

УДК: 616.61- 036.12 : 616.462- 089.843

Контактный телефон: +998 97 446 34 74

Хайдарова Феруза Алимовна ,
Доктор медицинских наук, профессор
АЙХОДЖАЕВА Мохира Акмаловна,

кандидат медицинских наук

Каюмова Дурдона Туйгуновна

кандидат медицинских наук

ТЕШАБЕКОВА Мохира Кудратовна.

Врач-ординатор отделения диабетической нефропатии

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр
Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова,

« ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ И МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК АССОЦИИРОВАННО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ »

Аннотация

Цель выполнить обзор литературы по факторам риска прогрессирования болезни и маркеры диагностики пациентов с хронической болезнью почек ассоциированно с сахарным диабетом 2 типа до трансплантации почек

Методы. Для выполнения данного исследования нами были использованы современные источники литературы www.pubmed, www.cochranelibrary.com и др.

Полученные результаты. В данной статье авторы выполнили обзор литературы по особенностям ведения пациентов с хронической болезнью почек ассоциированно с сахарным диабетом 2 типа до трансплантации почек. Данные обзора показали, что в течение последних десятилетий постепенно проявлялась уникальная гетерогенность естественного течения диабетической болезни почек, возможно, в результате улучшения лечения. Вопросы трансплантации почек у больных с сахарным диабетом 2 также являются дискуссионными и многогранными.

Выводы. 1. По мнению многих исследователей, при диабетической нефропатии сложно установить, у каких пациентов будет развиваться ТХПН. 2. Необходим дальнейший поиск эффективных инструментов своевременного определения негативных факторов, влияющих на отдаленные результаты трансплантации почки.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, ХБП, гемодиализ, трансплантация почки

Murojaat uchun telefon: +998 97 446 34 74

Khaydarova Feruza Alimovna,
Tibbiyot fanlari doktori, professor
AYXODJAEVA Mohira Akmalovna,
tibbiyot fanlari nomzodi
Kayumova Durdona Tuygunovna
tibbiyot fanlari nomzodi
Teshabekova Mohira Qudratovna.
Diabetik nefropatiya bo'limining shifokori

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi akad. nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Y.H. To'raqulov nomidagi,

"2 TUR QANDLI DIABET BILAN BOGLIQ BULGAN SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI BILAN HASTALANGAN BEMORLARDA BUYRAK TRANSPLANTATSIYASINI OLIB OLISH XAVF FATORLARI VA DIAGNOZ MARKERLARI. ADABIYOT MANBALARINI HAQIDA UMUMIY MA'LUMOT; ADABIYOT SHARHI "

ANNOTATSIYA

Maqsad Buyrak transplantatsiyasidan oldin 2-toifa diabet bilan bog'liq surunkali buyrak kasalligi bilan og'rigan bemorlarda kasallikning rivojlanishi uchun xavf omillari va diagnostika belgilari bo'yicha adabiyotlarni ko'rib chiqish.

Usullari. Ushbu tadqiqotni amalga oshirish uchun biz www.pubmed, www.cochranelibrary.com va hokazo zamonaviy adabiyot manbalaridan foydalandik.

Natijalar. Ushbu maqolada mualliflar buyrak transplantatsiyasidan oldin 2-toifa diabetes mellitus bilan bog'liq surunkali buyrak kasalligi bilan og'rigan bemorlarni boshqarish bo'yicha adabiyotlarni ko'rib chiqdilar. Tekshiruv ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, so'nggi o'n yilliklarda diabetik buyrak kasalligining tabiiy yo'nalishida noyob heterojenlik asta-sekin paydo bo'ldi, bu ehtimol boshqaruvni takomillashtirish natijasida. 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda buyrak transplantatsiyasi masalalari ham munozarali va ko'p qirrali.

Xulosa. 1. Ko'pgina tadqiqotchilarning fikriga ko'ra, diabetik nefropatiyada qaysi bemorlarda terminal surunkali buyrak etishmovchiligi rivojlanishini aniqlash qiyin. 2. Buyrak transplantatsiyasining uzoq muddatli natijalariga ta'sir qiluvchi salbiy omillarni o'z vaqtida aniqlash uchun samarali vositalarni yanada izlash kerak.

Kalit so'zlar: 2-turli qandli diabet, gemodializ, buyrak transplantatsiyasi

Contact Phone: +998 97 446 34 74

Khaydarova Feruza Alimovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

AIKHODGAEVA Mokhira Akmalovna, PhD

Kayumova Durdona Tuygunovna, PhD

TESHABEKOVA Mokhira Kudratovna.

Doctor of the department of diabetic Nephropathy

Republican Specialized scientific et practical Medical Center Endocrinology of PHM of
RUz named by Acad. Yu. Turakulov,

RISK FACTORS OF DISEASE PROGRESSION AND DIAGNOSTIC MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS BEFORE KIDNEY TRANSPLANTATION. REVIEW "

Annotation

The goal is to review the literature on the risk factors of the disease progression and diagnostic markers of patients with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes before kidney transplantation

Methods. To fulfill this study, we used modern sources of literature www.pubmed, www.cochranlibrary.com, etc.

Results. In this article, the authors performed a review of literature on the peculiarities of patients with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes before kidney transplantation. These reviews showed that over the past decades, the unique heterogeneity of the natural flow of diabetic kidney disease was gradually manifested, possibly as a result of improving treatment. Kidney transplantations in patients with diabetes mellitus 2 are also discountable and multifaceted.

Conclusions. 1. According to many researchers, in diabetic nephropathy it is difficult to establish which patients will develop TKPN. 2. A further search for effective tools for the timely definition of negative factors affecting the remote results of the kidney transplantation are necessary.

Key words: diabetes mellitus 2 type, chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplantation

ВВЕДЕНИЕ. В течение последних полутора десятилетий в мире констатируется пандемия хронической болезни почек (ХБП). Следствием этого является неуклонный рост популяции больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Количество пациентов с ТХПН в мире за прошедшие 20 лет увеличилось более чем в 4 раза и продолжает расти на 6 - 7% в год

[1]. Эта тенденция отражает общее старение населения планеты и рост числа прогрессирующих сосудистых поражений почек. Кроме того, увеличивается продолжительность жизни больных с ТХПН в связи с совершенствованием методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) - диализа и трансплантации почки (ТП). Однако популяция таких пациентов характеризуется высокой летальностью, превышающей летальность в общей популяции в десятки раз [2, 3]. Основной причиной преждевременной смерти больных с ТХПН, находящихся на ЗПТ, являются сердечно-сосудистые события.

. Высокий уровень кардиоваскулярной заболеваемости (КВЗ) и смертности у больных с ТХПН невозможно прогнозировать с помощью общепризнанных моделей оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), основанных на «традиционных» факторах риска, таких как пол, возраст, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, наличие сахарного диабета, ожирения. У больных с ТХПН имеются дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), обусловленные уремическим статусом и заместительной почечной терапией. Эти факторы включают анемию, вторичный гиперпаратиреоз, гиперфосфатемию, гипергомоцистеинемию, белково-энергетическую недостаточность, нестабильный волюметрический статус [4-6]. Кроме того, у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, есть несколько парадоксальных ассоциаций традиционных факторов ССР, например: высокий индекс массы тела приводит к снижению сердечно-сосудистого риска, а уровни холестерина и систолического артериального давления (АД) не связаны напрямую с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [7-9].

После ТП у пациентов риск ССО снижается по сравнению с оставшимися на перитонеальном гемодиализе (ПГ), однако остается значительно выше, чем в общей популяции [10]. Даже после успешной ТП сохраняется высокая распространенность АГ, причем АД остается плохо контролируемым, несмотря на антигипертензивную терапию [11]. Повышенные значения АД после операции регистрируются, по разным данным, у 50-80% реципиентов почечного трансплантата [12].

Есть исследования о присутствии после ТП как объемной перегрузки, так и вазоконстрикции, а также влиянии иммуносупрессивных препаратов, в частности, циклоспорина и такролимуса [13]. В качестве факторов развития посттрансплантационной гипертензии называются также сохраняющаяся повышенная активация симпатической нервной системы, появление стеноза почечной артерии и рецидив гломерулонефрита в трансплантированной почке [14-16].

Остается актуальной и проблема анемии у реципиентов почечного трансплантата [17]. Причем ее развитие может провоцировать прием некоторых антигипертензивных препаратов и иммунодепрессантов [18]. Функционирующая артериовенозная фистула также является фактором, способствующим персистенции АГ и после трансплантации почки [19].

ЦЕЛЬ – выполнить обзор литературы по факторам риска прогрессирования болезни и маркеры диагностики пациентов с хронической болезнью почек ассоциированно с сахарным диабетом 2 типа до трансплантации почек

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Для выполнения данного исследования нами были использованы современные источники литературы www.pubmed, www.cochranelibrary.com и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ХБП на сегодня страдает 10% населения мира [20]. Распространенность болезни, скорее всего, вырастет в течение следующего десятилетия из-за увеличения численности пожилого населения и увеличения заболеваемости сахарным диабетом и гипертонией [21]. По данным последнего многостранового исследования, диабетическая болезнь почек (ДБП) развивается примерно у 30% лиц с сахарным диабетом 1 типа и у 40% лиц с сахарным диабетом 2 типа. [22]. В 2015 г. ХБП заняла 12-е место в мировом списке причин смерти [23]. В Республике Таджикистан более 5000 взрослого населения страдают ХБП в том числе в 5 стадии до 12-15%, при этом отмечаются процессы ежегодной тенденции к их увеличению [24]. Популяция пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), во всем мире оценивалась примерно в 5 миллионов в консервативной модели и 10 миллионов в модели с высокой оценкой, иллюстрирующие масштабы бремени ХБП 5 стадии [25]. Исследование факторов риска развития острого отторжения при трансплантации почек остается важной проблемой, которая тесно связана с определением подходов к повышению эффективности этого метода.

Поэтому ХБП является всемирной проблемой здравоохранения, что обусловлено глобальным ростом частоты патологии почек и увеличением числа-пациентов, нуждающихся в ЗПТ (гемодиализом и трансплантацией почки). В то же время, эффективность ЗПТ ограничивается кардиоваскулярными заболеваниями (КВЗ), которые являются основной причиной заболеваемости и смертности [54]. В многочисленных исследованиях показано, что при ХБП кардиоваскулярная патология возникает в среднем в 10-30 раз чаще, чем в общей популяции [26]. Соответственно показатели кардиоваскулярной летальности в группах пациентов, находящихся на ЗПТ гемодиализом; сопоставимых по полу и возрасту, многократно превышают таковые в общей популяции, составляя от 40 до 60% всех случаев летальных исходов. Так, частота смертности диализных пациентов, обусловленной ССЗ в возрасте от 55 до 64 лет превышает таковую в общей популяцией в 65 раз, в три раза в возрастной группе старше 85 лет, а в возрасте от 25 до 34 лет — в 500 раз [27]. У реципиентов аллогенного трансплантата почки (АТП) КВЗ также являются основной причиной заболеваемости и смертности [28], и одним из наиболее важных факторов, определяющих выживаемость почечного аллотрансплантата.

Роль маркеров гломерулярной дисфункции и тубулоинтерстициального повреждения до и после трансплантации почки

Патофизиология прогрессирования ДБП является многофакторной и включает воспаление, фиброз, эндотелиальную дисфункцию, тубулоинтерстициальное повреждение, повреждение подоцитов, ремоделирование внеклеточного матрикса и ангиогенез. [29]. Ключевой путь, активный при прогрессировании ДБП у людей, — это воспаление, которое связано с усиленной секрецией нескольких провоспалительных цитокинов, включая белки TNFR, *например*, TNF-R1)



и IL (например, IL-1, IL-6, IL-18). [30]. На клеточном уровне эти цитокины связаны с повышением проницаемости эндотелиальных клеток сосудов, гиперцеллюлярностью клубочков, утолщением базальной мембраны клубочков, индукцией апоптоза эндотелиальных клеток и прямой токсичностью для клеток почек. [32]. Концентрации TNFR-1 и TNFR-2 в плазме отражают активацию пути TNF.

Обычные биомаркеры ХБП, включающие использование расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), полученной из четырех переменных (креатинин сыворотки, возраст, пол и этническая принадлежность), рекомендуются клиническими руководствами для оценки, классификации и стратификации ХБП. Однако, эти клинические биомаркеры имеют некоторые ограничения, особенно для ранних стадий ХБП, пожилых людей, экстремальных значений индекса массы тела (сывороточный креатинин) или на них влияют воспаление, лечение стероидами и дисфункция щитовидной железы (сывороточный цистатин С). Таким образом, существует необходимость в выявлении дополнительных неинвазивных биомаркеров, полезных в клинической практике для улучшения диагностики ХБП, информирования о прогнозе и управления терапевтическим лечением. [33] ХБП является многофакторным заболеванием с ассоциированными генетическими и экологическими факторами риска. В этом обзоре авторы обобщили наиболее важные исследования на людях по изучению геномных биомаркеров ХБП за последнее десятилетие. Несколько генов, в том числе *UMOD*, *SHROOM3* и *ELMO1*, тесно связаны с заболеваниями почек и некоторыми их признаками, такими как pСКФ и креатинин сыворотки. Роль эпигенетических и транскриптомных биомаркеров при ХБП и связанных с ней заболеваниях до сих пор неясна. Объединение нескольких биомаркеров в классификаторы, включая геномные и/или эпигеномные, может дать более полную картину заболеваний почек. [34]

На сегодняшний день рассматривают многие группы факторов, являющихся предикторами отдаленных результатов трансплантации почки: иммунологическую совместимость, тип донора, возраст донора и реципиента, длительность периода консервации, инфекционные осложнения, протоколы иммуносупрессивной терапии (ИМСТ), хроническую дисфункцию РАТ, острое отторжение и другие [35].

Крайне важно, чтобы состояние каждого будущего трансплантата было оптимизировано до или во время трансплантации, чтобы достичь наилучшей возможной функции после трансплантации и избежать первичной или отсроченной дисфункции, а также отторжения трансплантата. Ишемия и реперфузионное повреждение неизбежны при трансплантации почки и являются одним из наиболее важных механизмов отсутствия или задержки функции сразу после трансплантации [36]. Этот процесс сопровождается провоспалительным ответом и связан с острым отторжением из-за повышенной иммуногенности, а также благоприятствующей отторжению, опосредованному Т-клетками, антителами. Кроме того, это может привести к прогрессирующему интерстициальному фиброзу вследствие хронической дисфункцией трансплантата из-за интерстициального фиброза и тубулярной атрофии [37, 38]. В последнее десятилетие было получено много информации о сложной



молекулярной патофизиологии ишемическо-реперфузионного синдрома, которое откроет дверь для новых терапевтических целей, направленных на снижение этого синдрома [39].

Хроническая дисфункция трансплантата значительно ухудшает отдаленные результаты трансплантации почки, снижая 5-летнюю выживаемость трансплантатов с 95% до 50% и ниже [40]. Основными факторами риска развития дисфункции трансплантата является неадекватность иммуносупрессивной терапии, хроническая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, острое и хроническое отторжение трансплантата. К более редким причинам относятся неспецифический фиброз интерстиция и атрофия канальцев, возвратный либо развившийся *de novo* хронический гломерулонефрит трансплантата [41].

Таким образом, при наличии большого числа факторов, влияющих на результаты АПТ требуется изучение как их отдельного, так и сочетанного воздействия на выживаемость пациентов и трансплантатов. Создание прогностических математических моделей исходов АПТ позволит обосновать основные подходы в подготовке реципиентов, тактике ведения и лечения пациентов с трансплантированной почкой, что должно привести к увеличению продолжительности жизни пациентов и функционирования ренальных трансплантатов.

В этой связи поиск маркеров, отражающих состояние пациентов с ХБП до ТП, имеет большое диагностическое значение.

По данным Dominik Steubl и др. [42]., опубликовавших в 2020 г результаты наблюдательного многоцентрового исследования в Германии, высокий уровень уромодулина в сыворотке независимо связан с более низким риском смертности, сердечно-сосудистых событий и почечной недостаточности у белых пациентов с ХБП. Авторы измерили уровень уромодулина в сыворотке у 5143 участников, участвовавших в немецком исследовании ХБП. Участники с более низкими квартилями уромодулина в сыворотке крови имели более низкую рСКФ и более высокую альбуминурию, распространенность диабета, гипертонии, ишемической болезни сердца и более частый инсульт в анамнезе на исходном уровне.

В другом недавнем исследовании, выполненного в нефроцентре Саудовской Аравии в 2018г, представлены результаты всей страны за более чем 10 лет. Оно показало, что лишь небольшому проценту пациентов с СД проводится биопсия почки. [43]. Были проведены иммунологические исследования, и иммуноглобулин А был наиболее частым результатом (35,7%) серологических исследований. Около 24,4% имели положительные антинуклеарные антитела, 20,8% имели положительные анти-дцДНК и 23,3% имели положительные экстрагируемые ядерные антигены. Кроме того, цитоплазматические антитела к р-антинейтрофилам (р-ANCA) были положительными в 30%, а с-ANCA были положительными в 9,7%.

В 2020 г были опубликованы результаты исследования, выполненного в Китае. [44]. Китайские пациенты (n = 111) с СД2 и диабетической нефропатией (ДН), подтвержденной биопсией, были обследованы в рамках продольного ретроспективного исследования. Сывороточное железо, общую железосвязывающую

способность, ферритин и трансферрин измеряли во время биопсии почек. Авторы пришли к выводу, что низкая концентрация трансферрина в сыворотке крови была связана с диабетической терминальной почечной недостаточностью (ТПН) у пациентов с СД2. Нефротоксичность свободным железом и плохой нутритивный статус с накоплением железа или отложением трансферрина могут способствовать развитию ТПН.

Еще в 2009 г испанские авторы показали, что на этапе перед трансплантацией почки не было различий между пациентами с СД 2 типа и без него по показателям усиления воспаления (УВ) и окислительного стресса (ОС). Эти различия проявились в фазе после трансплантации: пациенты с СД показали более высокие УВ и ОС, увеличение, которое может объяснять плохую функцию почек, наблюдаемую через 1 год у пациентов с СД 2 типа [45]. Следующие маркеры УВ и ОС были определены до и через 3 месяца после трансплантации: С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNFalpha), растворимый рецептор TNFalpha (sTNFalpha-R), растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R), окисленных ЛПНП (oxLDL) и антител против oxLDL (oxLDLab). Через 1 год после ТП почечная функция была выше у пациентов без предшествующего СД ($P = 0,022$). Обнаружена обратная корреляция между соотношением маркеров и функцией почек через 1 год после трансплантации: TNF-альфа: $r = -0,235$ ($P = 0,012$); sIL-2R: $r = 0,441$ ($P < 0,001$); и sTNFalpha-R: $r = 0,225$ ($P = 0,017$).

В тот же период, польские авторы оценивали маркеры свёртывания висфатина: комплексы тромбин-анти тромбин, протромбиновые фрагменты 1 + 2; фибринолиз: тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, комплексы плазмин-антиплазмин; эндотелиальная функция / повреждение: фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, молекула внутриклеточной адгезии, молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM); воспаление: вЧСРБ и интерлейкин-6 [46]. Висфатин, относящийся к маркерам воспаления, может представлять собой новую связь между воспалением и адипоцитокинами среди реципиентов почечного трансплантата, длительно живущих с трансплантатом.

Достиев У.А. в 2021 г установил значительно повышенный уровень маннозосвязывающего лектина были зарегистрированы у пациентов с ХБП 5 стадии [47]. Он представляет собой практический интерес, поскольку предварительная трансплантация при уровне лектина с высокой маннозой связана с ухудшением выживаемости пациентов и трансплантата. [48]. ХБП, и особенно гемодиализ, ассоциируется с В-клеточной лимфопенией. Было высказано предположение, что одной из основных причин этого нарушения является повышенная восприимчивость В-клеток к смерти путем апоптоза [49].

По данным многоцентрового исследования, выполненного в США в 2018 г, оценивались ассоциации кардиологических и стрессовых биомаркеров [N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа (NT-proBNP), высокочувствительный тропонин Т (hsTnT), фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), растворимый ST-2 (sST-2)] с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП). Из 3664 лиц у 1221 было прогрессирование ХБП. Повышение уровня GDF-15, NT-proBNP и hsTnT



связано с повышенным риском прогрессирования ХБП. Эти биомаркеры могут указывать на механизмы, лежащие в основе повреждения почек. [50]

William R Zhang и др. в 2018 г показали результаты РКИ, выполненного в США. В РКИ упоминается также уромодулин, наряду с другими биомаркерами повреждения почек - после 1 года вмешательства по поводу артериального давления у пациентов с ХБП в интенсивной группе наблюдалось значительно большее снижение соотношения альбумин-креатинин (ACR), интерлейкина-18, антихитиназо-3-подобного протеина 1 (YKL-40) и уромодулина. [51]

По данным многоцентрового исследования, выполненного в Китае в 2020 г., у пациентов с СД 2 и ХБП было аномально более высокое количество провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6. [52]

Итогом мета-анализа литературы по биомаркерам ХБП, выполненного в году, стали следующие выводы. [34] Очень маловероятно, что может быть идентифицирован какой-то один биомаркер, который может улучшить прогнозирование риска ХБП, помимо используемых в настоящее время клинических тестов, таких как креатинин сыворотки или экскреция альбумина с мочой. [53] Будущий прогресс в этой области будет достигнут за счет объединения нескольких биомаркеров в классификаторы, включая геномные, эпигеномные, протеомные и/или метаболические профили, чтобы обеспечить большую точность диагностики ХБП и оценки прогноза почечной недостаточности. [54] Распространение исследований биомаркеров, связанных с омиксами, за последнее десятилетие отражает потребность в новых, надежных, неинвазивных инструментах, способных выявлять лиц с риском развития ХБП и помогать в лечении почечной недостаточности. [55] Использование дополнительных молекулярных биомаркеров для помощи в выявлении пациентов с потенциально прогрессирующими заболеваниями может отсрочить потребность в заместительной почечной терапии, очень дорогое лечение, на которое уходит значительная часть бюджета здравоохранения. Несколько генов, в том числе *UMOD*, *SHROOM3* и *ELMO1*, тесно связаны с заболеваниями почек и некоторыми их признаками, такими как рСКФ и креатинин. Роль эпигенетических и транскриптомных биомаркеров при ХБП и связанных с ней заболеваний до сих пор неясна. [56]

Факторы риска прогрессирования СД 2 с ХБП.

Клиническое практическое руководство по оценке и лечению ХБП 2012 г. «Болезнь почек: улучшение глобальных исходов» (KDIGO), разработанное Инициативой качества исходов заболеваний почек (KDOQI) Национального почечного фонда (NKF), рекомендует использовать расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) в оценке, классификации и стратификации ХБП [57]. Наиболее широко используемое уравнение рСКФ основано на четырех переменных (креатинин сыворотки (СКр), возраст, пол и этническая принадлежность) и рекомендовано руководством KDOQI для начальной оценки функции почек [58].

В последнее десятилетие исследования выявили специфические пути прогрессирования ДБП, а также идентификацию связанных биомаркеров. [59.]. В недавних исследованиях сообщалось об ассоциации как инициации, так и



прогрессирования ДБП с несколькими провоспалительными и профибротическими маркерами плазмы, такими как растворимые рецепторы TNF 1 и 2 (TNFR-1 и TNFR-2), [60, 61.]. YKL-40 (гепарин- и хитин-связывающий гликопротеин), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1, также известный как CC хемокиновый лиганд 2) и растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) и биомаркеры повреждения канальцев, включая молекулу повреждения почек 1 (KIM-1). [62.].

В недавнем руководстве Итальянского общества Нефрологов(2020г), было показано, что несколько биомаркеров, включая мочевую кислоту, маркеры воспаления, особенно рецепторыTNF 1-2 и маркеры канальцевого повреждения связаны со снижением рСКФ независимо от альбуминурии и других клинических переменных. Другие независимые корреляты снижения рСКФ включают маркеры сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. Также появилась ассоциация с гиперфилтрацией. [63.].

Американские авторы Simit M. Doshi и др. в 2017 г выполнили обзор литературы по вопросу диагностики и менеджмента больных с ХБП ассоциированно с СД 2 типа[64]. Ретроспективные исследования образцов биопсии почек в когортах пациентов с СД типа 2 определяют несколько клинических особенностей, которые могут помочь дифференцировать диабетическую нефропатию (ДН) от других заболеваний почек. У пациентов, у которых был СД 2 типа в течение не менее 10 лет, биопсия почки не нужна. Такая стратегия поддерживается также выводами, полученными из крупнейшего исследования образцов биопсии почек, выполненных у пациентов с СД 2 типа .

Результаты многостранового исследования (РКИ) , опубликованного в 2020 г, показали, что ССЗ являются основной причиной заболеваемости и смертности у людей, находящихся на гемодиализе (ГД). [65]. В международном онлайн-опросе участники оценили абсолютную важность 10 исходов сердечно-сосудистых заболеваний (полученных из систематического обзора) по 9-балльной шкале Лайкерта, где 7–9 были критически важными. Относительную значимость определяли по шкале наилучшего-наихудшего. Для каждого исхода были рассчитаны средние значения Лайкерта, медианы и пропорции, а также оценки предпочтения наилучшего-наихудшего. Комментарии были тематически проанализированы. Пациенты и медицинские работники считают, что все сердечно-сосудистые исходы имеют решающее значение, но последовательно определяют внезапную сердечную смерть, инфаркт миокарда, инсульт и сердечную недостаточность как наиболее важные исходы, подлежащие измерению во всех исследованиях ГД.

В 2020 г были опубликованы результаты многостранового многоцентрового когортного исследования по биомаркерам при ДН и ее прогрессированием [66]. **Авторы отметили, что** при ДН сложно установить, у каких пациентов будет развиваться ТХПН. В настоящее время предпринимаются усилия, чтобы определить, могут ли биомаркеры плазмы идентифицировать этих лиц с высоким риском. Такие биомаркеры могут информировать о разработке методов лечения и отборе лиц для клинических испытаний. В этом когортном исследовании

пациентов с ДБП имели повышенные концентрации биомаркеров плазмы, связанные с повреждением канальцев, воспалением и фиброзом (молекула повреждения почек 1 [KIM-1], рецептор TNF 1 [TNFR-1], TNFR-2, моноцитарный хемотаксический белок-1, растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа [suPAR] и YKL-40)- все они были связаны с повышенным риском прогрессирования ДН.. Эти результаты подтверждают предыдущую литературу по TNFR-1, TNFR-2 и KIM-1 у пациентов с распространенной ХБП и дают новое представление о влиянии suPAR и YKL-40 как биомаркеров плазмы, требующих проверки. [22].

Ирландские ученые Anshuman Sood и др. в 2016 г. выполнили метаанализ и системный обзор оценки того, как ожирение влияет на 5 послеоперационных исходов: подтвержденное биопсией острое отторжение, смерть пациента, потеря аллотрансплантата, сахарный диабет 2 типа после трансплантации и задержка функции трансплантата. [67]

На сегодняшний день установленные диагностические и прогностические инструменты для ДБП имеют ограничения. Биопсия почки является эталонным стандартом для диагностики, но она является инвазивной и связана с риском, а также позволяет получить гломерулярную и тубулоинтерстициальную гистологию со скромной прогностической ценностью. Наилучшей мерой функции почек является рСКФ, которая несет прогностическую информацию, но ограничена из-за ненадежности. [68]. Было также показано, что альбуминурия сильно предсказывает прогрессирование ДБП, но у многих людей с диабетом развивается регресс альбуминурии [69, 70]. Кроме того, патологические поражения [71.]. и прогрессирование ДБП происходят при отсутствии или наличии низких уровней альбуминурии. [72, 73, 74.]. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в поиске лучших биомаркеров, которые могут идентифицировать лиц с высоким риском прогрессирования ДБП, которым может помочь более интенсивное или целенаправленное лечение.

Выводы. 1. По мнению многих исследователей, при диабетической нефропатии сложно установить, у каких пациентов будет развиваться ТХПН. 2. Необходим дальнейший поиск эффективных инструментов своевременного определения негативных факторов, влияющих на отдаленные результаты трансплантации почки.

REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР:

1. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective [Electronic resource] / Fresenius Medical Care Italia. - URL: <http://www.vision-fmc.com/I/pazienti-esrd.html>.
2. Fellstrom B. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients -design and rationale of the AURORA study // Curr. Control Trials Cardiovasc. Med. - 2005. - Vol. 6, № 1. - P. 9.
3. Foley R. N., P. S. Parfrey, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. - 1998. - Vol. 32, № 5, suppl. 3. - S112-S119.
- 4.. Shlipak M. G Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // JAMA. - 2005. - Vol. 293, № 14. - P. 1737-1745.



5. Kendrick J., M. Chonchol The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification // Am. J. Kidney Dis. - 2011. - Vol. 58, № 5. - P. 826-384.
- 6.. Sarnak M. J Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation. - 2003. - Vol. 108, № 17. - P. 2154-2169.
7. Jafar T. H. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis // Ann. Intern. Med. - 2003. - Vol. 139, № 4. - P. 244-252.
8. Kalantar-Zadeh K. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // Kidney Int. - 2003. - Vol. 63, № 3. - P. 793-808.
9. Wright J. ,A. Hutchison Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // Vasc. Health Risk Manag. - 2009. - Vol. 5. - P. 713-722.
10. Neale, J.? A. C. Smith Cardiovascular risk factors following renal transplant World // J Transplant. - 2015. - № 5(4). P. 183-195.
11. Severova-Andreevska, G.? I. Danilovska, A. Sikole et al Hypertension after Kidney Transplantation: Clinical Significance and Therapeutical Aspects // J Med Sci. - 2019. - № 7(7). - P. 1241-1245.
12. Weir M. R. ?E. D. Burgess, J. E. Cooper et al. Assessment and Management of Hypertension in Transplant Patients // J Am Soc Nephrol. -2015. - № 26(6). - P. 1248-1260.
13. Alizadeh F. ?S. Dehghani, M. Rahmati et al Does hypertension remain after Kidney Transplantation // Acta Medica Iranica. - 2015. - № 53. P. 297-300.
14. Bombardieri A. S.,A. V. Kshirsagar, M. I. Ferris et al. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. - 2009. - Vol. 10. - № 4. - P. 229-237.
15. Dobrowolski L. F. Bemelman, I. ten Berge et al. Renal Denervation of the Native Kidneys For Drug - resistant Hypertension After Kidney Transplantation // Clin Kidney J. - 2015. - № 8. - P. 79-81.
16. Hopkins K.,L. George Bakris Hypertension goals in advanced-stage kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2009. - № 4. - Suppl. 1. - S. 92-4.
17. Salzberg, D. J., F. F. Karadsheh, A. Haririan et al Specific management of anemia and hypertension in renal transplant recipients: Influence of renin-angiotensin system blockade // Am J Nephrol. - 2014. - № 39. -P. 1-7.
18. Сторожаков Г. И. ,Г. Е. Гендлин, Н. А. Томилина и др Артериовенозная фистула как фактор риска ремоделирования левого желудочка и хронической сердечной недостаточности у больных после аллотрансплантации почки // Вестник РГМУ. - 2006.
19. Sandwijk M. S. van, Bemelman F. J., Berge I. J. M. ten Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation // Netherlands Journal of Medicine. -2013. -N 6 (71).- -P.281-289.
20. Haileamlak A. Chronic kidney disease is on the rise / A. Haileamlak // Ethiopian journal of health sciences. -2018.- Vol 28. N 6.- -P.681-682.
21. Corriere, M. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: An emerging public health burden / M. Corriere, N. Rooparinesingh, R. R. Kalyani // Current Diabetes Reports.- 2013.- N 6 (13). -P.805-813.
22. Sarah J. Schrauben,^{1,2} Haochang Shou,² Xiaoming Zhang,² Amanda Hyre Anderson et al and on behalf of the CKD Biomarkers Consortium and the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators*. Association of Multiple Plasma Biomarker Concentrations with Progression of Prevalent Diabetic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study//J Am Soc Nephrol. 2021 Jan; 32(1): 115–126. Published online 2020 Oct 29. doi: [10.1681/ASN.2020040487](https://doi.org/10.1681/ASN.2020040487)
23. Готье С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Т. 20, № 2. - С.



24. Абдуллоев С.М., М.К. Гулов Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития хронической болезни почек в Республике Таджикистан// Здоровоохранение Таджикистана. - 2019. - № 2. - С. 5-13.
25. Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской федерации с 2010 - 2015 гг. // Нефрология и диализ. -2017. - Т. 19, № 4 (приложение). - С.1-95.
26. Adams MR, Nakagomi A, Keech A et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2127-2134
27. Anderson KM, Wilson P.W, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62
28. Ghali Ж, Liao Y, Simmons B. et al: The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 826-31
29. Parfrey P.S., Harnett J.D., Foley R.N. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 105110.
30. Colhoun HM, Marcovecchio ML: Biomarkers of diabetic kidney disease. // *Diabetologia* 61: 996–1011, 2018.
31. Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, Smiles A, Md Dom ZI, Wilson JM, et al. : A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. // *Nat Med* 25: 805–813, 2019.
32. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR: Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: Translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. // *Am J Physiol Renal Physiol* 312: F716–F731, 2017.
33. Cañadas-Garre M.,¹ K. Anderson,¹ J. McGoldrick,¹ A. P. Maxwell,^{1,2} and A. J. McKnight¹. Genomic approaches in the search for molecular biomarkers in chronic kidney disease// *J Transl Med.* 2018; 16: 292. Published online 2018 Oct 25. doi: [10.1186/s12967-018-1664-7](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1664-7)
34. M. Cañadas-Garre,¹ K. Anderson,¹ J. McGoldrick,¹ A. P. Maxwell,^{1,2} and A. J. McKnight¹ Genomic approaches in the search for molecular biomarkers in chronic kidney disease// *J Transl Med.* 2018; 16: 292. Published online 2018 Oct 25. doi: [10.1186/s12967-018-1664-7](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1664-7)
35. Горайнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Морозова М.М. и др Предикторы результатов аллотрансплантации почек от живых родственных доноров // *Хирургия.* — 2015. — N 4. — С.43-47.
36. Requião-Moura, L. R. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms / L. R. Requião-Moura [et al.] // *Einstein (São Paulo, Brazil).*- 2015.-Vol 13. -N 1.-P.129-135.
37. Столяревич, Е.С. Эволюция представлений о причинах поздней дисфункции трансплантированной почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* - 2015. - Т. 17, № 2. - С. 113-115.
38. Li, X. Recent advances in renal interstitial fibrosis and tubular atrophy after kidney transplantation / X. Li, S. Zhuang // *Fibrogenesis and Tissue Repair.*- 2014. -Vol 7.- N 1.- -P. 15.
39. Caccioppo A. Ischemia reperfusion injury: Mechanisms of damage/protection and novel strategies for cardiac recovery/regeneration / A. Caccioppo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.*- 2019. -Vol 20.- N 20.
40. Scientific Registry of Transplant Recipients [Electronic resource]. - Mode of access: <http://srtr.org/csr/current/Centers/Default.aspx> (дата обращения 09.05.2013).
41. Столяревич, Е. С., Л. Ю. Артюхина, И. Г. Ким [и др.] Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их влияние на течение и прогноз нефропатии // *Нефрология и диализ.* -2012. - Т. 14, № 4. - С. 242-252.
42. Dominik Steubl¹, Markus P Schneider^{2,3}, Heike Meiselbach⁴, Jennifer Nadal⁵, et al. Association of Serum Uromodulin with Death, Cardiovascular Events, and Kidney Failure in CKD // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 May 7;15(5):616-624. doi: [10.2215/CJN.11780919](https://doi.org/10.2215/CJN.11780919). Epub 2020 Apr 14.



43. Ehab Mohammed¹, Ahmed Atris¹, Issa Al Salmi¹, Lubna Al-Menawi², Faisal Shaheen², Suad Hannawi¹ Clinical and laboratory findings of patients with diabetes undergoing kidney biopsy //Saudi J Kidney Dis Transpl. Nov-Dec 2018;29(6):1290-1302. doi: 10.4103/1319-2442.248287.
44. Lijun Zhao^{1,2}, Yutong Zou¹, Junlin Zhang¹, Rui Zhang¹, et al.¹ Serum transferrin predicts end-stage Renal Disease in Type 2 Diabetes Mellitus patients //Int J Med Sci. 2020 Jul 29;17(14):2113-2124. doi: 10.7150/ijms.46259. eCollection 2020.
45. C Morales-Indiano¹, R Lauzurica, M C Pastor, B Bayés, A Sancho, M Troya, R Romero. Greater posttransplant inflammation and oxidation are associated with worsening kidney function in patients with pretransplant diabetes mellitus //Transplant Proc. Jul-Aug 2009;41(6):2126-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.032.
46. Malyszko J¹, J S Malyszko, M Mysliwiec Visfatin, a new adipocytokine, is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients //Transplant Proc. Jan-Feb 2009;41(1):150-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.086.
47. Достиев У.А. Клинико-диагностическое значение определения иммунологического статуса у реципиентов до и после трансплантации почки в условиях Республики Таджикистан// дисс на соиск уч ст кмн по специальности 14.00.21. , РФ, 138 стр.
48. Berger, S. P. Low pretransplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation// Journal of the American Society of Nephrology. -2007. -N 8 (18). -P.2416-2422.
49. Xiaoyan, J. The difference of T cell phenotypes in end stage renal disease patients under different dialysis modality // BMC Nephrology. -2019.- N 1 (20). -P.1-7.
50. Nisha Bansal¹, Leila Zelnick², Michael G Shlipak³, Amanda Anderson⁴, Robert Christenson⁵, Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study Clin Chem 2019 Nov;65(11):1448-1457. doi: 10.1373/clinchem.2019.305797. Epub 2019 Oct 2.
51. William R Zhang¹, Timothy E Craven², Rakesh Malhotra³, Alfred K Cheung et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study //Ann Intern Med. 2018 Nov 6;169(9):610-618. doi: 10.7326/M18-1037. Epub 2018 Oct 23.
52. Xiaolin Li^{1,2}, Ting Su³, Hua Xiao¹, Peichun Gao⁴, Chongxiang Xiong¹, Jinghua Liu³, Hequn Zou¹ Association of the HDL-c Level with HsCRP, IL-6, U-NAG, RBP and Cys-C in Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: An Epidemiological Survey //Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Oct 13;13:3645-3654. doi: 10.2147/DMSO.S265735. eCollection 2020.
53. Yadav AK, Kumar V, Jha V. Heat shock proteins 60 and 70 specific proinflammatory and cytotoxic response of CD4+ CD28null cells in chronic kidney disease. //Mediators Inflamm. 2013;2013:384807. doi: 10.1155/2013/384807.
54. Perlman AS, Chevalier JM, Wilkinson P, Liu H, Parker T, Levine DM, et al. Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy. //Ann Clin Lab Sci. 2015;45(3):256-263.
55. Zhai Y-L, Zhu L, Shi S-F, Liu L-J, Lv J-C, Zhang H. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy. //Medicine. 2016;95(11):e3099. doi: 10.1097/MD.0000000000003099.
56. Zhao H, Wang L, Luo H, Li Q-Z, Zuo X. TNFAIP3 downregulation mediated by histone modification contributes to T-cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. //Rheumatology. 2017;56(5):835843. doi: 10.1093/rheumatology/kew508.
57. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. //Kidney Int. 2014;85(1):49-61. doi: 10.1038/ki.2013.444.
58. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. // N Engl J Med. 2006;354(23):2473-2483. doi: 10.1056/NEJMra054415
59. McCarthy MI: Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. Diabetologia 60: 793-799, 2017.



60. Pavkov ME, Weil EJ, Fufaa GD, Nelson RG, Lemley KV, Knowler WC, et al. .: Tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are associated with early glomerular lesions in type 2 diabetes. //Kidney Int 89: 226–234, 2016.
61. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, et al. .: Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. //J Am Soc Nephrol 23: 507–515, 2012.
62. Waikar SS, Sabbisetti V, Årnlöv J, Carlsson AC, Coresh J, Feldman HI, et al. .: Chronic Kidney Disease Biomarkers Consortium Investigators : Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. //Nephrol Dial Transplant 31: 1460–1470, 2016.
63. Giuseppe Pugliese,^{1,2} Giuseppe Penno,^{3,4} Andrea Natali,^{3,5} Federica Barutta,⁶ Salvatore Di Paolo,⁷ Gianpaolo Reboldi,⁸ Loreto Gesualdo,^{9,10} Luca De Nicola,¹¹ and the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology 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”// J Nephrol. 2020; 33(1): 9–35. Published online 2019 Oct 2. doi: [10.1007/s40620-019-00650-x](https://doi.org/10.1007/s40620-019-00650-x)
64. Simit M Doshi¹, Allon N Friedman²Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease// Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 7;12(8):1366-1373. doi: 10.2215/CJN.11111016. Epub 2017 Mar 9.
65. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodríguez E, Mojal S, Pascual J: Predictive factors for non-diabetic nephropathy in diabetic patients. The utility of renal biopsy. //Nefrologia 36: 535–544, 2016
66. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. //Clin J Am Soc Nephrol 8: 1718–1724, 2013
67. Emma O'Lone^{1,2}, Martin Howell^{1,2}, Andrea K Viecelli^{3,4}, Jonathan C Craig et al. ⁵, Identifying critically important cardiovascular outcomes for trials in hemodialysis: an international survey with patients, caregivers and health professionals Nephrol Dial Transplant. 2020 Oct 1;35(10):1761-1769. doi: 10.1093/ndt/gfaa008.
68. Anshuman Sood¹, David N Hakim, Nadey S HakimConsequences of Recipient Obesity on Postoperative Outcomes in a Renal Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis //Exp Clin Transplant. 2016 Apr;14(2):121-8.
69. Porrini E, Ruggerenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. .: Estimated GFR: Time for a critical appraisal. //Nat Rev Nephrol 15: 177–190, 2019.
70. Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM, Herman WH: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? //Diabetes Care 24: 1560–1566, 2001.
71. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. // N Engl J Med 348: 2285–2293, 2003
72. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS: In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. //Kidney Int 77: 57–64, 2010
73. Lee CH, Lam KS: Biomarkers of progression in diabetic nephropathy: The past, present and future. J Diabetes Investig 6: 247–249, 2015.
74. Porrini E, Ruggerenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. .: ERA-EDTA diabetes working group : Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. //Lancet Diabetes Endocrinol 3: 382–391, 2015.

Контактный телефон: +998 97 446 34 74 Мохира Тешабекова