

5. Меленберг Т.В. Состояние местного иммунитета полости рта у больных хроническим пародонтитом// Мед. иммунол. —2005. —№ 2. —С. 312.
6. Михалева Л.М., Шаповалов В.Д., Бархина Т.Д. Хронический пародонтит. Клиническая иммунология и морфология. — М.:Триада-фарм, 2004. — 96 с.
7. Фролова Л.Б., Агафонова Е.В. и др. Роль нарушений местного иммунитета в формировании атипичных форм пародонтита//Иммунология. —2005. — № 5. — С. 48.
8. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. и др. Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике//Росс. биотерапевт. журн. —2000. — № 6. — С 87—92.
9. Чеснокова Н.П., Михайлов А.В., Понукалина Е.В. и др. Инфекционный процесс. — М.: Академия естествознания, 2006. — 434 с.

УДК: 616.61-008.1:616.379-008.64

<https://doi.org/10.34920/min.2021-3.014>

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

(обзор литературы)



С.И. Исмаилов, С.У. Муминова

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

АННОТАЦИЯ

В данной обзорной статье представлены результаты исследований за последние годы по оценке структурно-функциональное состояние почек у больных с сахарным диабетом. Приведены данные по патогенезу и по диагностическим маркерам у пациентов с диабетической нефропатии. Диабетическая нефропатия является часто встречаемым микрососудистым осложнением при сахарном диабете (СД), в частота встречаемость ХБП

составляет от 20 до 40% у пациентов СД, неадекватный гликемический контроль считают основным фактором риска развития и прогрессирования диабетической поражение почек. Диабетическая нефропатия значительно снижает уровень качества жизни у пациентов сахарным диабетом. Ранняя диагностика ДН даёт возможность выявить, так же предотвратить развитию почечных осложнений при СД. Рациональное питание, здоровый образ жизни, симптоматическое лечение и гликемический контроль являются основными компонентами лечения ДН.

Ключевые слова: Сахарный диабет; диабетическая нефропатия; микроальбуминурия;

METHODS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

(Literature review)

Ismailov S.I., Muminova S.U.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Bagishamal str., 223. Yunusabad region, 100140Tashkent city
Uzbekistan.

ABSTRACT

This review article presents the results of studies in recent years to assess the structural and functional state of the kidneys in patients with diabetes mellitus. The data on pathogenesis and diagnostic markers in patients with diabetic nephropathy are presented. Diabetic nephropathy is a common microvascular complication in diabetes mellitus (DM); the incidence of CKD ranges from 20 to 40% in patients with diabetes, inadequate glycemic control is considered the main risk factor for the development and progression of diabetic kidney damage. Diabetic nephropathy significantly reduces the quality of life in patients with diabetes mellitus. Early diagnosis of DN makes it possible to identify and prevent the development of renal complications in diabetes mellitus. Good nutrition, healthy lifestyle, symptomatic treatment and glycemic control are the main components of the treatment of DN.

Key words: *Diabetes mellitus; diabetic nephropathy; microalbuminuria;*

Сахарный диабет (СД) – является в наши дни глобальной медико-социальной проблемой, с которой столкнулась медицинская наука и здравоохранение практически всех стран мира. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) впервые признала данное заболевание неинфекционной эпидемией XXI века применительно к хроническому дегенеративному заболеванию, так как в последние годы темпы роста больных сахарным диабетом приняли угрожающий характер [1,2].

По данным Международной федерации диабета (IDF) в 2016 году насчитывается 425 млн. больных СД, что составляет 8,8% населения всего мира. Учитывая темпы распространения данного заболевания, эксперты IDF прогнозируют количество больных СД к 2030 г. увеличится в 1,3 раза и достигнет 552 миллионов человек, т.е. будет болеть каждый 10-й житель планеты. Около 50% всех больных диабетом средней возраст приходится на 40–59 лет и примерно 46,5% диабет остается у них не диагностированным [3,4]

Исследование закономерностей эпидемиологического статуса развития процесса СД, решение проблем, касательно с ростом распространенности СД – многочисленные исследования, которые в настоящее время становятся приоритетными. Ситуация в Узбекистане повторяет мировую тенденцию. По данным 2019 г., на учете в стране состоят 230 610 больных СД: 18 349 пациентов с СД 1-го типа и 212 261 — с СД 2-го типа. Согласно скрининговым исследованиям, распространенность СД 2-го типа в Узбекистане за последние 14 лет выросла в 1,6 раза и, по последним данным (2015 г.), составляет 7,9 % среди лиц старше 35 лет [4].

Современным миром постоянно увеличивается число пациентов с СД 2 типа однозначно сказывается на встречаемости микрососудистых осложнений, в том числе диабетической нефропатии (ДН) [5,6]. Хроническая болезнь почек (ХБП) развивается примерно у 15% лиц в общей популяции и у каждого второго больного с сахарным диабетом (СД). В Узбекистане зарегистрировано 118026 больных с ХБП, за 2020 год их количество составило 23773 человек, из них 5146 находится на гемодиализе (Служба Нефрологического Гемодиализа за 2021), около 30% это больные СД. [7,8].

Стартовым механизмом запуска повреждения почек при СД является повышение уровня сахара в крови, поэтому неадекватный гликемический контроль считают основным фактором риска развития и прогрессирования диабетической поражение почек [9,10,11]. Гипергликемия как иницирующий метаболический фактор развития диабетической нефропатии, реализуется через следующие механизмы: неферментативное гликозилирование белков в основе которого лежит открытая Майаром реакция альдегидной группы углевода со свободной аминогруппой молекулы белка, проявляется поражением почечных мембран, нарушается их структура и функция; под действием активности протеинкиназы С развивается прямое токсическое воздействие глюкозы, которая регулирует проницаемость сосудов, процессы пролиферации клеток, активность тканевых факторов роста (ТФР); активизируется образования свободных радикалов, которые обладают цитотоксическим действием; нарушенный синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны клубочка почки — гепарансульфата. При снижении содержание гепарансульфата приводит к потере базальной мембраной, что сопровождается появлением микроальбуминурии, а в дальнейшем, при прогрессировании данного процесса, и протеинурии. Так же, сопровождается поражением тубулоинтерстиции (интерстициальный фиброз, канальцевая атрофия и гипоксия), приводящих к прогрессированию ДН [12,13,14,15].

Современные методы диагностики диабетической нефропатии.

Диабетическая нефропатия представляет собой специфическое повреждение микрососудов, мезангиальных клеток, подоцитов клубочков, а также артериол и канальцев почек, возникающее в результате метаболизма углеводов и липидов в тканях почки, которое способствует формированию диффузного на ранних стадиях или узелкового на поздних стадиях нефроангиосклероз. Прогрессирование поражение почек приведет к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация) [16,17].

В клинической практике диагноз ДН ставится на основании наличия и определения показателей альбуминурии и/или при прогрессировании почечной дисфункции снижением уровня СКФ [18]. С помощью этих маркеров в рутинной клинической практике связано с наличием структурно-функциональных корреляций между степенью их изменения и выраженностью повреждения почек при ДН, оцененного по результатам биопсий и аутопсий [19].

Микроальбуминурия (МАУ) можно рассматривать как ранний биомаркер поражения почек, субклиническое повышение уровня альбумина в моче наблюдается в основном из-за

нарушения выведения альбумина с мочой между 30 и 300 мкг/мл (20). МАУ считается важным фактором в прогнозировании поражения почек у пациентов с диабетом и так же, наличии функциональных и структурных почечных аномалий, которые предшествуют и предполагают ухудшение СКФ. Патолофизиологические механизмы, лежащие в основе присутствия МАУ, не до конца изучены, данный процесс является актуальным [21].

Альбуминурия рассматривается как чувствительный маркер ХБП, фактор сердечно-сосудистого риска и один из первых клинических признаков поражение почек при СД [22]. Для оценки альбуминурии, в соответствии с текущими национальными рекомендациями по диагностике ХБП, следует использовать либо оценку выделения альбумина и общего белка за сутки (за 24 часа), либо расчет отношения их концентрации к концентрации креатинина в разовой порции мочи - предпочтительно утренней. Расчет концентрационного соотношения белок/креатинин при исследовании порционной мочи позволяет уменьшить разброс показателей, обусловленный разной степенью концентрирования мочи в разовых порциях [5]. Многими исследованиями показана высокая корреляция между величиной альбуминурии за 24 часа и уровнем альбуминурии в разовой порции, нормализованном относительно креатинина мочи при ДН [18].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является важным показателем, который оценивается у пациентов с целью уточнения наличия и стадии ХБП при сахарном диабете с поражением почек [18,23] Несмотря на то, что СКФ является маркером фильтрационной функции почек, её снижение происходит параллельно с нарушением других почечных функций. В зависимости от диапазона значений СКФ при ХБП делится на 6 стадий - от С 1 (при высокой или оптимальной СКФ >90 мл/мин/1,73м²) до терминальной почечной недостаточности (при СКФ <15 мл/мин/1,73м²), что указывает на имеющиеся существенные различия в отношении рисков и прогнозов ДН [24,25].

В связи с трудоёмкостью и дороговизной прямых клиренсовых методик точного измерения СКФ в клинической практике нашла широкое применение оценка СКФ с использованием маркера эндогенной фильтрации креатинина. Формула на основании сывороточного креатинина с указанием пола, возраста и расы, предложенная коллаборацией в области эпидемиологии ХБП (СКД-EP1), при ожидаемых значениях СКФ >60 мл/мин/1,73м² признана наиболее предпочтительной для расчёта СКФ [26].

В последнее время значительное внимание привлекают несколько маркеров повреждения почечных канальцев из-за их клинической значимости в качестве чувствительных и специфических биомаркеров для прогнозирования и прогрессирования ранней стадии поражение почек при СД [27,28].

Цистатин С является значимый маркер для прогнозирования ДН, небольшой белок семейства цистатинов, который с относительно постоянной скоростью синтезируется всеми ядродержащими клетками и полностью фильтруется почками, практически не секретируются канальцевым эпителием. В отличие от креатинина, уровень цистатина С в крови мало зависит от пола и от возраста, так же, этнических и антропометрических характеристик [29,30]. Расчёт СКФ по уровню цистатина С с использованием формулы СКД-EP1 (pСКФ_{цис}) является потенциальной альтернативой клиренсовым методикам [31]. Inker L.A. et al. (2012) продемонстрировали, на основании цистатина С сыворотки позволяет выявить ХБП в тех случаях при отсутствии повышения альбуминурии дополнительное определение pСКФ, когда pСКФ_{кр} находилась в пределах 60-74 мл/мин/1,73 м² [32]. Тем не менее, при сравнении с эталонными клиренсовыми методиками наибольшую точность обеспечивает расчёт СКФ на основании одновременного использования креатинина и цистатин С сыворотки (pСКФ_{кр-цис}) в сравнении с использованием этих маркеров по отдельности [33].

Известно, концентрация цистатина С в моче (u- Цистатина С) может возрастать в 150 раз, так как, маркер цистатин С свободно фильтруется клубочками почек, а затем подвергается полной канальцевой реабсорбции и метаболизму, при этом не секретировается проксимальными почечными канальцами, и поэтому при нарушении функции канальцев. Особенно, многократное повышение цистатина С в моче характерно для острого повреждения почек [31,33]. В некоторых исследованиях было показано, в моче у человека концентрация цистатина С остается практически постоянной в течении суток [33,35] и не зависит ни от пола, ни от возраста, ни от расы [34].

NGAL (нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокалин) является маркером при ренальных патологиях, индикатором тяжести метаболических нарушений, при злокачественных заболеваниях и хронической сердечной недостаточности, а также белком острой фазы воспалительного ответа при почечных патологиях, экспрессируется и синтезируется клетками, находящимися в состоянии стресса (воспаление, ишемия и др.). Основные функции нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокалина заключаются в стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных, в противодействии различным агентам, в том числе бактериальным инфекциям [35,36]. Среди других функций NGAL участвует в нормализации поврежденных тканей за счет участия в процессе апоптоза, повышении выживаемости поврежденных клеточных структур, восстановлении поврежденного эпителия за счет стимулирования дифференцировки и структурной реорганизации почечного эпителия. В зависимости от условий NGAL может быть проапоптотическим фактором. Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев почек вызывается нарушениями, связанными с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями [37].

Результаты исследований показали, что NGAL может рассматриваться как наиболее ранний и независимый показатель повреждения ткани почки и вероятность развития острой почечной недостаточности (ОПП). При этом экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [35,38]. У человека в ответ на повреждение ренальных канальцев уровень NGAL резко возрастает как в плазме крови (уровень s-NGAL повышается в 7–16 раз), так и в моче (уровень u-NGAL повышается в 25–1000 раз) [39]. С каждым годом появляется все больше доказательств того, что NGAL является маркером и тяжести хронической почечной недостаточности [40]. По данным литературы, что «уровни s-NGAL и u-NGAL – чувствительные предикторы прогрессирования диабетической нефропатии при СД 2, но они могут изменяться по разному. s-NGAL может быть более полезным для раннего обнаружения диабетической нефропатии, а u-NGAL – для оценки степени повреждения ренальных функций» [41].

KIM-1 (молекула почечного повреждения 1-го типа) является важным маркером канальцевого повреждения почек при ОПП. KIM-1 практически не определяется при отсутствии повреждения почек. Концентрация KIM 1 в моче здоровых людей меньше чем 1 нг/мл [42], [43]. На данный момент KIM-1 исследуется как маркер повреждения почек при различных хронических заболеваниях. По данным авторов, обследовали пациентов с без диабета с протеинурией и ХБП. Было выявлено, что KIM-1 повышался у пациентов с протеинурией по сравнению с контрольной группой, имел корреляцию с уровнем белка в моче, а также снижался параллельно с протеинурией после терапии БРА. Однако, уровень протеинурии снижался до 1 г/л, KIM 1 не достигал нормальных показателей, что может свидетельствовать в пользу продолжения канальцевых повреждений почек [44]. В исследовании El-Ashmawy и соавт. было обследовано 60 человек с СД2. Пациенты были разделены на группы с «нормоальбуминурией» (альбумин в моче 30–300 мг/дл) в соответствии с уровнем экскреции альбумина в моче, также в исследование была включена

группа здорового контроля, сопоставимая по клиническим характеристикам. Исследователи обнаружили десятикратное повышение уровня КИМ-1 в моче у пациентов с «микроальбинурией», по сравнению с группой «нормоальбинурии» и группой контроля. Уровень КИМ -1 при этом положительно коррелировал с микроальбинурией, уровнем креатенина в крови, продолжительностью диабета и ИМТ у больных СД2 типа [43,45].

Уромодулин - гликопротеин, секретируется в клетках канальцевого эпителия толстой восходящей части петли Генле и, предположительно, начальной части извитого дистального канальца. У здорового человека суточной моче уромодулин обнаруживается в количестве 20–70 мг [46]. В структуре физиологической протеинурии составляет 40% от всех выделяемых с мочой белков, считаясь самым частым определяемым белком мочи. По данным, двух крупных исследований уромодулин в моче показал свою роль в качестве биомаркера тубулярной массы [47,48]. В работе Pruijm и соавт. почечная масса определялась ультразвуковым исследованием и положительно коррелировала с повышением уромодулина в моче, показатель СКФ имел положительную корреляцию с уровнем мочевого уромодулина. Оба исследования также выявили снижение экскреции уромодулина в моче при СД и при повышении уровня HbA1c [47,48]. Данные результаты показывают, что СД может оказывать прямое токсическое действие на клетки почечных канальцев, это согласуется с недавними исследованиями пациентов с прогрессирующей диабетической нефропатией, у которых не отмечалась значимой протеинурии или клубочковой дисфункции [49]. Первые изменения в почках при СД начинаются с отложения гликогена в клетках канальцевого эпителия толстой восходящей части петли Генле, приводящие к снижению продукции уромодулина, которая компенсируется увеличением тубулярной массы почек, а следовательно их веса и размера [49,50]. При этом уромодулин может влиять на поток и внутрипросветное давление в канальцах и таким образом, косвенно, на интрагломерулярное давление, приводящее к гиперфильтрации, что увеличивает риск развития ДН [51].

По данным ряда исследований, немаловажное значение в диагностике ДН имеет определение ферментов в моче. Ферменты высвобождаются в результате повреждения эпителиальных клеток канальцев почек. В зависимости от глубины и уровня поражения почек в мочу выделяются ферменты, имеющие различную субклеточную локализацию [52]. Известно, что трансаминазы аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) локализованы преимущественно в цитозоле эпителиальных клетках проксимального отдела канальцевого аппарата нефрона, и они не фильтруются через базальную мембрану клубочков нефронов. Увеличение выделения АЛТ и АСТ в моче может свидетельствовать о глубоких повреждениях цитоплазматических мембран тубулярного эпителия с выходом в просвет канальцев компонентов цитозоля [53]. Фермент щелочная фосфатаза (ЩФ) естественным образом экспрессируется вдоль щеточной каймы тубулярного эпителия проксимального канальца. ЩФ уменьшает воспаление почек за счет дефосфорилирования внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата (АДФ) в аденозин, который имеет противовоспалительное действие. Кроме того, так же, как кишечная щелочная фосфатаза детоксифицирует бактериальные эндотоксины посредством дефосфорилирования, щелочная фосфатаза в почках ингибирует бактериальную активацию провоспалительного толл-подобного рецептора 4 (TLR4) посредством дефосфорилирования их липополисахаридных (LPS) клеток мембраны [54,55,56]. В связи с вышеизложенным, определение активности ЩФ в моче может использоваться для оценки степени повреждения поверхностных структур цитомембран. Фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ) находится в цитоплазме клеток. В корковом веществе преобладают ЛДГ1 и ЛДГ2, в мозговом — ЛДГ4 и ЛДГ5. Увеличение активности ЛДГ происходит при более глубоких повреждениях канальцев. Обнаружение повышенной экскреции ЛДГ в моче при нормоальбинурии

предполагает, что повреждение канальцев скорее всего предшествует повреждение клубочков [57,58]

Фермент гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) содержится в основном в мембране клеток нефроэпителия проксимальных канальцев почек и нисходящей петли Генле, и его активность в моче должна повышаться при негативном воздействии. В моче присутствует специфическая почечная изоформа фермента. Поэтому уровень ГГТ в моче не имеет выраженной корреляции с динамикой фермента сыворотки крови, а поступление в мочу «кровяного» изофермента не оказывает значимого влияния на интегральные показатели. Увеличение активности ГГТ в моче отражает истинное поражение клеток канальцевого эпителия, поскольку этот фермент, в отличие от других ферментов, находится на поверхности клетки, он может выступать ранним маркером повреждения проксимальных канальцев почек. По данным, исследовании повышение уровня ГГТ у больных СД стадии протеинурии увеличивается, так же, отмечается положительный корреляционный связь между ГГТ и МАУ. Этот маркер позволяет прогнозирования диабетической нефропатии [58,59,60].

Фермент мочи N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG) присутствует в лизосомах эпителиальных клеток проксимальных канальцев. NAG – крупномолекулярный белок, который у здоровых лиц не проходит через гломерулярный барьер, поэтому этот фермент начинает определяться в моче только при повреждении клеток эпителия проксимальных канальцев, характерным для СД. Повышенная экскреция NAG с мочой вызывается исключительно повреждением клеток проксимальных канальцев. Более того, в ряде работ показано, что повышение уровня NAG в моче уже происходит у пациентов с нормальным или умеренно повышенным уровнем альбуминурии у больных СД 2 типа [61]. Накапливаются данные о том, что NAG в моче коррелирует или ассоциируется не только с нефропатией, но и с макро – микро сосудистыми осложнениями при СД 2 типа. А. Mohammadi-Karakani и соавт. установили, что тест на содержание NAG имеет высокой чувствительность (100%) и специфичность (87,5%) и рекомендовали его использование в диагностике поражения почек при сахарном диабете [57,60]

Заключение. Наряду с установленными биомаркерами поражения функции почек определение уровня ферментов в моче могут прогнозировать субклиническое повреждение различных участков нефрона. Уровень ферментурии позволяет судить о степени структурных изменений со стороны различных отделов нефрона: повышение гломерулярной проницаемости, повреждение щеточной каемки нефротелия, повышение проницаемости мембран клеток и цитоллиз нефротелия. Активность ферментов можно использовать в качестве ранних предикторов повреждения почечной ткани у пациентов СД.

Литература/References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулов ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабет. Сахарный диабет. 2017;20(1):13-41; (In Russ) [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes mellitus. 2017;20(1):13-41. doi: 10.14341/DM8664] <http://doi.org/10.14341/DM8664>
2. S.I. Ismailov, S.U. Muminova Hypoglycemic efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (iDPP-4) in patients with type 2 diabetes. Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 3, pp. 99-104 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-96>

3. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М. и др. Основные показатели эндокринологической службы Республики Узбекистан за 5 лет (2013-2017 гг.) // Информационно-статистический сборник. – Ташкент, 2019. – 32 с.;
4. *Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions* // *Diabetes Care*, 2016, №1 (39). P. 4-5. doi: 10.2337/dc16-S003.
5. *Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference* / K.R.Tuttle [et al.] // *Diabetes Care*. - 2014. - Vol. 37. - P. 2864-2883.; doi: 10.2215/CJN.11491116
6. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition - 2015 - Available Epidemiology of diabetic kidney disease* / A.T.Reutens // *Med Clin North Am.* - 2019. - Vol. 97, № 1. - P. 1-18.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / М.В. Шестакова [и др.] - М., 2014. - 39 с.
8. *Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in the MADIABETES cohort study: association with chronic kidney disease* / M.Á.Salinero-Fort [et al.] // *Diabetes Complications.* - 2016. - Vol. 30, № 2. - P. 227-236.; doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.007.
9. *Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors* / O.Gheith [et al.] // *J Nephroarmacol.* - 2015. - Vol. 5, № 1. - P. 49-56.;
10. *Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74* / R.Retnakaran [et al.] // *Diabetes.* - 2016. - Vol. 55. - P. 1832-1839.; DOI: 10.2337/db05-1620
11. Tziomalos, K. *Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis* / K.Tziomalos, V.G.Athyros // *Rev Diabet Stud.* - 2015. -Vol. 12, № 12. - P. 110-118. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.110
12. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА, 2011. – 480 с. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
13. Клинические рекомендации Сахарный диабет с поражением почек. Российская ассоциация эндокринологов. М., 2016.
14. Jefferson, J. A. *Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint* / J.A.Jefferson, S.J.Shankland, R.H.Pichler // *Kidney Int.* - 2018. - Vol. 74, № 1. - P. 22-36.
15. *Role of nutrient-sensing signals in the pathogenesis of diabetic nephropathy [Electronic resource]* / S.Kume [et al.] // *Biomed Res Int.* -2014. - 2014. - P. 315494. DOI: 10.1155/2014/315494
16. Vallon, V. *Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney* / V.Vallon, S.C.Thomson // *Annu Rev Physiol.* - 2012. - Vol. 74. - P. 351-375.; doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
17. Sowers, K. M. *Diabetic nephropathy and tubulointerstitial fibrosis in cardiometabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus* / K.M.Sowers, J.Habibi J., M.R.Hayden // *J Cardiometab Syndr.* - 2017. - Vol. 2, № 2. - P. 143-148.40, doi: 10.1111/j.1559-4564.2007.06160.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск / под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова// *Сахарный диабет.* - 2017. Т. 20, № 18. - С. 1-121.
19. Mbarawa Marat Kofia Ibrahim, Asongalem Emmanuel Acha, Nsagha Dickson Shey, Njouendou Abdel Jelil, Assob Nguedia Jules Clement, *Prevalence and Biomarkers of Diabetic Kidney Disease in Diabetic Patients on Treatment in Buea and Ngaoundere, Cameroon, American Journal of Bioscience and Bioengineering.* Vol. 8, No. 5, 2020, pp. 84-91. doi: 10.11648/j.bio.20200805.11
20. Poudel B, Yadav BK, Nepal AK, Jha B, Raut KB. *Prevalence and association of microalbuminuria in essential hypertensive patients.* *N Am J Med Sci.* 2012; 4(8): 331-5. DOI: 10.4103/1947-2714.99501

21. Futrakul N, Sridama V, Futrakul P. Microalbuminuria: a biomarker of renal microvascular disease. *Ren Fail.* 2009; 31(2): 140-3. DOI: 10.1080/08860220802595948
22. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney International Supplements.* 2018; 8(1): 2–7. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.003.
23. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / *Kidney inter.* - 2013. - Vol. 3. - P. 1-150.
24. Вельков, В.В. Новые представления о диабетической нефропатии: гиперфльтрация, прерывистая микроальбуминурия, солевой парадокс // *Медицинский алфавит. Современная лаборатория.* - 2013. - № 3. - С. 18-36.
25. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C / L.A.Inker [et al.] // *N Engl J Med.* - 2012. - Vol. 367, № 1. - P. 20-29.
26. Markova T.N., Sadovskaya V.V., Bespyatova M.Y. Modern methods of diagnosing chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2017;20(6):454-460. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00833.x
27. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2018 May;61(5):996-1011. doi: 10.1007/s00125-018-4567-5.
28. Kerschbaum J, Rudnicki M, Dzien A, Dzien-Bischinger C, Winner H, Heerspink HL, Rosivall L, Wiecek A, Mark PB, Eder S, Denicolò S, Mayer G. Intra-individual variability of eGFR trajectories in early diabetic kidney disease and lack of performance of prognostic biomarkers. *Sci Rep.* 2020 Nov 12;10(1):19743. DOI: 10.1038/s41598-020-76773-0
29. Norris KC, Smoyer KE, Rolland C, Van der Vaart J, Grubb EB. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review. *BMC Nephrol.* 2018 Feb 9;19(1):36. DOI: 10.1186/s12882-018-0821-9
30. Вельков В.В. Цистатин с и NGAL - маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек // *Лабораторная служба.* - 2015. - Т. 4. - №2. - С. 38-43. [Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A., Govorin A.V., Mishko M.Yu. CYSTATIN C IN THE DIAGNOSIS OF PRE-CLINICAL KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH GOUT. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018;22(1):75-82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-75-82>
31. Боровик Н.В., Ярмолинская М.И., Главнова О.Б., и др. Новые возможности использования цистатина С как предиктора ранней диагностики диабетической нефропатии // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 15–24. [Borovik NV, Yarmolinskaya MI, Glavnova OB, et al. Prospects of using cystatin C as an early predictor of diabetic nephropathy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(3):15-24] <https://doi.org/10.17816/JOWD68315-24>
32. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2014;28(6):346-349. <https://doi.org/10.1007/bf03347201>.
33. Le Bricon T, Therivet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000;46(8 Pt 1):1206-1207. DOI: 10.1093/clinchem/46.8.1206
34. Jeon YL, Kim MH, Lee WI, Kang SY. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin Lab.* 2013;59(11-12): DOI: 10.7754/clin.lab.2013.120804
35. Vassalos A, Young D, MacArthur K, Pollock J, Lyall F, Danton MH. Cystatin C: influence of perfusion and myocardial injury on early (<24 h) renal function after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 1185– 1191. doi: 10.1111/bcp.12282

36. Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol* 2013; **23**: 180– 183. DOI: [10.4103/0971-4065.111840](https://doi.org/10.4103/0971-4065.111840)
37. Guo L, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in older patients with chronic kidney disease. *Aging Med (Milton)*. 2020;3(1):32-39. doi: [10.1002/agm2.12098](https://doi.org/10.1002/agm2.12098)
38. Tang XY, Zhou JB, Luo FQ, et al. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies. *Ren Fail.* 2019;41(1):446-454. doi: [10.1080/0886022X.2019.1617736](https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1617736)
39. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 105: 485–491, 2006. DOI: [10.1097/00000542-200609000-00011](https://doi.org/10.1097/00000542-200609000-00011)
40. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(2):91-8. doi: [10.4103/ijn.IJN_96_17](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_96_17)
41. Yang YH, He XJ, Chen SR, Wang L, et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine.* 2009;36(1):45-51. DOI: [10.1007/s12020-009-9187-x](https://doi.org/10.1007/s12020-009-9187-x)
42. Tyczynski B., Feldkamp T. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) // *Der Nephrol.* 2009. Vol. 4, № 6. pp. 532–533
43. El-Ashmawy N.E. et al. Kidney injury molecule-1 (Kim-1): an early biomarker for nephropathy in type II diabetic patients // *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 2015. Vol. 35, № S3. pp. 431–438
44. Tekce BK, Tekce H, Aktas G, Sit M. Evaluation of the urinary kidney injury molecule-1 levels in patients with diabetic nephropathy. *Clin Investig Med.* 2014;37(6):377–383. DOI: [10.25011/cim.v37i6.22242](https://doi.org/10.25011/cim.v37i6.22242)
45. Khan FA, Fatima SS, Khan GM, Shahid S. Evaluation of kidney injury molecule-1 as a disease progression biomarker in diabetic nephropathy. *Pak J Med Sci.* 2019;35(4):992-996. doi:10.12669/pjms.35.4.154
46. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. // *Kidney Blood Press. Res.* 2010. Vol. 33, № 5. pp. 393–398. doi: [10.1093/ndt/gfw422](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw422)
47. Pruijm M. et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. Vol. 11, № 1. pp. 70–80. doi: 10.2215/CJN.04230415.
48. Troyanov S. et al. Clinical, genetic, and urinary factors associated with uromodulin excretion // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. Vol. 11, № 1. pp. 62–69. DOI: [10.2215/CJN.04770415](https://doi.org/10.2215/CJN.04770415)
49. Bleyer A.J., Kmoch S. Tamm Horsfall glycoprotein and uromodulin: It is all about the tubules! // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. Vol. 11, № 1. pp. 6–8. doi: [10.2215/CJN.12201115](https://doi.org/10.2215/CJN.12201115)
50. Chia-Chu Chang, Chen-Yu Chen, Ching-Hui Huang, Chia-Lin Wu, Hung-Ming Wu, Ping-Fang Chiu, Chew-Teng Kor, Ting-Huan Chen, Geen-Dong Chang, Cheng-Chin Kuo, Hui-Chin Wen, Chih-Yang Huang, Chung-Ho Chang; Urinary glycosylated uromodulin in diabetic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 1 August 2017; 131 (15): 1815–1829.
51. Möllsten A., Torffvit O. Tamm-Horsfall protein gene is associated with distal tubular dysfunction in patients with type 1 diabetes. // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2010. Vol. 44, № 6. pp. 438–444. doi: 10.2215/CJN.12201115
52. Нефрология : национальное руководство (краткое издание) / Под ред. Н. А. Мухина.— М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 608 с.

53. Камилова У.К., Аликулов И.Т. Оценка показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(2):51-54.
54. Oh SW, Han KH, Han SY (2015) Associations between Renal Hyperfiltration and Serum Alkaline Phosphatase. *PLoS ONE* 10(4): e0122921.
55. Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction. *J Nephroarmacol*. 2013;2(2):23-25.
56. MOSA, Osama F; RIZK, Mahmoud; AHMED, Asmaa M. Microalbuminuria besides to urinary enzymatic protein levels increase in diabetic kidney disease with type 2 diabetes. *SANAMED*, [S.l.], v. 13, n. 2, p. 145-152, aug. 2018. ISSN 2217-8171. DOI: <http://dx.doi.org/10.24125/sanamed.v13i2.254>
57. Abd El-Halim, S., Abd El-Maksoud, A., Abdel-Rahman, M., El-Tamany, E., El-Hefnawy, M., Abd El-Razek, A. (2015). 'Urinary Markers for Early Detection of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus', *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 61(1), pp. 479-488. DOI :10.12816/0018752
58. Pallavi K, Khare RL, Patra PK et.al. Urinary enzymes as early diagnostic marker for diabetic nephropathy: a comparison with cystatin C. *International Journal of Science & Healthcare Research*. 2020; 5(1): 268-273.
59. Серебряков А.А., Мусатов О.В., Луцева О.А., Коханов А.В., Зурнаджан С.А. Активность некоторых ферментов при моделировании поврежденной почки в эксперименте // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 3.
60. Mahmoud, A., Mostafa, N., Mesbah, O., Sabry, O., Al-Barshomy, S. (2021). 'Study of Urinary N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase as a biomarker of Diabetic Nephropathy', *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 82(2), pp. 231-236.

УДК : 616.98 : 578.834.1 : 616.24 - 008.4

<https://doi.org/10.34920/min.2021-3.015>

ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В РАННЕМ РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ COVID-19



Д.К. Муминов

Кафедра факультетской терапии, военно-полевой терапии, профессиональных заболеваний, госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней, Ташкентский Педиатрический медицинский институт.