ИР, ожирение (в том числе активность адипокинов ИАЖ), ассоциированы с ухудшением параметров КЖ.

ГЛАВА 9. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

9.1. Оценка эффективности применения иДПП-4 в терапии пациентов с диабетическим поражением почек и сопутствующим первичным гипотиреозом

Проведена оценка эффективности применения препарата иДПП-4 *алоглиптина* в коррекции углеводного, липидного обмена, АД, ЭД, показателей функции почек и активности интраабдоминальной жировой ткани у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПГ и ХБП С1–С3, не достигшим целевых показателей углеводного обмена. Интенсификация сахароснижающей терапии проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями [2]. При делении на группы, как указывалось выше, пациентам 1-ой группы к лечению был добавлен алоглиптин 25 мг/сут., у 2-ой группы (сравнения) инициирована инсулинотерапия базальным компонентом – аналогами инсулина (инсулин гларгин, детемир, деглудек).

За время наблюдения (24 недели) в обеих группах отмечено улучшение параметров углеводного обмена: снижение HbA1c в 1-ой группе на 0,75% ($p=0,0765$), во 2-ой – на 1,1% ($p=0,0474$). В 1-ой группе выявлено значимое снижение ППГ, ОХС, явная тенденция к уменьшению ХС ЛПНП, снижение НОМА-IR на 1,22 и увеличение НОМА- β на 16,4 усл. ед. (Рисунок 95, 96). Во 2-ой группе следует отметить тенденцию к снижению ГКН ($p=0,0517$), вероятно, обусловленную эффектом базального инсулина.

ИМТ значимо не изменился, но, тем не менее, в 1-ой группе отмечена тенденция к снижению ИМТ ($-1,54 \text{ кг/м}^2$), а во 2-ой группе выявлено некоторое увеличение ИМТ на фоне инициации инсулинотерапии ($+1,96 \text{ кг/м}^2$). При оценке динамики толщины ИАЖ по данным УЗИ в 1-ой группе выявлено значимое уменьшение в сравнении с исходным показателем, а также с аналогичным параметром во 2-ой группе через 24 недели (Рисунок 97). При этом значимой

динамики ПКЖ не было отмечено. При анализе динамики уровня адипокинов через 24 недели выявлено значимое снижение лептина и РАІ-1 в 1-ой группе (Рисунок 98).

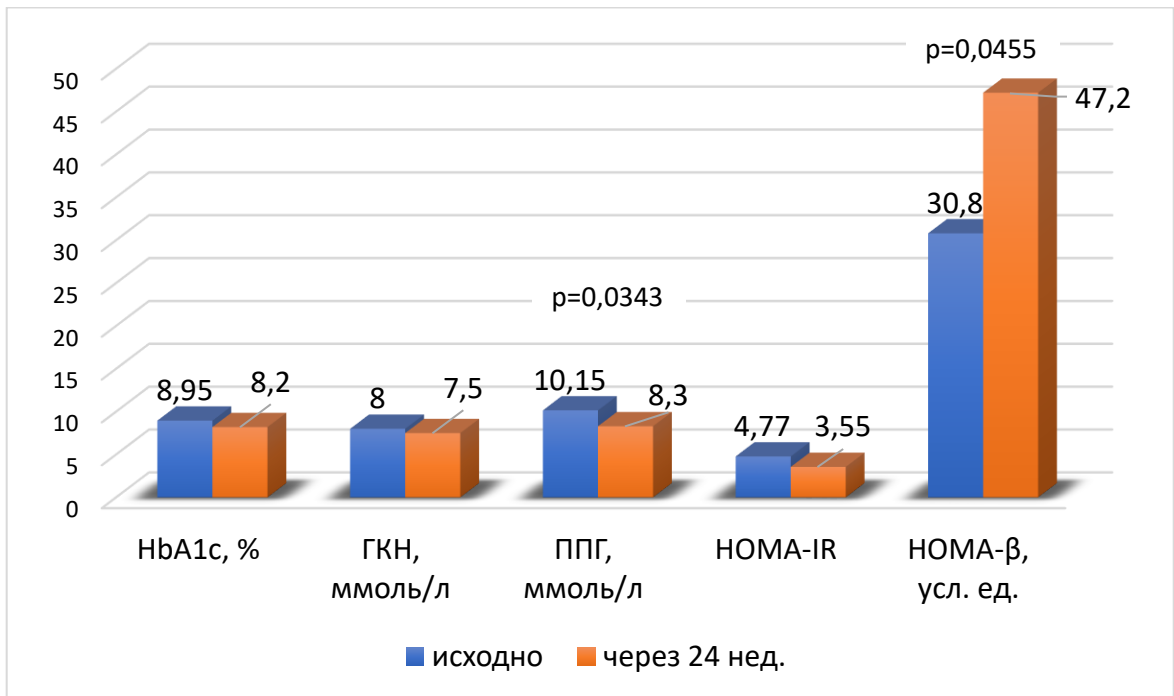


Рисунок 95 – Динамика показателей углеводного обмена, НОМА-IR и НОМА-β на фоне терапии алоглиптином

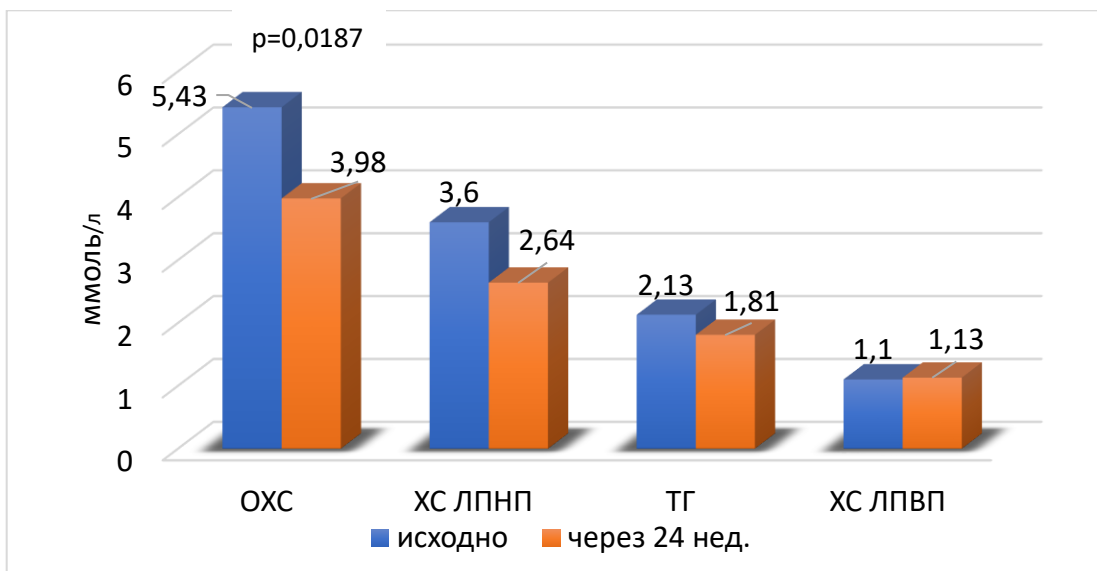


Рисунок 96 – Динамика показателей липидного спектра на фоне терапии алоглиптином

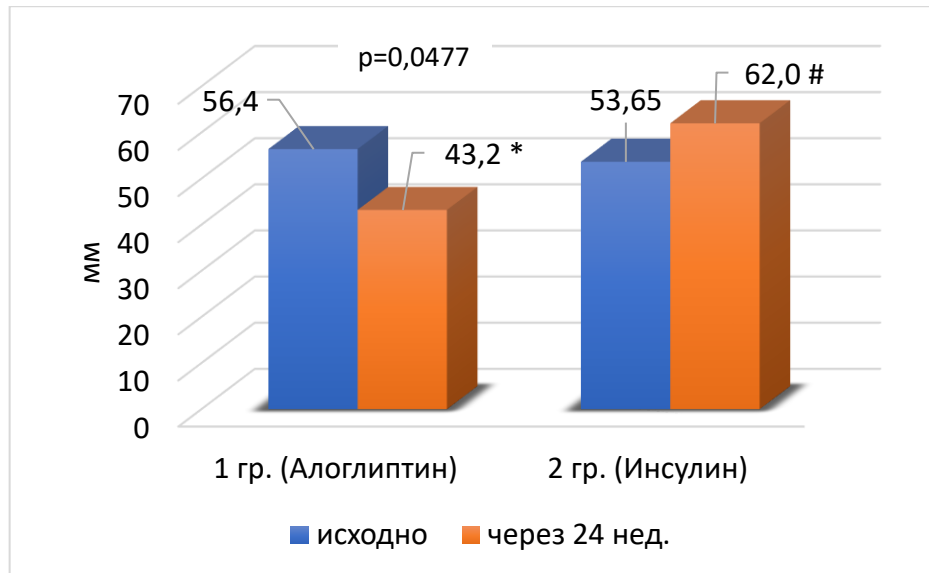


Рисунок 97 – Динамика толщины ИАЖ на фоне терапии алоглиптином и инсулином

Примечание – # – различия статистически значимы с 1-ой группой ($p < 0,05$)

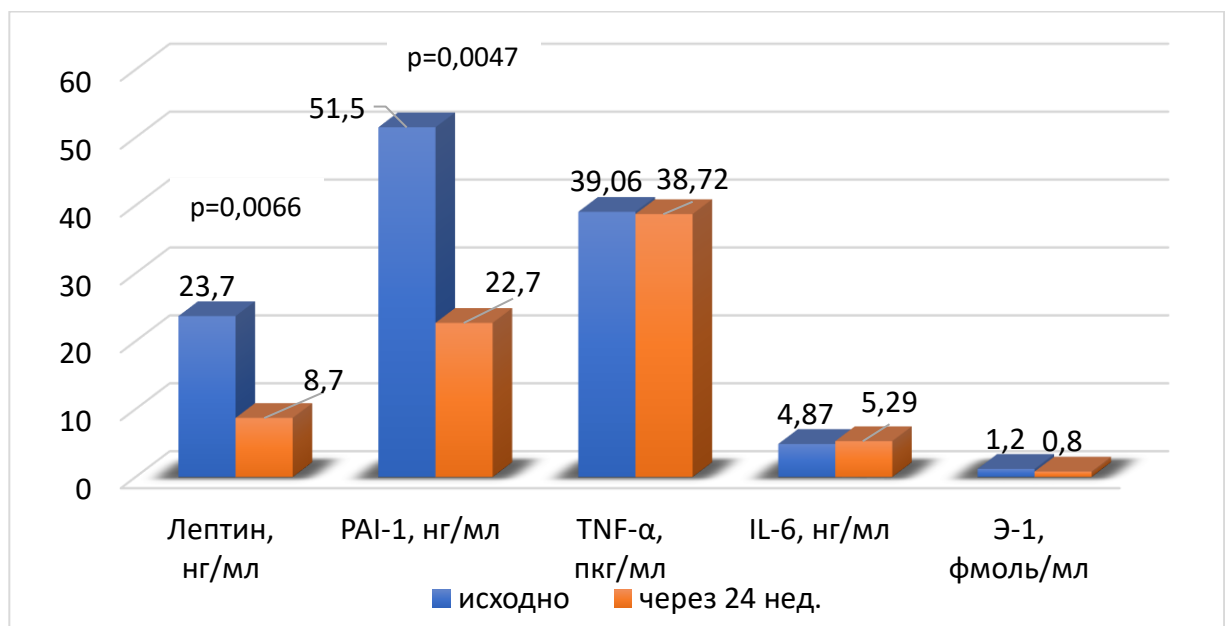


Рисунок 98 – Динамика показателей адипокинов и цитокинов ИАЖ на фоне терапии алоглиптином

Уровень Э-1, характеризующего синтетическую функцию эндотелия, уменьшился незначимо (Рисунок 98). При этом показатель ЭЗВД – Δd на фоне терапии показал явную тенденцию к увеличению в 1-ой группе, а при

межгрупповом сравнении через 24 недели различия в группах были статистически значимы – в 1-ой группе параметр Δd более, чем в два раза превысил аналогичный показатель во 2-ой группе (Рисунок 99).

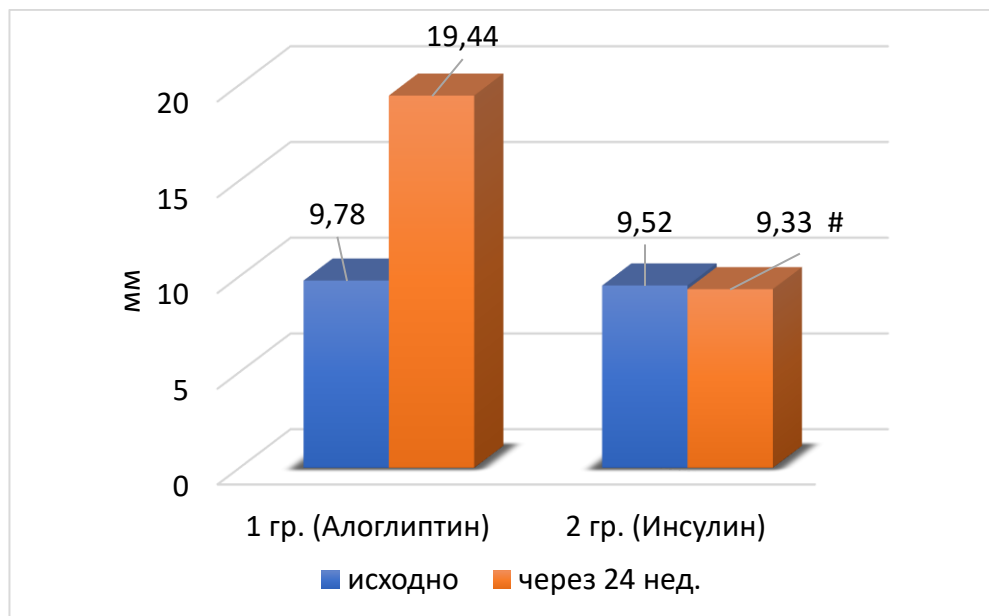


Рисунок 99 – Динамика ЭЗВД (Δd) в группах пациентов на фоне лечения алоглиптином и инсулином

Примечание – # – различия статистически значимы с 1-ой группой ($p < 0,05$)

При анализе результатов СМАД значимой динамики САД и ДАД через 24 недели не было установлено. При этом на фоне лечения алоглиптином отмечена тенденция к снижению ИВ САД₂₄ (гипер.) – с 32,96 [3,33;72,41] % до 17,39 [0;53,15,0] % ($p=0,5574$) и повышению СИ ДАД – с 9,0 [2,6;16,2] % до 13,51 [5,06;20,0] % ($p=0,2130$). Через 24 недели терапии отмечались различия в группах: в 1-ой группе показатель САД₂₄ был на 8 мм рт.ст. ниже, СИ САД – в 3 раза выше, СИ ДАД – на 5,26 % больше, но различия были статистически незначимы.

Медиана АУ на фоне терапии снизилась с 20,0 до 5,0 мг/л в 1-ой группе ($p=0,4111$), во 2-ой – несколько возросла – с 0,0 до 20,0 мг/л ($p=0,2691$). Значимого изменения СКФ за период наблюдения в обеих группах не отмечено.

Переносимость препарата алоглиптин была хорошей, явных гипогликемических состояний и побочных явлений не наблюдалось.

Таким образом, применение алоглиптина в комбинированной терапии СД 2 типа у пациентов с ХБП в сочетании с гипофункцией ЩЖ способствует улучшению показателей углеводного обмена (с преимущественным влиянием на уровень постпрандиальной гликемии), липидного спектра, ЭЗВД, оказывает позитивное влияние на снижение АУ, массы тела с уменьшением толщины интраабдоминальной жировой ткани и уровня ряда адипокинов, ИР и функциональную активность β -клеток. Это подтверждает целесообразность использования данного препарата при лечении пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ при любой стадии ХБП.

9.2. Эффективность заместительной терапии гипотиреоза при СД 2 типа и ХБП

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

На фоне приема препарата отмечено статистически значимое снижение показателей ОХС, ХС ЛПНП, креатинина, толщины ИАЖ по УЗИ, повышение СКФ-creat. Также отмечено незначительное увеличение показателя ЭЗВД (Δd) при проведении пробы с реактивной гиперемией (Таблица 50). При оценке параметров углеводного обмена не было выявлено значимого снижения HbA1c, но отмечено значимое улучшение индекса ИР НОМА-IR.

Таблица 50 – Динамика основных показателей у пациентов с СД 2 типа, ХБП и ПГ на фоне терапии левотироксином

| Показатель | до лечения | 6 мес. | P |
|---|------------------------------|---------------------------|----------------|
| 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 |
| НbA1с, % | 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 min-max | 12,5 [0,0;50,0] 0,0–200,0 | 5,0 [0,0;6,0] 0,0–50,0 | 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 |

При анализе показателей СМАД на фоне терапии левотироксином отмечалось значимое уменьшение ИВ ДАДн (гипер.) – с 85,7 [80,5;88,3] % до 77,1 [64,0;80,0] % (p=0,0272) и ИВ ДАД24 (гипер.) – с 77,0 [72,9;85,8] % до 69,4 [58,8;75,4] % (p=0,0433), тенденция к увеличению СИ ДАД – с 7,8 [2,6;11,9] % до 11,7 [10,0;16,4] % (p=0,1271), при этом незначительное повышение САДд – с 121,5 [117,0;127,0] мм рт. ст. до 125,0 [118,0;130,0] мм рт. ст. (p=0,7636) (Рисунок 100).

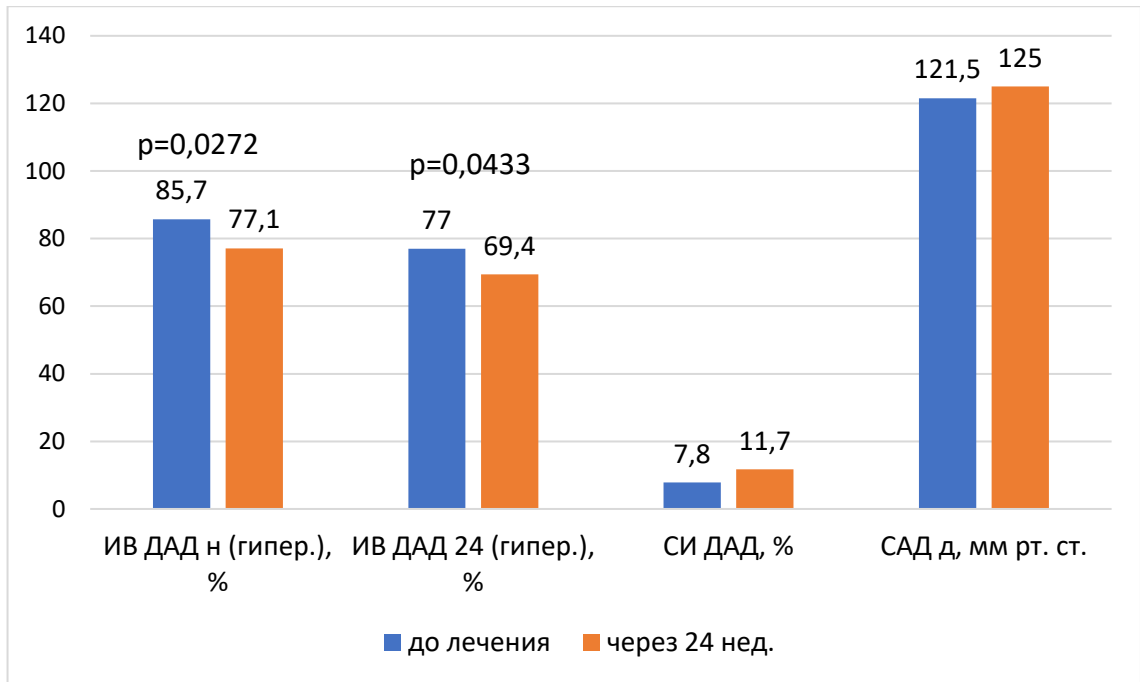


Рисунок 100 – Динамика показателей СМАД на фоне заместительной терапии левотироксином у пациентов с СД 2 типа, ХБП и ПГ

Данные Эхо-КГ продемонстрировали значимое изменение таких показателей, как толщина МЖП, МПП, ФВ ЛЖ, ММЛЖ на фоне достижения компенсации ПГ (Таблица 51).

Таблица 51 – Динамика показателей Эхо-КГ у пациентов с СД 2 типа, ХБП и ПГ на фоне терапии левотироксином

| Показатель | до лечения | через 6 мес. | P |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|
| КДР ЛЖ, см | 5,3 [4,8;5,5] | 5,2 [4,7;5,35] | 0,5348 |
| КСР ЛЖ, см | 3,6 [3,3;3,75] | 3,4 [3,2;3,6] | 0,6391 |
| МЖП, мм | 12,5 [12,0;14,0] | 11,0 [10,0;12,0] | 0,0484 |
| ЗСЛЖ, мм | 12,5 [11,0;14,0] | 11,0 [10,0;12,0] | 0,0505 |
| ФВ ЛЖ, % | 60,5 [60,0;61,5] | 64,0 [61,0;64,5] | 0,0319 |
| IVRT, с | 0,10 [0,09;0,12] | 0,10 [0,08;0,115] | 0,6435 |
| ММЛЖ, г | 302,0 [256,5;304,0] | 226,0 [204,0;248,5] | 0,0181 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 149,0 [117,0;156,0] | 125,0 [112,5;138,0] | 0,3761 |
| ПЖ, см | 2,0 [1,3;2,5] | 1,95 [1,55;2,2] | 0,5178 |
| МПП, мм | 13,5 [12,5;14,0] | 12,0 [11,0;12,5] | 0,0232 |

На фоне заместительной терапии отмечено улучшение параметров КЖ по семи шкалам (за исключением РФ), при этом значительно изменились следующие показатели: ОЗ ($p=0,00$), ФФ ($p=0,0186$), РЭ ($p=0,0277$), Б ($p=0,0029$), ЖС ($p=0,0159$), ПЗ ($p=0,0404$) (Рисунок 101).

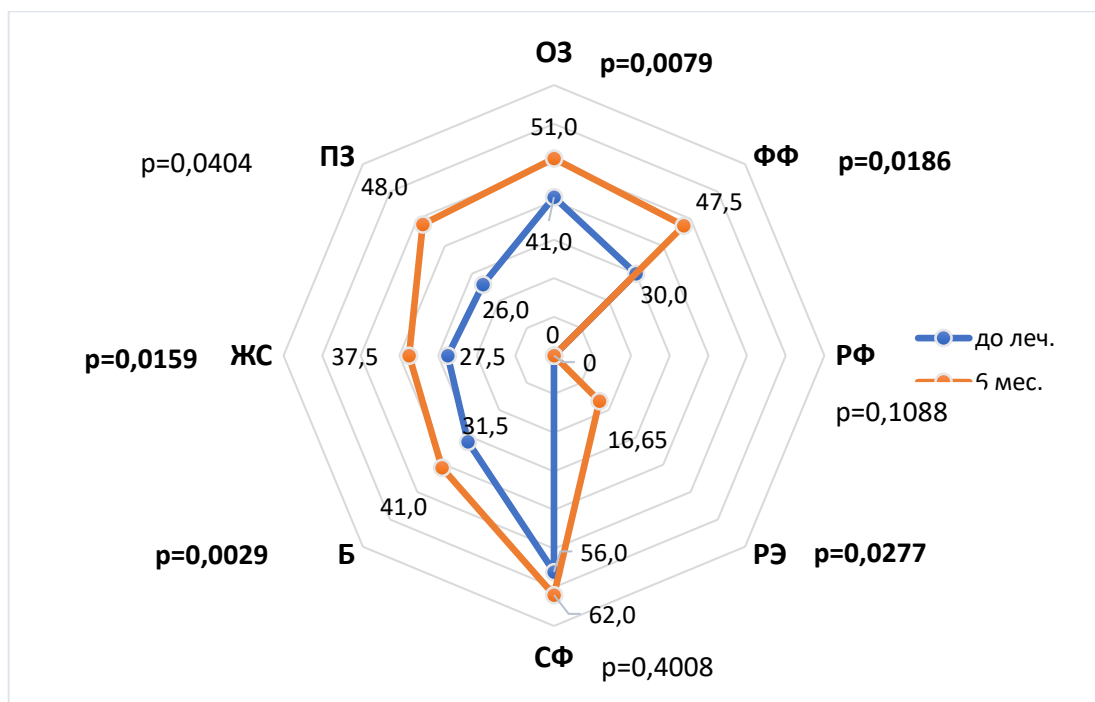


Рисунок 101 – Динамика показателей КЖ на фоне заместительной терапии левотироксином у пациентов с СД 2 типа, ХБП и ПГ

Таким образом, заместительная терапия левотироксином с достижением эутиреоза способствует улучшению функционального состояния почек у пациентов с СД 2 типа, ХБП и гипофункцией ЩЖ: статистически значимому снижению уровня креатинина, повышению СКФ, а также улучшению ряда эхокардиографических показателей, повышению физического и психического компонентов КЖ и снижению факторов риска и прогрессирования ХБП – улучшению липидного обмена, параметров СМАД, снижению ИР, толщины ИАЖ и концентрации ряда адипокинов.

ГЛАВА 10. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническая болезнь почек является глобальной проблемой современного здравоохранения в связи с высоким ростом заболеваемости и смертности. По данным исследования Глобального бремени болезней распространенность ХБП с 1990 года увеличилась более, чем на 29% и составляет до 16% в общей популяции [321]. В группах риска, к которым относится и СД 1 и 2 типа, ХБП развивается значительно чаще – до 40–50% [119].

По данным Регистра СД РФ за 2010–2022г.г. частота ХБП при СД 1 типа увеличилась в 1,26 раза, при СД 2 типа – в 3,69 раза и составила 27,14% и 19,12%, соответственно [132].

В данном исследовании частота ХБП у пациентов с СД 2 типа составила $51,46 \pm 3,48\%$ (включала ДН, НАУ-ХБП, МКБ и ХП). При межгрупповом сравнении у пациентов с коморбидной патологией (СД 2 типа в сочетании с ПГ) отмечено значимое повышение частоты ХБП ($64,47 \pm 5,49\%$) в сравнении с СД 2 без тиреоидной патологии ($44,88 \pm 4,41\%$) ($p=0,0058$). Это согласуется с литературными данными: в публикациях отмечено увеличение частоты ДН и ХБП при СД и сопутствующем гипотиреозе (как манифестном, так и СГ), в связи с чем рядом авторов предложено проведение скрининга функции ЩЖ у всех пациентов с СД и ДН [482].

Следует отметить, что на фоне значимого увеличения частоты патологии почек у пациентов с СД 2 типа и ПГ, частота классической альбуминурической ДН различалась незначительно в 1-ой (СД+ПГ) и 2-ой (СД2) группах, при этом НАУ-ХБП выявлялась в 2 раза чаще у пациентов с гипофункцией ЩЖ ($32,89 \pm 5,39\%$ и $16,54 \pm 3,30\%$, соответственно, $p=0,0104$). Полученные результаты представляют интерес, так как в изученной литературе мы не отметили данных о частоте НАУ-ХБП при СД 2 типа в сочетании с ПГ.

По данным различных эпидемиологических исследований распространенность дисфункции ЩЖ у пациентов с СД значительно выше, чем в общей популяции [306, 519]. Сочетание АИТ с СД 1 типа известно как

проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома [182]. При этом в литературе увеличивается количество публикаций, демонстрирующих сочетание СД 2 типа с тиреоидной патологией [182, 263], в том числе с ПГ: до 12,5–26,7% и выше в отличие от 5,0–6,6% в здоровой популяции [306, 476].

При этом в отечественной литературе в настоящее время имеются единичные публикации, содержащие эпидемиологические данные о распространенности тиреоидной патологии у лиц с нарушением углеводного обмена на территории Российской Федерации [56, 148].

В нашей работе при определении частоты функциональных нарушений ЩЖ у пациентов с СД 1 и 2 типа частота манифестного гипотиреоза у пациентов с СД 1 типа ($25,0 \pm 6,0\%$) и СД 2 типа ($16,19 \pm 3,59\%$) статистически значимо превысила показатели у лиц без нарушений углеводного обмена. Частота выявленного СГ была достаточно высокой у женщин с СД 1 ($12,50 \pm 5,85\%$) и СД 2 типа ($13,33 \pm 3,93\%$), но значимо не отличилась от контроля – $5,0 \pm 5,0\%$ ($p=0,3806$ и $p=0,1573$, соответственно). Особенностью полученных нами результатов явилась высокая частота гипотиреоза в группе пациентов с СД 2 типа, как мужчин, так и женщин, различия с группой СД 1 типа были статистически незначимы. На данный показатель оказало влияние наличие послеоперационного гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа – оперативное лечение узлового зоба (тиреоидэктомия) в анамнезе. При этом при сравнительном анализе частоты гипотиреоза аутоиммунного генеза показатели в группе женщин с СД 1 типа были значимо выше, чем при СД 2 типа – $34,38 \pm 8,4\%$ и $14,67 \pm 4,09\%$, соответственно ($p=0,0372$). Во всех группах процент выявленной тиреоидной патологии у женщин был значительно выше, чем у мужчин.

При оценке риска развития манифестного гипотиреоза при СД 1 типа риск 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. Это согласуется с литературными данными, отдельные авторы высказывают предположение о наличии причинно–следственной связи с

возрастными гормональными изменениями эстрогенов и прогестерона у женщин, на фоне которых развиваются аутоиммунные нарушения [173].

При рассмотрении факторов риска развития и прогрессирования диабетической болезни почек анализ показателей *углеводного обмена* показал значимое повышение уровня HbA1c, ГКН, ППГ у пациентов 1-ой группы (СД2+ППГ) в сравнении со 2-ой группой (СД2), что в целом согласуется с литературными данными и объясняется повышением ИР у пациентов с СД 2 типа при сопутствующем гипотиреозе [354, 479]. По результатам большинства работ выявлено снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой ткани при гипофункции ЩЖ, обусловленное ИР [178, 342]. В данном исследовании индекс НОМА-IR в 1-ой группе значимо превышал аналогичный показатель во 2-ой группе и имел корреляцию с показателями углеводного обмена: с HbA1c ($r=0,5216$, $p=0,0090$), ГКН ($r=0,6201$, $p=0,0004$), ППГ ($r=0,3636$, $p=0,0572$).

Состояние гипотиреоза (как манифестного, так и субклинического) традиционно связывают с развитием состояния атерогенной *дислипидемии* [130, 364, 538]. Среди основных причин называют снижение активности фермента липопротеидлипазы и скорости распада липидов, а также ухудшение экскреции атерогенных фракций с желчью [93, 447]. При оценке показателей липидного спектра у пациентов 1-ой группы выявлено статистически значимое повышение ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, а также снижение ХС ЛПВП в сравнении со 2-ой группой.

При сравнительной оценке *функционального состояния почек* уровни АУ и креатинина были значимо выше, а показатель СКФ (СКD-EPI-creat, 2009) значимо ниже у пациентов 1-ой группы (с сочетанной патологией). Показатели СКФ в 1-ой и 2-ой группе отрицательно коррелировали с длительностью СД 2 типа (то есть с длительностью хронической гипергликемии), но статистически значимо только во 2-ой группе, следовательно, можно предположить влияние других факторов развития ДН и ХБП, связанных с наличием гипофункции ЩЖ (кроме хронической гипергликемии). Не было отмечено значимой корреляции СКФ с HbA1c и показателями липидного спектра в обеих группах, но при анализе

по стадиям ХБП пациенты с СЗб имели максимальный уровень НвА1с, ХС ЛПНП и НОМА-IR.

При оценке синтетической и сосудодвигательной *функция эндотелия* прирост диаметра плечевой артерии после декомпрессии (Δd) был значимо снижен у пациентов 1-ой группы (СД 2+ПГ) в сравнении со 2-ой группой (СД 2). Также в 1-ой группе выявлена корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и параметрами Δd и Э-1, что показывает отрицательное влияние гипофункции ЩЖ на функциональное состояние эндотелия. На это указывает ряд авторов в своих работах [130, 315]. Среди причин нарушения ЭЗВД при гипотиреозе называют возможное повреждающее действие иммунных комплексов на фоне АИТ, влияние гиперлипидемии на состояние сосудистого эндотелия [343, 397], снижение активности антиоксидантных систем [118] и эндотелиальной NO-синтазы [62].

Известно, что конечные продукты гликирования взаимодействуют с белками базальной мембраны, что приводит к изменению ее структуры, снижению эластичности сосудистой стенки, уменьшению ответа на действие NO [6]. В нашем исследовании также выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями НвА1с и ЭЗВД.

Рядом авторов отмечено, что при одинаковом уровне гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа нарушение функции эндотелия более выражено у пациентов с СД 2 типа [6]. Отмечается, что нормализация уровня гликемии может приводить практически к полному восстановлению эндотелиальной функции у пациентов с СД 1 типа, что не наблюдается при СД 2 типа. Следовательно, существуют и другие факторы (кроме гипергликемии), влияющие на формирование ЭД при СД 2 типа. Считается, что таковыми являются ИР и дислипидемия, при этом они рассматриваются как тесно ассоциированные между собой состояния [6]. В данном исследовании выявлена корреляционная зависимость: между ЭЗВД (Δd) и НОМА-IR: $r = -0,4464$, $p = 0,0343$.

Е.П. Турмовой с соавт, показано, что длительная гиперлипидемия при гипотиреозе в эксперименте вызывает угнетение функции эндотелия и, возможно, способствует апоптотической гибели эндотелиоцитов, приводит к снижению

активности антиоксидантных систем [118]. В нашем исследовании представлена статистически значимая связь показателя липидного спектра с величиной ЭЗВД (Δd): ХС ЛПНП – $r = -0,4246$ ($p = 0,0419$).

При оценке взаимного влияния ЭД с АГ, как одним из главных факторов риска развития и прогрессирования ДН и ХБП, выявлены корреляционные связи параметров СМАД и ЭД. В большей степени отмечена взаимосвязь ЭЗВД (Δd) и Э-1 с показателями САД, СИ САД и СИ ДАД, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о патологическом воздействии высокого гидравлического давления на эндотелий сосудов, приводящего к механическому повреждению клеток эндотелия.

При анализе возможного влияния ЭД на функциональное состояние почек выявлена прямая связь СКФ и АУ с Δd (во 2-ой группе), Э-1 (в 1-ой группе). При этом наибольшие нарушения ЭЗВД отмечены при ХБП СЗб, а при анализе причин ХБП – при классической альбуминурической ДН как в 1-ой, так и во 2-ой группе.

Анемия является не только симптомом, но и фактором риска развития и прогрессирования ДН и ХБП, так как приводит к почечной гипоксии, усиливающей интерстициальный фиброз, активации митогенных факторов, патологического ангиогенеза [262], РАС [313]. По литературным данным частота анемии увеличивается пропорционально росту АУ и снижению СКФ [313]. Известно, что анемия является частым проявлением гипофункции ЩЖ [535]. В данном исследовании выявлено значимое повышение частоты **анемии** у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) в сравнении с пациентами СД 2 типа без патологии ЩЖ, при этом отмечена отрицательная корреляционная зависимость уровня Hb и показателя ТТТ в 1-ой группе: $r = -0,3932$, $p = 0,0385$. Кроме того, в обеих группах отмечено значимое повышение частоты анемии при наличии ХБП: в 1-ой группе – $14,29 \pm 5,0\%$, без патологии почек – $9,21 \pm 3,32\%$ ($p = 0,0352$), во 2-ой группе: $15,8 \pm 1,3\%$ и $2,9 \pm 0,4\%$ ($p = 0,0146$), соответственно.

При этом у пациентов с альбуминурической ДН отмечена наибольшая частота анемии ($22,7 \pm 2,4\%$), в подгруппе с МКБ и ХП анемии выявлено не было. Это согласуется с литературными данными: именно при ДН выявляемость анемии

наибольшая в сравнении с другой почечной патологией. Кроме того, при сопоставимом снижении СКФ анемия при ДН более тяжелая, чем при патологии почек другой этиологии [8].

Частота ДР у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) в два раза превышала показатель во 2-ой группе (СД2 без патологии ЩЖ) – $22,22 \pm 8,15\%$ и $11,43 \pm 3,8\%$, соответственно, но данные были статистически незначимы ($p=0,2331$). При этом в большинстве публикаций отмечено увеличение распространенности ДР при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ [175, 203, 222, 250], а результаты экспериментальных исследований показывают, что гипотиреоз индуцирует неоваскуляризацию сетчатки [497].

При изучении *нефро-ретиальных взаимоотношений* в нашем исследовании выявлено, что ДР значимо чаще встречалась при альбуминурической ДН в сравнении с НАУ-ХБП как при наличии ($43,75\%$ и $8,0\%$, $p=0,0145$), так и отсутствии сопутствующего ПГ ($72,73\%$ и $14,29\%$, $p=0,00003$), что подтверждает общность патогенетических механизмов развития диабетических микроангиопатий (ДР и ДН) и формирование нефро–ретиального синдрома, а также согласуется с мнением авторов, рекомендующих обследование пациентов с СД 2 типа и ДР, особенно при 2 и 3 стадии ДР, на предмет активного выявления первичного субклинического и манифестного гипотиреоза [545].

Уровень VEGF-A, как основного фактора патологического ангиогенеза, был несколько (незначимо) выше в 1-ой группе в сравнении со 2-ой группой. Однако, анализируя отдельно пациентов с наличием ДР, мы получили более высокие результаты VEGF-A как во всей указанной выборке, так и в 1-ой группе (СД2+ПГ) отдельно. Наибольшие показатели VEGF-A отмечены у пациентов с ДР 3 стадии и осложненной ДР – $1523,2$ пг/мл у пациентки с тракционной отслойкой сетчатки.

При оценке прогностической значимости уровня VEGF-A для определения риска формирования ДР 2 и 3 стадии пороговое значение VEGF-A в точке cut-off составило $681,54$ нг/мл, площадь под ROC-кривой – $0,897$, чувствительность метода – $87,5\%$, специфичность – $94,12\%$. Таким образом, при значении VEGF-A

равном или выше 681,54 нг/мл, прогнозируется развитие тяжелых стадий ДР. Следовательно, можно сказать, что системный показатель VEGF-A – уровень в сыворотке крови, коррелирует с тяжестью проявлений и наличием осложнений ДР, что особенно важно при непрозрачных оптических средах.

При оценке функции почек концентрация креатинина и уровень АУ были значимо выше у пациентов с наличием ДР, а показатель СКФ-creat статистически значимо ниже, чем в группе без ДР. Корреляционный анализ показал прямую положительную связь VEGF-A с уровнем АУ у пациентов с СД 2 типа с ДР, но не с показателями креатинина и СКФ. При этом максимальный уровень VEGF-A выявлен при СКФ 60–89 мл/мин/1,73м², минимальный – у пациентов с ХБП С3б, что в целом согласуется с литературными данными: неоваскуляризация в клубочках и повышение экспрессии рецепторов VEGF-A отмечается на начальных стадиях ДН и ХБП и уменьшается при прогрессировании гломерулосклероза, что, соответственно, коррелирует со снижением уровня VEGF-A [18, 136].

Ряд параметров СМАД при СД 2 типа, осложненном ДР, значимо превышал показатели у пациентов без ДР. Это, безусловно, подтверждает влияние АГ, как гемодинамического фактора, на формирование и прогрессирование ДР. Но при этом отмечена отрицательная зависимость уровня VEGF-A с ИВ САД24 (гипер.) и ИВ ДАД24 (гипер.). Данные были статистически незначимы, тем не менее, выявленная тенденция не противоречит мнению ряда авторов: VEGF способствует вазодилатации, в том числе за счет усиления продукции NO [81].

При анализе одного из главных гемодинамических факторов риска ХБП – АГ, по результатам СМАД медианы показателей САД и ДАД в дневное и ночное время у пациентов 1-ой (СД2+ПГ) и 2-ой групп (СД2) существенно не различались на фоне антигипертензивной терапии и находились в пределах целевых значений. Однако показатель ИВ ДАДн (гипер.) и ИВ ДАД24 (гипер.) были значимо выше в 1-ой группе. При изучении *связи АГ и ХБП* отмечено ухудшение основных параметров СМАД параллельно прогрессированию стадии ХБП: СИ САД и СИ ДАД, СУП САД и СУП ДАД, ВУП САД и ВУП ДАД.

Ряд параметров СМАД при НАУ-ХБП были выше в сравнении с классической ДН в обеих группах: ВУП САД в 1-ой группе; ВАР САД и ИВ САД 24 (гипер.) – во 2-ой группе. Однако, изменения СИ САД и СИ ДАД, отражающие нарушение суточного ритма АД, были более выражены при альбуминурической ДН в сравнении с НАУ-ХБП в обеих группах. Возможно, это обусловлено большей длительностью СД при ДН и развитием кардиоваскулярной формы автономной (вегетативной) диабетической нейропатии при ДН.

Известно, что генетические факторы оказывают модулирующее действие на метаболические и гемодинамические факторы при формировании ХБП. Выявление предрасполагающих и протективных вариантов генотипов и аллелей позволяет использовать их при прогнозировании риска на основе индивидуального генотипирования. Гены, кодирующие компоненты РАС и функциональное состояния эндотелия, представляют интерес как гены-кандидаты ДН и ХБП при СД.

Большинство авторов считают носительство D аллеля полиморфизма *I/D* гена *ACE* независимым фактором риска развития ДН у пациентов с СД 1 и 2 типа в различных этнических группах [338, 389, 437]. Однако, в исследовании, проведенном на московской популяции, не было получено ассоциации данного полиморфного маркера с развитием ДН и ХБП при СД 2 типа [124], также не во всех исследованиях обнаружена ассоциация данного полиморфизма с тяжестью ДН [190]. Результаты исследований сцепленности гена *AGT* с развитием ДН до настоящего времени остаются крайне противоречивыми [211, 450] и, вероятно, зависят от этнических характеристик выборки. По данным мета-анализа была выявлена ассоциация полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3* с развитием ДН, что позволило сделать заключение, что ген *eNOS3* играет роль в развитии ДН [298]. Публикации результатов исследований полиморфизмов и ассоциации гена *EDN1* с развитием ХБП и сосудистых осложнений СД немногочисленны [301]. Показана ассоциация полиморфизмов гена *Э-1* с развитием АГ, ХСН [300, 337], ДР [283]. Выявлено, что наиболее высокий уровень *Э-1* в плазме характерен для носителей аллеля *Asn*, наименьший ассоциирован с генотипом *LysLys* [107].

В нашем исследовании при анализе генетических аспектов ДН – генов *RAS* и генов, кодирующих состояние эндотелиальной функции, полиморфные маркеры *I/D* гена *ACE* (аллель *D* и генотип *DD*) и *T-786C* гена *eNOS3* (аллель *C* и генотип *CC*) показали ассоциацию с ДН при СД 2 типа. Аллель *I* и генотип *II* полиморфизма *I/D* гена *ACE* и аллель *T* полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3*, напротив, продемонстрировали связь с отсутствием ДН, что позволяет предположить их протективную роль в развитии ДН у данной группы пациентов.

Рядом авторов получены результаты о модулирующем влиянии *TT* генотипа гена *AGT* на негативную роль *D* аллеля гена *ACE* в прогрессировании почечной патологии [453]. В нашем исследовании при совместном анализе маркеров *I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT* не было обнаружено ассоциации сочетания указанных генетических полиморфизмов с ДН. Синергизм во влиянии на формирование ДН выявлен при сочетании трех мутантных аллелей в гомозиготном состоянии – генотипов *DD* гена *ACE*, *CC* гена *NOS3* и *AspAsp* гена *EDN1*. Риск развития ДН в этом случае возрастал в 5 раз: ОШ=5,143 (95% ДИ 1,5–17,487).

В литературе обсуждается роль *NO* и ассоциации полиморфизмов генов синтаз *NO* при аутоиммунных заболеваниях, в том числе при АИТ [308, 373]. При этом данные работ достаточно противоречивы. Также в литературе имеются единичные публикации, показывающие изменения экспрессии генов, кодирующих белки, связанные с Э-1 [309]. Это объясняется инфильтрацией ЩЖ лимфоцитами и макрофагами с повышением уровня *IL-1*, стимулирующего продукцию Э-1 эндотелиоцитами [151], что требует дальнейшего изучения.

В данном исследовании у пациентов с СД 2 типа, сопутствующим гипотиреозом и ДН частота носительства генотипа *CC* и мутантного аллеля *C* полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3* была несколько выше, чем у пациентов с СД 2 типа и ДН без патологии ЩЖ. Аллель *Asp* полиморфизма *Lys198Asn* гена *EDN1* почти в 1,5 раза чаще статистически значимо встречался у пациентов с СД 2 типа и ПГ в сравнении с пациентами с СД 2 типа без патологии ЩЖ, а генотип *AsnAsn* в 3 раза чаще – как в группе ДН «+», так и в группе ДН «–», что показывает связь

данных генов и полиморфных маркеров с гипотиреозом и АИТ и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время установлено, что *ожирение* приводит к прогрессирующему повреждению почек, чему способствует ряд патогенетических механизмов [390]. Среди них выделяют: относительную олигонефронию с формированием внутриклубочковой гипертензии; влияние ИР и дислипидемии; ауто– и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани [153].

Как известно, гиподисфункция ЩЖ оказывает прямое действие на прибавку массы тела, при этом основными патогенетическими механизмами являются: снижение основного обмена и липолиза, задержка жидкости, активация АДГ [61].

В данном исследовании при сравнении показателей ИМТ у пациентов 1-ой группы (СД2+ПГ) и 2-ой группы (СД 2 типа) не было выявлено значимых различий. Однако, при ожирении 3 степени отмечались максимальные уровни ТТГ: не только в 1-ой группе, но и во 2-ой группе (при эутиреозе) в сравнении с пациентами без ожирения. Толщина ИАЖ по данным УЗИ в указанных группах различалась незначительно, не было выявлено линейной зависимости толщины ИАЖ от уровня ТТГ. Возможно, отсутствие значимых различий в показателях ИАЖ обусловлено тем, что рецепторы ТТГ в большей степени экспрессируются в ПКЖ, чем в висцеральном.

Известно, что висцеральная жировая ткань имеет секреторную функцию, в ней вырабатываются различные гормоны, факторы роста и цитокины [47, 461, 475], которые могут оказывать системное действие, в том числе на развитие нарушений в почках – формирование гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [153].

Повышение концентрации РАІ-1 в настоящее время рассматривается как маркер сниженного фибринолиза, биохимический маркер ЭД [137], а рядом авторов – и как один из параметров МС [65]. Известно, что в висцеральной жировой ткани вырабатывается большее количество РАІ-1, чем в ПКЖ. Опубликованы данные о связи РАІ-1 с ИМТ, САД, гиперинсулинемией и ИР, гипергликемией, уровнем ХС ЛПНП [65], АГ [418], МФА [121], снижением СКФ

[384]. Обнаружены статистически значимо более высокие концентрации РАІ-1 у пациентов с манифестным и СГ и положительная динамика данных показателей на фоне заместительной терапии левотироксином [130].

В данном исследовании выявлено значимое увеличение концентрации РАІ-1 в 1-ой группе в сравнении с 2-ой группой (Таблица 35). Не было выявлено линейной корреляционной зависимости данного показателя от уровня ТТГ, однако, при оценке по подгруппам показатель РАІ-1 был максимальным при ТТГ более 10,0 мМЕ/л в сравнении с ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л ($p=0,0366$); также значимо различалась концентрация адипокина у пациентов с уровнем ТТГ более и менее 5,5 мкМЕ/мл ($p=0,0108$). При этом отмечена ассоциация РАІ-1 с уровнем св.ТЗ: $r=-0,4318$ ($p=0,0285$), а также с ОХС в 1-ой группе ($r=0,5357$; $p=0,0483$).

При оценке функции почек выявлена отрицательная связь между показателями РАІ-1 и СКФ в 1-ой группе: $r=-0,6126$ ($p=0,0260$). В свете изучения МС и НАЖБП как составляющей МС, представляет интерес полученная связь РАІ-1 с КВР: $r=0,9319$ ($p=0,0003$), с ИАЖ: $r=0,6998$ ($p=0,0302$) (в отличие от ПКЖ: $r=0,3534$, $p=0,1794$).

В настоящее время роль *лептина* в регуляции пищевого поведения, его связь с ожирением, развитие лептинорезистентности при ожирении и СД 2 типа хорошо известны. Однако, нет единой точки зрения на проблему взаимосвязи лептина и характера распределения жира при ожирении. Имеются сведения, что уровень секреции лептина зависит не столько от характера распределения, сколько от общего количества жировой ткани в организме [86]. Полученные нами данные подтверждают эту точку зрения. В данном исследовании показатель лептина значимо коррелировал со следующими параметрами: весом, ИМТ, ОТ, толщиной как ИАЖ, так и ПКЖ в обеих группах исследуемых, а также с показателем ХС ЛПНП, фибриногена, что согласуется с литературными данными [86].

Следует отметить, что уровень РАІ-1 показал значимую связь только с показателем ИАЖ и КВР правой доли печени, в отличие от лептина, продемонстрировавшего корреляцию со всеми параметрами жирового обмена –

ИМТ, ОТ, ИАЖ, ПКЖ (но не КВР), что согласуется с мнением авторов, recommending рассматривать уровень РАІ-1 как один из параметров МС [65].

При оценке связи лептина с гиподисфункцией ЩЖ выявлена тенденция к повышению уровня лептина в 1-ой группе (СД2+ПГ) в сравнении с 2-ой группой (без патологии ЩЖ) (Таблица 35), но различия не достигали степени статистической значимости. Представляет интерес полученная ассоциация лептина и ТТГ во 2-ой группе (без патологии ЩЖ): $r=0,4244$ ($p=0,0702$). Все эти данные, безусловно, демонстрируют связь тиреоидной системы с метаболизмом лептина, но подтверждают больше влияние лептина на ось гиподифиз–ЩЖ (в том числе при регуляции энергетического гомеостаза), но не указывают на прямую связь гиперлептинемии с гипотиреозом [180]. В литературе данные также достаточно противоречивы. Так, в исследованиях И.Ю. Капраловой и А.Ф. Вербового, К. Kar et al., S. Guzel et al. показано значимое повышение лептина по сравнению с контролем [1, 365, 551], а в работе Н.А. Петуниной и Н.Э. Альтшулер показатели лептина и адипонектина при ПГ находились в пределах референсных значений и не отличались от данных в контрольной группе, однако на фоне терапии левотироксином лептин значимо снижался – более, чем в 2 раза ($p=0,0430$) [110]. В клинических исследованиях отмечена связь уровня лептина с АУ и гиперфилтацией [31], а в эксперименте – с развитием очагового гломерулосклероза и протеинурии [374].

В нашем исследовании при анализе взаимосвязи лептина и функции почек выявлена отрицательная связь между показателями СКФ и лептина в обеих группах: $r= - 0,3932$ ($p=0,0434$) и $r= - 0,4219$ ($p=0,0548$), соответственно. При этом наибольшие показатели адипокина отмечены у пациентов с ХБП С3б в обеих группах при расчете СКФ–creat и СКФ–cys (различия статистически значимы с С1–С2).

Большинство авторов относят манифестный и СГ к факторам риска ССЗ [504]. Показано, что снижение функциональной активности ЩЖ способствует индукции и прогрессированию процессов, лежащих в основе атерогенеза и развития ИБС [145]. Основные механизмы влияния гипотиреоза на ССС

следующие: развитие дислипидемии, ЭД, системного воспаления, повышение ОПСС и жесткости артерий, снижение систолической и диастолической функции ЛЖ, ремоделирование миокарда, АГ и другие [478].

По данным работ отмечается, что пациенты с некомпенсированным манифестным гипотиреозом имеют повышенный риск ХСН [156, 512].

Данные о частоте развития ИМ при гипотиреозе достаточно противоречивы, не выявлено значимых различий в частоте ИМ среди лиц с гипо- и эутиреозом, что объясняется снижением потребности миокарда в кислороде при гипофункции ЩЖ [60]. Т.А. Некрасовой с соавт. было показано, что показатель ТТГ 4,4–5,85 мкМЕ/мл прогнозировал развитие диастолической дисфункции правого и левого желудочка, а уровень ТТГ $\geq 5,25$ мкМЕ/мл может быть использован как предиктор развития ассоциированных с СГ нарушений ССС [26].

В нашем исследовании при сравнительной оценке частоты сердечно-сосудистой патологии в группах пациентов СД2+ПГ (1-ая группа) и СД2 (2-ая группа) отмечено статистически значимое увеличение распространенности АГ, ИБС, ангиопатии нижних конечностей в 1-ой группе, а также тенденция к увеличению частоты ОНМК (в анамнезе) и аритмий, в том числе ФП, что, безусловно, подтверждает связь патологии ССС с гипофункцией ЩЖ.

По литературным данным при Эхо-КГ у пациентов с ПГ часто выявляется увеличение размера ЛЖ, ЛП, толщины МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ [15], в особенности при сочетании с АГ [21]. Утолщение стенок ЛЖ связывают с наличием дистрофических изменений и отека миокарда, а увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ – с утолщением МЖП и задней стенки ЛЖ, а также с повышенным синтезом коллагена и аккумуляцией гликозаминогликанов [15]. Для манифестного и СГ характерно формирование систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Так, по литературным данным, при СГ выявлено снижение ФВ ЛЖ на 15,4%, при манифестном гипотиреозе – на 25,2% [15], увеличение IVRT выявлено у 7,4% пациентов при СГ, и у 25% при манифестном гипотиреозе; отмечено также преимущественное развитие ГМЛЖ эксцентрического типа [172].

В данном исследовании при оценке показателей Эхо-КГ не было выявлено значимых различий в группах пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием гипотиреоза, в том числе отдельно у мужчин и женщин, за исключением толщины МПП у женщин, медиана которой составила в 1-ой группе 13,5 мм, во 2-ой группе – 12,0 мм ($p=0,0379$). Но при подсчете количества пациентов (в %), имеющих отклонение показателей Эхо-КГ в указанных группах, отмечено значимое превышение числа пациентов с увеличением показателя толщины МЖП и IVRT в 1-ой группе (СД2+ПГ), а также увеличение показателей КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и снижение ФВ ЛЖ (при $p>0,05$). Гипертрофия ЛЖ концентрического типа значимо чаще встречалась во 2-ой группе, но при этом гипертрофия ЛЖ эксцентрического типа несколько чаще – в 1-ой группе.

В ряде работ описано утолщение КИМ ОСА при манифестном ИСГ [442]. Авторы метаанализа 8 исследований пришли к выводу о наличии ассоциации ИСГ с увеличением толщины КИМ ОСА, но полученные результаты были статистически значимы для лиц с уровнем ТТГ более 10 мкМЕ/мл [234]. Выявлена ассоциация МФА и многососудистого поражения коронарных артерий с длительностью СД и уровнем АУ [198].

В данном исследовании при анализе данных УЗДГ БЦА толщина КИМ ОСА была значимо больше в группе пациентов СД2+ПГ с обеих сторон, как и доля пациентов, имеющих утолщение КИМ ОСА более 1 мм.

Выявлена корреляционная связь толщины КИМ ОСА с уровнем ТТГ в 1-ой группе ($r=0,3617$, $p=0,0414$), показателями липидного обмена, ИР, толщиной ИАЖ, ПКЖ, уровня ряда адипокинов, ЭЗВД, а также с СКФ-crea: в 1-ой группе – $r= -0,4621$ ($p=0,0200$) и во 2-ой группе – $r= -0,3667$, $p=0,0402$.

При оценке по стадиям ХБП во 2-ой группе максимальные показатели толщины КИМ ОСА (D и S) отмечены у пациентов с ХБП С3б, как при расчете по формуле СКД-ЕРІ-crea, так и по формуле СКД-ЕРІ-cys.

При оценке частоты стенозирующего атеросклероза в разных сосудистых бассейнах наибольший показатель выявлен в БЦА: у пациентов группы СД2+ПГ – 84,21%, в группе без патологии ЩЖ – 59,06% ($p=0,00005$). Частота стенозов АНК

значимо не различалась ($p=0,3902$), распространенность МФА – сочетанное стенозирование в двух сосудистых бассейнах (БЦА и АНК), также была значимо выше в 1-ой группе 72,37% и 58,27% ($p=0,0377$). Поражение одного сосудистого бассейна (как и отсутствие артериальных стенозов), чаще имело место во 2-ой группе. Полученные данные указывают на связь гипофункции ЩЖ с формированием стенозирующего атеросклероза с максимальным показателем в бассейне БЦА.

В последние годы большое внимание уделяется изучению *взаимного влияния сердечно-сосудистой патологии и ХБП*, в том числе у больных СД, говорят даже о проблеме «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности, что привело к широкому распространению понятия «кардиоренальный» синдром (или «ренокардиальный» синдром) [123, 230]. Сниженная функция почек является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности. По данным E. I. Ekinci et al. пациенты с СКФ менее 45 мл/мин/1,73м² имели значимо большую частоту ИБС (76,4%), ИМ (60,1%), инсульта (14,1%), госпитализаций по поводу ХСН (82,3%), фибрилляции предсердий (40,1%), а также СД 2 типа (26,5%) [448].

ХБП является предикторами ИБС как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа [75]. У пациентов с СД при развитии ХБП отмечается прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, обусловленное наличием дополнительных факторов риска – АУ, системного воспаления, автономной нейропатии, анемии, оксидативного стресса, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D [70, 104].

В данном исследовании при оценке влияния ХБП на формирование патологии ССС отмечено значимое увеличение распространенности ИБС:СН у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ХБП, тенденция к увеличению частоты ХСН, ИМ и ОНМК в анамнезе, аритмий в обеих группах исследуемых.

При сравнительной оценке результатов Эхо-КГ у пациентов 1-ой группы, имеющих ХБП, толщина МЖП и МПП, ММЛЖ были значимо больше, а ФВ ЛЖ меньше, чем у пациентов без нарушения функции почек. Другие

эхокардиографические показатели (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ЗСЛЖ, ИММЛЖ) также имели большие значения у пациентов с ХБП (но при $p > 0,05$). Во 2-ой группе значимые различия показали толщина МЖП и МПП, ФВ ЛЖ, тенденцию – КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ИММЛЖ ($p > 0,05$).

При оценке по стадиям ХБП толщина МЖП, ЗСЛЖ, IVRT были наибольшими у пациентов с ХБП С3б.

Показатели ФВЛЖ, IVRT, ММЛЖ показали значимую корреляционную связь с показателями функции почек – уровнем креатинина (ФВЛЖ и креатинин: $r = -0,2737$, $p = 0,0470$), АУ (ФВЛЖ с АУ: $r = -0,7871$, $p = 0,0005$), СКФ-creat (ФВЛЖ с СКФ-creat: $r = 0,2148$, $p = 0,0407$; IVRT с СКФ-creat: $r = -0,2990$, $p = 0,0365$), СКФ-cys (IVRT СКФ-cys: $r = -0,9064$ ($p = 0,0093$)). Выявлена корреляционная связь ММЛЖ с СКФ-creat в 1-ой группе ($r = -0,5410$, $p = 0,0305$), СКФ-creat во 2-ой группе ($r = -0,4235$, $p = 0,0252$), СКФ-cys во 2-ой группе ($r = -0,4207$, $p = 0,0634$); с АУ в обеих группах ($r = 0,3843$, $p = 0,0157$), что подтверждает формирование кардиоренального (ренокардиального) синдрома у обследованных пациентов с СД 2 типа, в том числе с сочетанием с ПГ.

Известно, что *цистатин С*, как маркер функции почек, способен диагностировать самые ранние изменения СКФ – гиперфльтрацию и начальные стадии гипофльтрации [16], быстрые изменения СКФ при острой почечной патологии [269].

В данной работе при оценке СКФ по уровню креатинина и цистатина С снижение СКФ менее 60 (45–59) мл/мин/1,73м² встречалось несколько чаще (у 50,4%) при подсчете по формуле СКД–ЕРІ–cys,2012 в сравнении с СКД–ЕРІ–creat,2009 (у 40,2%), $p = 0,1011$ (данные по 2-ой группе), что в целом согласуется с литературными данными по раннему выявлению начальных стадий гипофльтрации [269].

Известно, что значительная часть цистатина С синтезируется адипоцитами подкожной и висцеральной жировой ткани, поэтому наличие ожирения ассоциируется со значительным повышением его продукции [429]. Так, в

исследовании NHANES III продемонстрировано возрастание уровня цистатина С параллельно увеличению массы тела [468].

В данном исследовании выявлена связь уровня цистатина С с толщиной ИАЖ по данным УЗИ ($r=0,4889$, $p=0,0062$), с уровнем инсулина ($r=0,5124$, $p=0,0299$), НОМА-IR ($r=0,4106$, $p=0,0334$) и лептина ($r=0,4886$, $p=0,0502$) (во 2-ой группе). При этом наибольший уровень цистатина С и наименьший показатель СКФ-cys выявлены у пациентов с ожирением 3 степени в обеих группах. Толщина ИАЖ была максимальной при ХБП С3, как при оценке СКФ по СКD-EPI-creat, так и по СКD-EPI-cys в обеих группах, что подтверждает мнение об ассоциации повышения продукции цистатина С с ожирением [429, 468], ИР, а также показывает влияние висцеральной жировой ткани на формирование ХБП.

Данные, опубликованные в последнее время, ставят под сомнение целесообразность и возможность использование показателя цистатина С в качестве маркера функции почек и определения СКФ у ряда категорий пациентов [21]. В частности, отдельные авторы отмечают, что при гипофункции ЩЖ в связи со снижением клеточного метаболизма и уменьшением непосредственной продукции цистатина С обнаружено снижение его концентрации как при манифестном гипотиреозе, так и при СГ [290, 305, 370, 465].

В данном исследовании был оценен уровень цистатина С в 4-х группах пациентов – СД2+ПГ (1-ая группа), СД2 (2-ая группа), дополнительные группы: ПГ без нарушений углеводного обмена и контрольная (лица с нормогликемией без тиреоидной патологии). Показатель цистатина С в группе СД2+ПГ был значимо ниже, чем в группе с СД 2 типа без тиреоидной патологии и в контроле, наименьший показатель цистатина С отмечен у пациентов с изолированным ПГ. В 1-ой группе (СД2+ПГ) концентрация цистатина С значимо положительно коррелировала с уровнем св.Т4 ($r=0,5323$, $p=0,0278$).

Представляют интерес данные, полученные при расчете СКФ по формулам СКD-EPI-creat,2009 и СКD-EPI-cys,2012. Между ними выявлена значимая положительная связь, но только во 2-ой группе: $r=0,6024$ ($p=0,0086$). Диапазон различий у большей части пациентов (70,10%) составил менее 10 мл/мин.

Напротив, в 1-ой группе почти у трети пациентов разница составила от 10 до 20 мл/мин.

Таким образом, полученные результаты подтверждают возможность и целесообразность использования формулы СКД-ЕРI-cys₂₀₁₂ для расчета СКФ у пациентов с СД 2 типа, но ставят под сомнение ее применение при гипофункции ЩЖ в связи с возможной гиподиагностикой ХБП, что требует дополнительного изучения.

В литературе отмечается, что цистатин С является также и маркером КРС, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, фактором сердечно-сосудистого риска [22]. Получены убедительные данные, что с повышением концентрации цистатина С возрастает частота ССЗ, стенокардии [493], ИМ, инсульта [256, 468], АГ [271], риска смерти и смерти от СС причин [256, 422]. Уровень цистатина С коррелирует с показателями ГЛЖ, систолической и ДДЛЖ, наличием АГ и сердечной недостаточности [95, 158, 493].

Среди не зависящих от снижения функции почек возможных механизмов влияния цистатина С на структурно-функциональные изменения в сердце в настоящее время рассматриваются следующие: влияние на ремоделирование миокарда при наличии АГ [158]; системное воспаление, ассоциация с повышением СРБ и фибриногена при ХБП [257, 324], повышение при ССЗ, связанное с ингибированием эластолитических протеаз (лизосомальных катепсинов), участвующих в образовании и разрыве атеросклеротических бляшек [158, 457, 493].

В нашем исследовании в 1-ой группе (СД2+ПГ) выявлены корреляционные связи цистатина С с ДАД (по данным СМАД), ФВ ЛЖ, IVRT ЛЖ, толщиной стенки аорты (по данным Эхо-КГ), а также Δd , толщиной ИАЖ по данным УЗИ.

Во 2-ой группе (СД2) концентрация цистатина С положительно коррелировала с показателями ВАР ДАД, ИВ ДАД₂₄ (гипер.), СИ САД (по результатам СМАД), толщиной МЖП и ЗСЛЖ, IVRT ЛЖ, ИММЛЖ (при Эхо-КГ), с показателем ЭЗВД (Δd), КИМ ОСА.

Связь показателя с МС подтверждается корреляцией с основным критерием МС – ОТ, а также с уровнем инсулина, НОМА-IR, лептина, показателями, указывающими на НАЖБП, – АСТ, АЛТ, КВР правой доли печени. Положительная корреляция с показателем СРБ подтверждает связь цистатина С с системным воспалением. Отмечено значимое повышение уровня цистатина С у пациентов с ИБС: СН и ИМ (в анамнезе), ОНМК (в анамнезе).

Проведение ROC-анализа позволило получить *прогностическую модель развития ИМ* у пациентов с СД 2 типа (2-ой группы), имеющих ХБП С1–С3б, без ИМ в анамнезе в зависимости от уровня цистатина С (AUC – 0,819, чувствительность – 87,5%, специфичность – 77,78%, cut-off – 998,0 нг/мл).

Коморбидность является серьезной проблемой современной медицины [84]. Сопутствующие заболевания могут искажать клиническое течение основной нозологии, создают определенные трудности в диагностике, способствуют развитию осложнений [80] и увеличению смертности [167]. Количество коморбидных состояний ожидаемо повышается с возрастом – до 80 % у лиц старше 80 лет [64], более чем у 50% пожилых пациентов встречается три и более хронических заболевания [331].

Оценка коморбидности является важной составляющей клинического и реабилитационного прогноза. В настоящее время существуют разные методы оценки коморбидности. Одним из наиболее используемых является ИК Чарлсон, предложенный в 1987 году профессором М. Charlson [237].

В нашей работе у пациентов с СД 2 типа медиана ИК Чарлсон составила 6,0 [4,0;8,0] (min-max – 1,0–11,0). При анализе показателя в группах пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПГ (1-ая группа) и СД 2 типа без патологии ЩЖ (2-ая группа) выявлено значимое превышение ИК в 1-ой группе. ИК не показал ассоциации с уровнем ТТГ, но был связан с показателем св.Т4 в 1-ой группе: $r = -0,3779$, $p = 0,0358$. В целом ИК был выше у женщин, а также показал связь с длительностью СД в обеих группах.

При сравнительном анализе ИК Чарлсон был значимо выше у исследуемых, имеющих ХБП. Следует отметить, что наличие патологии почек учитывается при

расчете ИК как «умеренная или тяжелая ХБП», тем не менее, повышение ИК превышало расчетное количество баллов (2,0) по данной патологии.

При анализе причин ХБП наибольшие показатели ИК отмечены при НАУ-ХБП и ДН в сравнении с пациентами с МКБ и ХП, при этом ИК закономерно возрастал к стадии С3а и С3б в обеих группах, значимо коррелировал с уровнем креатинина и СКФ.

Следует отметить, что ни наличие ожирения, ни ИМТ не учитываются при расчете ИК Чарлсон. Однако, ИК значимо отличался у пациентов с ожирением, хотя при 3 степени не был максимальным, как можно было ожидать. ИК значимо положительно коррелировал с ИМТ, ОТ, толщиной ИАЖ по данным УЗИ (в отличие от ПКЖ).

При анализе связи ИК с лабораторными показателями отмечена связь с уровнем ППГ, ХС ЛПНП, Нб, фибриногена, показателем ЭЗВД (Δd), с фактором патологического ангиогенеза VEGF-A. Отдельные параметры СМАД, Эхо-КГ и УЗДГ БЦА также показали взаимосвязь с ИК Чарлсон.

Коморбидность снижает КЖ и ограничивает способность к самообслуживанию пациентов с хроническими заболеваниями. В нашем исследовании при СД 2 типа ИК показал значимую связь с четырьмя шкалами КЖ: ОЗ ($r = -0,4384$, $p = 0,0084$), ФФ ($r = -0,4966$, $p = 0,0024$), РФ ($r = -0,3568$, $p = 0,0354$), Б ($r = -0,4176$, $p = 0,0125$).

Таким образом, можно утверждать, что гиподисфункция ЩЖ и ХБП, а также метаболические и функциональные изменения, являющиеся факторами риска развития и прогрессирования ХБП (ожирение, в том числе висцеральное, гипергликемия, нарушения липидного обмена, анемия, ЭД, АГ), оказывают влияние на формирование коморбидности при СД 2 типа.

Качество жизни является комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека [114]. Для количественной оценки КЖ используется ряд общих и специфических опросников, одним из которых является SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item

short form health survey) [469], шкалы которого характеризуют физический и психический компоненты здоровья [114].

По литературным данным прогрессирование ХБП сопровождается снижением показателей физической составляющей КЖ. Ухудшение показателей психосоциальной составляющей по мере снижения функции почек отмечается в меньшей степени, в основном на диализной стадии ХБП [72]. При оценке параметров КЖ пациентов с СД 2 типа наибольшее снижение авторы работ отмечают по шкалам РФ и РЭ, а также указывают на корреляцию показателей КЖ с параметрами углеводного и липидного обмена [141]. При анализе КЖ пациентов с коморбидной патологией – СД и ХБП в публикациях в большей степени показано ухудшение психического компонента здоровья (уже при ХБП С1), а также корреляция параметров КЖ со снижением СКФ [105]. При оценке КЖ пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПГ наибольшее снижение отмечено по шкалам РФ и РЭ, а также – ФФ, ЖС и ПЗ [57]. При этом на фоне компенсации гипотиреоза (через 12 недель) показано значимое улучшение ряда параметров [141].

В данном исследовании при СД 2 типа отмечено снижение параметров КЖ по всем шкалам при сравнении с общепопуляционными показателями [114]. Наибольшие различия выявлены по шкалам РФ и РЭ (ограничение выполнения повседневной деятельности из-за физического и эмоционального состояния), что согласуется с литературными данными [141]. При этом обращают на себя внимание гендерные различия в показателях КЖ: практически по всем шкалам параметры КЖ выше у мужчин, за исключением СФ.

При анализе влияния сопутствующего гипотиреоза на КЖ в 1-ой группе (СД2+ПГ) отмечено значимое снижение параметров по шкале ЖС и тенденция к снижению показателей Б и ПЗ в сравнении с пациентами без патологии ЩЖ. При проведении корреляционного анализа в 1-ой группе выявлена ассоциация: ТТГ и Б: $r = -0,3825$ ($p=0,0372$); св.Т4 и Б: $r=0,3805$ ($p=0,0375$). При распределении пациентов на две подгруппы по уровню ТТГ – менее 5,5 мкМЕ/мл и более 5,5 мкМЕ/мл, отмечены более высокие показатели КЖ у пациентов с ТТГ менее 5,5

мкМЕ/мл по шкалам: ОЗ, СФ, Б, ЖС, ПЗ. Кроме того, на фоне заместительной терапии гипотиреоза препаратами левотироксина (с уменьшением ТТГ с 12,30 до 2,60 мкМЕ/мл через 6 мес., $p=0,00003$) отмечено улучшение параметров КЖ по семи шкалам, при этом значимо изменились следующие показатели: ОЗ ($p=0,0079$), ФФ ($p=0,0186$), РЭ ($p=0,0277$), Б ($p=0,0029$), ЖС ($p=0,0159$), ПЗ ($p=0,0404$). Все это, несомненно, подтверждает влияние гипофункции ЩЖ на КЖ у пациентов с СД 2 типа.

При оценке *влияния ХБП на КЖ* пациентов с СД 2 типа по всем параметрам КЖ в обеих группах (кроме ПЗ во 2-ой группе) отмечались более низкие показатели при наличии ХБП; ФФ (в обеих группах) и ОЗ (во 2-ой группе) показали значимые различия.

Детальная оценка КЖ пациентов в зависимости от стадии ХБП показала значимые различия у всех пациентов и отдельно в группах: по всем шкалам (ОЗ, ФФ, РФ, РЭ, СФ, Б, ЖС, ПЗ) показатели были ниже при СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Не было выявлено значимых различий при анализе КЖ у пациентов, имеющих альбуминурическую форму ХБП или НАУ-ХБП.

При выявлении факторов, возможно влияющих на КЖ пациентов с ХБП, СД 2 типа и ПГ, установлена взаимосвязь параметров КЖ с возрастом исследуемых, длительностью СД, ИМТ и степенью ожирения, показателями углеводного (HbA_{1c}, ГКН и ППГ), липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, триглицериды), уровнем СРБ, фибриногена, индекса НОМА-IR, лептина, IL-6, PAI-1, VEGF-A, толщиной ИАЖ и ПКЖ (в меньшей степени), КИМ ОСА, показателем ЭЗВД (Δd), АУ, уровнем креатинина, цистатина С и СКФ-creat.

Показатель СКФ-cys, в отличие от показателя СКФ-creat, не показал ассоциацию с параметрами КЖ в 1-ой группе. Это еще раз доказывает нецелесообразность оценки функции почек с использованием показателя СКФ-cys у пациентов с гипофункцией ЩЖ. При этом во 2-ой группе выявлена сильная положительная статистически значимая связь СКФ-cys с большинством показателей КЖ.

Из показателей СМАД на фоне антигипертензивной терапии ВАР САД, ВАР ДАД, ВУП САД и ВУП ДАД и ИВ ДАДн (гипер.) показали значимую ассоциацию с рядом шкал опросника КЖ. При анализе связи параметров КЖ и Эхо-КГ наибольшую связь с параметрами КЖ продемонстрировал показатель ДДЛЖ – IVRT. Наличие микро- и макроангиопатий также ожидаемо ухудшало параметры КЖ (ДР, ИБС: СН, ИМ в анамнезе).

Достижение индивидуального целевого уровня *гликемического контроля* является наиболее важным аспектом лечения и профилактики прогрессирования ХБП у пациентов с СД, что убедительно доказано в крупнейших исследованиях – DCCT, UKPDS, ADVANCE. Поэтому продолжается изучение инновационных классов сахароснижающих препаратов с позиции их нефропротективного эффекта.

Нефропротективный эффект класса инкретинов обусловлен как гликемическими, так и негликемическими (плейотропными) эффектами: уменьшением АУ, провоспалительных цитокинов, маркеров оксидативного стресса. Снижение массы тела также приводит к уменьшению факторов риска почечной дисфункции [11]. Известно, что ген рецептора ГПП-1 экспрессируется во многих органах, в том числе в почках, где локализуется в стенках приносящих и выносящих артериол клубочков [82]. При исследовании биоптатов почек пациентов с ДН обнаружено повышение экспрессии ДПП-4 на поверхности клеток эпителия и эндотелия в почечных клубочках и проксимальных канальцах [108, 275]. Это способствует реализации и ГПП-1-независимых почечных эффектов и ДПП-4, связанных как с гликемическим, так и негликемическим механизмом действия [82].

С целью оценки эффективности применения иДПП-4 алоглиптина у пациентов с СД 2 типа и ХБП в сочетании с ПГ, нами обследованы две группы пациентов, изначально получавших препараты сульфонилмочевины в сочетании с метформином. В связи с отсутствием достижения целевого уровня гликемического контроля пациентам 1-ой группы к лечению был добавлен алоглиптин 25 мг/сут., у 2-ой группы (сравнения) инициирована инсулинотерапия

базальным компонентом (интенсификация терапии проводилась в соответствии с национальными Клиническими рекомендациями) [2].

Через 24 недели отмечено снижение HbA_{1c} в 1-ой группе на 0,75% ($p=0,0765$), что согласуется с литературными данными: в среднем лечение глиптинами приводит к снижению HbA_{1c} на 0,4–1,0% при монотерапии или в комбинации [274, 400]. Также в 1-ой группе выявлено значимое снижение ППГ, ОХС, явная тенденция к уменьшению ХС ЛПНП, снижение НОМА-IR на 1,22 и значимое увеличение НОМА- β на 16,4 усл. ед., тенденция к снижению ИМТ ($-1,54 \text{ кг/м}^2$), значимое уменьшение толщины ИАЖ по данным УЗИ (в отличие от ПКЖ), лептина и PAI-1, тенденция к увеличению показателя ЭЗВД (Δd) и снижению медианы АУ.

В других клинических исследованиях также показано положительное влияние алоглиптина на липидный обмен [163, 248, 380], улучшение функции β -клеток [460], снижение АУ [279] и АД [288]. Улучшение ЭЗВД объясняют активацией аутофагии в периваскулярной жировой ткани [185].

Во 2-ой группе следует отметить значимое снижение HbA_{1c}, тенденцию к снижению ГКН ($p=0,0517$), вероятно, обусловленную эффектом базального инсулина, и некоторое увеличение ИМТ на фоне инициации инсулинотерапии ($+1,96 \text{ кг/м}^2$), связанное с липогенетическим эффектом инсулина.

Следует отметить, что в настоящее время в литературе имеется ограниченное количество исследований, посвященных взаимосвязи между гормонами ЩЖ и инкретиновой системой. S. Alemnar et al. выявили нарушение в системе инкретинового эффекта при гипотиреозе в виде снижения инкретинового ответа [347].

В данной работе впервые оценена эффективность применения иДПП-4 алоглиптина у пациентов с СД 2 типа, ХБП в сочетании с гипотиреозом.

Таким образом, по результатам работы, принимая во внимание потенциальные нефропротективные эффекты, не вызывает сомнения целесообразность использования класса препаратов иДПП-4, в частности

алоглиптина, при лечении пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ и ХБП.

Коррекция гипофункции ЩЖ при коморбидной патологии – СД и ПГ способствует снижению факторов риска развития и прогрессирования ХБП, обусловленных наличием гипотиреоза, таких, как дислипидемия, ИР, ожирение, АГ, ЭД и других. Так, по данным литературы, на фоне заместительной терапии левотироксином отмечено значимое снижение ИР [354], ОХС, гомоцистеина [53], ХС ЛПНП, инсулина, лептина, повышение уровня ХС ЛПВП [110]. Обнаружена статистически значимая динамика концентрации Э-1, РАІ-1 [125], толщины КИМ в сравнении с группой динамического наблюдения [71], снижением уровня САД и ДАД в дневное и ночное время по данным СМАД [67, 74].

В нашем исследовании у пациентов с СД 2 типа, ХБП и впервые выявленным ПГ на фоне терапии левотироксином в течение 6 мес. при снижении медианы ТТГ с 7,0 до 2,6 мкМЕ/мл ($p=0,00004$) и повышении св.Т4 с 10,8 до 13,0 пмоль/л ($p=0,0004$) были получены следующие результаты. Отмечено статистически значимое снижение показателей ОХС, ХС ЛПНП, толщины ИАЖ по УЗИ, уменьшение ИВ ДАДн (гипер.) и ИВ ДАД24 (гипер.) при проведении СМАД, по данным Эхо-КГ – значимое изменение таких показателей, как ФВ ЛЖ, ММЛЖ, толщина МЖП и МПП, умеренное увеличение показателя ЭЗВД (Δd) в пробе с реактивной гиперемией, а также улучшение параметров КЖ (по шкалам ОЗ, ФФ, РЭ, Б, ЖС, ПЗ).

По данным литературы компенсация гипотиреоза способствует улучшению функции почек у пациентов с СД [250, 272]: приводит к снижению темпов прогрессирования ХБП [396] и нормализации сниженной на фоне ПГ СКФ в 55% случаев [253, 260] к 6–24–й неделе достижения эутиреоидного состояния [537]. По результатам нашей работы отмечено значимое снижение уровня креатинина ($p=0,0015$), повышение СКФ–creat ($p=0,0094$) и явная тенденция к снижению АУ ($p=0,0629$) на фоне шестимесячной терапии левотироксином.

Доказанное влияние гипотиреоза на факторы риска и прогрессирования ДН и ХБП – такие, как ИР, дислипидемия, АГ, анемия, ЭД и другие подтверждает

мнение о необходимости активного выявления тиреоидной гипофункции у пациентов с СД, осложненным ДН и ХБП, для своевременной ее коррекции с достижением эутиреоидного состояния. Но если точка зрения ведущих эндокринологических и тиреологических сообществ на проведение скрининга ПГ у пациентов с СД 1 типа в основном сформирована, то мнения по поводу активного выявления дисфункции ЩЖ у пациентов с СД 2 типа не так однозначны.

Различные авторы к факторам риска развития ПГ при СД 2 типа относят: женский пол, пожилой возраст, плохой контроль СД ($HbA1c > 7,0\%$), терапию инсулином, ожирение, отягощенный семейный анамнез [263, 480], дислипидемию [502], повышение печеночных ферментов, антител к ЩЖ в анамнезе, частые эпизоды гипогликемии или кетоза [364]. Именно эти категории пациентов с СД 2 типа могут быть рекомендованы для обязательного определения уровня ТТГ.

Увеличение частоты ДР у пациентов с СД 2 типа с явной и субклинической гипофункцией ЩЖ по данным литературы [175, 203, 222] также свидетельствует в пользу активного выявления первичного субклинического и манифестного гипотиреоза. Однако в нашем исследовании мы получили только тенденцию увеличения частоты ДР у пациентов с сочетанием СД 2 типа и ПГ в сравнении с СД 2 типа без патологии ЩЖ – $22,22 \pm 8,15\%$ и $11,43 \pm 3,8\%$, соответственно ($p=0,2331$).

Учитывая данные многочисленных исследований и метаанализов, в которых доказано увеличение частоты ДН и ХБП при наличии сопутствующего манифестного и СГ [202, 214, 482, 486], предложено проведение скрининга функции ЩЖ у всех больных СД 2 типа с ДН и ХБП [202, 486]. По данным настоящего исследования также установлено значимое повышение частоты ХБП у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПГ ($p=0,0059$), а также частоты НАУ-ХБП ($p=0,0104$) в сравнении с группой СД 2 типа без тиреоидной патологии. При расчете ОШ вероятность развития ХБП при СД 2 типа с сопутствующим ПГ была более, чем в 2 раза выше в сравнении с пациентами 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). Полученные в работе данные, доказанное влияние гипотиреоза на факторы риска и прогрессирования ДН и ХБП (ИР, дислипидемия, АГ, анемия, ЭД и другие) позволяют рекомендовать активное выявление тиреоидной гипофункции у пациентов с СД 2 типа, осложненным ДН и НАУ-ХБП, в особенности лицам женского пола, имеющим отягощенный семейный анамнез по заболеваниям ЩЖ, и своевременную коррекцию гипотиреоза с достижением эутиреоидного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой современного здравоохранения в связи с высоким ростом заболеваемости и смертности. При этом СД является лидирующей причиной ХБП в мире, у пациентов с СД 2 типа риск развития ХБП увеличивается более, чем в 2,5 раза, а риск смерти из-за почечной патологии – в 3 раза [367].

Серьезной проблемой современной медицины является коморбидность. Проявления сопутствующих заболеваний оказывают влияние на клиническую симптоматику, создают трудности в диагностике, повышают риск инвалидизации и смерти. В связи с этим представляется актуальным изучение ХБП при коморбидной патологии – наличии двух эндокринных заболеваний, имеющих высокую распространенность – при СД 2 типа и гипофункции ЩЖ.

Однако, несмотря на то, что проблема коморбидности широко освещается в современной литературе, в настоящее время имеются лишь единичные публикации о ХБП при указанной сочетанной эндокринной патологии – СД и первичном гипотиреозе [129, 482], и данные работ достаточно противоречивы. 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, ИР), гемодинамических (АГ) нарушений, а также ЭД, патологии ангиогенеза и других факторов риска и прогрессирования ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ. Данные о взаимосвязи ожирения, МС и активности интраабдоминальной жировой ткани с формированием и прогрессированием ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом достаточно противоречивы. Недостаточно изучены кардиоренальные взаимоотношения при диабетической болезни почек и гипофункции ЩЖ. Не определены возможности использования новых маркеров раннего повреждения почек при коморбидной патологии – СД в сочетании с гипотиреозом.

Кроме того, данные работ зарубежных авторов, посвященных частоте сочетания двух самых распространенных эндокринных заболеваний – СД и ПГ (манифестного и субклинического), очень разнообразны: при СД 1 типа – до 35% [529], при СД 2 типа – до 12,5% и более [306], субклинического – от 8,6 до 31,0% [263, 306, 430], зависят от гендерных, этнических и других различий выборки. При этом в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации по данной тематике [56, 148].

Все вышеперечисленное определяет актуальность данного исследования. Целью диссертационной работы было 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 включали:

- изучение частоты, структуры, клинико-метаболических фенотипов ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ; оценку частоты и возрастно-половых характеристик гипотиреоза при СД 2 типа;
- комплексную оценку метаболических и гемодинамических факторов риска и прогрессирования ХБП: нарушений углеводного, липидного обмена, ИР, ЭД, патологии ангиогенеза, АГ; определение их прогностической значимости в развитии разных фенотипов ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом;
- изучение роли генетических факторов – полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты РАС – *I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT*, и полиморфизмов генов, кодирующих состояние эндотелиальной функции, – *T-786C* гена *eNOS3* и *Lys198Asn* гена *EDN1* в развитии диабетической нефропатии при СД 2 типа и в сочетании с гипотиреозом;
- исследование взаимосвязи ожирения, МС и активности интраабдоминальной жировой ткани с формированием и прогрессированием ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом;
- изучение частоты ССЗ и кардиоренальных (ренокардиальных) взаимоотношений у пациентов с ХБП, СД 2 типа и гипофункцией ЩЖ;

разработку метода прогнозирования риска развития ИМ у пациентов с СД 2 типа, гипопункцией щитовидной железы, имеющих ХБП стадии С1–С3б;

– оценку индекса коморбидности и качества жизни у пациентов с ХБП, СД 2 типа и гипопункцией ЩЖ;

– анализ изменения параметра цистатина С при ХБП и кардиоренальном синдроме и возможность его использования в качестве маркера ранней диагностики нарушения функции почек при СД 2 типа в сочетании с гипопункцией ЩЖ;

– исследование эффективности применения препарата группы иДПП-4 алоглиптина в терапии пациентов с СД 2 типа, ХБП с сопутствующим гипотиреозом;

– анализ эффективности заместительной терапии гипотиреоза при СД 2 типа и ХБП;

– разработку предложений по проведению скрининга дисфункции ЩЖ у пациентов с СД 2 типа и ХБП.

Для решения поставленных задач исследование проводили по нескольким направлениям в несколько этапов.

На первом этапе проведено изучение частоты функциональных нарушений ЩЖ у пациентов с СД 1 и 2 типа, гендерных и возрастных особенностей сочетания СД и ПГ, а также частоты и клинико–метаболических фенотипов ХБП при СД 2 типа в сочетании с ПГ.

Изучение распространенности дисфункции ЩЖ при СД продемонстрировало высокую частоту ПГ у пациентов с СД 2 типа. При этом у женщин с сахарным диабетом 2 типа гипотиреоз встречался в 3 раза чаще, чем у мужчин. Также установлено статистически значимое повышение частоты ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипопункцией ЩЖ в сравнении с пациентами с СД 2 типа без тиреоидной патологии. При этом при коморбидной патологии НАУ-ХБП выявлялась в 2 раза чаще альбуминурической ДН.

На втором этапе изучались факторы риска и прогрессирования (метаболические, гемодинамические, генетические) и особенности течения

разных клинических фенотипов ХБП при коморбидной патологии – СД 2 типа и гипофункции ЩЖ. Было показано, что 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.

При изучении роли ожирения в развитии ХБП было показано, что снижение функции почек и прогрессирование АУ при СД 2 типа в сочетании с ПГ ассоциировано с наличием и степенью ожирения, толщиной и гормональной активностью интраабдоминальной жировой ткани – показателями лептина и РАІ-1.

При изучении частоты ССЗ и кардиоренальных (ренокардиальных) взаимоотношений было выявлено, что наличие сопутствующего ПГ у пациентов с СД 2 типа способствует увеличению частоты сердечно-сосудистой патологии и КРС. При этом наибольшая ассоциация сердечно-сосудистой и ренальной патологии отмечалась при нормоальбуминурической форме ХБП.

При изучении индекса коморбидности было установлено, что наличие сопутствующего ПГ и ХБП при СД 2 типа приводит к повышению индекса коморбидности при ХБП стадии С3а и С3б. При этом ИК был ассоциирован с уровнем креатинина, СКФ, ИМТ, ОТ, толщиной ИАЖ, параметрами липидного обмена, уровнем VEGF-A, св.Т4, показателем ЭД – ЭЗВД, рядом показателей СМАД, Эхо-КГ и УЗДГ БЦА и АНК.

При этом коморбидная патология (наличие ХБП и ПГ) оказывала значительное отрицательное влияние на КЖ пациентов с СД 2 типа. Ухудшение ряда параметров КЖ было ассоциировано с показателями углеводного и липидного обмена, СКФ и стадией ХБП, АУ, уровнем VEGF-A, показателем ЭЗВД, наличием и стадией диабетической ретинопатии, ИМ (в анамнезе), ИМТ и толщиной ИАЖ, показателями цитокинов и адипокинов – лептина, интерлейкина 6 (ІL-6), РАІ-1, индексом ИР НОМА-ІR. Достижение компенсации гипотиреоза у

пациентов с СД 2 типа и ХБП приводило к статистически значимому улучшению как физического, так и психического компонентов КЖ.

При анализе изменений параметра цистатина С в качестве маркера нарушений функции почек полученные результаты подтверждали целесообразность использования данного показателя для диагностики ранних стадий ХБП при СД 2 типа, но его использование у пациентов с сопутствующим гипотиреозом приводило к гиподиагностике ХБП, что требует дополнительного изучения.

На третьем этапе проводилось изучение генетических аспектов ДН при СД 2 типа и в сочетании с ПГ – анализ распределения частот аллелей и генотипов и выявление ассоциации полиморфных маркеров генов РАС (*I/D* гена *ACE* и *M235T* гена *AGT*) и генов, кодирующих факторы эндотелия (*T-786C* гена *eNOS3* и *Lys198Asn* гена *EDN1*). Данные литературы по этому вопросу достаточно разнообразны и, вероятно, зависят от этнических характеристик выборки. В нашей работе была продемонстрирована ассоциация D–аллеля и генотипа DD полиморфизма *I/D* гена *ACE*, а также аллеля С и генотипа СС полиморфизма *T-786C* гена *eNOS3* с развитием диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа и в сочетании с первичным гипотиреозом.

На четвертом этапе проведено прогнозирование риска развития разных фенотипов ХБП (НАУ-ХБП и альбуминурической формы – классической диабетической нефропатии), а также разработан метод прогнозирования риска ИМ у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и гипофункцией ЩЖ (получен патент РФ на изобретение).

При проведении ROC-анализа установлено, что возраст пациентов, длительность СД 2 типа, гемодинамические нарушения, а именно – изменения суточного индекса САД и ДАД, имеющийся уровень креатинина (≥ 87 мкмоль/л) и СКФ-creat (≤ 70 мл/мин/1,73м²) являются предикторами 5-летнего развития НАУ-ХБП СД 2 типа в сочетании с ПГ. Для оценки вероятности развития альбуминурического варианта ХБП в указанной группе пациентов такими параметрами были суточный индекс САД, ДАД, а также снижение уровня св.ТЗ

менее 3,6 мкМЕ/мл. Предикторами развития ИМ при указанной коморбидной патологии являлись длительность СД 2 типа, индекс коморбидности Чарлсон, уровень ТТГ, ХС ЛПНП, HbA1c, СКФ-creat.

Известно, что достижение индивидуального целевого уровня гликемического контроля является наиболее важным аспектом лечения и профилактики прогрессирования ХБП у пациентов с СД. В настоящее время активно изучаются нефропротективные эффекты ряда классов препаратов – инГЛТ2, арГПП-1, иДПП-4. В ряде исследований инДПП-4 продемонстрировали нефропротективное действие, связанное как с гликемическими, так и негликемическими эффектами [63, 82, 278, 279, 495].

Однако в литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные взаимосвязи между гормонами ЩЖ и инкретиновой системой [347]. Все это подтверждает целесообразность изучения использования препаратов класса инДПП-4 у пациентов с ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией ЩЖ и подчеркивает актуальность данной диссертационной работы.

На пятом этапе изучена эффективность терапии – применения препарата инДПП-4 алоглиптина в составе комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, ПГ и ХБП, а также оценена эффективность применения левотироксина при впервые выявленном гипотиреозе у пациентов с АИТ, СД 2 типа и ХБП стадии С1–С3.

Применение алоглиптина в комбинированной терапии СД 2 типа у пациентов с ХБП в сочетании с гипофункцией ЩЖ продемонстрировало 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 .

Анализ эффективности заместительной терапии препаратами левотироксина с достижением эутиреоза способствовал 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, а также улучшению параметров КЖ.

Данные, полученные при изучении частоты, возрастных и гендерных особенностей, вариантов развития ХБП при СД 2 типа в сочетании с ПГ, позволили 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 диабетическую нефропатию и НАУ-ХБП.

По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

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 нормаальбуминурический 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 ($\leq 4,5\%$), 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 С и генотипа СС 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 С1–С3б.

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 мониторирования 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 гипопункцией 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 гипопункции 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

ар-ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

АНК – артерии нижних конечностей

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ II – ангиотензин II

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АУ – альбуминурия

Б – шкала «Боль»

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВАР ДАД – вариабельность диастолического артериального давления

ВАР САД – вариабельность систолического артериального давления

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВУП ДАД – величина утреннего подъема диастолического артериального давления

ВУП САД – величина утреннего подъема систолического артериального давления

ГБ – гипертоническая болезнь

ГБА – глубокая бедренная артерия

ГЗС – гемодинамически значимый стеноз

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

ГКН – глюкоза крови натощак

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ГНС – гемодинамически незначимый стеноз

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка

ДКМП – диабетическая кардиомиопатия

ДР – диабетическая ретинопатия

ДН – диабетическая нефропатия

ЖС – шкала «Жизнеспособность»

ЗБА – задняя большеберцовая артерия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАЖ – интраабдоминальный жир

иАПФ – ингибиторы ангиотерзинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБС: СН – ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения

ИБ ДАД₂₄ (гипер.) – индекс времени гипертензии диастолического артериального давления за 24 часа

ИБ ДАД_д (гипер.) – индекс времени гипертензии диастолического артериального давления в дневное время

ИБ ДАД_н (гипер.) – индекс времени гипертензии диастолического артериального давления в ночное время

ИБ САД₂₄ (гипер.) – индекс времени гипертензии систолического артериального давления за 24 часа

ИБ САД_д (гипер.) – индекс времени гипертензии систолического артериального давления в дневное время

ИБ САД_н (гипер.) – индекс времени гипертензии систолического артериального давления в ночное время

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4

ИК – индекс коморбидности

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий–глюкозного ко–транспортера 2 типа
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
КВР – косой вертикальный размер правой доли печени
КДР – конечный диастолический размер левого желудочка
КЖ – качество жизни
КИМ – комплекс интима–медиа
КРС – кардиоренальный синдром
КСР – конечный систолический размер левого желудочка
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
МКБ – мочекаменная болезнь
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МПП – межпредсердная перегородка
МРТ – магнитно–резонансная томография
МС – метаболический синдром
МФА – мультифокальный атеросклероз
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НАУ-ХБП – нормоальбуминурическая ХБП
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НСА – наружная сонная артерия
ОБА – общая бедренная артерия
ОСА – общая сонная артерия
ОЗ – шкала «Общее здоровье»
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ОСА – общая сонная артерия

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОШ – отношение шансов

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПББА – передняя большеберцовая артерия

ПГ – первичный гипотиреоз

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПдкЛА – подключичная артерия

Пдкол – подколенная артерия

ПзВА – позвоночная артерия

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКЖ – подкожный жир

ППГ – постпрандиальная гликемия

ПЖ – размер правого желудочка

ПЗ – шкала «Психическое здоровье»

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

ПУ – протеинурия

ПЦР – полимеразно–цепная реакция

РАС – ренин–ангиотензиновая система

РФ – шкала «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием»

РЭ – шкала «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием»

САД – систолическое артериальное давление

св.Т4 – трийодтиронин свободный

св.Т4 – тетраiodтиронин (тироксин) свободный

СГ – субклинический гипотиреоз

СД – сахарный диабет

СИ ДАД – суточный индекс диастолического артериального давления

СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

СУП ДАД – скорость утреннего подъема диастолического артериального давления

СУП САД – скорость утреннего подъема систолического артериального давления

СФ – шкала «Социальное функционирование»

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тетраiodтиронин (тироксин)

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ФФ – шкала «Физическое функционирование»

ХБП – хроническая болезнь почек

ХП – хронический пиелонефрит

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

Э-1 – эндотелин 1

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭКЖ – эпикардальный жир

ЭКП – эндотелиальные клетки–предшественники

ЭПО – эритропоэтин

ЭС – экстрасистолия

Эхо-КГ – эхокардиография

AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой)

AV блокада – атриовентрикулярная блокада

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Δd – прирост диаметра плечевой артерии

GCP – Good Clinical Practis (Качественная Клиническая практика)

Hb – гемоглобин

HbA1c – гликированный гемоглобин (фракция A1c)

HLA – Human Leukocyte Antigen – человеческий лейкоцитарный антиген

НОМА- β – индекс функциональной активности β -клеток

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IDF – International Diabetes Federation (Международная Диабетическая Федерация)

IL-1 – Interleukin 1 (интерлейкин 1)

IL-6 – Interleukin 6 (интерлейкин 6)

IVRT – isovolumic relaxation time (время изоволюмического расслабления) ЛЖ

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Болезнь почек: улучшение глобальных исходов)

MACE – Major Adverse Cardiac Events (основные неблагоприятные сердечные события)

MAGE – Mean Amplitude of Glycemic Excursions (Средняя амплитуда колебаний гликемии)

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

NHE-3 – Na⁺/H⁺-антипортер 3 типа

NO – оксид азота

NO-синтаза – синнтаза оксида азота

NF-κB – Nuclear Factor Каппа В (ядерный фактор каппа-В)

PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor-1 (ингибитор активатора плазминогена 1 типа)

SD – Standard Deviation (стандартное отклонение)

SF-36 – Medical Outcomes Study 36-item short form health survey

SGLT2 – Sodium-Glucose Cotransporter-2 (натрий-глюкозный ко-транспортер 2 типа)

TNF-α – Tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли альфа)

VEGF – Vascular Endothelium Growth Factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипокины и гормонально–метаболические показатели у женщин с гипотиреозом / И.Ю. Капралова, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 68–75. doi: 10.24411/2304–9529–2018–00007
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – Москва, 2023. – 231 с. – Текст (визуальный): непосредственный. doi:10.14341/DM13042
3. Александров, А.А. Мерцательная аритмия и сахарный диабет / А.А. Александров, М.Н. Ядрихинская, С.С. Кухаренко. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2011. – № 1–2. – С. 17–24.
4. Альбуминурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией / М.В. Лебедева, Т.Ю. Стахова, И.М. Балкарев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая нефрология. – 2009. – № 3. – С. 57–61.
5. Аметов, А.С. Оценка вариабельности гликемии на фоне применения ситаглиптина в сравнении с плацебо у пациентов с сахарным диабетом типа 2 без адекватного контроля гликемии на фоне применения метформина / А.С. Аметов, С.Г. Бутаева. – Текст (визуальный): непосредственный // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 35–42.
6. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 1032 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
7. Аметов, А.С. Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Карпова. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 55–59.

8. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патогенетические аспекты / М.В. Шестакова, С.А. Мартынов, А.В. Ильин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2008. – № 6. – С. 41–47.

9. Асфандиярова, Н.С. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии / Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 82–88. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000480

10. Атарщиков, Д.С. Нефро–ретикулярный синдром / Д.С. Атарщиков, Д.В. Липатов, М.В. Шестакова. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2008. – № 3. – С. 34–38.

11. Бабенко, А.Ю. Диабетическая нефропатия. зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? / А.Ю. Бабенко, В.К. Байрашева. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2015. – № 7. – С. 32–43.

12. Байгильдина, А.А. Патогенетическая роль эндотелина–1 при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых. – 2016. – № 1. – С. 12–16.

13. Балукова, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы / Е.В. Балукова, Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова. – Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. – 2016. – № 2. – С. 63–68.

14. Баранова, Г.А. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения при гипотиреозе / Г.А. Баранова. – Текст (визуальный): непосредственный // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 46–55.

15. Батчаев, Э.О. Особенности поражения сердца при первичном гипотиреозе / дис. ... канд. мед наук: 14.01.02 / Э.О. Батчаев. – СПб., 2003. – 165 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

16. Болотова, Е.В. Сравнение диагностической значимости расчета скорости клубочковой фильтрации на основе креатинина и цистатина С у больных

хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая нефрология. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 40–44. doi:10.18565/nephrology.2023.1.40–44

17. Больные с ранним развитием сердечно–сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА) / Е.Ю. Андреев, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 99–106. doi:10.15829/1728–8800–2019–6–99–106

18. Бондарь, И. А. Экскреция инсулиноподобного фактора роста 1 и фактора роста эндотелия сосудов с мочой у больных сахарным диабетом 1–го типа с нефропатией / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов. – Текст (визуальный): непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 3–7.

19. Брента, Г. Сахарный диабет и щитовидная железа / Г. Брента. – Текст (визуальный) непосредственный // Thyroid International. – 2011. – № 3. – С. 3–15.

20. Будневский, А.В. Качество жизни и особенности терапии субклинического гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Будневский, М.Ю. Каверзина. – Текст (визуальный): непосредственный // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 52–57.

21. Вахитова, З.Р. Сравнительная оценка факторов риска при артериальной гипертензии в сочетании с гипотиреозом / З.Р. Вахитова, Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева. – Текст (визуальный): непосредственный // Практическая медицина. – 2013. – Т. 75, № 6. – С. 163–166.

22. Вельков, В.В. Цистатин С и NGAL – маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек / В.В. Вельков. – Текст (визуальный): непосредственный // Лабораторная служба. – 2015. – № 2. – С. 38–43.

23. Вербовой, А.Ф. Гипотиреоз – несвоевременно диагностируемое заболевание / А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербовая, Л.А. Шаронова. – Текст

(визуальный): непосредственный // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 11–12. – С. 12–21. doi:10.18565/pharmateca.2022.11–12.12–21

24. Гипотиреоз: найти и обезвредить / А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, Т.Ю. Каторжанская, В.К. Каторжанский. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 266–274. doi:10.21518/2079–701X–2021–12–266–274

25. Вербовой, А.Ф. Содержание адипокинов у женщин с гипотиреозом и сахарным диабетом 2-го типа / А.Ф. Вербовой, Т.В. Ломонова. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский Совет. – 2020. – № 21. – С. 170–177. doi:10.21518/2079–701X–2020–21–170–177

26. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно–сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова, Л.В. Казакова. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 16–21. doi:10.14341/ket2014216–21

27. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и маркеров дисфункции эндотелия у животных с абсолютной недостаточностью инсулина при биостимуляции аутотрансплантацией кожного лоскута / Э.Б. Попыхова, А.Н. Иванов, Т.В. Степанова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 379–382.

28. Взаимосвязь параметров функции сосудистого эндотелия с показателями субоптимального статуса здоровья и факторами сердечно–сосудистого риска / Е.Ю. Марутина, В.И. Купаев, П.А. Лебедев, О.Ю. Борисов. – Текст (визуальный): непосредственный // CardioСоматика. – 2016. – Т. 7, № 3–4, С. 86–90.

29. Взаимосвязь полиморфизма генов с характером поражения органов–мишеней у больных артериальной гипертонией / Н.В. Дроботя, Л.В. Арутюнян, А.А. Пироженко, В.В. Калтыкова. – Текст (визуальный): непосредственный // Южно–Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 22–27. doi:10.21886/2712–8156–2020–1–2–22–27

30. Викулова О.К. Клинико–лабораторные и генетические факторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / О.К. Викулова. – Москва, 2003. – 20 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

31. Вклад ожирения в поражение почек у больных сахарным диабетом 2–го типа / И.М. Кутырина, С.А. Савельева, А.А. Крячкова, М.В. Шестакова. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 6. – С. 21–25.

32. Власов, Т.Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т.Д. Власов, И.И. Нестерович, Д.А. Шиманьски. – Текст (визуальный): непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. doi:10.24884/1682–6655–2019–18–2–19–27

33. Влияние гипотиреоза на сердечно–сосудистую систему / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев. – Текст (визуальный): непосредственный // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 21–30.

34. Влияние компенсации тиреоидного статуса на состояние сердечно–сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом / Е.С. Мазур, Д.В. Килейников, В.В. Мазур, Д.Г. Семенычев. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 104, № 6. – С. 39–42.

35. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Ю. Бабенко, Е.И. Красильникова, Н.П. Лихоносков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 72–80.

36. Влияние сахарного диабета 2–го типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, А.В. Безденежных [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2012. – № 11. – С. 33–41.

37. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек / Н.В. Блинова, Ю.В. Жернакова, М.О. Азимова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 5–15. doi:10.38109/2075–082X–2022–4–5–15

38. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез / А.И. Ершова, Д.О. Аль Раши, А.А. Иванова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 74–81. doi:10.15829/1560–4071–2019–5–74–81

39. Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет / Н.А. Ковалькова, А.Д. Худякова, Е.В. Каштанова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 19–24.

40. Гендерные особенности распространенности и клинических проявлений мультифокального атеросклероза / А.Н. Сумин, Е.В. Корок, Р.А. Гайфулин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 1. – С. 34–40.

41. Генетические факторы и ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / П.Е. Углова, Е.В. Королева, А.Л. Хохлов, М.В. Ильин. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 2. – С. 8–9. doi:10.37489/2588–0527–2020–2–8–9

42. Гипотиреоз и его роль в развитии нарушений углеводного и жирового обмена (обзор литературы) / И.М. Магомедова, К.Г. Камалов, М.Г. Атаев, А.Ч. Арсланбекова. – Текст (визуальный): непосредственный // Экологическая медицина. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 9–15. doi:10.34662/EM.2019.2.1.9–15

43. Гипотиреоз и сердечно–сосудистые заболевания / З.Н. Бланкова, Ф.Т. Агеев, Е.М. Середенина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Русский медицинский журнал – 2014. – № 13. – С. 980–986.

44. Гипотиреоз и сердечно–сосудистые заболевания: факторы, механизмы и дальнейшие перспективы / Э.К. Шарма, Р. Арья, Р. Мехта [и др.]. – Текст

(визуальный): непосредственный // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 63–73.

45. Гипотиреоз. Клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. – 2019. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/gipotireoz.proekt.klin_rek_3.pdf. Ссылка активна на 22 ноября 2020.

46. Дедов, И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва: МИА, 2011. – С. 355–360. – Текст (визуальный): непосредственный.

47. Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова. – Текст (визуальный): непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 6–13.

48. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва: МИА, 2006. – 344 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

49. Дедов, И.И. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва: МИА, 2016. – 576 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

50. Джулай, Г.С. Экспериментальная посттиреоидэктомическая жировая болезнь печени у крыс / Г.С. Джулай, С.В. Щелоченков, М.Б. Петрова. – Текст (визуальный): непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 126, № 2. – С. 35–39.

51. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 77, № 1. – С. 3–11. doi:10.19163/1994–9480–2021–1(77)–3–11

52. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский, Т.Е. Дикова. –

Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 40–44. doi:10.14341/2072–0351–5944

53. Динамика лабораторных показателей атерогенеза у больных субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином / А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, Б.Г. Лукичев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 82–85.

54. Дислипидемия при субклинической гипофункции щитовидной железы и эффективность её коррекции заместительной терапией L–тироксина / А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, А.А. Феськова, Е.С. Дробышева. – Текст (визуальный): непосредственный // Молодой ученый. – 2014. – Т. 76, № 17. – С. 138–141.

55. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О.М. Драпкина, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 65–69.

56. Дробышева, Е.С. Особенности тиреоидного статуса у больных сахарным диабетом в зависимости от возраста и пола / Е.С. Дробышева, А.В. Будневский, Е.С. Овсянников. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 5–2. – С. 17.

57. Дубинина, И.И. Оценка качества жизни и корреляции углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, Т.В. Карапыш. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2011. – Т. 19, № 4. – С. 99–103. doi:10.17816/PAVLOVJ2011499–103

58. Журавлева, Л.В. Ультразвуковые методы диагностики абдоминального ожирения / Л.В. Журавлева, А.А. Янкевич. – Текст (визуальный) непосредственный // Украинский терапевтический журнал. – 2011. – № 3. – С.119–121.

59. Зависимость нарушения фильтрационной функции почек и тиреоидного статуса у больных артериальной гипертензией / С.Н. Лагутина, П.А. Чижков, А.А. Феськова, А.Я. Кравченко. – Текст (визуальный): непосредственный // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 85–86.

60. Захаренко, Р.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Р.В. Захаренко. – Текст (визуальный): непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 18–22.

61. Захарова С.М. Ожирение и гипотиреоз / С.М. Захарова, Л.В. Савельева, М.И. Фадеева. – Текст (визуальный): непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 2. – С. 54–58.

62. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гасанов, Ш.З. Загидуллин. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54–60.

63. Ингибиторы ДПП-4: от сахароснижающего эффекта до нефропротекции / В.К. Байрашева, А.Ю. Бабенко, С.Г. Чефу [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2015. – № 11. – С. 23–26.

64. Индекс полиморбидности как критерий для определения прогноза заболевания у пожилых пациентов / Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, О.В. Дашкевич [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27, № 7–8. – С. 29–34. doi:10.26347/1607–2499202107–08029–034.

65. Исакова, Д.Н. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты проспективного наблюдения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Д.Н. Исакова. – Тюмень, 2014. – 25 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

66. Исследование эндотелиального фактора роста сосудов, маркеров воспаления и жесткости сосудов при хронической болезни почек / И.Т.

Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая нефрология. – 2020. – № 2. – С. 43–51. doi:10.18565/nephrology.2020.2.43–51

67. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом / Е.С. Мазур, Д.В. Килейников, Ю.А. Орлов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1. – Р. 58–61.

68. Калинин, А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / А.В. Калинин, Г.М. Такмулина. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – № 2. – С. 83–87.

69. Карась, А.С. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органые аспекты (обзор литературы) / А.С. Карась, А.Г. Обрезан. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Санкт–Петербургского университета. – 2009. – № 4. – С. 28–35.

70. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, С.А. Савельева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 90–96.

71. Касаткина, С.Г. Влияние заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных сахарным диабетом 2-го типа на маркеры риска развития сердечно–сосудистых осложнений / С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2012. – № 11. – С. 47–50.

72. Качество жизни больных на различных стадиях хронической болезни почек / И.А. Васильева, В.А. Добронравов, И.Ю. Панина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 60–65.

73. Качество жизни у пациентов, страдающих хронической болезнью почек / М.К. Гулов, С.М. Абдуллоев, Х.К. Рофиев. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико–биологический вестник им. академика

И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 4. – С. 493–499.
doi:10.23888/PAVLOVJ2018264493–499

74. Килейников, Д.В. Динамика артериального давления и показателей дистального кровотока у больных первичным гипотиреозом с сопутствующей артериальной гипертонией при компенсации тиреоидного статуса / Д.В. Килейников, Ю.А. Орлов. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 20–22.

75. Климонтов, В.В. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете / В.В. Климонтов, А.И. Корбут. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 10. – С. 94–98.

76. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 24–33.

77. Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Н.А. Первышин, Е.А. Лебедева, С.В. Булгакова, Р.А. Галкин – Текст: непосредственный // Focus Эндокринология. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 30–35. doi: 10.15829/2713–0177–2023–21

78. Колегова, И.И. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов–мишеней у больных кардиоренальным синдромом / И.И. Колегова, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 153, № 1. – С. 21–26.

79. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. – Т. 8, № 1. – С. 5–66. doi:10.15829/1728–8800–2019–1–5–66

80. Коморбидность сахарного диабета 2-го типа и ее виды / М.М. Турсунов, С.Э. Джумабаева, Р.Ш. Сайфутдинова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Молодой ученый. – 2016. – Т. 114, № 10. – С. 540–542.

81. Коненков, В.И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В.И. Коненков, В.В. Климонтов. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 17–27.

82. Корбут, А.И. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты / А.И. Корбут, В.В. Климонтов. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 53–63.

83. Корбут, А.И. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете / А.И. Корбут, В.В. Климонтов. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 75–84.

84. Котляров, С.Н. Проблема коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и периферического атеросклероза / С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 342–346. doi:10.14300/mnnc.2022.17083

85. Куликов, В.А. Фремингемское исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза / В.А. Куликов. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 16–24.

86. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия / М.А. Коваренко, Л.А. Руюткина, М.С. Петрищева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 59–74.

87. Лептин и полиморфизм гена его рецептора как мишень для фармакотерапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких / Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина, Е.В. Макарова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – № 7. – С. 88–94. doi: 10.21518/2079–701X–2021–7–88–94

88. Маркова, Т.Н. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на терапии гемодиализом

/ Т.Н. Маркова, В.О. Яворская. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, №4. – С. 388–394. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12920>

89. Мартынов, С.А. Анемия при диабетическом поражении почек: эпидемиология, гормонально-метаболические аспекты и роль в ремоделировании миокарда: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.02 / С.А. Мартынов. – Москва, 2017. – 289 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

90. Мартынюк, Т.В. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан / Т.В. Мартынюк, Н.Е. Чазова. – Текст (визуальный): непосредственный // Системные гипертензии. – 2008. – № 4. – С. 3–6.

91. Мельник, А.А. Дисфункция щитовидной железы и заболевания почек / А.А. Мельник. – Текст (визуальный): непосредственный // Почки. – 2019. – Т. 8, № 1. – Р. 68–78.

92. Мельник, А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение / А.А. Мельник. – Текст (визуальный): непосредственный // Почки. – 2017. – № 6. – С. 2–14.

93. Механизм влияния тиреоидных гормонов на обмен холестерина / Е.П. Попова, А.А. Тиньков, А.А. Якубовская, А.А. Никоноров – Текст (визуальный): непосредственный // Врач. – 2017. – № 5. – Р. 66–69.

94. Минеев, В.Н. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, В.И. Трофимов. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 4. – С. 4–10.

95. Миронова, С.В. Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от цистатин-С обусловленной скорости клубочковой фильтрации / С.В. Миронова, Е.А. Полянская, М.В. Суровцева. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 153, № 1. – С. 14–20. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-14-20

96. Моргунов, Л.Ю. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности / Л.Ю. Моргунов. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2020. – № 7. – С. 42–49. doi:10.21518/2079–701X–2020–7–42–49

97. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями / М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 2. – С. 216–253. doi:10.26442/00403660.2022.02.201363

98. Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом 1–го типа. / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.П. Надеев, Н.П. Бгатова. – Текст (визуальный): непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 3–8.

99. Неалкогольная жировая болезнь печени – новый фактор риска развития хронической болезни почек / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, А.А. Ермоленко [и др.]. – Текст: визуальный (непосредственный) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 66, № 2. – С. 125–130.

100. Николаева, А.В. Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения / А.В. Николаева, Л.Т. Пименов, М.В. Дударев. – Текст (визуальный): непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – Т. 3, № 36. – С. 37–44. doi:10.34687/2219–8202.JAD.2019.03.0005

101. Никулина, Н.Н. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сердечной недостаточностью: хронология успеха / Н.Н. Никулина. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико–биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 411–421. doi:10.17816/PAVLOVJ109598

102. Орлова, М.М. Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом (обзор) / М.М. Орлова, Т.И. Родионова. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 112–114.

103. Осипова, А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы / А.А. Осипова. – Текст (визуальный): непосредственный // Окружающая среда и энергетика. – 2019. – № 2. – С. 55–82. doi:10.5281/zenodo.3328788

104. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва: МИА, 2017. – 744 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

105. Оспанова, Т.С. Изменение показателей качества жизни больных на разных стадиях хронической болезни почек при сахарном диабете / Т.С. Оспанова, Н.В. Заозерская. – Текст (визуальный): непосредственный // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 168, № 25. – С. 60–65.

106. Патогенетические механизмы лептинорезистентности / Г.А. Чумакова, А.В. Отт, Н.Г. Веселовская [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 120, № 4. – С. 107–110. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-107-110

107. Пахомя, Н.С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, А.В. Шаханов. – Текст (визуальный): непосредственный // Земский врач. – 2014. – Т. 24, № 3–4. – С. 21–24.

108. Перспективы нефропротекции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина / В.К. Байрашева, А.Ю. Бабенко, А.А. Байрамов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский Совет. – 2017. – № 3. – С. 8–16.

109. Петров, В.С. Качество жизни у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С. Петров. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2018. – № 16. – С. 130–134. doi:10.21518/2079-701X-2018-16-130-134.

110. Петунина, Н.А. Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов / Н.А. Петунина. – Текст (визуальный):

непосредственный // Проблемы Эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 36–42. doi:10.14341/probl200854336–42

111. Петунина, Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Н.А. Петунина. – Текст (визуальный): непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 28. – С. 1927–1932.

112. Петунина, Н.А. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н.А. Петунина, Н.Э. Альтшулер. – Текст (визуальный): непосредственный // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 27–31.

113. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Р.Е. Калинин, С.В. Грязнов, А.А. Никифоров [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени акад. И.П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 97–102.

114. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.

115. «Порочный круг» тиреоидного метаболизма при хронической болезни почек / А.Р. Волкова, И.М. Абрамова, Г.Г. Алламова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 76–82. doi:10.36485/1561–6274–2021–25–1–76–82

116. Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 6. – С. 428–433. doi:10.20514/2226–6704–2019–9–6–428–433

117. Прогностическое значение содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена / К.К. Холматова, И.В. Дворяшина, И.А. Фомкина, Т.В. Супрядкина. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 90–95. doi:10.14341/DM2014390–95

118. Развитие эндотелиальной дисфункции при экспериментальной гиперлипидемии / Е.П. Турмова, П.А. Лукьянов, А.А. Григорюк [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 97–100.

119. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации / О.В. Маслова, Ю.И. Сунцов, М.В. Шестакова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая нефрология. – 2010. – № 3. – С. 40–45.

120. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап, Л.С. Барбараш. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 66–71.

121. Распространенность и факторы риска атеросклеротического поражения экстракоронарных артерий у больных сахарным диабетом с подтвержденным коронароангиосклерозом / С.А. Грачева, М.С. Бирагова, А.М. Глазунова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2014. – № 2. – С. 18–25.

122. Резник, Е.В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение / Е.В. Резник, И.Г. Никитин. – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 93–106.

123. Резник, Е.В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Е.В.

Резник, И.Г. Никитин. – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 5–22.

124. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 / А.В. Железнякова, Н.О. Лебедева, О.К. Викулова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 23–30.

125. Роль ожирения в формировании сердечно–сосудистой патологии / Т.Н. Василькова, Т.Б. Баклаева, С.И. Матаев, Ю.А. Рыбина. – Текст (визуальный): непосредственный // Практическая медицина. – 2013. – Т. 76, № 7. – С. 117–122.

126. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э.Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47–55. doi:10.14341/probl12212

127. Руюткина, Л.А. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром: основания для медикаментозного вмешательства / Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин. – Текст (визуальный): непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 41–47.

128. Рыкало, Н.А. Возрастные особенности изменения концентрации лептина при гипотиреозе / Н.А. Рыкало, Т.В. Шевчук, Н.А. Шевчук. – Текст: визуальный, непосредственный // West Kazakhstan Medical Journal. – 2021. – Т. 63, № 4. – С. 232–235. doi:10.24412/2707–6180–2021–463–232–235

129. Сазонова, Е.Г. Тиреоидная функция при сахарном диабете, осложненном хронической болезнью почек / Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт. – Текст (визуальный): непосредственный // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – Т. 50, № 2. – С. 62–67.

130. Самитин, В.В. Факторы сердечно–сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия при субклиническом гипотиреозе / В.В. Самитин, Т.И. Родионова. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – № 1. – С. 26–29.

131. Сахарный диабет 2 типа. Комбинированная терапия на старте заболевания / Ф. Индовина, Р. Falcetta, S. Del Prato [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 386–394.

132. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123. doi:10.14341/DM13035

133. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек–Мартынова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 81–88.

134. Сахарный диабет с поражением почек. Клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. – 2016. – 46 с. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr89_saharnyy_diabet_s_porazheniem_pochek.pdf. Ссылка активна на 23 ноября 2020

135. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва: МИА, 2011. – 197 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

136. Северина, А.С. Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете / А.С. Северина, М.В. Шестакова. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2004. – № 4. – С. 38–42.

137. Северина, А.С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом / А.С. Северина, М.В. Шестакова. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2004. – № 1. – С. 62–67.

138. Седашкина, О.А. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / О.А. Седашкина, Г.А. Маковецкая, Д.В. Печкуров. – Текст (визуальный): непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – Т. 92, № 7. – С. 72–77.

139. Селиванова, Г.Б. Артериальная гипертензия при гипотиреозе: характер степени тяжести и состояния ренин–альдостероновой системы / Г.Б. Селиванова, П.Х. Джанашия. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2004. – Т. 47, № 3. – С.14–20.

140. Селиванова, Г.Б. Вопросы оптимизации лечения артериальной гипертензии при гипотиреозе: роль и место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента / Г.Б. Селиванова. – Текст (визуальный): непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 3. – С. 270–274.

141. Симптомы депрессии и тревоги у больных сахарным диабетом 2 типа и цереброваскулярной болезнью / И.И. Дубинина, В.А. Жаднов, С.В. Янкина, А.В. Соловьева. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 59–62.

142. Сложные нарушения ритма и проводимости сердца у пациентки с гипотиреозом (клиническое наблюдение) / Л.К. Козлова, Г.Б. Кучма, Б.Т. Турмухамбетова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 38, № 6. – С. 462–468.

143. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией / Т.А. Павленко, Н.Б. Чеснокова, Н.Г. Давыдова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2013. – № 4. – С. 20–23.

144. Соловьева, А.В. Диагностическая значимость определения толщины подкожного и интраабдоминального жира у больных с ишемической болезнью сердца / А.В. Соловьева, В.В. Пронкина, Д.Р. Ракита. – Текст: визуальный, непосредственный // Медицинский альманах. – 2012. – № 4. – С. 137–139.

145. Состояние сердечно–сосудистой системы при гипотиреозе / А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 7. – С. 497–503. doi:10.18821/0023–2149–2016–94–7–497–503

146. Стеноз почечных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа: клинические признаки, диагностика, прогностическая значимость / М.Ш.

Шамхалова, И.И. Клефтортова, М.В. Шестакова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2010. – № 6. – С. 15–21.

147. Сывороточная концентрация цистатина С и мочевой кислоты у пациентов с хронической болезнью почек и гипертрофией левого желудочка сердца / Т.Е. Руденко, М.П. Васильева, И.М. Кутырина, Н.И. Соломахина. – Текст (визуальный): непосредственный // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 68–75.

148. Терещенко, И.В. Сравнительный анализ изменения структуры патологии щитовидной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа в Пермском регионе через 10 лет / И.В. Терещенко, А.А. Суслина. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 15–19.

149. Трухан, Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности / Д.И. Трухан, Д.С. Иванова. – Текст (визуальный): непосредственный // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 68–74.

150. Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи / Т.И. Кулагина, Н.В. Корякова, О.А. Родионова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 2. – С. 186–194. doi:10.18786/2072–0505–2019–47–012

151. Уровень эндотелина-1 и аутоантител к нему при аутоиммунных тиреопатиях / Н.Н. Цыбиков, А.А. Зуева, Е.Б. Жигжитова, Е.В. Пруткина. – Текст (визуальный) непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – Т. 109, № 4. – С. 153–155.

152. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза / В.В. Фадеев. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 9–19.

153. Федорова, Е.Ю. Ожирение и почки: механизмы повреждения почек при ожирении / Е.Ю. Федорова, Е.А. Краснова, М.В. Шестакова. – Текст

(визуальный): непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 22–28.

154. Феськова, А.А. Значение субклинического гипотиреоза в патогенезе заболеваний сердечно–сосудистой системы (обзор литературы) / А.А. Феськова, Е.С. Дробышева. – Текст (визуальный): непосредственный // Молодой учёный. – 2014. – Т. 76, № 17. – С. 207–210.

155. Феськова, А.А. Особенности клинической картины, инструментальных показателей и качество жизни больных субклиническим гипотиреозом и патологией сердечно–сосудистой системы / А.А. Феськова, М.Ю. Каверзина. – Текст (визуальный): непосредственный // Молодой учёный. – 2014. – Т. 76, № 17. – С. 210–213.

156. Функциональное состояние щитовидной железы, курение и кардиоваскулярный риск у больных ишемической болезнью сердца / А.Р. Волкова, Е.И. Красильникова, О.А. Беркович [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2010. – Т. 17, № 2. – Р. 17–21.

157. Хроническая болезнь почек и неалкогольная жировая болезнь печени — новые патогенетические взаимосвязи / Я.А. Краснер, М.Ф. Осипенко, С.И. Холин, Н.В. Литвинова. – Текст: визуальный (непосредственный) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 212, № 4. – С. 140–144. doi: 10.31146/1682–8658–ecg–212–4–140–144

158. Цистатин С – биомаркер ремоделирования левого желудочка сердца у больных хронической болезнью почек / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.П. Васильева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 201–208.

159. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Климонтов, Н.В. Еременко, Н.Е. Мякина, О.Н. Фазуллина. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 87–93.

160. Цыбиков, Н.Н. Уровень эндотелина-1, нейронспецифической енолазы и аутоантител к ним при диабетической ретинопатии / Н.Н. Цыбиков, О.Л. Шовдра, Е.В. Пруткина. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 4. – С. 14–16.

161. Шатинская-Мыщик, И.С. Влияние заместительной гормональной терапии тиреоидными гормонами на диастолическую функцию левого желудочка у больных с субклиническим гипотиреозом / И.С. Шатинская–Мыщик. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 4. – С. 69–81.

162. Шестакова, М.В. Механизмы развития сосудистых осложнений сахарного диабета / М.В. Шестакова. – Текст (визуальный): непосредственный // Осложнения сахарного диабета / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва: МИА, 2017. – С. 72–114.

163. Шестакова, М.В. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в РФ / М.В. Шестакова, В.А. Качко. – Текст (визуальный): непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 3–10.

164. Шестакова, М.В. Коррекция анемии у больных диабетической нефропатией: целевой уровень гемоглобина и сердечно-сосудистые осложнения / М.В. Шестакова, С.А. Мартынов. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая нефрология. – 2010. – № 5. – С. 29–33.

165. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение / М.В. Шестакова. – Текст (визуальный): непосредственный. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 1. – С. 45–49.

166. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке / М.В. Шестакова. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 6. – С. 84–88. doi:10.17116/terarkh201688684-88

167. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский. – Текст (визуальный): непосредственный // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29, № 1, С. 7–12.

168. Шустов, С.Б. Особенности суточного распределения нарушений ритма у больных с эндокринными кардиомиопатиями / С.Б. Шустов В.П. Кицышин. – Текст (визуальный): непосредственный // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 3. – С. 49–51.

169. Щелоченков, С.В. Первичный (послеоперационный) гипотиреоз и формирование неалкогольной жировой болезни печени у женщин / С.В. Щелоченков, Г.С. Джулай. – Текст (визуальный): непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 36. – С. 38–44. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-36-38-44

170. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204–221. doi:10.14341/DM12759

171. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) / М.Ш. Шамхалова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 160–169. doi:10.14341/DM9687

172. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита / Е.Б. Кравец, Е.М. Идрисова, Д. Дамдиндорж, В.Н. Латыпова. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 45–50.

173. Юзвенко, Т.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа в сочетании с гипотиреозом / Т.Ю. Юзвенко. – Текст (визуальный):

непосредственный // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – Т. 72, № 8. – С. 73–77. doi:10.22141/2224–0721.8.72.2015.72341

174. A randomized pilot study of the effects of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes / R. Nishimura, T. Osonoi, Y. Bed [et al.]. – Text: visual // *Advances in Therapy*. – 2019. – Vol. 36, № 11. – P. 3096–3109. doi: 10.1007/s12325–019–01097–z

175. A Study on the relationship between subclinical hypothyroidism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients / S.A. Khodeir, Y.M. Raouf, G. Farouk, W.A. Allam. – Text: visual // *Journal of American Science*. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 525–530.

176. Abdelnabi, A.M. Role of interleukin 6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy / A.M. Abdelnabi, A.M. Sadek. – Text: visual // *The Egyptian journal of internal medicine*. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 103–109. doi:10.4103/ejim.ejim_27_18

177. ACE gene polymorphism and serum ACE level with progression of nephropathy in type 2 diabetic patients / O.G. Shaker, M F. Ismail, E. Ashour [et al.]. – Text: visual // *Journal of advances in Chemistry*. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 2023–2032. doi:10.24297/jac.v9i3.1009

178. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance / G. Brenta, F.S. Celi, M. Pisarev [et al.]. – Text: visual // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19. – P. 665–669.

179. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset / T.M. Triolo, T.K. Armstrong, K. McFann [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. 1211–1213. doi: 10.2337/dc10–1756

180. Adipocytokine correlations with thyroid function and autoimmunity in euthyroid Sardinians / A.P. Delitala, M. Steri, E. Fiorillo [et al.]. – Text: visual // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 111. – P. 189–193. doi: 10.1016/j.cyto.2018.08.027

181. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes / M.W. Yeung, G.L. Wong, K.C.

Choi [et al.]. – Text: visual // *Journal of Hepatology*. – 2017. – № 6. – P. 3234–3236. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.020

182. Akbar, D.H. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics / D.H. Akbar, M.M. Ahmed, J. Al-Mughales. – Text: visual // *Acta Diabetologica*. – 2006. – Vol. 43. – P. 14–18. doi:10.1007/s00592-006-0204-8

183. Albai, O. Assessment of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic steatohepatitis / O. Albai, B. Timar, R. Timar. – Text: visual // *European Scientific Journal*. – 2013. – Vol. 9, № 12. – P. 99–111.

184. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance / C.E. Jackson, S.D. Solomon, H.C. Gerstein [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2009. – Vol. 9689, № 374. – P. 543–550.

185. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism / B. Zhu, Y. Li, W. Mei [et al.]. – Text: visual // *Vascular Pharmacology*. – 2019. – Vol. 115. – P. 55–63.

186. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats / J. Li, Z. Liu, H. Zhao [et al.]. – Text: visual // *Endocrine*. – 2019. – Vol. 65, № 2. – P. 338–347. doi:10.1007/s12020-019-01968-z

187. Alzamil, H. Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance / H. Alzamil. – Text: visual // *Journal of Obesity*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 5076858. doi:10.1155/2020/5076858

188. Anemia types in hypothyroid patients in a Coimbatore tertiary care hospital: a prospective observational study / P. Sasidharan, Y. Chidambaram, B. Kumar [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Regulations*. – 2023. – Vol. 57, № 1. – P. 114–120. doi:10.2478/enr-2023-0014

189. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in type 2 diabetic patients with nephropathy / M. Uddin, M. Azam, N. Chowdhury, S. Akhteruzzaman. – Text: visual // *Journal of Medical Sciences*. – 2007. – № 7. – P. 682–685.

190. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with myocardial infarction / A. Settin, R. Elbaz, A. Abbas [et al.]. – Text: visual // *Journal of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System*. – 2009. – № 10. – P. 96–100.
191. Antiangiogenic therapy for diabetic nephropathy / K. Tanabe, Y. Maeshima, Y. Sato, J. Wada. – Text: visual // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5724069. doi:10.1155/2017/5724069
192. Antiangiogenic therapy in diabetic nephropathy: a double–edged sword (Review) / Q.R. Tao, Y.M. Chu., L. Wei [et al.]. – Text: visual // *Molecular Medicine Reports*. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P. 260. doi:10.3892/mmr.2021.11899
193. Aronow, W.S. Treatment of lower extremity peripheral arterial disease / W.S. Aronow. – Text: visual // *International Heart and Vascular Disease Journal*. – 2015. – Vol. 3, № 5. – P. 3–14. doi:10.24412/2311–1623–2015–5–3–17
194. Arrhythmia and thyroid dysfunction / S. Marrakchi, F. Kanoun, S. Idriss [et al.]. – Text: visual // *Herz*. – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 101–109. doi:10.1007/s00059–014–4123–0
195. Arterial stiffness in thyroid and parathyroid disease: a review of clinical studies / A. Grillo, V. Barbato, R.M. Antonello [et al.]. – Text: visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 3146. doi: 10.3390/jcm11113146
196. Arterial wall stiffness and the risk of atherosclerosis in Egyptian patients with overt and subclinical hypothyroidism / S. Mousa, A. Hemeda, H. Ghorab [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Practice*. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 161–166. doi: 10.4158/EP–2019–0322
197. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus / G. Acar, A. Akcay, A. Sokmen [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 22. – P. 732–738.
198. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study / J. Escobedo, J.S. Rana, M.S. Lombardero [et al.]. –

Text: visual // Mayo Clinic proceedings. – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 41–46.
doi:10.4065/mcp.2009.0265

199. Association between circulating cystatin C and hyperuricemia: a cross-sectional study / Y. Guo, H. Huang, Y. Chen [et al.]. – Text: visual // Clinical Rheumatology. – 2022. – Vol. 41, № 7. – P. 2143–2151. doi:10.1007/s10067-022-06139-6

200. Association between hypothyroidism and chronic kidney disease observed among an adult population 55 years and older / C.W. Huang, B.H. Li, K. Reynolds [et al.]. – Text: visual // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 17. – P. e19569.

201. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / A. Mantovani, F. Nascimbeni, A. Lonardo [et al.]. – Text: visual // Thyroid. – 2018. – Vol. 28, № 10. – P. 1270–1284.

202. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Furukawa, S. Yamamoto, Y. Todo [et al.]. – Text: visual // Endocrine Journal. – 2014. – Vol. 61, № 10. – P. 1011–1018.

203. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes / B. Kim, C. Kim, C. Jung [et al.]. – Text: visual // Endocrine Journal. – 2012. – Vol. 12. – P. 1065–1070.

204. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study / A.M. Kanaya, F. Harris, S. Volpato [et al.]. – Text: visual // Archives of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 162, № 7. – P. 773–779.

205. Association of 18bp insertion/deletion polymorphism, at –2549 position of VEGF gene, with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients of North Indian population / D. Amle, R. Mir, A. Khaneja [et al.]. – Text: visual // Journal of diabetes and metabolic disorders. – 2015. – № 14. – P. 19. doi:10.1186/s40200-015-0144-3

206. Association of cystatin C with metabolic syndrome and its prognostic performance in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome with preserved

renal function / Q. Mao, N. Zhao, Y. Wang [et al.]. – Text: visual // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 8541402. doi:10.1155/2019/8541402

207. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and – 786T>C gene variants with diabetic nephropathy / I. Ezzidi, N. Mtiraoui, M.B. Mohamed [et al.]. – Text: visual // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 331–338.

208. Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome / S. Thomas, S. Suresh, M. Sudheesh, T. Vijayakumar. – Text: visual // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 155–160. doi: 10.1007/s12291-014-0423-7

209. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) / B. Astor, P. Muntner, A. Levin [et al.]. – Text: visual // *Archives of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 162. – P. 1401–1408.

210. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis / Z. Guo, M. Li, B. Han, X. Qi. – Text: visual // *Digestive and liver disease*. – 2018. – Vol. 50, № 11. – P. 1153–1162.

211. Association of the angiotensinogen M235T and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy / Z.J. Eroglu, S. Cetinkalp, M. Erdogan [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Complications*. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P.186–190.

212. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis / J.M. Dora, W.E. Machado, J. Rheinheimer [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 163, № 3. – P. 427–434.

213. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population / Q. He, C. Fan, M. Yu [et al.]. – Text: visual // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 10, № 8. – P. e75870.

214. Asvold, B.O. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study / B.O. Asvold, T. Bjoro, L.J. Vatten. – Text: visual // *European Journal of Endocrinology*. – 2011. – Vol. 164. – P. 101–105.

215. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community / C.J. Ostgren, J. Merlo, L. Rastam, U. Lindblad. – Text: visual // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2004. – Vol. 6, № 5. – P. 367–374.

216. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases / S.C. Dudley, N.E. Hoch, L.A. McCann [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1266–1273.

217. Autoimmune thyroid diseases in patients with diabetes mellitus / Z. Schroner, I. Lazurova, J. Petrovicova [et al.]. – Text: visual // *Bratislavske Lekarske Listy*. – 2008. – Vol. 109, № 3. – P. 125–129.

218. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families / M.J. Villano, A.K. Huber, D.A. Greenberg [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94, № 4. – P. 1458–1466. doi:10.1210/jc.2008–2193

219. Barton, M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy / M. Barton, M. Yanagisawa. – Text: visual // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2008. – Vol. 86. – P. 485–498.

220. Biondi, B. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders / B. Biondi, G.J. Kahaly, R.P. Robertson. – Text: visual // *Endocrine Reviews*. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 789–824. doi:10.1210/er.2018–00163

221. Bjorbaek, C. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery / C. Bjorbaek, B.B. Kahn. – Text: visual // *Recent Progress in Hormone Research*. – 2004. – Vol. 5. – P. 305–331.

222. Borooah, M. A study on relationship between severity of diabetic retinopathy and subclinical hypothyroidism / M. Borooah, S. Phukan. – Text: visual // *International journal of research in medical sciences*. – 2017. – Vol. 5, № 5. – P. 1818–1822.

223. Brenta, G. Case finding for hypothyroidism should include type 2 diabetes and metabolic syndrome patients: a Latin American Thyroid Society (Lats) position

statement / G. Brenta, A.S. Caballero, M.T. Nunes. – Text: visual // *Endocrine Practice*. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 101–105. doi:10.4158/EP2018–0317

224. Brenta, G. The association between obesity and the thyroid: is the “chicken or the egg” conundrum finally solved? – Text: visual // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 106, № 10. – P. e4281–e4283. doi:10.1210/clinem/dgab291

225. Brosius, F.C. Podocytes, signaling pathways, and vascular factors in diabetic kidney disease / F.C. Brosius, R.J. Coward. – Text: visual // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 304–310. doi:10.1053/j.ackd.2014.03.011

226. Burnier, M. Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. M. Burnier, A. Damianaki. – Text: visual // *Circulation Research*. – 2023. – Vol. 132, № 8. – P. 1050–1063. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321762

227. Byrne, C.D. NAFLD as a driver of chronic kidney disease / C.D. Byrne, G. Targher. – Text: visual // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 72, № 4. – P. 785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013

228. Can thyroxine halt the progression of peripheral arterial disease? / J.T. Powell, S.A. Wiseman, G. Carter [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 1989. – Vol. 3, № 1. – P. 85–87. doi:10.1016/s0950–821x(89)80113–6

229. Cao, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease / H. Cao. – Text: visual // *Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol. 220. – P. T47–T59.

230. Cardiorenal syndrome: clinical and echocardiographic aspects / P. Alprecht–Quiroz, B. Zuniga–Pineda, J.J. Lara–Teran [et al.]. – Text: visual // *Archivos de Cardiologia de Mexico*. – 2020. – Vol. 90, № 4. – P. 503–510. doi:10.24875/ACM.20000087

231. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A.A. House [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52, № 19. – P. 1527–1539.

232. Cardiorenal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment / S.S. Soni, C. Ronco, R. Pophale [et al.]. – Text: visual // *Seminars in Nephrology*. – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 49–56.

233. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / C.A. Herzog, R.W. Asinger, A.K. Berger [et al.]. – Text: visual // *Kidney International*. – 2011. – № 80. – P. 572–586.

234. Carotid intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis / N. Gao, W. Zhang, Y.Z. Zhang [et al.]. – Text: visual // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 227, № 1. – P. 18–25.

235. Carraro-Lacroix, L.R. Regulation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells / L.R. Carraro-Lacroix, G. Malnic, A.C. Girardi. – Text: visual // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2009. – Vol. 297, № 6. – P. 1647–1655.

236. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function / T. Nagasaki, M. Inaba, S. Yamada [et al.]. – Text: visual // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 61, № 8. – P. 482–487.

237. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales. – Text: visual // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8

238. Chistiakov, D.A. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis / D.A. Chistiakov. – Text: visual // *Journal of Autoimmune Diseases*. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 1–21. doi:10.1186/1740-2557-2-1

239. Chronic heart failure and comorbid renal dysfunction – a focus on type 2 cardiorenal syndrome / J. Preeti, M. Alexandre, I. Pupalan [et al.]. – Text: visual // *Current Cardiology Reviews*. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 186–194.

240. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction / N.D. Vaziri, J. Yuan, S. Nazertehrani [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Nephrology*. – 2013. – Vol. 38. – P. 99–103.

241. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure—impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis / C. Bruch, M. Rothenburge, M. Gotzman [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 118, № 3. – P. 375–380.

242. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / V. Jha, G. Garcia–Garcia, K. Iseki [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2013. – Vol. 9888, № 382. – P. 260–272.

243. Chronic kidney disease in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease / H.J. Anders, T.B. Huber, B. Isermann, M. Schiffer. – Text: visual // *Nature Reviews Nephrology*. – 2018. – Vol. 14, № 6. – P. 361–377. doi:10.1038/s41581–018–0001–y

244. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. / M. Afkarian, L.R. Zelnick, Y.N. Hall [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Medical Association*. – 2016. – Vol. 316, № 6. – P. 602–610.

245. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison’s disease in young adults with type 1 diabetes / K.S. Leong, M. Wallymahmed, J. Wilding, I. MacFarlane. – Text: visual // *Postgraduate Medical Journal*. – 1999. – Vol. 75, № 886. – P. 467–470.

246. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes / G. Penno, A.E. Solini, E. Bonora [et al.]. – Text: visual // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, № 9. – P. 1802–1809.

247. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D.L. Bhatt, K.A. Eagle, E.M. Ohman [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Medical Association*. – 2010. – Vol. 304, № 12. – P. 1350–1357. doi:10.1001/jama.2010.1322

248. Comparison of effects of anagliptin and alogliptin on serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients / A. Kurozumi, Y. Okada, T. Arao [et al.]. – Text: visual // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 360–365.

249. Comparison of nephronprotective effects of enalapril and GLP analogues (exenatide) in diabetic nephropathy / T. Cavusoglu, O. Erbas, T. Karadeniz [et al.]. – Text: visual // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. – 2014. – Vol. 122, № 6. – P. 327–333.

250. Connor, A. Renal impairment resulting from hypothyroidism / A. Connor, J.E. Taylor. – Text: visual // *NDT Plus*. – 2008. – Vol. 6, № 1. – P. 440–441.

251. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: (GENEDIAB) Study Group / M. Marre, X. Jeunemaitre, Y. Gallois [et al.]. – Text: visual // *Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol. 99. – P. 1585–1595.

252. Coppack, S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue / S.W. Coppack. – Text: visual // *Proceedings of The Nutrition Society*. – 2001. – Vol. 60, № 3. – P. 349–356.

253. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function / J.G. Den Hollander, R.W. Wulkan, M.J. Mantel, A. Berghout. – Text: visual // *Clinical Endocrinology*. – 2005. – Vol. 62. – P. 423–427.

254. Correlation between thyroid homeostasis and obesity in subclinical hypothyroidism: community-based cross-sectional research / Y. Zhou, S. Ke, K. Wu [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Endocrinology*. – 2021. – Vol. 29. – P. 6663553. doi:10.1155/2021/6663553

255. Cystatin C and asymptomatic coronary artery disease in patients with metabolic syndrome and normal glomerular filtration rate / X. Qing, W. Furong, L. Yunxia [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Diabetology*. – 2012. – Vol. 14, № 11. – P.108–116. doi:10.1186/1475–2840–11–108

256. Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased troponin T / F. Windhausen, A. Hirsch, J. Fischer [et al.]. – Text: visual // *Clinical Chemistry*. – 2009. – Vol. 55. – P. 1118–1125.

257. Cystatin C and inflammatory markers in the ambulatory elderly / M.G. Shlipak, R. Katz, M. Cushman [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 118, № 12. – P. 1416.e25–1416.e31. doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.060

258. Craps, J. Involvement of nitric oxide in iodine deficiency-induced microvascular remodeling in the thyroid gland: role of Nitric Oxide Synthase 3 and ryanodine receptors / J. Craps, C. Wilvers, V. Joris. – Text: visual // *Endocrinology*. – 2015. – Vol. 156, № 2. – P. 707–720. doi:10.1210/en.2014–1729

259. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease / J.S. Padberg, A. Wiesinger, G.S. di Marco [et al.]. – Text: visual // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 234. – P. 335–343.

260. Decrease in renal function associated with hypothyroidism / P. Stoyanov, J.A.M. Navarro, E.M. Herrero, M.J.G. Sanchez. – Text: visual // *Nephrology*. – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 378–380.

261. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study / T. Nagasaki, M. Inaba, S. Yamada [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 160, № 3. – P. 409–415.

262. Deicher, R. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease / R. Deicher, W. Horl. – Text: visual // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2003. – № 12. – P. 139–143.

263. Demitrost, L. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study / L. Demitrost, S. Ranabir. – Text: visual // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 16. – № 2. – P. 334–335.

264. Deshmukh, V. Thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome: a cross-sectional, epidemiological, pan-India study / V. Deshmukh, F. Farishta, M. Bhole. – Text: visual // *International Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 25. – P. 2930251. doi: 10.1155/2018/2930251

265. Despres, J.P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? / J.P. Despres. – Text: visual // *International Journal of Obesity*. – 2003. – Vol. 27. – P. 22–24.

266. Dharnidharka, V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens.

– Text: visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 221–226.

267. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function" / G. Pugliese, G. Penno, A. Natali [et al.]. – Text: visual // *Journal of Nephrology*. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 9–35.

268. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat) / C. Mega, E.T. de Lemos, H. Vala [et al.]. – Text: visual // *Experimental Diabetes Research*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–12.

269. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis / J.F. Roos, J. Doust, S.E. Tett, C.M. Kirkpatrick. – Text: visual // *Clinical Biochemistry*. – 2007. – Vol. 40, № 5–6. – P. 383–391.

270. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy / A. Lorenzo–Almoros, J. Tunon, M. Orejas [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 28. doi:10.1186/s12933-017-0506-x

271. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis / B. Kestenbaum, K.D. Rudser, C.A. Peralta [et al.]. – Text: visual // *Annals of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 148. – P. 501–508.

272. Different aspect of kidney function in well-controlled congenital hypothyroidism / A. Gheissari, M. Hashemipour, P. Khosravi, A. Atoosa. – Text: visual // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 193–198.

273. Differential effects of vildagliptin and glimepiride on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes mellitus assessed using continuous glucose monitoring / Y. He, G. Foteinos, S. Neelakantham [et al.]. – Text: visual // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 1111–1119.

274. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin / A. Capuano, L. Sportiello, M.I. Maiorino [et al.]. – Text: visual // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2013. – № 7. – P. 989–1001.

275. Dipeptidyl peptidase-IV expression and activity in human glomerular endothelial cells / L. Pala, E. Mannucci, A. Pezzatini [et al.]. – Text: visual // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2003. – Vol. 310, № 1. – P. 28–31.

276. Direct action of endothelin-1 on podocytes promotes diabetic glomerulosclerosis / O. Lenoir, M. Milon, A. Virsolvy [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2014. – Vol. 25. – P. 1050–1062.

277. Distiller, L.A. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy / L.A. Distiller, E.S. Polakow, B.I. Joffe. – Text: visual // *Diabetic Medicine*. – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 172–175.

278. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the Zucker obese rat / R. Nistala, J. Habibi, A. Aroor [et al.]. – Text: visual // *Obesity (Silver Spring)*. – 2014. – Vol. 22, № 10. – P. 2172–2179.

279. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy / H. Fujita, H. Taniyai, H. Murayama [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Journal*. – 2014. – Vol. 61, № 2. – P. 159–166.

280. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study / S. Del Prato, R. Camisasca, C. Wilson, P. Fleck // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2014. – Vol. 16, № 12. – P. 1239–1246.

281. Dutt, S. Association of serum ferritin, folate, vitamin B12 with thyroid hormone levels in patients with thyroid disorders / S. Dutt, P. Gupta, U. Singh. – Text: visual // *Journal of the Association of Physicians of India*. – 2023. – Vol. 71, № 1. – P. 1.

282. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism / F. Aghini-Lombardi, V. Di Bello, E. Talini [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Endocrinology*. – 2006. – Vol. 155, № 1. – P. 3–9.

283. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes / H. Li, J.W.C. Louey, K.W. Choy [et al.]. – Text: visual // *Molecular vision*. – 2008. – Vol. 14. – P. 1698–1704.

284. Effect of bariatric surgery on thyroid function in obese patients: a systematic review and meta-analysis / B. Guan, Y. Chen, J. Yang [et al.]. – Text: visual // *Obesity Surgery*. – 2017. – Vol. 27, № 12. – P. 3292–3305. doi: 10.1007/s11695-017-2965-2

285. Effect of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat) / L. Ferreira, E. Teixeira-de-Lemos, F. Pinto [et al.]. – Text: visual // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 592760.

286. Effect of subclinical hypothyroidism treatment on selected cardiovascular parameters / M. Kryszicki, E. Slusarczyk, B. Popowicz [et al.]. – Text: visual // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2014. – Vol. 217, № 37. – P. 17–23.

287. Effect of thyroxin treatment on carotid intima–media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta–analysis of clinical trials / M. Aziz, Y. Kandimalla, A. Machavarapu [et al.]. – Text: visual // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2017. – Vol. 24, № 7. – P. 643–659. doi:10.5551/jat.39917

288. Effects of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. / S. Kishimoto, Y. Kinoshita, T. Matsumoto [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 32, № 7. – P. 695–702. doi:10.1093/ajh/hpz065

289. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function / M. Yazici, S. Gorgulu, Y. Sertbas [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 95. – P. 135–143.

290. Effects of thyroxine replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and central hypothyroidism / D.L. Goede, P. Wiesli, M. Brandle [et al.]. – Text: visual // *Swiss Medical Weekly*. – 2009. – Vol. 139. – P. 339–344.

291. Effects of TNF- α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations / M.H. Porter, A. Cuthins, J.B. Fine [et al.]. – Text: visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2002. – Vol. 139. – P. 140–146.

292. Effects of TSH on the production of VEGF, angiogenesis, growth, invasion and metastasis in thyroid cancer cells / E.Y. Soh, H.B. Park, H.J. Kim, H.M. Kim. – Text: visual // *Korean Journal of Endocrine Surgery*. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 51–60.

293. Efficacy and safety of alogliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus / H. Takeda, N. Sasai, S. Ito [et al.]. – Text: visual // *Journal of Clinical Medicine Research*. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 651–663. doi: 10.14740/jocmr3953

294. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – a randomized, doubleblind, placebo–controlled trial / M. Haidinger, J. Werzowa, M. Hecking [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 115–123.

295. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients / M.J. Diekman, M.P. Harms, E. Endert [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol. 144. – P. 339–343.

296. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis / E.E. Turemen, B. Çetinarslan, T. Şahin [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Journal*. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 349–354.

297. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease / M.G. Colombo, U. Paradossi, M.G. Andreassi [et al.]. – Text: visual // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49, № 3. – P. 389–395.

298. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta–analysis / B.S. Dellamea, L.C. Pinto, C.B. Leitaó [et al.]. – Text: visual // *BMC Medical Genetics*. – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 2–13.

299. Endothelin-1 and endothelin a receptor immunoreactivity is increased in patients with diabetic nephropathy / C.M. Zanatta, F.V. Veronese, M.S. Loreto, L.H. Canani. – Text: visual // *Renal Failure*. – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 308–315.

300. Endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism and blood pressure reactivity / F.A. Treiber, P. Barbeau, G. Harshfield [et al.]. – Text: visual // Hypertension. – 2003. – № 42. – P. 494–499.

301. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus / C.M. Zanatta, D. Crispim, D.A. Sortica [et al.]. – Text: visual // Diabetology and Metabolic Syndrome. – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 103–110.

302. Eom, Y.S. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis / Y.S. Eom, J.R. Wilson, V.J. Bernet. – Text: visual // Diabetes & Metabolism Journal. – 2022. – Vol. 46, № 2. – P. 239–256. doi: 10.4093/dmj.2022.0013

303. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease / Y. Fazel, A.B. Koenig, M. Sayiner [et al.]. – Text: visual // Metabolism. – 2016. – Vol. 65. – P. 1017–1025. doi:10.1016/j.metabol.2016.01.012

304. ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary / A. Kramer, R. Boenink, V.S. Stel [et al.]. – Text: visual // Clin Kidney J. – 2020 – Vol. 14, № 1. – P. 107–123. doi:10.1093/ckj/sfaa271

305. Estimation of glomerular filtration rate from serum cystatin C and creatinine in patients with thyroid dysfunction / V. Cabarkapa, R. Mijovic, Z. Stosic [et al.]. – Text: visual // Journal of Medical Biochemistry. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 88–93.

306. Evaluation of hypothyroidism as a complication in type 2 diabetes mellitus / R.M. Swamy, K. Naveen, K. Srinivasa [et al.]. – Text: visual // Biomedical Research. – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 170–172.

307. Evaluation of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on renal function in patients with and without diabetic kidney disease / R. A. O'Neill, P. Gallagher, T. Douglas [et al.]. – Text: visual // BMC Nephrology. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 478. doi:10.1186/s12882-019-1650-1

308. Evaluation of the potential association between NOS gene polymorphisms (*iNOS-954C* and *eNOS G894T*) and psoriasis / X. Duan, Y. Cheng, L. Gao [et al.]. – Text: visual // Annals of Dermatology. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 110–112. doi:10.5021/ad.2016.28.1.110

309. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation / I.M. Colin, E. Nava, D. Toussaint [et al.]. – Text: visual // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136, № 12. – P. 5283–5290. doi:10.1210/endo.136.12.7588272

310. Factors influencing response to Aflibercept in diabetic macular oedema patients in a diverse North West London population: a real-world study / S.Y. Sim, A. Ghulakhszian, A. Minocha [et al.]. – Text: visual // *Clinical Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 20, № 15. – P. 2089–2097. doi:10.2147/OPHTH.S314614

311. Fan, W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease / W. Fan. – Text: visual // *Cardiovascular Endocrinology*. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 8–16. doi:10.1097/XCE.0000000000000116

312. Fang, Z.Y. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Z.Y. Fang, J.B. Prins, T.H. Marwick. – Text: visual // *Endocrine Reviews*. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 543–567. doi:10.1210/er.2003–0012

313. Fine, L. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia / L. Fine, D. Bandyopadhyay, J. Norman. – Text: visual // *Kidney International Supplements*. – 2000. – Vol. 75. – P. 22–28.

314. Fioretto, P. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. / P. Fioretto, A. Frascati. – Text: visual // *Diabetes Mellitus*. – 2018. – Vol. 21. – № 5. – P. 395–398. doi: 10.14341/DM9845

315. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotrohin (TSH) values / J. Lekakis, C. Paramichael, M. Alevizaki [et al.]. – Text: visual // *Thyroid*. – 1997. – Vol. 7, № 3. – P. 411–414.

316. Fox, C.S. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study / C.S. Fox. – Text: visual // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 90–95. doi:10.1016/j.tcm.2010.08.001

317. Friedman, J. 20 years of leptin: an overview / J. Friedman. – Text: visual // *Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol. 223. – P. T1–T8.

318. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity / J.R. Henegar, S.A. Bigler, L.K. Henegar [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2001. – № 12. – P. 1211–1217.

319. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study / S. Arnolds, S. Dellweg, J. Clair [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 7. – P. 1509–1515.

320. Garbuzenko, D.V. Pathophysiological mechanisms of cardiovascular disorders in non-alcoholic fatty liver disease / D.V. Garbuzenko. – Text: visual // *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 194–203. doi: 10.22037/ghfbb.v15i3.2549

321. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. – Text: visual // *Lancet*. – 2020. – Vol. 10225, № 395. – P. 709–733. doi:10.1016/S0140–6736(20)30045–3

322. Genetic polymorphisms of the rennin angiotensin system and angiographic extent and severity coronary artery disease: the Corgene study / X. Jeunemaitre, F. Ledru, S. Battaglia [et al.]. – Text: visual // *Human Genetics*. – 1997. – Vol. 99. – P. 66–73.

323. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis / N.R. Hill, S.T. Fatoba, J.L. Oke [et al.]. – Text: visual // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765

324. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations / A.D. Rule, E.J. Bergstralh, J.M. Slezak [et al.]. – Text: visual // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 69, № 2. – P. 399–405.

325. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidase / H. Hendaro, T. Inoguchi, Y. Maeda [et al.]. – Text: visual // *Metabolism*. – 2012. – Vol. 61, № 10. – P. 1422–1434.

326. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes / R. Kodera, K. Shikata, H.U. Kataoka [et al.]. – Text: visual // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 965–978.

327. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression / A. Ojima, Y. Ishibashi, T. Matsui [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Pathology*. – 2013. – Vol. 182, № 1. – P. 132–141.

328. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats / S. Saito, Y. Teshima, A. Fukui [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Research*. – 2014. – Vol. 104. – P. 5–14.

329. Go, A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan. – Text: visual // *England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, № 13. – P. 1296–1305.

330. Greater efficacy and improved endothelial dysfunction in untreated type 2 diabetes with liraglutide versus sitagliptin / K. Suzuki, S. Tanaka, C. Aoki [et al.]. – Text: visual // *Dokkyo Journal of Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 211–220.

331. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians / American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. – Text: visual // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2012. – Vol. 60, № 10. – P. E1–E25. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x

332. Hattori, S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes / S. Hattori. – Text: visual // *Endocrine Journal*. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 69–73.

333. Hepatic expression and serum levels of syndecan 1 (CD138) in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Y. Yilmaz, F. Eren, Y. Colak [et al.]. – Text: visual // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47. – P. 1488–1493.

334. Hypothyroidism and adverse endpoints in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis / S. Zhang, G. Feng, F. Kang [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Endocrinology* (Lausanne). – 2020. – Vol. 10. – P. 889.
335. Hypothyroidism and the Heart / M. Udovcic, R.H. Pena, B. Patham [et al.]. – Text: visual // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 55–59.
336. Hypothyroidism and the risk of lower extremity arterial disease / M.A. Mazzeffi, H.M. Lin, B.C. Flynn [et al.]. – Text: visual // *Vascular Health and Risk Management*. – 2010. – № 6. – P. 957–962. doi:10.2147/VHRM.S13535
337. Identification of gene variants in NOS3, ET-1 and RAS that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects / S.A. Manea, A. Robciuc, C. Guja, C. Heltianu. – Text: visual // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2011. – Vol. 407, № 3. – P. 486–490.
338. Identification of specific angiotensin-converting enzyme variants and haplotypes that confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy / I. Ezzidi, N. Mtiraoui, M. Kacem [et al.]. – Text: visual // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2009. – Vol. 25, № 8. – P. 717–724.
339. Imamura, S. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients / S. Imamura, K. Hirai, A. Hirai. – Text: visual // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2013. – Vol. 231, № 1. – P. 57–61.
340. Imazu, M. Hypertension and insulin disorders / M. Imazu. – Text: visual // *Current Hypertension Reports*. – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 477–482.
341. Immunoreactive endothelin distribution in ocular tissue / U. Chakaravarthy, A.J. Douglas, J.R. Bailey [et al.]. – Text: visual // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 1994. – Vol. 35. – P. 2448–2454.
342. Impaired endothelial-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Virdis [et al.]. – Text: visual // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 88, – № 8. – P. 3731–3737.

343. Impairment of endothelium–dependent arterial dilatation in Hashimoto’s thyroiditis patients with euthyroidism / G. Xiang, Y. He, L. Zhao [et al.]. – Text: visual // *Clinical Endocrinology*. – 2006. – Vol. 64, № 6. – P. 698–702.

344. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment / R. Marchiori, L. Pereira, A. Naujorks [et al.]. – Text: visual // *BMC Endocrine Disorders*. – 2015. – Vol. 15, № 32. – P. 33–39. doi:10.1186/s12902–015–0032–3.

345. Incidence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease among patients with chronic kidney disease / J. Triozzi, P.A. Richardson, L. Parker Gregg, S.D. Navaneethan. – Text: visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2021. – Vol. 36, № 8. – P. 1546–1548. doi: 10.1093/ndt/gfab046.

346. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis / M. Iitaka, S. Miura, K. Yamanaka [et al.]. – Text: visual // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1998. – Vol. 83, № 11. – P. 3908–3912. doi:10.1210/jcem.83.11.5281

347. Incretin levels in patients with hypothyroidism and the evaluation of incretin levels alterations with treatment / S. Alemdar, N. Yilmaz, S. Ozdem, R. Sari. – Text: visual // *Asian Biomedicine*. – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 3–9.

348. Inflammation and Kidney Injury in Diabetic African American Men / L. Cao, A. Boston, O. Jegede [et al.]. – Text: visual // *Journal of Diabetes Research*. – 2019. – № 5. – P. 5359635. doi:10.1155/2019/5359635.

349. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? / A. Singhal, I.S. Farooqi, T.J. Cole [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 15. – P. 1919–1924.

350. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart / H. Otake, H. Suzuki, T. Honda, Y. Maruyama. – Text: visual // *International Heart Journal*. – 2009. – Vol. 50. – P. 627–641.

351. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients / S.H. Lee, S.A. Park, S.H. Ko [et al.]. – Text: visual // *Metabolism*. – 2010. – Vol. 59, № 2. – P. 241–246. doi:10.1016/j.metabol.2009.07.019

352. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults / J. Chen, P. Muntner, L. Hamm [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 469–477.

353. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people / C.L. Davis, G. Kapuku, H. Snieder [et al.]. – Text: visual // *American Journal of the Medical Sciences*. – 2002. – Vol. 324, № 2. – P. 72–75. doi: 10.1097/00000441–200208000–00005

354. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy / S. Stanicka, K. Vondra, T. Pelikanova [et al.]. – Text: visual // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2005. – Vol. 43. – P. 715–720.

355. Interleukin-6 contributes to the development of anemia in juvenile CKD / O. Akchurin, E. Patino, V. Dalal [et al.]. – Text: visual // *Kidney International Reports*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 470–483. doi:10.1016/j.ekir.2018.12.006

356. International Diabetes Federation: IDF Diabetes atlas. – 10th edition. – International Diabetes Federation, 2021. – URL: <https://diabetesatlas.org/data/en/> (date accessed: 15.02.2023). – Text: electronic.

357. Iodide inhibits Vascular Endothelial Growth Factor-A expression in cultured human thyroid follicles: a microarray search for effects of thyrotropin and iodide on angiogenesis factors / E. Yamada, K. Yamazaki, K. Takano [et al.]. – Text: visual // *Thyroid*. – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 545–554.

358. Ix, J.H. Mechanisms linking obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK / J.H. Ix, K. Sharma. – Text: visual // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 406–412. doi:10.1681/ASN.2009080820.

359. Jayanthi, R. Biochemical isthmus [nexus] between type 2 diabetes mellitus and thyroid status-an update / R. Jayanthi, A.R Srinivasan. – Text: visual // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 1173–1177. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.037

360. Jose, N. Study of endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease / N. Jose, P.K. Vasant, K.G. Kuliranka. – Text: visual // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. e20515. doi:10.7759/cureus.20515

361. Joffe, B.I. Diabetes mellitus and hypothyroidism: strange bedfellows or mutual companions? / B.I. Joffe, L.A. Distiller. – Text: visual // *World Journal of Diabetes*. – 2014. – № 5. – P. 901–904.

362. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms / A. Huber, F. Menconi, S. Corathers [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Reviews*. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 697–725.

363. Kadiyala, R. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies / R. Kadiyala, R. Peter, O.E. Okosieme. – Text: visual // *International Journal of Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 64, № 8. – P. 1130–1139.

364. Kalra, S. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus: screening strategies and implications for management / S. Kalra, S. Aggarwal, D. Khandelwal. – Text: visual // *Diabetes Therapy*. – 2019. – Vol. 10, № 6. – P. 2035–2044. doi:10.1007/s13300-019-00700-4

365. Kar, K. Variations of adipokines and insulin resistance in primary hypothyroidism / K. Kar, S. Sinha. – Text: visual // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. BC07–BC09. doi:10.7860/JCDR/2017/26666.10345

366. Kara, O. Influence of subclinical hypothyroidism on metabolic parameters in obese children and adolescents / O. Kara. – Text: visual // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 110–114. doi:10.3345/cep.2019.01536

367. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group / KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic

Kidney Disease. – Text: visual // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98, № 4S. – P. S1–S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019

368. Kidney disease and thyroid dysfunction: the chicken or egg problem / F. Echterdiek, M.B. Ranke, V. Schwenger [et al.]. – Text: visual // *Pediatric Nephrology*. – 2022. – Vol. 37, № 12. – P. 3031–3042. doi:10.1007/s00467-022-05640-z

369. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes / M. Cooper, V. Perkovic, J.B. McGill [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 441–449.

370. Kimmel, M. Influence of thyroid function on different kidney function tests / M. Kimmel, N. Braun, M.D. Alscher. – Text: visual // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 9–17.

371. Klein, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein, K. Ojamaa. – Text: visual // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344. – P. 501–509.

372. Kohan, D.E. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease / D.E. Kohan, M. Barton. – Text: visual // *Kidney International*. – 2014. – Vol. 86, № 5. – P. 896–904.

373. Kroncke, K.-D. The role of nitric oxide in autoimmune diseases / K.-D. Kroncke. – Text: visual // *Current Medicinal Chemistry – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents*. – 2004. – Vol. 3, № 3. – P. 223–238. doi:10.2174/1568014043355320

374. Leptin and renal disease / W. Gunter, C. Sheldon, D.C. Han [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2002. – Vol. 39. – P. 1–11.

375. Leptin promotes endothelial dysfunction in chronic kidney disease by modulating the MTA1-mediated WNT/ β -catenin pathway / B. Liu, J. Qiao, J. Hu [et al.]. – Text: visual // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2020. – Vol. 473, № 1–2. – P. 155–166. doi:10.1007/s11010-020-03816-5

376. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin / N. Sainz, J. Barrenetxe, M.J. Moreno-Aliaga, J.A. Martínez. – Text: visual // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64. – P. 35–46.

377. Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor- κ B pathway / S.J. Zhou, L. Bai, L. Lv [et al.]. – Text: visual // *Molecular Medicine Reports*. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 2587–2594.

378. Liver fibrosis by FibroScan independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes / R. Lombardi, L. Airaghi, G. Targher [et al.]. – Text: visual // *Liver International*. – 2020. – Vol. 40. – P. 347–354. doi:10.1111/liv.14274

379. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man / B. Hohenstein, B. Hausknecht, K. Boehmer [et al.]. – Text: visual // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 69, № 9. – P. 1654–1661.

380. Long-term effect of alogliptin on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: a 3.5-year observational study / K. Takebayashi, T. Suzuki, R. Naruse [et al.]. – Text: visual // *Journal of Clinical Medicine Research*. – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 802–808.

381. Low free triiodothyronine is associated with advanced fibrosis in patients at high risk for nonalcoholic steatohepatitis / P. Manka, L. Bechmann, J. Best [et al.]. – Text: visual // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2019. – Vol. 64, № 8. – P. 2351–2358.

382. Low glomerular filtration rate values are associated with higher TSH in an elderly population at high cardiovascular disease risk / G. Brenta, A. Nepote, A. Barreto. – Text: visual // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 16, № 14. – P. 1162626. doi: 10.3389/fendo.2023.1162626

383. Marcuccilli, M. NAFLD and Chronic Kidney Disease / M. Marcuccilli, M. Chonchol. – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 562. doi:10.3390/ijms17040562

384. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial / P.S. Garimella, A. K. Lee, M. A. C. Ambrosius [et al.]. – Text: visual // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 42. – P. 3486–3493. doi:10.1093/eurheartj/ehz392

385. Marshall, S.M. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus / S.M. Marshall. – Text: visual // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 267–272.

386. Mehaffey, E. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension / E. Mehaffey, D.S.A. Majid. – Text: visual // *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. – 2017. – Vol. 313, № 4. – P. F1005–F1008. doi:10.1152/ajprenal.00535.2016

387. Meta-analysis of cohort and case–control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation / R.R. Huxley, K.B. Filion, S. Konety [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 108. – P. 56–62.

388. Meta-analysis on the association between thyroid hormone disorders and arterial stiffness / S. Bernardi, A. Grillo, R.M. Antonello [et al.]. – Text: visual // *Journal of the Endocrine Society*. – 2022. – Vol. 6, № 4. – P. 1–11. doi:10.1210/jendso/bvac016

389. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy / Z.Y. Yu, L.S. Chen, L.C. Zhang, T.B. Zhou. – Text: visual // *Nephrology (Carlton)*. – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 480–487.

390. Metabolic syndrome and renal disease / A. Gluba, D.P. Mikhailidis, G. Lip [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 164, № 2. – P. 141–150.

391. Michalaki, M.A. Thyroid function in humans with morbid obesity / M.A. Michalaki, A.G. Vagenakis, A.S. Leonardou. – Text: visual // *Thyroid*. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 73–78. doi:10.1089/thy.2006.16.73

392. Mohammed Hussein, S.M. The Relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases / S.M. Mohammed Hussein, R.M. AbdElmageed. – Text: visual // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. e20697. doi:10.7759/cureus.20697

393. Monzani, F. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima–media thickness in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo–controlled

study / F. Monzani. – Text: visual // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 89, № 5. – P. 2099–2106. doi:10.1210/jc.2003–031669

394. Morshed, M. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals in the Bangladeshi population / M. Morshed, H. Khan, S. Akhteruzzaman. – Text: visual // *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. – 2002. – Vol. 35. – P. 251–254.

395. Musso, G. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader. – Text: visual // *Annual Review of Medicine*. – 2011. – Vol. 62. – P. 361–380.

396. Mya, M.M. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism / M.M. Mya, W.S. Aronow. – Text: visual // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2003. – Vol. 58, № 1. – P. 68–69. doi: 10.1093/gerona/58.1.m68

397. Napoli, R. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects / R. Napoli, V. Guardazole. – Text: visual // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. 250–254.

398. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A.S. Levey, J. Coresh, E. Balk [et al.]. – Text: visual // *Annals of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 139, № 2. – P. 137–147. doi:10.7326/0003–4819–139–2–200307150–00013

399. Natriuretic effect by exendin-4, but not the DPP-4 inhibitor alogliptin, is mediated via the GLP-1 receptor and preserved in obese type 2 diabetic mice / T. Rieg, M. Gerasimova, F. Murray [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. – 2012. – Vol. 303, № 7. – P. F963–F971.

400. Ndefo, U.A. Alogliptin: A new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus / U.A. Ndefo, O. Okoli, G. Erowele. – Text: visual // *American Journal of Health–System Pharmacy*. – 2014. – Vol. 71, № 2. – P. 103–109.

401. Nemtsova, V. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus

and subclinical hypothyroidism / V. Nemtsova, O. Bilovol, A. Shalimova. – Text: visual // *Arterial Hypertension*. – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 98–104.

402. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance / M. Yang, Z. Zhang, C. Wang [et al.]. – Text: visual // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 8. – P. 1959–1968.

403. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding / D. Kohno, M. Nakata, Y. Maejima [et al.]. – Text: visual // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 1295–1301.

404. Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs / O.M. Alfayez, M.S. Al Yami, M. Alshibani [et al.]. – Text: visual // *Primary Care Diabetes*. – 2019. – Vol. 13, № 3. – P. 204–211.

405. Nogueiras, R. Central nervous system regulation of energy metabolism: ghrelin versus leptin / R. Nogueiras, M.H. Tschop, J.M. Zigman. – Text: visual // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1126. – P. 14–19.

406. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect / R. Heda, M. Yazawa, M. Shi [et al.]. – Text: visual // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 17. – P. 1864–1882. doi:10.3748/wjg.v27.i17.1864

407. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated with increased risk of cardiovascular events in a prospective study / F. Baratta, D. Pastori, F. Angelico [et al.]. – Text: visual // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 18, № 10. – P. 2324–2331. doi:10.1016/j.cgh.2019.12.026

408. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular outcomes in subjects with prediabetes and diabetes: a prospective community-based cohort study / Q.R. Song, S.L. Liu, Y.G. Bi [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 26, № 9. – P. 889597. doi:10.3389/fcvm.2022.889597

409. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? / L.S. Bhatia, N.P. Curzen, P.C. Calder, C.D. Byrne. – Text: visual // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, № 10. – P. 1190–200. doi:10.1093/eurheartj/ehr453

410. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD) / C. Roderburg, S. Krieg, A. Krieg [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Medical Research*. – 2023. – Vol. 153, № 28. – P. 1–8. doi:10.1186/s40001-023-01114-6

411. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes / E. Porrini, P. Ruggenti, C.E. Mogensen [et al.]. – Text: visual // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 382–391.

412. Normoalbuminuric diabetic kidney disease / C. Chen, C. Wang, C. Hu [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Medicine*. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 310–318.

413. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function / M. Bastemir, F. Akin, E. Alkis, B. Kaptanoglu. – Text: visual // *Swiss Medical Weekly*. – 2007. – Vol. 137, № 29–30. – P. 431–434.

414. Obesity-related kidney disease: beyond hypertension and insulin-resistance / T. Arabi, A. Shafqat, B.N. Sabbah [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1095211. doi:10.3389/fendo.2022.1095211

415. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study / M. Zavattaro, M. Caputo, M.T. Sama [et al.]. – Text: visual // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 50, № 3. – P. 620–626. doi:10.1007/s12020-014-0519-0

416. Optimal levothyroxine dose to achieve euthyroidism in patients with primary hypothyroidism: analysis according to etiology / L.A. Ramírez Stieben, E. Pustilnik, R. Feldman [et al.]. – Text: visual // *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas de Cordoba*. – 2022. – Vol. 79, № 4. – P. 353–357. doi: 10.31053/1853.0605.v79.n4.35157

417. Pang, X. Suppression of rat thyrotroph and thyroid cell function by tumor necrosis factor- α / X. Pang, M. Yoshimura, J. Hershman. – Text: visual // *Thyroid*. – 1993. – № 3. – P. 325–330. doi:10.1089/thy.1993.3.325

418. Parkeyal, M.Y. Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease / M.Y. Parkeyal, S.M. Herrmann, A. Saad. – Text: visual // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 443–451. doi:10.2215/CJN.07290714.

419. Pathogenesis of hypothyroidism–induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? / A. Lonardo, S. Ballestri, A. Mantovani [et al.]. – Text: visual // Digestive and Liver Disease. – 2019. – Vol. 51, № 4. – P. 462–470. doi: 10.1016/j.dld.2018.12.014

420. Paydas, S. Different renal pathologies associated with hypothyroidism / S. Paydas, Y. Goktl. – Text: visual // Renal Failure. – 2002. – Vol. 24, № 5. – P. 595–600.

421. Penno, G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury / G. Penno, M. Garofolo, S. Del Prato. – Text: visual // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 361–373.

422. Perkins, B.A. Cystatin C and the risk of death / B.A. Perkins, R.G. Nelson, A.S. Krolewski. – Text: visual // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353, № 8. – P. 842–844.

423. Pichaiwong, W. The prevalence of normoalbuminuria and renal impairment in type 2 diabetes mellitus / W. Pichaiwong, W. Homsuwan, A. Leelahavanichkul. – Text: visual // Clinical Nephrology. – 2019. – Vol. 92, № 2. – P. 73–80.

424. Plasma endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus / R. Zeravica, B. Ilinicic, V. Cabarkapa [et al.]. – Text: visual // Medicinski pregled. – 2016. – № 5–6. – P. 140–145.

425. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis / R. Wolk, P. Berger, R.J. Lennon [et al.]. – Text: visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44. – P. 1819–1824.

426. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / H. Yoon, J. Song, S.H. Hong, J.Q. Kim. – Text: visual // Clinical Chemistry. – 2000. – Vol. 46, № 10. – P. 1626–1630.

427. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy / E.J. Weil, K.V. Lemley, C.C. Mason [et al.]. – Text: visual // Kidney International. – 2012. – Vol. 82, № 9. – P. 1010–1017. doi:10.1038/ki.2012.234

428. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes / D. Veron, C.A. Bertuccio, A. Marlier [et al.]. – Text: visual // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1227–1241. doi:10.1007/s00125–010–2034–z

429. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity / N. Naour, S. Fellahi, J. Renucci [et al.]. – Text: visual // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17, № 12. – P. 2121–2126.

430. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study / S.A. Chubba, V.A. Dawis, Z. Ihman, T.M. Dawis. – Text: visual // *Clinical Endocrinology*. – 2005. – Vol. 62, № 4. – P. 480–486.

431. Prevalence of thyroid disease in patients with type 2 diabetes / F. Jerkovich, D. Moncet, J.A. Remon [et al.]. – Text: visual // *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. – 2014. – Vol. 51, № 3. – P. 123–129.

432. Prevalence of thyroid disorders among patients with diabetes in rural South India / A. Yadav, G.A.M. Yadav, K.K. Narsingrao [et al.]. – Text: visual // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 885–889. doi:10.1016/j.dsx.2021.04.012

433. Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes – a multicenter cross-sectional observational study across China / Y. Zhu, F. Xu, J. Shen [et al.]. – Text: visual // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. e0216151. doi: 10.1371/journal.pone.0216151

434. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus / C.C. Palma, M. Pavesi, V.G. Nogueira [et al.]. – Text: visual // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 58. doi:10.1186/1758–5996–5–58

435. Prischl, F.C. Renal outcomes of antidiabetic treatment options for type 2 diabetes – a proposed MARE definition / F.C. Prischl, C. Wanner. – Text: visual // *Kidney International Reports*. – 2018. – Vol. 3, № 5. – P. 1030–1038.

436. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure / A. Frey, M. Kroiss, D. Berliner [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168, № 1. – P. 300–305.

437. Rahimi, Z. Concomitant presence of endothelial nitric oxide 894T and angiotensin II–converting enzyme D alleles are associated with diabetic nephropathy in a Kurdish population from Western Iran / Z. Rahimi, A. Vaisi-Raygani, A. Parsian. – Text: visual // *Nephrology (Carlton)*. – 2012. – Vol. 15, № 2. – P. 175–181.

438. Ramseyer, V.D. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure / V.D. Ramseyer, J.L. Garvin. – Text: visual // *American journal of physiology. Renal physiology*. – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. F1231–F1242. doi:10.1152/ajprenal.00557.2012

439. Real-world outcomes of two-year Conbercept therapy for diabetic macular edema / Y. Cheng, L. Yuan, M.W. Zhao, T. Qian. – Text: visual // *International Journal of Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 416–422. doi:10.18240/ijo.2021.03.14

440. Reduction in thyroid-stimulating hormone correlated with improved inflammation markers in Chinese patients with morbid obesity undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy / C. Zhu, J. Gao, F. Mei [et al.]. – Text: visual // *Obesity Surgery*. – 2019. – Vol. 29. – P. 3954–3965. doi:10.1007/s11695-019-04063-4

441. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes / R.M. Rizzo, M. Barbieri, R. Marfella, G. Paolisso. – Text: visual // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 10. – P. 2076–2082.

442. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement / S.K. Kim, S.H. Kim, K.S. Park [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Journal*. – 2009. – Vol. 56, № 6. – P. 753–758. doi:10.1507/endocrj.k09e-049

443. Regulation of thyroid hormones in the secretion of insulin and gastric inhibitory polypeptide in male rats / M.L. Doong, J.W. Wang, S.C. Chung [et al.]. – Text: visual // *Metabolism*. – 1997. – Vol. 46. – P. 154–158.

444. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study) / E.J. Kim, A. Lyass, N. Wang [et al.]. – Text: visual // *American Heart Journal*. – 2014. – Vol. 167, № 1. – P. 123-126. doi:10.1016/j.ahj.2013.10.012

445. Relationship between high serum cystatin C levels and the risk of gestational diabetes mellitus / W. Zhao, J. Pan, H. Li [et al.]. – Text: visual // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e0147277. doi:10.1371/journal.pone.0147277

446. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias / A. Stahn, F. Pistrosch, X. Ganz [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. – № 2. – P. 516–520. doi:10.2337/dc13-0600

447. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins / A. Zambon, S. Bertocco, N. Vitturi [et al.]. – Text: visual // *Biochemical Society Transactions*. – 2003. – Vol. 31. – P. 1070–1074.

448. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function / E.I. Ekinici, G. Jerums, A. Skene [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 11. – P. 3620–3626.

449. Renal structures in type 2 diabetic patients with elevated albumin excretion rate / R. Osterby, J. Tapia, G. Nyberg [et al.]. – Text: visual // *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 109, № 11. – P. 751–761.

450. Renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes affect the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients / N. Mtiraoui, I. Ezzidi, A. Turki [et al.]. – Text: visual // *Journal of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System*. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 572–580. doi:10.1177/1470320310396542

451. Report from the 1st Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group / O. Schnell, E. Standl, D. Catrinou [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Diabetology*. – 2016. – № 15. – P. 33. doi:10.1186/s12933-016-0357-x

452. Restoration of sinus rhythm following levothyroxine treatment in a case of primary hypothyroidism presenting with atrial fibrillation and pericardial effusion / R.

Jain, D. Biswas, K. Chaurasia [et al.]. – Text: visual // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 170–172. doi:10.4103/2230–8210.119561

453. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions / F. Pistrosch, X. Ganz, S.R. Bornstein [et al.]. – Text: visual // *Acta Diabetologica*. – 2015. – Vol. 52, № 5. – P. 889–895. doi:10.1007/s00592–015–0727–y

454. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study / D.N. Koye, D.J. Magliano, C.M. Reid [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2018. – Vol. 72, № 5. – P. 653–661.

455. Risk stratification of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in type 2 diabetes mellitus patients receiving insulin therapy: A population-based cohort study / S. Lee, K. Jeevaratnam, T. Liu [et al.]. – Text: visual // *Clinical Cardiology*. – 2021. – Vol. 44, № 11. – P. 1602–1612. doi:10.1002/clc.23728

456. Rodriguez-Araujo, G. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus / G. Rodriguez-Araujo, H. Nakagami. – Text: visual // *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 4–9. doi:10.1097/XCE.0000000000000141

457. Role for cysteine protease cathepsins in heart disease: focus on biology and mechanisms with clinical implication / X.W. Cheng, G.P. Shi, M. Kuzuya [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 12. – P. 1551–1562. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066712

458. Role of diabetes in heart rhythm disorders / B. Koektuerk, M. Aksoy, M. Horlitz [et al.]. – Text: visual // *World Journal of Diabetes*. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 45–49. doi:10.4239/wjd.v7.i3.4

459. Role of VEGF-A and LRG1 in abnormal angiogenesis associated with diabetic nephropathy / A. Zhang, H. Fang, J. Chen [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 31, № 11. – P. 1064. doi:10.3389/fphys.2020.01064

460. Saisho, Y. Alogliptin benzoate for management of type 2 diabetes / Y. Saisho. – Text: visual // *Vascular Health and Risk Management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 229–243.

461. Saxena, A.K. Renal risk of an emerging epidemic of obesity: the role of adipocyte-derived factors / A.K. Saxena, R. Chopra. – Text: visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2004. – Vol. 33. – P. 11–20.

462. Serum and plasma levels of Vascular Endothelial Growth Factors in relation to quality of glucose control, biomarkers of inflammation, and diabetic nephropathy / M. Hanefeld, D. Appelt, K. Engelmann [et al.]. – Text: visual // *Hormone and Metabolic Research*. – 2016. – Vol. 48, № 8. – P. 529–534. doi:10.1055/s-0042-106295

463. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function / J.J. Diez, A. Hernanz, S. Medina [et al.]. – Text: visual // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2002. – Vol. 57, № 4. – P. 515–521. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x

464. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus / K. Sahakyan, K.E. Lee, A. Shankar, R. Klein. – Text: visual // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54. – P. 1335–1340. doi: 10.1007/s00125-011-2096-6

465. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function / P. Wiesli, B. Schwegler, G.A. Spinas, C. Schmid. – Text: visual // *Clinica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 338, № 1–2. – P. 87–90.

466. Serum thyrotropin concentrations are not associated with the ankle-brachial index: results from three population-based studies / T. Ittermann, R. Lorbeer, D. Tiller [et al.]. – Text: visual // *European Thyroid Journal*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 101–107. doi:10.1159/000381309

467. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / A. Svare, T.I. Nilsen, T. Bjoro [et al.]. – Text: visual // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 74, № 6. – P. 769–775.

468. Serum cystatin C in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / A. Kottgen, E. Selvin, L.A. Stevens [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 385–394.

469. Sf-36 Health Survey Update / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – Text: visual // *The Spine Journal*. – 2000. – Vol. 25. – P. 3130–3139.

470. Shanmuganathan, R. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease / R. Shanmuganathan, R. Kumaresan, P. Giri. – Text: visual // *Journal of Postgraduate Medicine*. – 2015. – Vol. 61, № 4. – P. 230–234.

471. Shannon, R.P. Beyond glucose: cardiovascular effects of incretins and dipeptidyl peptidase-4 substrates / R.P. Shannon, F.S. Angeli. – Text: visual // *European Heart Journal Supplements*. – 2012. – № 14(B). – P. B14–B21. doi:10.1093/eurheartj/sus001

472. Shin, D.J. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2) / D.J. Shin, T.F. Osborne. – Text: visual // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278, № 36. – P. 34114–34118.

473. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Mori, Y. Okada, T. Arao, Y. Tanaka. – Text: visual // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 313–319.

474. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals / C. Marques, C. Mega, A. Gonçalves [et al.]. – Text: visual // *Mediators of Inflammation*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 538737. doi:10.1155/2014/538737

475. Smitka, K. Adipokines and adipose tissue / K. Smitka, D. Maresova. – Text: visual // *Prague Medical Report*. – 2015. – Vol. 116, № 2. – P. 87–111.

476. Sotak, S. Type 2 diabetes mellitus and thyroid disease: a two-sided analysis / S. Sotak, M. Felsoci, I. Lazurova. – Text: visual // *Bratislava Medical Journal*. – 2018. – Vol. 119, № 6. – P. 361–365. doi:10.4149/BLL_2018_067

477. Stabouli, S. Hypothyroidism and hypertension / S. Stabouli, S. Papakatsika, V. Kotsis. – Text: visual // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 1559–1565. doi: 10.1586/erc.10.141

478. Stamatouli, A. Hypothyroidism: cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement / A. Stamatouli, P. Bedoya, S. Yavuz. – Text: visual // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2020. – № 10. – P. 888. doi:10.3389/fendo.2019.00888

479. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism / E. Maratou, D.J. Hadjidakis, A. Kollias [et al.]. – Text: visual // European Journal of Endocrinology. – 2009. – Vol. 160, № 5. – P. 785–790. doi:10.1530/EJE-08-0797

480. Study of thyroid disorders among type 2 diabetic patients attending a Tertiary Care Hospital / N.Z. Khan, M.A. Muttalib, G.S. Sultana [et al.]. – Text: visual // Mymensingh Medical Journal. – 2017. – Vol. 26, № 4. – P. 874–878.

481. Study on subclinical hypothyroidism and its association with various inflammatory markers / G. Gupta, P. Sharma, P. Kumar, M. Itagappa. – Text: visual // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. BC04–06. doi:10.7860/JCDR/2015/14640.6806

482. Subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in Iranian patients with type 2 diabetes / N. Mansournia, S. Riyahi, S. Tofangchiha [et al.]. – Text: visual // Journal of Endocrinological Investigation. – 2017. – Vol. 40. – P. 289–295. doi:10.1007/s40618-016-0560-3

483. Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis / D. Kim, W. Kim, S.K. Joo [et al.]. – Text: visual // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 123–131. doi:10.1016/j.cgh.2017.08.014

484. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis / N. Rodondi, D. Aujesky, E. Vittinghoff [et al.]. – Text: visual // The American Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 119, № 7. – P. 541–551. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.028

485. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death / N. Rodondi, A.B. Newman, E. Vittinghoff [et al.]. – Text: visual // Archives of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 165, № 21. – P. 2460–2466. doi:10.1001/archinte.165.21.2460

486. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / C. Han, X. He, X. Xia [et al.]. – Text: visual // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0135233. doi:10.1371/journal.pone.0135233

487. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve / P.J. Owen, C. Rajiv, D. Vinereanu [et al.]. – Text: visual // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 6. – P. 2126–2132. doi:10.1210/jc.2005–2108

488. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction / G. Yang, Y. Wang, A. Ma, T. Wang. – Text: visual // BMC Cardiovascular Disorders. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 83. doi:10.1186/s12872–019–1055–x

489. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance / D.E. Kelley, F.L. Thaete, F. Troost [et al.]. – Text: visual // American Journal of Physiology. – 2000. – Vol. 278, № 5. – P. E941–E948. doi:10.1152/ajpendo.2000.278.5.E941

490. Sugerman, H.J. Effects of increased intraabdominal pressure in severe obesity / H.J. Sugerman. – Text: visual // Surgical Clinics of North America. – 2001. – Vol. 81, № 5. – P. 1063–1075. doi:10.1016/s0039–6109(05)70184–5

491. Suhail, N. Prevalence and association of thyroid dysfunction with anemia/body iron status among northern border Saudi population / N. Suhail, B.T. Abu Alsel, S. Batool. – Text: visual // International Journal of Medical Research & Health Sciences. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 1–7.

492. Sun, Z. NF- κ B activation and inhibition: a review / Z. Sun, R. Andersson. – Text: visual // Shock. – 2002. – Vol. 18. – P. 99–106.

493. Taglieri, N. Cystatin C and Cardiovascular Risk / N. Taglieri, W. Koenig, C. Kaski. – Text: visual // *Clinical Chemistry*. – 2009. – Vol. 55, № 11. – P. 1932–1943. doi:10.1373/clinchem.2009.128397

494. Talwalkar, P. Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study / P. Talwalkar, V. Deshmukh, M. Bhole. – Text: visual // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2019. – № 12. – P. 369–376. doi:10.2147/DMSO.S181470

495. Tani, S. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study / S. Tani, K. Nagao, A. Hirayama. – Text: visual // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2013. – Vol. 13, № 6. – P. 443–450. doi:10.1007/s40256-013-0043-2

496. Taylor, D.S. Epiregulin is a potent vascular smooth muscle cell-derived mitogen induced by angiotensin II, endothelin-1, and thrombin / D.S. Taylor, X. Cheng, J.E. Pawlowksi. – Text: visual // *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. – 1999. – Vol. 96. – P. 1633–1638. doi:10.1073/pnas.96.4.1633

497. The anti-thyroid drug methimazole induces neovascularization in the neonatal rat analogous to ROP / M. Mookadam, D.A. Leske, M.P. Fautsch [et al.]. – Text: visual // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2004. – Vol. 45. – P. 4145–4150. doi:10.1167/iovs.04-0675

498. The association between NAFLD and risk of chronic kidney disease: a cross-sectional study / Y. Cao, Y. Deng, J. Wang [et al.]. – Text: visual // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1–15. doi:10.1177/20406223211048649

499. The association of low-grade albuminuria with incident non-alcoholic fatty liver disease and non-invasive markers of liver fibrosis by glycaemia status / Z. Xin, S. Liu, J. Niu [et al.]. – Text: visual // *Liver International*. – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 101–109. doi:10.1111/liv.14649.

500. The clinical role of serum concentrations of selected cytokines: IL-1 β , TNF- α and IL-6 in diagnosis of autoimmune thyroid disease (AITD) in children / H. Mikos,

M. Mikos, B. Rabska-Pietrzak, M. Niedziela. – Text: visual // *Autoimmunity*. – 2014. – Vol. 47, № 7. – P. 466–472. doi:10.3109/08916934.2014.914175

501. The effect of ¹³¹I-induced hypothyroidism on the levels of nitric oxide (NO), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), total nitric oxide synthase (NOS) activity, and expression of NOS isoforms in rats / J. Zhou, G. Cheng, H. Pang [et al.]. – Text: visual // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 305–312. doi:10.17305/bjbms.2018.2350

502. The effects of dyslipidemia in subclinical hypothyroidism / A. Hussain, A.M. Elmahdawi, N.E. Elzeraidi [et al.]. – Text: visual // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. e6173. doi:10.7759/cureus.6173

503. The impact of bariatric surgery on thyroid function and medication use in patients with hypothyroidism / A. Zendel, Y. Abu-Ghanem, J. Dux [et al.]. – Text: visual // *Obesity Surgery*. – 2017. – Vol. 27, № 8. – P. 2000–2004. doi:10.1007/s11695-017-2616-7.

504. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease / M. von Hafe, J.S. Neves, C. Vale [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Connections*. – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. 76–90. doi:10.1530/EC-19-0096

505. The management correlation between metabolic index, cardiovascular health, and diabetes combined with cardiovascular disease / Y. Zhang, C. Liu, Y. Xu [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 27, № 13. – P. 1036146. doi:10.3389/fendo.2022.1036146

506. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes / L.M. Thorn, D. Gordin, V. Harjutsalo [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 11. – P. 2128–2133. doi:10.2337/dc15-0641

507. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota / S. Dandamudi, J. Slusser, D.W. Mahoney [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cardiac Failure*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 304–309. doi:10.1016/j.cardfail.2014.02.007

508. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome / Y. Lai, J. Wang, F. Jiang [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Journal*. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 23–30. doi:10.1507/endocrj.k10e-272

509. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / C.M. Rhee, K. Kalantar-Zadeh, E. Streja [et al.]. – Text: visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 282–287. doi:10.1093/ndt/gfu303

510. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis / E.M. Morris, J.A. Fletcher, J.P. Thyfault, R.S. Rector // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 378, № 1–2. – P. 29–40. doi:10.1016/j.mce.2012.04.013

511. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease / O.S. Khukhlina, A.V. Antoniv, O.Ye. Mandryk [et al.]. – Text: visual // *Wiadomości Lekarskie*. – 2019. – Vol. 72, № 4. – P. 523–526.

512. The role of thyroid hormones in heart failure / C. Vale, J.S. Neves, M. von Hafe [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 179–188. doi:10.1007/s10557-019-06870-4

513. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study / C. Selmer, J.B. Olesen, M.L. Hansen [et al.]. – Text: visual // *British Medical Journal*. – 2012. – Vol. 345. – P. e7895. doi:10.1136/bmj.e7895

514. The value of a cystatin C-based estimated glomerular filtration rate for cardiovascular assessment in a general Japanese population: results from the Iwate Tohoku Medical Megabank Project / T. Osaki, M. Satoh, F. Tanaka [et al.]. – Text: visual // *Journal of Epidemiology*. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 260–267. doi:10.2188/jea.JE20180274

515. The value of ambulatory blood pressure in older adults: the Dublin outcome study / M.L. Burr, E. Dolan, E.W. O'Brien [et al.]. – Text: visual // *Age and Ageing*. – 2008. – Vol. 37, № 2. – P. 201–206. doi:10.1093/ageing/afm193

516. Thomas, N. Supraventricular tachycardia in association with diabetic ketoacidosis / N. Thomas, J. Scanlon, M. Ahmed. – Text: visual // *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. – 2007. – № 7. – P. 244–245.

517. Thrombotic microangiopathy in patients with diabetic nephropathy is associated with low VEGF expression and end-stage renal disease / K. Hernandez–Arteaga, V. Soto–Abraham, M. Perez–Navarro [et al.]. // *Clinical Nephrology*. – 2018. – Vol. 89, № 6. – P. 429–437. doi:10.5414/CN109240

518. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes / L. Kannan, P.A. Shaw, M.P. Morley [et al.]. – Text: visual // *Circulation Heart Failure*. – 2018. – Vol. 11, № 12. – P. e005266. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266

519. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study / G.E. Umpierrez, K.A. Latif, M.B. Murphy [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 1181–1185. doi:10.2337/diacare.26.4.1181

520. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan / A–R.M. Radaideh, M.K. Nusier, F.L. Amari [et al.]. – Text: visual // *Saudi Medical Journal*. – 2004. – Vol. 25, № 8. – P. 1046–1050.

521. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus / E.H. Elgazar, N.E. Esheba, S.A. Shalaby, W.F. Mohamed. – Text: visual // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 2513–2517. doi:10.1016/j.dsx.2019.07.020

522. Thyroid function and cardiovascular events in chronic kidney disease patients / B. Afsar, M.I. Yilmaz, D. Siriopol [et al.]. – Text: visual // *Journal of Nephrology*. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 235–242. doi:10.1007/s40620-016-0300-y

523. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway / B.O. Asvold, T. Bjoro, C. Platou, L.J. Vatten. – Text: visual // *Clinical endocrinology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 77, № 6. – P. 911–917. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04477.x

524. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations / L. Manetti, E. Pardini, M. Genovesi [et al.]. – Text: visual // *Journal of*

Endocrinological Investigation. – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 346–349.
doi:10.1007/BF03347201

525. Thyroid function in patient with proteinuria / R. Gilles, D. Hejier, A.H. Ross [et al.]. – Text: visual // The Netherlands journal of medicine. – 2008. – Vol. 66, № 11. – P. 483–485.

526. Thyroid function in type 2 diabetes mellitus and in diabetic nephropathy / R. Srinidhi, K.J. Ashok, K. Prajna [et al.]. – Text: visual // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – Vol. 7, № 8. – P. 1583–1585.
doi:10.7860/JCDR/2013/6216.3299

527. Thyroid hormone differentially regulates cellular development in neonatal rat heart and kidney / T.A. Slotkin, F.J. Seidler, R.J. Kavlock, J.V. Bartolome. – Text: visual // Teratology. – 1992. – Vol. 45, № 3. – P. 303–312.
doi:10.1002/tera.1420450309

528. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism / D.H. Shin, M.J. Lee, H.S. Lee [et al.]. – Text: visual // Thyroid. – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 654–661. doi:10.1089/thy.2012.0475

529. Thyroid hormones and cardiovascular disease / A. Jabbar, A. Pingitore, S.H. Pearce [et al.]. – Text: visual // Nature Reviews Cardiology. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 39–55. doi:10.1038/nrcardio.2016.174

530. Thyroid status and renal function in older persons in the general population / C.L. Meuwese, J. Gussekloo, A.J. de Craen [et al.]. – Text: visual // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – Vol. 99, № 8. – P. 2689–2696. doi:10.1210/jc.2013–3778

531. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults / A.R. Cappola, L.P. Fried, A.M. Arnold [et al.]. – Text: visual // Journal of the American Medical Association. – 2006. – Vol. 295. – P. 1033–1041. doi:10.1001/jama.295.9.1033

532. Thyroid stimulating hormone elevation as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction / S.M. Seo, Y.S. Koh, H.J. Park [et al.]. –

Text: visual // *Clinical Cardiology*. – 2018. – Vol. 41, № 10. – P. 1367–1373. doi:10.1002/clc.23062

533. Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders / A.O. Duran, C. Anil, A. Gursoy [et al.]. – Text: visual // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia*. – 2014. – Vol. 58. – P. 824–827. doi:10.1590/0004–2730000003418

534. To compare the level of cystatin C in type 2 diabetes mellitus with obesity / C. Jhatta, J. Girdhar, S. Gupta, I. Verma. – Text: visual // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 312–318. doi:10.4103/ijem.IJEM_408_20

535. To evaluate prevalence of anemia in hypothyroid patients / S.A. Peraka, S. Karre, S. Ravuri [et al.]. – Text: visual // *Journal of Diagnostic Pathology and Oncology*. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. 110–113. doi:10.18231/j.jdpo.2019.021

536. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography / F. Armellini, M. Zamboni, R. Robbi [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. – 1993. – № 17. – P. 209–214.

537. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients / H. Nakahama, K. Sakaguchi, Y. Horita [et al.]. – Text: visual // *Nephron*. – 2001. – Vol. 88. – P. 264–267. doi:10.1159/000046000

538. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: a systematic review and meta-analysis / A. Kotwal, T. Cortes, N. Genere [et al.]. – Text: visual // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2020. – Vol. 105, № 12. – P. 3683–3694. doi:10.1210/clinem/dgaa672

539. Treatment outcomes and predicting factors for diabetic macular edema treated with Ranibizumab – One-year real-life results in Taiwan / T.T. Lai, C.M. Yang, C.H. Yang [et al.]. – Text: visual // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2019. – Vol. 118, № 1. – P. 194–202. doi:10.1016/j.jfma.2018.03.009

540. Tumor necrosis factor alpha – 238 G/A and – 308 G/A polymorphisms and soluble TNF- α levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables / D.I. Vázquez-Huerta, B.A. Alvarez-Rodríguez, J.F. Topete-Reyes [et al.]. – Text: visual //

International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2014. – Vol. 8, № 7. – P. 2111–2119.

541. Tumor necrosis factor- α produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension / J. Zhang, M.B. Patel, R. Griffiths [et al.]. – Text: visual // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, № 6. – P. 1275–1281. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03863.

542. Unresolved subclinical hypothyroidism is independently associated with progression of chronic kidney disease / E.O. Kim, I.S. Lee, Y.A. Choi [et al.]. – Text: visual // International Journal of Medical Sciences. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 52–59. doi:10.7150/ijms.7186

543. U-shaped association between serum free triiodothyronine and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation / S.B. Wei, W. Wang, N. Liu [et al.]. – Text: visual // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 263–270. doi:10.1007/s10840-018-0337-z

544. Uzunlulu, M. Prevalance of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome / M. Uzunlulu, E. Yorulmaz, A. Oguz. – Text: visual // Endocrine Journal. – 2007. – Vol. 54. – P. 71–76. doi:10.1507/endocrj.k06-124

545. van den Akker, M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature / M. van den Akker, F. Buntinx, J.A. Knottnerus. – Text: visual // European Journal of General Practice. – 1996. – Vol. 2, № 2. – P. 65–70. doi:10.3109/13814789609162146

546. Vargas-Uricoechea, H. Effects of thyroid hormones on the heart / H. Vargas-Uricoechea, A. Bonelo-Perdomo, C.H. Sierra-Torres. – Text: visual // Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 296–309. doi:10.1016/j.arteri.2014.07.003

547. Variation at the M235T locus of angiotensinogen gene and essential hypertension: a population-based case control study from Rochester, Minnesota / M. Fornage, S.T. Turner, C.F. Sing, E. Boerwinkle. – Text: visual // Human Genetics. – 1995. – Vol. 96. – P. 295–300. doi:10.1007/BF00210410

548. Vascular endothelial growth factor gene expression is correlated with glomerular neovascularization in human diabetic nephropathy / Y. Kanesaki, D. Suzuki, G. Uehara [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 288–294. doi:10.1053/j.ajkd.2004.09.020

549. Vazquez–Vela, M.E. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity / M.E. Vazquez-Vela, N. Torres, A.R. Tovar. – Text: visual // *Archives of Medical Research*. – 2008. – Vol. 39. – P. 715–728. doi:10.1016/j.arcmed.2008.09.005

550. VEGF-A protects the glomerular microvasculature in diabetes / G.A. Sivaskandarajah, M. Jeansson, Y. Maezawa [et al.]. – Text: visual // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 11. – P. 2958–2966. doi:10.2337/db11–1655

551. Visfatin, leptin, and TNF- α : interrelated adipokines in insulin-resistant clinical and subclinical hypothyroidism / S. Guzel, A. Seven, E.C. Guzel [et al.]. – Text: visual // *Endocrine Research*. – 2013. – Vol. 38, № 3. – P. 184–194. doi:10.3109/07435800.2012.760588

552. Wasyanto, T. Cystatin C as a predictor of major adverse cardiovascular event in patients with acute myocardial infarction without cardiogenic shock and renal impairment after coronary intervention / T. Wasyanto, A. Yasa, Y. Yudhistira // *International Journal of General Medicine*. – 2023. – Vol. 3, № 16. – P. 2219–2227. doi:10.2147/IJGM.S415595

553. Watanabe, M. DPP-4 inhibitor vildagliptin reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria / M. Watanabe, F. Furuya, T. Kobayashi. – Text: visual // *Endocrine Abstracts*. – 2012. – Vol. 29. – P. 687.

554. Wauters, M. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator / M. Wauters, R.V. Considine, L.F. van Gaal. – Text: visual // *European Journal of Endocrinology*. – 2000. – Vol. 143. – P. 293–311. doi:10.1530/eje.0.1430293

555. Wesson, D.E. Endothelin role in kidney acidification / D.E. Wesson. – Text: visual // *Seminars in Nephrology*. – 2006. – Vol. 26. – P. 393–398. doi:10.1016/j.semnephrol.2006.07.006

556. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? / T. Kato, T. Yamashita, A.J. Sekiguchi [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cardiovascular*

Electrophysiology. – 2006. – Vol. 17. – P. 890–894. doi:10.1111/j.1540–8167.2006.00528.x

557. World_Obesity: Atlas. – 2022. – Text: electronic. – URL: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2022_WEB.pdf (date accessed: 20.03.2023).

558. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review / T. Liyanage, T. Ninomiya, V. Jha [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2015. – Vol. 385. – P. 1975–1982. doi:10.1016/S0140–6736(14)61601–9

559. Wu, P. Thyroid Disease and Diabetes / P. Wu. – Text: visual // Clinical Diabetes. – 2000. – Vol. 18, № 1. – P. 1–4.