



УДК 616.43, 613.98

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM629014>

© This work is licensed under CC BY 4.0

© Authors, 2024

Применение клинического калькулятора для определения темпа развития хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Н.А. Первышин¹, С.В. Булгакова¹, Р.А. Галкин¹, Е.А. Лебедева¹,
О.Н. Василькова², А.А. Чертищева³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

²Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»
(Гомель, Республика Беларусь)

³ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина»
(Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – разработать прикладной прогностический калькулятор темпа прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста, позволяющий в условиях рутинного амбулаторного приема выделить группу высокого темпа снижения СКФ.

Материал и методы. Изучено 69 клинических показателей, выявлены взаимосвязи и значимость различий параметров в группах, выделенных по оригинальному диагностическому параметру Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации с пороговым значением 3,83 мл/мин/1,73м² за год, при превышении которого темп прогрессирования ХБП считался высоким.

Результаты. Путем применения регрессионного анализа выделены значимые факторы для прогностического калькулятора: длительность заболевания СД и инсулинотерапии, сопутствующий диагноз ожирения, пульс

на лодыжечной артерии, выраженная стадия полинейропатии, IV группа риска артериальной гипертензии, лечение препаратами сульфонилмочевини, количество принимаемых гипотензивных препаратов. При оценке информативности и предсказательной способности калькулятора площадь под ROC-кривой AUC составила 0,89 (0,80; 0,99) $p < 0,001$, что характеризует качество диагностической методики как высокое.

Заключение. Представленный калькулятор дает врачу возможность непосредственно в амбулаторных условиях выделить группу пациентов с риском быстрого прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: пожилой возраст, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, калькулятор прогноза заболевания, амбулаторное лечение сахарного диабета 2 типа.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Первышин Н.А., Булгакова С.В., Галкин Р.А., Лебедева Е.А., Василькова О.Н., Чертищева А.А. Применение клинического калькулятора для определения темпа развития хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(3):182-189. <https://doi.org/10.35693/SIM629014>

Сведения об авторах

Первышин Н.А. – канд. мед. наук, врач-эндокринолог высшей категории, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии. <http://orcid.org/0000-0002-9609-2725>
E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Булгакова С.В. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии. <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>
E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Галкин Р.А. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии и хирургических болезней. <https://orcid.org/0000-0003-3665-3161>
E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Лебедева Е.А. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии. <http://orcid.org/0000-0001-6494-3778> E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Василькова О.Н. – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии. <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>
E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Чертищева А.А. – врач-эндокринолог. <https://orcid.org/0000-0002-1626-4110>
E-mail: a.a.tchertisheva@yandex.ru

Автор для переписки

Первышин Николай Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; АРМЭ – автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога; ДИ – доверительный интервал; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; ИМТ – индекс массы тела; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ИС_СКФ – индекс снижения скорости клубочковой фильтрации; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОШ – отношение шансов; РАС – ренин-ангиотензиновая система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СППВР – система поддержки принятия врачебных решений; СД – сахарный диабет; ФРСД – федеральный регистр больных сахарным диабетом; ХБП – хроническая болезнь почек; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Получено: 12.03.2024

Одобрено: 19.06.2024

Опубликовано: 29.08.2024

The use of a clinical calculator to determine the rate of development of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Nikolai A. Pervyshin¹, Svetlana V. Bulgakova¹, Rudolf A. Galkin¹, Elena A. Lebedeva¹,
Volha N. Vasilkova², Angelina A. Chertischeva³

¹Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

²Gomel State Medical University (Gomel, Republic Belarus)

³Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – to develop an applied prognostic calculator for the rate of progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes, which makes it possible to identify a group of high rate of GFR reduction in conditions of routine outpatient admission.

Material and methods. 69 clinical indicators were studied, the interrelationships and significance of differences in parameters in the groups identified according to the original diagnostic parameter, the glomerular filtration rate reduction index with a threshold value of 3.83 ml/min/1.73 m² per year, above which the rate of progression of CKD was considered high.

Results. By using regression analysis, significant factors for the prognostic calculator were identified: the duration of diabetes and insulin therapy, concomitant diagnosis of obesity,

pulse in the ankle artery, severe stage of polyneuropathy, risk group IV of hypertension, treatment with sulfonyleureas, the number of antihypertensive drugs taken. When evaluating the information capacity and predictive ability of the calculator, the area under the AUC ROC curve was 0.89 (0.80; 0.99) $p < 0.001$, which characterizes the quality of the diagnostic technique as high.

Conclusion. The presented calculator gives the doctor the opportunity to identify a group of patients with the risk of rapid progression of CKD directly on an outpatient basis.

Keywords: old age, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, disease prognosis calculator, outpatient treatment of type 2 diabetes mellitus.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pervyshin NA, Bulgakova SV, Galkin RA, Lebedeva EA, Vasilkova VN, Chertischeva AA. The use of a clinical calculator to determine the rate of development of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):182-189. <https://doi.org/10.35693/SIM629014>

Information about authors

Nikolai A. Pervyshin – PhD, assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, endocrinologist of the highest category.

<http://orcid.org/0000-0002-9609-2725> E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova – PhD, MD, Associate professor, Head of Department of endocrinology and geriatrics. <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Rudolf A. Galkin – PhD, MD, Professor, Professor of the Department of General Surgery and Surgical Diseases. <https://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Elena A. Lebedeva – PhD, MD, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of polyclinic therapy and Transfusiology.

<http://orcid.org/0000-0001-6494-3778>

E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Volha N. Vasilkova – PhD, MD, Associate professor, Associate professor of the Department of Internal Medicine №1 with endocrinology and hematology courses.

<https://orcid.org/0000-0002-6956-9014> E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Angelina A. Chertischeva – endocrinologist.

<https://orcid.org/0000-0002-1626-4110>

E-mail: a.a.chertischeva@yandex.ru

Corresponding Author

Nikolai A. Pervyshin

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

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

Received: 12.03.2023

Received: 19.06.2024

Published: 29.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост числа лиц пожилого и старческого возраста, глобальное постарение населения являются одной из острых медико-социальных проблем современности. Согласно данным 2018 года, в Российской Федерации до 25,4% населения имеют возраст старше 60 лет¹. По демографическому прогнозу Росстата через 20 лет численность лиц старше 60 лет в России составит уже 37,3 млн человек (26,9% населения)². Увеличением продолжительности жизни обусловлен рост различных факторов риска, усугубляющих коморбидный характер патологии, характерный для данной когорты пациентов [1]. Не меньшую социальную значимость для человеческого общества несет рост распространенности сахарного диабета (СД) и его осложнений. По данным ФРСД, общая численность пациентов с СД в РФ на 1 января 2023 года превысила 4,96 млн человек (3,3% населения РФ), из них доля пациентов с СД 2 типа составляет 92,3% (4,58 млн человек) [2]; а доля пожилых пациентов в когорте СД 2 типа достигает 81,9% [3]. Согласно результатам национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, распространенность СД в когорте лиц пожилого возраста составляет 6,72%, при этом доля пациентов с недиагностированными нарушениями углеводного обмена

достигает 6,05% [4]. Эти данные позволяют представить реальный масштаб проблемы: более 12% популяции пожилых с большой долей вероятности имеют те или иные проявления нарушения толерантности к углеводам или манифестного заболевания.

Согласно современным представлениям, основной задачей врача при лечении СД является активное выявление и адекватное лечение хронических сосудистых осложнений, в том числе диабетической нефропатии [5] и взаимосвязанных коморбидных состояний: дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [6]. При этом поражение почечной ткани при СД оценивается в рамках надпочечной концепции хронической болезни почек (ХБП), которая определяется как персистирующее в течение трех месяцев или более поражение нефронов вследствие действия различных этиологических факторов. Анатомо-гистологической основой патологического процесса является замещение нормальных почечных клеток фиброзом, что приводит к нефросклерозу и в итоге к снижению выделительной функции [7]. Согласно современным представлениям, диабетическое поражение почек развивается в тесной взаимосвязи с сердечно-сосудистыми проявлениями и должно рассматриваться в рамках кардиоренального континуума [8–10].

¹ Федеральная служба государственной статистики. «Старшее поколение. Демографические показатели». URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877>

² Обновленный демографический прогноз Росстата до 2046 г. Росстат, 2023 г. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709>

Существенной особенностью ХБП в пожилом возрасте выступает гетерогенность патологических факторов, оказывающих влияние на темп прогрессирования процесса, а также коморбидная патология, характерная для клинического портрета большинства гериатрических пациентов [11].

Существенной особенностью настоящего исследования является его регистровый характер. В качестве клиничко-информационной базы использован локальный регистр пациентов с СД 2 типа амбулаторных медицинских организаций г. Самары, собранный с применением инструментов цифровизации¹. По данным международного реестра научных исследований <https://clinicaltrials.gov/>, в 2023 году по всему миру зарегистрировано более 450 тыс. клинических исследований (более 64 тыс. ведут активный набор участников на настоящий момент), основанных на данных различных регистров [12]. Обсервационные регистровые исследования имеют значимые преимущества над классическими рандомизированными, поскольку позволяют провести одномоментный широкий охват всего множества различных факторов риска в условиях реальной клинической практики, а также дать объективную оценку их влияния на течение и динамику патологического процесса [13–15].

В большинстве случаев эталонный рандомизированный дизайн предусматривает получение ответов на 1-2 конкретных вопроса, оценку эффективности того или иного метода диагностики или лечения. Для пожилого пациента с сопутствующим СД полиморбидный характер поражения является практически обязательным условием, основному заболеванию сопутствуют АГ, дислипидемия и АССЗ, тесно ассоциированные с возрастом. Выявление патогенетических взаимосвязей и взаимного влияния множества факторов риска, доступных врачу в условиях реального амбулаторного приема, на динамику развития ХБП стало одной из основных задач представленной работы.

■ ЦЕЛЬ

Разработать прикладной прогностический калькулятор темпа прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста, позволяющий в условиях рутинного амбулаторного приема выделить группу высокого темпа снижения СКФ.

Для достижения поставленной цели были выделены следующие задачи.

1. Методом регрессионного анализа с применением оригинального диагностического параметра ИС_СКФ%² определить клинические факторы риска быстрого прогрессирования ХБП в когорте больных СД 2 типа пожилого возраста [16].

2. Провести комплексную оценку значимости влияния отдельных параметров клинического статуса на темп прогрессирования ХБП в когорте больных СД 2 типа пожилого возраста, присвоить значения баллов выделенным клиническим предикторам.

3. Построить ROC-кривую, оценить площадь AUC, составить матрицу классификации для оценки диагностической значимости предложенного калькулятора.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Наблюдательное срезовое регистровое исследование (cross-sectional survey) показателей клинического статуса в когорте больных СД 2 типа пожилого возраста.

Для сбора первичной медицинской информации использована программа для ЭВМ «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога АРМЭ 2.0» [17], которая обеспечивает обработку и сохранение первичных медицинских данных пациента на цифровом носителе непосредственно в процессе амбулаторного приема. Для участия в исследовании отобраны 118 амбулаторных консультаций больных СД 2 типа пожилого возраста, которые экспортированы в файл Excel.

Для анализа использованы 69 показателей клинического статуса, входящие в матрицу формализованного протокола АРМЭ 2.0 [18]. Среди них можно выделить количественные показатели, такие как антропометрические, клиничко-лабораторные (кроме прочих, учитывались параметры самоконтроля АД в домашних условиях, данные дневника самоконтроля гликемии и ее вариабельности), анамнестические (учитывались сроки наступления событий), медикаментозные (доза инсулина в Ед.; доза таблетированных гипогликемических препаратов в % от максимальной терапевтической; класс и количество применяемых гипотензивных лекарственных средств). К качественным относятся такие показатели, как имеющиеся у пациента хронические осложнения СД и сопутствующие заболевания, их стадия, определенное по стандартной шкале значение риска АГ и другие.

При применении АРМЭ протокол амбулаторного приема пациента формируется в виде структурированного электронного медицинского документа. Процесс экспорта в Excel автоматизирован с применением инструмента Power Query, текстовые значения из предустановленных списков преобразованы и валидизированы по номинальной и порядковой шкалам. Данные анамнеза сохранены как количественные значения давности наступления событий в годах, сопутствующие диагнозы – как качественные (наличие/отсутствие) или номинальные (стадия процесса) показатели. Аналогичным образом обработаны количественные и качественные показатели медикаментозного лечения: инсулин с указанием дозы и длительности применения, пероральные сахароснижающие препараты отдельных групп (сульфонилмочевины, бигуаниды, иДПП-4, иНГЛТ-2 с указанием % от максимальной дозы), прием гипотензивных препаратов из групп иАПФ, блокаторов РАС, бета-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков.

Характеристика группы участников. Объект исследования – когорта больных СД 2 типа пожилого

¹ Первышин Н.А., Зеленко Л.С., Галкин Р.А., Сливаков 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=PrFVM&id=644BF10A-C871-4BB6-8E1A-84CC2F818D58>

² Первышин Н.А. Способ определения темпа прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с применением диагностического индекса снижения скорости клубочковой фильтрации. Патент на изобретение №2810369. Заявка: 2023113094 от 21.05.2023; дата регистрации: 27.12.2023 Бюл. № 26. <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2810369>

Участники, n	118	
Пол (м/ж), n (%)	31 (26%) / 87 (74%)	
Из них на инсулинотерапии, n (%)	102 (86%)	
Средний возраст, лет	67,98±5,96	67,0 [62,0; 71,25]
«Стаж» СД, лет	12,37±8,08	11,0 [6,75; 15,0]
ИМТ, кг/м ²	31,34±5,23	31,2 [27,55; 33,60]
HbA1c, %	8,61±2,62	8,0 [7,00; 9,10]
delta HbA1c = X-ЦУ, %	1,78±2,66	1,1 [0,30; 2,60]
Креатинин, мкмоль/л	89,95±25,05	92,80 [80,00; 106,90]
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	72,28±22,26	75,0 [53,0; 92,63]

Примечания. Данные представлены в виде абсолютных и средних значений, стандартного отклонения.

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования ХБП при СД 2 типа

Table 1. Clinical characteristics of participants in the CKD study in type 2 diabetes

возраста. В выборку вошли 118 пациентов европеоидной расы в возрасте старше 60 лет, находящихся под диспансерным наблюдением с диагнозом СД 2 типа в муниципальных медицинских организациях г. Самары. У всех участников получено добровольное согласие, все пациенты зарегистрированы в ФРСД, исследование одобрено этической комиссией СамГМУ (протокол №199 от 3 апреля 2019 г.).

Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте более 60 лет, в формализованном протоколе консультации которых заполнены поля показателей креатинина, HbA1c, гликемии (определенной лабораторно и по результатам самоконтроля), а также не менее 75% общеклинических параметров, используемых при анализе результатов, СКФ в диапазоне 15–120 мл/мин/1,73м².

Критерии исключения: наличие острых осложнений СД и обострение коморбидных заболеваний на момент консультации, наличие сопутствующей хронической патологии, оказывающей влияние на функцию почек (анемия, подагра), терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73м²). Клиническая характеристика участников представлена в **таблице 1**.

Клинические методы. При объективном клиническом обследовании участников исследования применяли стандартный протокол диспансерного наблюдения больного СД 2 типа, осуществляли сбор жалоб, определяли антропометрические параметры, измеряли основных показатели гемодинамики, проводили аускультацию органов кровообращения и дыхания, пальпацию живота, определение характеристик пульса артерий нижних конечностей. Лабораторное обследование включало в себя определение гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина, липидного профиля.

Забор крови предусматривал экспозицию не менее 8 часов после последнего приема пищи, проводился утром натощак. Уровень гликированного гемоглобина определялся методом ионно-обменной хроматографии автоматическим биохимическим анализатором по унифицированной методике. Значение СКФ вычислялось модулем системы поддержки врачебных решений АРМЭ в автоматическом режиме по формуле СКД-ЕРІ.

Статистический анализ данных. Для выгрузки первичного материала из базы данных АРМЭ СД в файл Microsoft Excel разработан оригинальный сценарий запроса. В процессе экспорта значения текстовых полей

медикаментозной терапии валидизированы по номинальным шкалам в соответствии с классом препарата.

Программное обеспечение, использованное для статистического анализа: SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

При проверке нормальности распределения количественных признаков применяли графоаналитический метод, предусматривающий визуальный анализ гистограмм распределения, а также определение критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Использовались как параметрические, так и непараметрические методы анализа. Описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением (M±SD) либо – в случае больших отклонений от нормальности – медианой и квартилями [Me (Q1; Q3)]. Номинальные признаки предварительно кодировали числами и присваивали им соответствующие метки, значения представлены числом наблюдений и процентом от размера группы. Для сравнения количественных признаков в группах применяли критерии Манна – Уитни, Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ и анализ Краскела – Уоллиса. Частоты номинальных признаков сравнивались между собой посредством вычисления критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона и двустороннего критерия Фишера. Теснота взаимосвязей показателей клинического статуса определялась с использованием ранговых корреляций Спирмена для количественных признаков и корреляции Кендалла (tau) для пар признаков в порядковой и количественной шкале. Метод одномерной логистической регрессии использовали для количественной оценки вклада отдельных показателей клинического статуса в риск быстрого прогрессирования ХБП. Рассчитано отношение шансов (ОШ, odds ratio), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), значимость различий (p).

Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Концепция ИС_СКФ. Для количественной оценки темпа прогрессирования ХБП при СД на кафедре эндокринологии и гериатрии СамГМУ была предложена и разработана концепция индекса снижения скорости клубочковой фильтрации, которая основана на определенных допущениях и имеет определенные ограничения в применении. Во-первых, принято допущение о том, что развитие ХБП при СД носит необратимый поступательный характер, у конкретного пациента темп прогрессирования патологии имеет линейную характеристику и определяется снижением СКФ с каждым годом течения СД. Во-вторых, принято допущение о том, что длительность заболевания СД соответствует разнице между датой консультации и датой постановки пациента на диспансерный учет с верифицированным диагнозом СД. При этом в большинстве реальных клинических ситуаций диагноз СД устанавливается намного позже, чем в организме пациента стартуют патогенетические процессы, связанные с хронической гипергликемией [4]. В-третьих, принято допущение о том, что исходный уровень СКФ до манифестации СД у конкретного пациента был выше или равен 90 мл/мин/1,73м².

При соблюдении перечисленных условий ИС_СКФ может быть рассчитан по формуле:

Предиктор	Градации	ОШ, (95% ДИ)	P	b
Сопутствующее ожирение	нет / есть	0,309 (0,104-0,915)	0,034*	-0,12
Длительность течения СД на момент консультации	референс: 10 лет и более	1,00	1,000	0,00
	от 0 до 4,9 года / референс	110,00 (11,59-1043,94)	<0,001**	0,47
	от 5 до 9,9 года / референс	6,60 (1,21-36,10)	0,029*	0,12
Длительности получаемой инсулинотерапии	референс: 5 лет и более	1,00	1,000	0,00
	от 0 до 4,9 года / референс	9,43 (1,99-44,59)	0,005**	0,22
Пульс а. <i>tibialis posterior</i>	нет / есть	0,22 (0,06-0,84)	0,027*	-0,15
Выраженная стадия полинейропатии	нет / есть	12,75 (1,03-157,14)	0,047*	-0,26
Сульфонил-мочевина	нет / есть	4,82 (1,58-14,66)	0,006**	0,16
Группа риска АГ IV	есть / нет	0,09 (0,02-0,45)	0,003**	-0,24
Количество гипотензивных препаратов	1 препарат / 2 и более	0,19 (0,05-0,74)	0,016*	-0,16

Примечания. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; b – коэффициент регрессии; p – значимость различий; * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

Таблица 2. Вклад отдельных показателей клинического статуса в темп снижения СКФ при выделении подгрупп номинальных признаков

Table 2. The contribution of individual indicators of the clinical status to the rate of GFR decrease in the allocation of subgroups of nominal signs

$$\text{Индекс скорости снижения СКФ (ИС_СКФ)} = \frac{(90 - X)}{\text{стаж СД}},$$

где X – уровень СКФ на момент консультации, 90 мл/мин/1,73м² – пороговый уровень нормального значения СКФ.

Несмотря на то что ИС_СКФ – величина «одномоментная», то есть при расчете используется значение СКФ в определенной точке на шкале длительности заболевания СД, данный параметр является инструментом, позволяющим дать объективную количественную характеристику темпа прогрессирования ХБП. Изучение его ассоциаций с параметрами клинического статуса пациентов позволяет выявить факторы, влияющие именно на динамику патологического процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальных этапах исследования были изучены ассоциации между показателями клинического статуса и ИС_СКФ путем применения корреляционного анализа [19]. Принимая во внимание выявленные взаимосвязи, выполнен анализ значимости различий в параллельных группах различного ИС_СКФ с разделением по пороговому значению 3,83 мл/мин/1,73м² за год (верхний квартиль распределения параметра). При делении выборки на группы «Медленный темп снижения СКФ» (ИС_СКФ ≤ 3,83 мл/мин/1,73м² за год) и «Быстрый темп снижения СКФ» (ИС_СКФ > 3,83 мл/мин/1,73м² за год) выявлены отдельные аргументы, демонстрирующие значимые (p < 0,01) различия: индекс массы тела (ИМТ) пациента, показатель гликемии, определенной лабораторно, длительность заболевания СД в годах, количество получаемой инсулинотерапии в единицах, а также таблетированных

Фактор	Градации	Баллы
Сопутствующее ожирение	Нет	4
	Есть	2
Длительность течения СД на момент консультации	от 0 до 4,9 года	14
	от 5 до 9,9 года	8
	10 лет и более	4
Длительности получаемой инсулинотерапии	от 0 до 4,9 года	8
	5 лет и более	4
Пульс а. <i>tibialis posterior</i>	Нет	4
	Есть	1
Выраженная стадия полинейропатии	Нет	4
	Есть	9
Сульфонилмочевина	Нет	4
	Есть	7
Группа риска АГ IV	Нет	4
	Есть	0
Количество гипотензивных препаратов	1 препарат	4
	2 и более препаратов	1

Таблица 3. Значения баллов «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа»

Table 3. Score values of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes"

препаратов сульфонилмочевины в % от максимальной терапевтической дозы. Длительность периода, в течение которого пациент получает инсулин, показала средний уровень значимости (p < 0,05).

На следующем этапе с целью определения меры влияния выделенных клинических признаков на темп снижения СКФ выполнен логистический регрессионный анализ. Выполнена оценка отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95%ДИ), а также их значимости в группах быстрого и медленного темпа снижения СКФ, что позволило выделить диагностически значимые предикторы прогрессирования ХБП в когорте больных СД 2 типа пожилого возраста. К ним были отнесены следующие показатели: минимальный уровень гликемии при самоконтроле, длительность заболевания СД, принадлежность участника к IV группе риска АГ и лечение препаратами сульфонилмочевины (при этом учитывался исключительно фармакологический класс лекарственного средства без спецификации по группам), ИМТ, наличие диагноза ожирение, уровень креатинина и гликемии на приеме, стаж инсулинотерапии, характеристика пульса на лодыжечной артерии, прием антагонистов кальция и комплексное лечение АГ (прием 2 и более гипотензивных препаратов).

Логичным продолжением регрессионного анализа стала разработка прикладного прогностического калькулятора темпа прогрессирования ХБП у больных СД 2 типа пожилого возраста. Для наглядности и удобства использования в клинической практике количественные переменные разделены на подгруппы номинальных признаков, одна из которых принята за референс (**таблица 2**).

Отбор предикторов для калькулятора проводился на основании комплексной оценки клинической и статистической значимости, выполненной на предыдущих этапах, принимая во внимание эффект конфаундинга (например, для переменных ИМТ ≥ 25 и диагноз ожирение). Численное значение баллов для каждого из предикторов

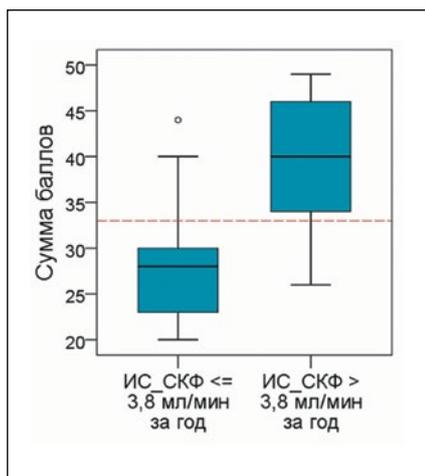


Рисунок 1. Гистограмма распределения исходов ИС_СКФ с пороговым значением.
Figure 1. Histogram of the distribution of outcomes from the GFR_RI with a threshold value.

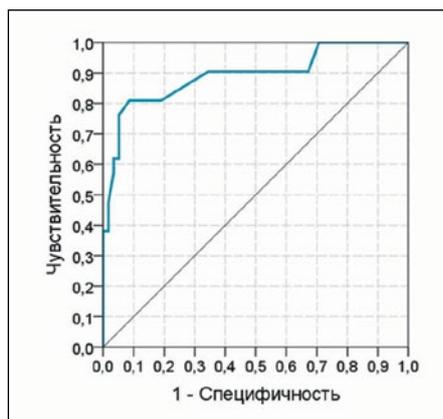


Рисунок 2. Характеристическая (ROC) кривая «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа».
Figure 2. The characteristic (ROC) curve of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes".



Рисунок 3. QR-код «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа».
Figure 3. QR code of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes".

присваивалось с учетом значения коэффициента регрессии (таблица 3).

При определении суммы баллов у конкретного больного СД 2 типа полученное значение соответствует персональному риску прогрессирования ХБП с ИС_СКФ > 3,83 мл/мин/1,73м² за год. Характеристики шкалы: предельные значения от 20 (минимальный балл) до 54 (максимальный балл); при условии бинарной функции прогноза («быстрое» / «медленное» прогрессирование ХБП) существенное значение имеет отрезная точка (cut off) 33 балла, при превышении значения которой риск быстрого прогрессирования ХБП считается высоким.

Для оценки диагностической значимости калькулятора выполнен анализ гистограммы распределения исходов в зависимости от суммы баллов (рисунок 1).

Анализ представленной диаграммы наглядно демонстрирует четкое разделение групп быстрого и медленного прогрессирования ХБП на уровне выбранной отрезной точки.

При оценке площади под ROC-кривой AUC получено значение 0,89 (0,80; 0,99) p < 0,001, что свидетельствует о высокой диагностической значимости предложенного калькулятора. Соотношение приемлемых параметров чувствительности сопряжено с сохранением достаточно высокой специфичности, что формирует характерную ступенчатую форму кривой (рисунок 2).

Параметры матрицы классификации калькулятора при значении суммы баллов, равном 33, представлены в таблице 4.

		ИС СКФ прогнозируемая		% верных значений
		ИС СКФ ≤ 3,83 мл/мин/1,73м ² за год	ИС СКФ > 3,83 мл/мин/1,73м ² за год	
ИС СКФ наблюдаемая	ИС СКФ ≤ 3,83 мл/мин/1,73м ² за год	53	5	Sp=91%
	ИС СКФ > 3,83 мл/мин/1,73м ² за год	4	17	Se=81%
Общая доля, %		ПЦОР=93%	ПЦПР=77%	89%

Таблица 4. Матрица классификации «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа»
Table 4. Classification matrix of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes"

Доля правильно классифицированных пациентов с риском высокого темпа прогрессирования ХБП среди пожилых пациентов с истинным значением ИС_СКФ > 3,83 мл/мин/1,73м² за год составила 17 из 21 (Se = 81%); доля пациентов с истинно высокой ИС_СКФ среди всех спрогнозированных моделью составила 17 из 22 (прогностическая ценность положительного результата ПЦПР = 77%). Доля правильно классифицированных отрицательных результатов (ИС_СКФ ≤ 3,83 мл/мин/1,73м²) составила 53 из 58 (Sp = 91%); доля пациентов с истинно низкой ИС_СКФ среди всех спрогнозированных моделью составила 53 из 57 (прогностическая ценность отрицательного результата ПЦОР = 93%). Точность математической модели клинического калькулятора составила 89%.

Калькулятор написан на языке программирования JavaScript, языке разметки HTML, языке таблиц стилей CSS; объем программного кода составляет 13,7 кБ. Специфических требований к оборудованию и софту нет, программа может работать на любом PC-совместимом компьютере или мобильном устройстве с любым установленным интернет-браузером (Google Chrome, Yandex и др.), запущенным в любой поддерживаемой операционной системе. Программа для ЭВМ доступна для врачей любой специальности по ссылке https://кафэндгер.рф/Клинические_калькуляторы/Геронтология/Риск_быстро_прогрессирования_ХБП/QR-код.png или по QR-коду (рисунок 3).

Достоверность калькулятора определена путем проверки на клинических примерах из рутинной амбулаторной практики. Случайным образом выбран пациент генеральной выборки ХХХ1949 в возрасте 73 лет с сопутствующим диагнозом «ожирение» (ИМТ 34 кг/м²) (2 балла), с длительностью заболевания СД 7 лет (8 баллов), не получающий инсулин (8 баллов), с сохраненной пульсацией на лодыжечной артерии (1 балл), без выраженных проявлений диабетической полинейропатии (4 балла), получающий

на клинических примерах из рутинной амбулаторной практики. Случайным образом выбран пациент генеральной выборки ХХХ1949 в возрасте 73 лет с сопутствующим диагнозом «ожирение» (ИМТ 34 кг/м²) (2 балла), с длительностью заболевания СД 7 лет (8 баллов), не получающий инсулин (8 баллов), с сохраненной пульсацией на лодыжечной артерии (1 балл), без выраженных проявлений диабетической полинейропатии (4 балла), получающий

лечение препаратами сульфонилмочевины (7 баллов), без высокого риска АГ (4 балла), получающий комплексную гипотензивную терапию препаратами 2 различных классов (1 балл). Сумма баллов для данного пациента составила 35 баллов, что позволяет сделать заключение о неблагоприятном прогнозе высокого темпа прогрессирования ХБП с ИС_СКФ более 3,83 мл/мин/1,73м² за год.

Прикладное применение калькулятора в условиях повседневной клинической практики возможно в двух вариантах. При первом варианте, когда прием ведется традиционным способом и заполняется протокол консультации на бумажном носителе, врач, затратив незначительное время, имеет возможность ввести значения восьми независимых исходных показателей в любой персональный компьютер или мобильный телефон с установленной программой и уточнить риск высокого темпа прогрессирования ХБП у пациента. При втором варианте, когда в клинической работе используются средства цифровизации (например, программа АРМЭ 2.0, разработанная на кафедре эндокринологии и гериатрии СамГМУ), первичные медицинские данные пациента сохраняются и систематизируются на электронном носителе непосредственно во время приема. Поскольку все независимые переменные, используемые в калькуляторе, входят в стандарт диспансерного

наблюдения пациента с СД, дополнительных затрат рабочего времени для введения специфических параметров от врача не требуется. В таком случае калькулятор определяет риск быстрого прогрессирования ХБП в автоматическом режиме и выводит подсказки для определения регламента диспансерного наблюдения и формирования траектории медикаментозного лечения.

■ ВЫВОДЫ

1. Выполненное регистровое исследование позволило оценить комплексное влияние множества коморбидных факторов на прогрессирование ХБП в пожилом возрасте у пациентов с СД 2 типа, а также получить более детальное и точное представление о закономерностях развития диабетической болезни почек, связанных с возрастом.

2. Применение прогностического калькулятора быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа в условиях рутинного амбулаторного приема дает врачу возможность оперативного выявления пациентов с риском высокого темпа снижения СКФ, что имеет важное значение для оптимизации мероприятий диспансерного наблюдения и своевременного назначения медикаментозных препаратов с доказанными нефропротективными свойствами. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Протокол №199 от 3 апреля 2019 г.	Ethical expertise. Protocol No. 199 dated April 3, 2019.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
<p>Участие авторов.</p> <p>Первышин Н.А. – идея, дизайн исследования, сбор материала, статистический анализ. Булгакова С.В., Василькова О.Н., Лебедева Е.А. – общая концепция, обсуждение и клиническое обоснование результатов. Галкин Р.А. – обсуждение и клиническое обоснование результатов, формулировка выводов. Чертищева А.А. – обработка первичного клинического материала, написание текста.</p> <p>Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.</p>	<p>Contribution of individual authors.</p> <p>Pervyshin N.A. – idea, research design, material collection, statistical analysis. Bulgakova S.V., Lebedeva E.A., Vasilkova V.N. – general concept, discussion and clinical justification of the results. Galkin R.A. – discussion and clinical justification of the results, formulation of conclusions. Chertischeva A.A. – processing of primary clinical material, writing the text.</p> <p>All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.</p>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anisimov VN, Serpov VYu, Finagentov AV, Khavinson VKh. A new stage of development of gerontology and geriatrics in Russia: problems of creation of a geriatric care system. Part 2. The structure of the system, scientific approach. *Advances in gerontology*. 2017;30(4):486-97. (In Russ.). [Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 2. Структура системы, научный подход. *Успехи геронтологии*. 2017;30(4):486-97]. URL: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-04.pdf
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в

Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-123]. <https://doi.org/10.14341/DM13035>

3. 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):204-211. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в РФ: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-211]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>

4. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.). [Дедов И.И.,

- Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112]. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
5. Demidova TYu, Zenina SG. New accents in type 2 diabetes melitus 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>
6. IDF Working Group. Managing older people with Type 2 Diabetes. Global Guideline. Brussels: International Diabetes Federation, 2013. URL:<https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-48.pdf>
7. Clinical guidelines "Chronic kidney disease (CKD)". Association of nephrologists, 2021. (In Russ.). [Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)». Ассоциация нефрологов, 2021 г.]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2
8. Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):485-506. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_21
9. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. (In Russ.). [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>
10. Calvo-Hueros J, Martín-Hidalgo-Barquero M, Morales-Gabardino J, Buitrago F. Chronic kidney disease prevalence and cardiovascular risk in a cohort of patients with type 2 diabetes followed for 10 years in Badajoz (Spain). An observational study. *Primary Care Diabetes*. 2021;15(2):391-396. <http://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.11.015>
11. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Functional status of an elderly patient with diabetes. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):31-35. (In Russ.). [Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):31-35.]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200156>
12. Carstensen B, Borch-Johnsen K. Register-based studies of diabetes. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2011;39(7):175-179. <https://doi.org/10.1177/1403494811404279>
13. Martsevich SYu, Drozdova LYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML. Using Registers to Study Effectiveness and Safety of Drugs. *The Clinician*. 2012;6(3-4):4-9. (In Russ.). [Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Использование регистров для изучения эффективности и безопасности лекарственных средств. *Клиницист*. 2012;6(3-4):4-9]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-3-4-4-9>
14. Schastlivtsev IV, Navasardyan AR, Lobastov KV. Registers, Their Place in Scientific Hierarchy and Clinical Significance on the Example of the RIETE Register. *Journal of Venous Disorders*. 2022;16(3):227-237. (In Russ.). [Счастливец И.В., Навасардян А.Р., Лобастов К.В. Регистры, их место в иерархии исследований и значение для клинициста на примере регистра RIETE. *Флебология*. 2022;16(3):227-237]. <https://doi.org/10.17116/flebo202216031227>
15. Varnum C, Pedersen AB, Gundtoft PH, Overgaard S. The what, when and how of orthopaedic registers: an introduction into register-based research. *EFORT Open Rev*. 2019;4(6):337-343. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180097>
16. 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>
17. Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA. Outpatient care formalization and informatization for patients with diabetes mellitus. *Russian Journal of 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>
18. Pervyshin NA, Galkin RA. A formalized protocol for a diabetic outpatient visit to the endocrinologist. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(6):87-92. (In Russ.). [Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. *Профилактическая медицина*. 2018;21(6):87-92]. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106187>
19. Pervyshin NA, Bulgakova SV, Komarova MV, et al. Assessment of the progression dynamics of chronic kidney. *Advances in gerontology*. 2023;36(3):368-374. (In Russ.). [Первышин Н.А., Булгакова С.В., Комарова М.В., и др. Анализ темпа прогрессирования хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Успехи геронтологии*. 2023;36(3):368-374]. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.3.011>