



УДК 616.43

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM627354>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2024

Математическое моделирование темпа прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа

Н.А. Первышин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – разработка и клиническое обоснование экспериментальных математических моделей темпа прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) 2 типа с использованием оригинального диагностического параметра индекс снижения скорости клубочковой фильтрации (ИС_СКФ).

Материал и методы. Выполнено кросссекционное обсервационное исследование показателей клинического статуса в выборке пациентов с СД 2 типа, методом регрессионного анализа выделены значимые предикторы высокого темпа прогрессирования ХБП, построены три варианта экспериментальных математических моделей с различными комбинациями аргументов с акцентом на модифицируемые факторы.

Результаты. Методом одномерного логистического регрессионного анализа выявлены показатели клинического статуса, оказывающие значимое влияние на темп прогрессирования ХБП по шкале изменения ИС_СКФ на 1 мл/мин/1,73 м² и по бинарной классификации исходов в группах «медленного» и «быстрого» снижения фильтрационной функции почек с пороговым значением ИС_СКФ 4,21 мл/мин/1,73 м² за год: возраст, индекс массы тела (ИМТ), гликемия на приеме, длительность СД на момент консультации, стаж инсулинотерапии, острый инфаркт миокарда в

анамнезе, пульс на подколенной артерии, сопутствующая ретинопатия, группа риска АГ, лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция. С применением многомерной логистической регрессии построены три вида экспериментальных математических моделей, включающих различные комбинации предикторов, которые продемонстрировали высокие значения диагностической значимости.

Выводы. Математическое моделирование процесса прогрессирования ХБП при СД 2 типа с применением диагностического индекса ИС_СКФ позволяет получить новые представления о закономерностях развития патологического процесса; экспериментальная математическая модель, включающая в себя модифицируемые медикаментозные факторы, на которые может оказать влияние врач в процессе лечения (назначение препаратов сульфонилмочевины и антагонистов кальция), показала следующие характеристики: чувствительность 55,6%; специфичность 85,3%, AUC 0,76 (0,65; 0,86), что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 77,5%.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, математическая модель, регрессионный логистический анализ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Первышин Н.А. Математическое моделирование темпа прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа. Наука и инновации в медицине. 2024;9(2):88-94. <https://doi.org/10.35693/SIM627354>

Сведения об авторе

Первышин Николай Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии. <http://orcid.org/0000-0002-9609-2725>

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

Список сокращений

ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; ИС_СКФ – индекс снижения скорости клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела;

АГ – артериальная гипертензия; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; АРМЭ – автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; и-ДПП4 – ингибиторы дипептилпептидазы 4 типа, и-SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; HbA1c – гликированный гемоглобин; АД – артериальное давление; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЭКО – экзогенно-конституциональное ожирение; КРС – кардиоренальный синдром.

Получено: 24.07.2023

Одобрено: 01.11.2023

Опубликовано: 03.03.2024

Mathematical modeling of the chronic kidney disease progression rate in patients with type 2 diabetes mellitus

Nikolai A. Pervyshin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to develop and provide clinical substantiation of experimental mathematical models for the chronic kidney disease (CKD) progression rate in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) using the glomerular filtration rate reduction index (RI_GFR) as original diagnostic parameter.

Material and methods. A cross-sectional observational study of clinical status indices was performed in a sample of patients with type 2 diabetes. The significant predictors of a high rate of CKD progression were identified by regression analysis, three variants of experimental mathematical models were developed with different combinations of arguments with an emphasis on modifiable factors.

Results. The method of one-dimensional logistic regression analysis revealed the indices of clinical status having a significant impact on the rate of CKD progression on the scale of changes in RI_GFR by 1 ml/min/1.73 m² and on the binary classification of outcomes in the groups of "slow" and "fast" decrease in kidneys filtration function with a threshold value of RI_GFR of 4.21 ml/min/1.73 m² per year. These indices were age, body mass index

(BMI), glycemia and duration of diabetes at the time of visit, history of insulin therapy, acute myocardial infarction in the anamnesis, pulse on the popliteal artery, concomitant retinopathy, hypertension risk group, treatment with sulfonylureas and calcium antagonists. Using multidimensional logistic regression, three types of experimental mathematical models were developed, including various combinations of predictors that demonstrated high values of diagnostic significance.

Conclusion. The mathematical modeling of CKD progression in patients with T2DM with the RI_GFR diagnostic index allows for better understanding of the pathology's development patterns. An experimental mathematical model using modifiable drug factors that a doctor can manage during the treatment (administration of sulfonylureas and calcium channel blockers) demonstrated 55.6% sensitivity, 85.3% specificity, AUC 0.76 (0.65; 0.86), which ensured high quality prediction with an accuracy of 77.5%.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, mathematical model, regression logistic analysis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pervyshin NA. **Mathematical modeling of the chronic kidney disease progression rate in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(2):88-94. <https://doi.org/10.35693/SIM627354>

Information about author

Nikolai A. Pervyshin – PhD, assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics. <http://orcid.org/0000-0002-9609-2725>

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

Received: 24.07.2023

Accepted: 01.11.2023

Published: 03.03.2024

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные эпидемиологические исследования в России показали, что распространенность диабетической нефропатии составляет 25,9% при СД 1 типа и 18,4% при СД 2 типа [1], признаки ХБП в той или иной мере наблюдаются у 36% лиц в старшей возрастной группе. Среди трудоспособного населения снижение почечной функции отмечено в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний данный показатель возрастает до 26% [2]. Тесная взаимосвязь патогенетических механизмов прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистой патологии позволяет рассматривать данную патологию в рамках новой концепции кардиоренального континуума [3].

По данным НИИЦ эндокринологии, за последние годы отмечено отсутствие значимых изменений уровня смертности пациентов с СД вследствие терминальной хронической почечной недостаточности, динамика показателя составила 6,7–6,9% при СД 1 типа и 1,6–2,0% при СД 2 типа за период с 2016 по 2020 гг. [1]. Одной из основных причин стабилизации ситуации является значительное повышение доступности методов заместительной терапии (диализ и трансплантация почки). При этом необходимо принимать во внимание, что высокотехнологичные методы лечения ХБП требуют больших материальных затрат и оказывают существенное влияние на качество жизни пациента, а также на его трудоспособность и мобильность. По данным Регистра Российского диализного общества, ежегодный прирост числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии, в среднем составляет 10,8–11,2%, средний возраст пациентов 47 лет, что относит их к наиболее трудоспособной части населения [4].

При всей очевидности тесной патогенетической взаимосвязи механизмов развития и прогрессирования диабетического поражения почек его диагностика представляет определенные затруднения, в особенности на начальных стадиях, когда терапевтические методы наиболее эффективны и способны оказать значимое влияние на прогноз пациента с СД. Основной причиной такой ситуации является полиморбидный характер поражения, типичный для пациентов с СД 2 типа, у которых основное заболевание сопровождается множественной сопутствующей патологией: АГ, АССЗ, ожирением, острыми сосудистыми событиями и др. [5].

Одним из перспективных направлений изучения закономерностей прогрессирования ХБП при СД 2 типа может стать анализ динамики снижения СКФ и изучение ее взаимосвязей с параметрами клинического статуса пациента, особенно с факторами сердечно-сосудистого риска. Концепция объективной оценки темпа снижения фильтрационной способности почек может быть применена и для разработки критериев ранней диагностики диабетического поражения почек [6].

■ ЦЕЛЬ

Разработка и клиническое обоснование экспериментальных математических моделей темпа прогрессирования ХБП при СД 2 типа с использованием оригинального диагностического параметра индекс снижения скорости клубочковой фильтрации.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено кроссекционное поперечное обсервационное исследование показателей клинического статуса в выборке пациентов с СД 2 типа.

Случайным образом отобраны 150 протоколов амбулаторных консультаций за период с января по декабрь 2021 года. Сбор первичной медицинской информации участников выполнен с использованием оригинального программного обеспечения «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД» (АРМЭ СД)¹ [7].

Анализируемые показатели клинического статуса соответствовали матрице формализованного протокола [8] консультации АРМЭ СД и включали в себя 72 позиции, разделенные на две группы количественных и качественных переменных.

Анамнестические показатели учитывались с использованием данных АРМЭ СД, определяющих давность наступления следующих событий (в годах на момент консультации): манифестации СД, начала инсулинотерапии, артериальной гипертензии (АГ), острого инфаркта миокарда ОИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), лазерной коагуляции сетчатки. Диагнозы диабетической полинейропатии и/или хронического нарушения кровообращения нижних конечностей, ожирения, дислипидемии учитывались как качественные (наличие/отсутствие в анамнезе) или номинальные параметры (стадия процесса). Учитывались актуальные и ретроспективные данные о медикаментозном лечении СД (инсулин с указанием дозы, год начала приема, пероральные сахароснижающие препараты отдельных групп (сульфонилмочевина, бигуаниды, и-ДПП4, и-SGLT2 с указанием % от максимальной дозы); а также данные о гипотензивной терапии (прием препаратов из групп ингибиторов АПФ, ингибиторов РААС или блокаторов рецепторов к ангиотензину, бета-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков).

Характеристика группы участников. Объектом исследования являлись пациенты с СД 2 типа. **Критерии включения:** пациенты с СД 2 типа в возрасте более 18 лет, в формализованном протоколе консультации которых заполнены поля показателей креатинина и HbA1c, а также не менее 75% общеклинических параметров, используемых при анализе результатов, а также уровень СКФ в диапазоне 15–150 мл/мин/1,73 м². **Критерии исключения:** СД 1 типа,

¹Пervyshin N.A., Зеленко Л.С., Галкин Р.А., Спиваков Д.А. «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД)». Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024 от 27 июля 2018 г. <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=644BF10A-C871-4BB6-8E1A-84CC2F818D58>

Участники, n	150	
Пол (м/ж), n (%)	44 (29,3%) / 106 (70,7%)	
Из них на инсулинотерапии, n (%)	109 (72,7%)	
Средний возраст, лет	64,84 ± 8,57	66,0 [60,0; 71,0]
Стаж СД, лет	11,80 ± 7,80	11,0 [6,0; 14,0]
ИМТ, кг/м ²	31,80 ± 5,70	31,6 [27,6; 35,1]
HbA1c, %	8,78 ± 2,70	8,1 [7,2; 9,8]
Креатинин, мкмоль/л	92,66 ± 29,25	84,0 [74,6; 102,5]
СКФ СКД-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	72,16 ± 22,38	73,5 [56,0; 92,7]

Таблица 1. Клиническая характеристика выборки исследования факторов динамики прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа

Table 1. Study sample clinical characteristics: the study of the CKD progression factors in patients with type 2 diabetes

острые осложнения СД 2 типа (гипогликемия, кетоацидоз), обострение интеркуррентной патологии на момент консультации, терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), наличие сопутствующих заболеваний, которые могли оказать влияние на фильтрационную функцию почек (анемия, подагра). Клиническая характеристика выборки участников представлена в таблице 1.

Общеклинические методы исследования. Объективное обследование включало сбор жалоб, антропометрическое обследование, измерение основных физикальных показателей (включая «офисное» и «домашнее» АД), определение пульсации артерий нижних конечностей. Всем участникам выполнено лабораторное обследование по стандартной программе диспансерного наблюдения пациентов с СД 2 типа, забор крови проводился утром натощак (не менее 10 часов после последнего приема пищи). В обязательном порядке учитывались следующие биохимические показатели: уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), креатинина. Расчет СКФ проводился АРМЭ СД в автоматическом режиме по формуле СКД-EPI на основании значений креатинина, возраста и пола.

Статистический анализ данных. Выгрузку первичного материала из базы данных АРМЭ СД по сформированным запросам осуществляли в файл Microsoft Excel; статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SPSS 25.0. Оценку нормальности распределения проводили по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением (M±SD), а также медианой и квартилями (Me (Q1; Q3)); для номинальных признаков числом наблюдений и процентом от размера группы. Метод корреляционного анализа Спирмена использовали для определения тесноты взаимосвязей показателей. Для определения меры влияния отдельных клинических предикторов на динамику прогрессирования ХБП и уточнения патогенетических закономерностей развития патологического процесса использован метод математического моделирования с применением одномерного и многомерного логистического регрессионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

На ранних этапах исследования была выполнена оценка клинических параметров пациентов в группах с различным уровнем СКФ [9], разработан и клинически обоснован оригинальный диагностический параметр «индекс снижения скорости клубочковой фильтрации» (ИС_СКФ) [6]. Определены

клинические предикторы быстрого прогрессирования ХБП у пациентов СД 2 типа: пол, возраст, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, достижение целевых значений гликемического контроля, уровень АД, перенесенный ОИМ, снижение или отсутствие пульсации на подколенной артерии. Выявлен разнонаправленный тренд отдельных показателей гликемического контроля по стадиям ХБП, отмечено значительное снижение влияния гликемических факторов на развернутых стадиях диабетического поражения почек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Корреляционный анализ, выполненный на предварительном этапе исследования, позволил выделить факторы, достоверно взаимосвязанные с неблагоприятным темпом снижения СКФ при СД 2 типа. Одномерный логистический регрессионный анализ позволил дать количественную оценку вклада отдельных предикторов в темп прогрессирования ХБП (динамика ИС_СКФ на 1 мл/мин/1,73 м² за год). Значения отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (95% ДИ) представлены в таблице 2.

У статистически значимых предикторов (p<0,05) ДИ не включал единицу (за исключением возраста и показателя гликемии на приеме). Бинарные качественные признаки сравнивались по категориям «есть/нет». Полученные результаты продемонстрировали, что наиболее значимыми факторами прогрессирования ХБП являются длительность заболевания СД (ОШ при увеличении на 1 год составляет 0,69 (0,59–0,80), p<0,001) и стаж инсулинотерапии (ОШ при увеличении на 1 год составляет 0,83 (0,72–0,94), p=0,005). Было отмечено, что параметры гликемического контроля оказывают незначительное влияние на динамику снижения СКФ (95% ДИ показателя «гликемия на приеме» включает единицу (0,71–1,01)), параметр достижения целей гликемического контроля delta HbA1c вообще не показал значимой взаимосвязи. При этом факторы, косвенно связанные с гемодинамическими нарушениями (острый инфаркт миокарда в анамнезе, пульс на подколенной артерии, сопутствующая ретинопатия, группа риска АГ), продемонстрировали значимую взаимосвязь с ИС_СКФ.

Фактор	Градации	ОШ (95% ДИ)	P
Возраст	увеличение на 1 год	0,97 (0,93–1,01)	0,181
ИМТ	увеличение на 1 кг/м ²	0,90 (0,83–0,98)	0,014
Гликемия на приеме	увеличение на 1 ммоль/л	0,85 (0,71–1,01)	0,067
Самоконтроль_гликемии_от	увеличение на 1 ммоль/л	0,78 (0,62–0,99)	0,039
Стаж СД на момент конс.	увеличение на 1 год	0,69 (0,59–0,80)	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	увеличение на 1 год	0,83 (0,72–0,94)	0,005
ОИМ в As	был / не было	0,11 (0,01–0,83)	0,033
Пульс на подколенной артерии	снижен или отсутствует / есть	0,29 (0,10–0,85)	0,023
Ds ретинопатии	есть / нет	0,29 (0,11–0,75)	0,010
Ds ЭКО	есть / нет	0,34 (0,14–0,84)	0,020
Группа риска АГ	IV / нет	0,20 (0,06–0,70)	0,012
Лечение СД СМ	есть / нет	3,96 (1,57–9,99)	0,004
Антагонист кальция	есть / нет	0,09 (0,01–0,68)	0,020

Таблица 2. Оценка вклада отдельных клинических предикторов в темп прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа

Table 2. Assessment of the individual clinical predictors contributing to the rate of CKD progression in patients with type 2 diabetes

Предиктор	Градации	ОШ, (95% ДИ)	P
Возраст	старше 65 / младше 65	0,38 (0,15–0,93)	0,034
ИМТ	референс: норма	1,00	1,000
	избыточная масса тела / норма	0,30 (0,07–1,25)	0,098
	ожирение 1 / норма	0,18 (0,05–0,63)	0,008
	ожирение 2 / норма	0,21 (0,05–0,91)	0,037
	ожирение 3 / норма	0,17 (0,03–1,07)	0,059
Стаж СД на момент консультации	референс: более 10 лет	1,00	1,000
	5–9 лет / референс	162,50 (18,18–1452,24)	0,004
	до 5 лет / референс	7,22 (1,91–27,28)	0,000
Стаж инсулинотерапии	референс: более 5 лет	1,00	0,003
	1–4 года / референс	9,10 (2,50–33,13)	0,001
	нет / референс	2,53 (0,22–29,29)	0,457
ОИМ в As	был / не было	0,11 (0,01–0,83)	0,033
Ps на подколенной артерии	снижен, отсутствует / есть	0,29 (0,10–0,85)	0,023
Ds ретинопатии	есть / нет	0,29 (0,11–0,75)	0,010
Группа риска АГ	IV / нет	0,20 (0,06–0,70)	0,012
Лечение СД СМ	есть / нет	3,96 (1,57–9,99)	0,004
Антагонист кальция	есть / нет	0,09 (0,01–0,68)	0,020

Таблица 3. Оценка вклада отдельных клинических предикторов в темп прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа при выделении референсных групп

Table 3. Assessment of the individual clinical predictors contributing to the rate of CKD progression in patients with type 2 diabetes in selected reference groups

У полных пациентов с СД 2 типа СКФ снижается медленнее (ИМТ $p=0,014$, Ds ЭКО $p=0,02$). Важные данные получены при изучении медикаментозных факторов: применение препаратов сульфонилмочевины влияет на темп прогрессирования ХБП негативно (ОШ=3,96 (1,57–9,99), $p=0,004$) в отличие от препаратов антагонистов кальция, которые снижают динамику (ОШ=0,09 (0,01–0,68), $p=0,02$).

Для удобства клинической интерпретации и прикладного использования количественные переменные были разделены на подгруппы номинальных признаков, одна из которых была принята за референс (ОШ=1). При оценке влияния на исход учитывалось, что ОШ, имеющее значение менее 1, свидетельствует о том, что вероятность выявить фактор риска в

группе сравнения ниже, чем в референсной, то есть такой фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода. Переменная отклика ИС_СКФ оценивалась по бинарной шкале: медленное прогрессирование ХБП при значении ИС_СКФ < 4 мл/мин/1,73 м² за год и быстрое прогрессирование ХБП при значении ИС_СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м² за год. За пороговое значение деления функции принят верхний квартиль распределения показателя в генеральной выборке (4 мл/мин/1,73 м² за год). Значения ОШ представлены в **таблице 3**.

За референсное значение переменной «стаж СД» взято ОШ=1 группы пациентов с длительностью заболевания более 10 лет (самой многочисленной в выборке). Аналогичным образом выбран референс для показателя «стаж инсулинотерапии» (более 5 лет). Для показателя ИМТ сравнение ОШ проводилось по отношению к норме отдельно для каждой стадии ожирения. Часть факторов не вошла в перечень предикторов, поскольку для показателей, описывающих одно явление, предпочтение было отдано тем, которые имеют возможность объективного контроля.

Математическое моделирование динамики прогрессирования ХБП при СД 2 типа методом множественной логистической регрессии. Примененный метод позволяет изучить совместный эффект различных комбинаций предикторов на темп снижения СКФ. Многие клинические предикторы тесно патогенетически взаимосвязаны, их сочетанное действие может «перекрывать» и потенцировать друг друга или оказывать обратное влияние. Поскольку представленные модели несли исключительно познавательный, а не прикладной характер [10], из списка предикторов был принудительно удален наиболее мощный фактор длительности заболевания СД. Три варианта прогностических моделей с различными комбинациями переменных представлены в **таблице 4**.

Анализ характеристик многомерных логистических моделей с различными комбинациями переменных представлен в **таблице 5**.

Представленные варианты математических моделей имеют приемлемые значения чувствительности (от 55,6% до 81,5%), специфичности (от 80,0% до 85,3%) и точности (от 77,5% до 80,4%). Анализ ROC-кривых позволяет определить пороговую вероятность и диагностическую значимость моделей, в которых учтено влияние различных аргументов (**рисунки 1–3**).

№	Предиктор	Шкала	ОШ (95% ДИ)	P
1	Стаж инсулинотерапии, лет	1–4 года / более 5 лет	13,94 (3,21–60,58)	<0,001
	ОИМ в As	был / не был	0,05 (0,01–0,47)	0,009
	Пульс на подколенной артерии	снижен или отсутствует / есть	0,14 (0,03–0,54)	0,005
	Антагонист кальция	есть / нет	0,07 (0,01–0,68)	0,022
	Константа	–	–	0,016
2	Стаж инсулинотерапии, лет	1–4 года / 5 лет и больше	9,73 (2,46–38,48)	0,001
	Пульс на подколенной артерии	снижен или отсутствует / есть	0,15 (0,04–0,54)	0,003
	Антагонист кальция	есть / нет	0,11 (0,01–0,99)	0,049
	Константа	–	–	0,005
3	Препараты сульфонилмочевины	есть / нет	4,30 (1,61–11,48)	0,004
	Антагонист кальция	есть / нет	0,08 (0,01–0,64)	0,017
	Константа	–	–	<0,001

Таблица 4. Варианты многомерных прогностических моделей прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа

Table 4. Variants of multidimensional prognostic models of CKD development in patients with type 2 diabetes

№	Пороговая вероятность	Характеристики	Значения
1	0,2	Чувствительность	81,5%
		Специфичность	80,0%
		Точность	80,4%
2	0,3	Чувствительность	70,4%
		Специфичность	82,7%
		Точность	79,4%
3	0,39	Чувствительность	55,6%
		Специфичность	85,3%
		Точность	77,5%

Таблица 5. Характеристики моделей прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа с различными комбинациями предикторов

Table 5. Characteristics of CKD progression models in patients with type 2 diabetes with different combinations of predictors

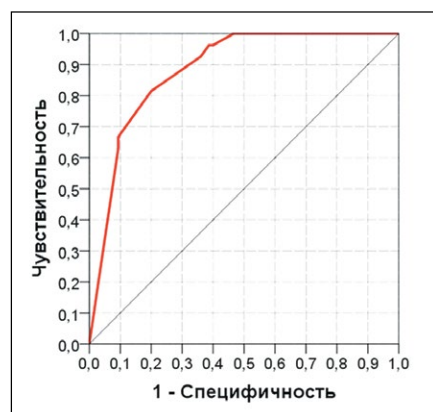


Рисунок 1. ROC-кривая модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа №1 (аргументы: длительность инсулинотерапии, острый инфаркт миокарда в анамнезе, отсутствие пульса на подколенной артерии, прием препаратов антагонистов кальция).

Figure 1. The ROC curve of CKD progression model in type 2 diabetes No.1 (arguments: duration of insulin therapy, history of acute myocardial infarction, absence of pulse in the popliteal artery, calcium channel blockers intake).

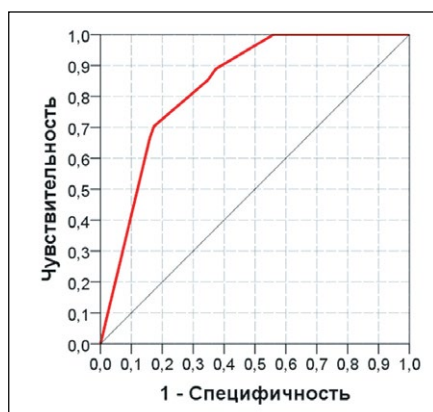


Рисунок 2. ROC-кривая модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа №2 (аргументы: длительность инсулинотерапии, отсутствие пульса на подколенной артерии, прием препаратов антагонистов кальция).

Figure 2. The ROC curve of CKD progression model in type 2 diabetes mellitus No.2 (arguments: duration of insulin therapy, absence of pulse in the popliteal artery, calcium channel blockers intake).

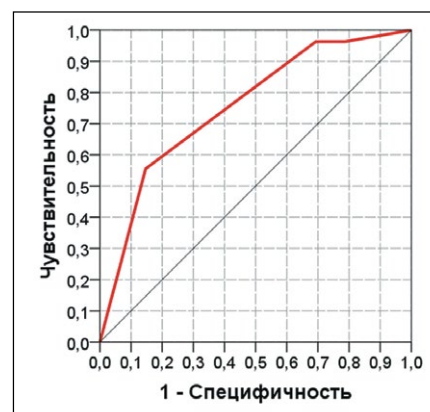


Рисунок 3. ROC-кривая модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа №3 (аргументы: прием препаратов антагонистов кальция и сульфонилмочевины).

Figure 3. The ROC curve of CKD progression model in type 2 diabetes No.3 (arguments: calcium channel blockers and sulfonylureas intake).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ взаимосвязей показателей клинического статуса и оригинального диагностического параметра ИС_СКФ, выполненный на ранних этапах исследования, позволил расширить представления о динамике прогрессирования ХБП и выделить наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на темп развития диабетического поражения почек [6, 9]. Их многообразии отражает полиморфизм патогенетических механизмов, задействованных в развитии патологического процесса: гемодинамических, связанных с нарушением углеводного обмена, сосудистых осложнений, а также сопутствующей коморбидной патологии.

Математическое моделирование с применением ИС_СКФ выявило много интересных и парадоксальных особенностей динамики прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа. Полученные результаты подтвердили, что снижение фильтрационной функции почек при СД 2 типа происходит неравномерно на различных стадиях развития ХБП. Длительность заболевания СД (ОШ 0,69 (0,59–0,80), $p < 0,001$) оказывает наиболее мощное влияние на динамику снижения СКФ, при этом на ранних стадиях темп прогрессирования ХБП наиболее быстрый. Параметр delta HbA1c, являющийся маркером достижения целей гликемического контроля, вообще не показал значимого влияния на ИС_СКФ ($p = 0,526$), что косвенно подтверждает предположение о том, что весомость гликемического контроля в прогрессировании ХБП не так велика, как влияние гемодинамических факторов. Аналогичные данные были продемонстрированы в математической модели, разработанной по результатам международного многоцентрового исследования факторов риска развития ХБП, вызванной различными этиологическими причинами. При сравнении диабетической когорты и лиц, не имеющих СД, в группе участников с СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² определены следующие факторы: наличие сопутствующих атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ОШ = 1,36 (1,31–1,41); наличие сопутствующей АГ – ОШ = 1,61 (1,53–1,69); для абсолютного

уровня HbA1c (на 1%) – ОШ = 1,09 (1,07–1,09) [11]. Еще одна математическая модель развития ХБП, разработанная НМИЦ Эндокринологии в ходе исследования развития ХБП в когорте пациентов с СД, также подтверждает это предположение: ROC-кривая абсолютного значения HbA1c показала значение AUC 0,550, что свидетельствует о приемлемой, но невысокой диагностической значимости данного фактора; при пороговом значении HbA1c = 7,3% ОШ составляло 1,55 (1,44–1,67), $p < 0,001$ [12]. Можно предположить, что фактор хронической гипергликемии играет наибольшую роль именно на ранних стадиях развития ХБП, являясь триггером для каскада биохимических, гуморальных и эндокринных процессов, приводящих к повреждению почки. На более поздних стадиях приоритетное значение приобретают системные гемодинамические нарушения, которые приводят к формированию полноценного симптомокомплекса КРС.

Требуют дальнейшего изучения и клинического обоснования полученные данные о мере влияния на ИС_СКФ показателя события ОИМ в анамнезе. Согласно результатам регрессионного анализа, этот фактор достоверно снижает темп прогрессирования ХБП с ОШ = 0,11 (0,01–0,83), $p = 0,033$. Выявленной закономерности можно дать следующее объяснение: с одной стороны, острые сосудистые события являются закономерным итогом генерализованного атеросклеротического процесса и отражают этапы формирования КРС; с другой стороны, пациенты, перенесшие ОИМ, находятся под тщательным диспансерным наблюдением, регулярно контролируют уровень липидов и АД, получают полноценную гипотензивную терапию несколькими препаратами, достигают более низких целевых значений АД, у некоторых из них удается снизить уровень липопротеидов низкой плотности до экстремально низких значений. По всей видимости, именно эти комплексные, систематические и методичные амбулаторные мероприятия приводят к тому, что темп прогрессирования ХБП у этой категории пациентов с СД значимо снижается, несмотря на сохраняющийся высокий

сердечно-сосудистый риск. Похожие результаты были получены в отечественном исследовании состояния углеводного обмена пациентов трудоспособного возраста, перенесших ОИМ: наличие сопутствующего СД 2 типа не оказало прямого негативного влияния на отдаленный прогноз ОИМ, но продолжительность заболевания СД усугубляла тяжесть течения постинфарктного периода ($p=0,004$) [13].

При построении многомерных математических моделей прогрессирования ХБП, рассмотренных в настоящей статье, был принудительно исключен аргумент длительности заболевания СД, который оказывает наиболее значимое влияние на ИС_СКФ. Это позволило выделить и оценить специфическое комплексное влияние именно тех факторов, которые вошли в разработанные модели: стаж инсулинотерапии, ОИМ в анамнезе, пульс на подколенной артерии, лечение антагонистами кальция, препаратами сульфонилмочевины. Обращает на себя внимание, что все рассмотренные модели сохранили высокие значения чувствительности и специфичности, несмотря на исключение фактора длительности СД.

Объективный взгляд на совокупность выделенных в настоящей работе значимых факторов высокого темпа прогрессирования ХБП подводит к серьезному практическому заключению: даже на ранних этапах развития ХБП амбулаторный эндокринолог не в состоянии радикально повлиять на большую часть из них. Возраст, длительность заболевания СД, наличие и длительность инсулинотерапии, ОИМ в анамнезе, диагноз ретинопатии предстают перед практическим врачом как данность, при которой лечебные усилия вынужденно сводятся лишь к поддержанию жизненно важных функций почек в условиях сниженных компенсаторных возможностей сохранившихся нефронов. Потенциально модифицируемыми остаются три позиции: ИМТ и медикаментозное лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция.

В экспериментальную математическую модель №3 были включены всего два модифицируемых фактора, на которые возможно оказать влияние в условиях амбулаторного приема: лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция. Формула модели:

$$\text{Вероятность быстрого прогрессирования} = e^{(-1,245 + 1,458 * \text{лечение препаратами сульфонилмочевины} - 2,54 * \text{лечение препаратами антагонистов кальция})} / (1 + e^{(-1,245 + 1,458 * \text{лечение препаратами сульфонилмочевины} - 2,54 * \text{лечение препаратами антагонистов кальция})}),$$

где e – основание натуральных логарифмов.

При превышении порогового значения 0,39 вероятность быстрого снижения СКФ оценивается высокой по бинарной

шкале (ИС_СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73м² за год). Данная модель с высокой значимостью ($p<0,033$) продемонстрировала приемлемую чувствительность 55,6% и высокую специфичность 85,3%. Площадь покрытия под ROC-кривой AUC составила 0,76 (0,65; 0,86), что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 77,5%.

Таким образом, сравнение различных вариантов математических моделей динамики прогрессирования ХБП с клинических позиций приводит к заключению о том, что ощутимо «улучшать» прогноз исхода ХБП при СД 2 типа возможно, лишь предупреждая развитие диабетического поражения почек путем своевременной диагностики и как можно более раннего назначения препаратов с доказанным нефропротективным эффектом.

Анализ закономерностей динамики прогрессирования ХБП и развития КРС требует дальнейшего изучения с расширением спектра лабораторных показателей и использованием ретроспективного дизайна исследования.

■ ВЫВОДЫ

1. Разработанные математические модели прогрессирования ХБП при СД 2 типа с применением диагностического индекса ИС_СКФ позволяют получить новые представления о мере влияния различных показателей клинического статуса пациентов на динамику развития патологического процесса.

2. Методом одномерного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы, оказывающие значимое влияние на темп прогрессирования ХБП по бинарной классификации исходов в группах «медленного» и «быстрого» снижения фильтрационной функции почек с пороговым значением ИС_СКФ 4,21 4 мл/мин/1,73м² за год: возраст, ИМТ, гликемия на приеме, длительность СД на момент консультации, стаж инсулинотерапии, острый инфаркт миокарда в анамнезе, пульс на подколенной артерии, сопутствующая ретинопатия, группа риска АГ, лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция.

3. Экспериментальные математические модели динамики прогрессирования ХБП с различными комбинациями переменных, исключаяющие наиболее статистически значимый аргумент длительности заболевания СД, продемонстрировали высокие показатели чувствительности и специфичности.

4. Экспериментальная модель, включающая в себя только модифицируемые факторы лечения препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция, показала следующие характеристики: чувствительность 55,6%; специфичность 85,3%, AUC 0,76 (0,65; 0,86), что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 77,5%. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the author's initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115. (In Russ.). [Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>
3. Demidova TYu, Zenina SG. New accents in type 2 diabetes mellitus management: early prevention of cardiorenal complications. *Therapy*. 2020;6(8):55-63. (In Russ.). [Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений. *Терапия*. 2020;6(8):55-63]. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.55-63>
4. Tomilina AM, Andrushev NG, Peregudova NG, et al. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010-2015. *Nephrology and dialysis*. 2017;19(4):1-95. (In Russ.). [Томилина Н.А., Андрушев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2017;19(4):1-95]. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>
5. Markova AV, Korsunova EN, Aristarin MA. Cardiovascular risk in patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Modern problems of science and education*. 2015;2. (In Russ.). [Маркова А.В., Корсунова Е.Н., Аристарин М.А. Сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17375>
6. Pervyshin NA. A diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease in patients with diabetes. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(1):65-72. (In Russ.). [Первышин Н.А. Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):65-72]. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72>
7. Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA. Outpatient care formalization and informatization for patients with diabetes mellitus. *Preventive medicine*. 2021;24(3):14-21. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом. *Профилактическая медицина*. 2021;24(3):14-21]. <https://doi.org/10.17116/profmed20212403114>
8. Pervyshin NA, Galkin RA. Formalized protocol of outpatient admission of patients with diabetes mellitus by an endocrinologist. *Preventive medicine*. 2018;6(21):87-92. (In Russ.). [Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. *Профилактическая медицина*. 2018;6(21):87-92]. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106187>
9. Pervyshin NA, Lebedeva EA, Galkin RA, et al. Analysis of clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus with different levels of glomerular filtration rate. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2022;22(1):55-63. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева Е.А., Галкин Р.А., и др. Анализ клинических признаков пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(1):55-63]. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63>
10. Varaksin AN. *Statistical models of regression type in ecology and medicine*. Ekaterinburg, 2006. (In Russ.). [Вараксин А.Н. *Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине*. Екатеринбург, 2006].
11. Nelson R, Grams M, Ballew S, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019;322(21):2104-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17379>
12. Vikulova OK. *Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: epidemiological and clinical aspects of the use of genomic and proteomic markers in preclinical diagnosis and treatment*. [Dissertation]. M., 2021. (In Russ.). [Викулова О.К. *Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты применения геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении*. Диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук. М., 2021]. https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/avtoreferat_vikulova_ok_itog_okonch.pdf
13. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105-112. (In Russ.). [Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105-112]. <https://doi.org/10.14341/DM8828>